



RESUMEN

El presente estudio busca valorar las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos: ácido valproico, fenitoína y carbamazepina mediante el método de quimioluminiscencia.

En el cual participaron 30 pacientes del “CENTRO DE EPILEPSIA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO” de la ciudad de Cuenca, en los cuales se determinó además función hepática y sanguínea.

Siendo la epilepsia una enfermedad de elevada incidencia, la cual requiere la utilización de fármacos que presentan una complicada farmacocinética, y considerando que el uso de antiepilépticos es importante, sobre todo en pacientes que deben mantener esquemas de dosificación tanto en mono, bi y triterapia según el caso, nuestro estudio determinó las concentraciones plasmáticas de los medicamentos antiepilépticos, el tipo de terapia de mayor incidencia y la respuesta de los pacientes a los esquemas terapéuticos,

Como resultado se pudo obtener, una idea clara del estado actual de los pacientes en base a la valoración de índices hemáticos y función hepática. A su vez, se pudo concluir que la monoterapia es la terapia de mayor incidencia en el grupo de estudio, dentro de la cual el 55.55% corresponde a valores plasmáticos normales, el 11.11% a valores altos y 33.33% a valores bajos.

Palabras clave: Epilepsia, monitoreo, medicamentos antiepilépticos, carbamazepina, fenitoína, ácido valproico.



INDICE

AGRADECIMIENTO

DEDICATORIA

INDICE

RESUMEN

CAPITULO 1

1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1 EPILEPSIA

1.1.1 DEFINICIÓN

1.1.2 CAUSAS DE LA APARICIÓN DE LA EPILEPSIA

1.1.3 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS
(ILAE-1981)

1.1.4 RESEÑA DE ALGUNAS DE LAS CRISIS MÁS COMUNES

1.1.4.1 CRISIS PRIMARIAMENTE GENERALIZADAS

1.1.4.2 CRISIS PARCIALES (FOCALES)

1.1.4.3 CRISIS PARCIALES SIMPLES

1.1.5 MECANISMO GENERAL DE ACCIÓN DE LOS
MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS

1.1.6 CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

1.2. PRINCIPALES MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS

1.2.1. CARBAMAZEPINA

1.2.1.1. ESTRUCTURA QUÍMICA

1.2.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN

1.2.1.3. FARMACOCINÉTICA

1.2.1.4. NOMBRES COMERCIALES



- 1.2.1.5. INDICACIONES
- 1.2.1.6. DOSIS
- 1.2.1.7. CARACTERÍSTICAS DESFAVORABLES DE CARBAMAZEPINA
- 1.2.2. FENITOÍNA
 - 1.2.2.1. ESTRUCTURA QUÍMICA
 - 1.2.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN
 - 1.2.2.3. FARMACOCINÉTICA
 - 1.2.2.4. NOMBRES COMERCIALES
 - 1.2.2.5. DOSIS
 - 1.2.2.6. CARACTERÍSTICAS DESFAVORABLES DE FENITOÍNA
- 1.2.3. ÁCIDO VALPROICO
 - 1.2.3.1. ESTRUCTURA QUÍMICA
 - 1.2.3.2. MECANISMO DE ACCIÓN
 - 1.2.3.3. FARMACOCINÉTICA
 - 1.2.3.4. NOMBRES COMERCIALES
 - 1.2.3.5. DOSIS
 - 1.2.3.6. CARACTERÍSTICAS DESFAVORABLES DE ÁCIDO VALPROICO



1.3. SELECCIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

1.3.1. MONITOREO DE ANTIEPILÉPTICOS

1.3.2. PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

1.3.3. CONTROLES PERIÓDICOS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO

1.3.4. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

1.3.5. EXÁMENES DE SANGRE PARA FÁRMACO VIGILANCIA

1.3.6. EFECTOS ADVEROS Y DE IDIOSINCRASIA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

1.4. CONSIDERACIONES GENERALES E INTERVALOS TERAPÉUTICOS DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS

1.4.1. INTERVALOS TERAPÉUTICOS DE CARBAMAZEPINA

1.4.2. INTERVALOS TERAPÉUTICOS DE FENITOÍNA

1.4.3. INTERVALOS TERAPÉUTICOS DE ÁCIDO VALPROICO

1.5. DETERMINACIÓN DE DROGAS EN FLUIDOS BIOLÓGICOS

1.5.1. TIPOS DE MUESTRAS EMPLEADAS

1.5.1.1. SUERO

1.5.1.2. PLASMA

1.5.1.3. SALIVA



CAPITULO 2

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. MATERIALES

2.2. REACTIVOS

2.3. EQUIPOS

2.4. FASE PREANALÍTICA

2.5. MUESTREO

2.6. FASE ANALÍTICA

2.7. TÉCNICAS

2.7.1. SISTEMA AUTOMÁTICO DE INMUNOANÁLISIS CUANTITATIVO

PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS IN VITRO (IMMULITE 1000

2.7.1.1. PRINCIPIO DEL TEST

2.7.1.2. IMMULITE CARBAMAZEPINA

2.7.1.3. IMMULITE FENITOÍNA

2.7.1.4. IMMULITE ÁCIDO VALPROICO

2.7.1.5. MANEJO DEL IMMULITE

CAPITULO 3

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



- 3.1. MORBILIDAD DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS
- 3.2. DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A LA TERAPIA ADMINISTRADA
- 3.3. SITUACIÓN DE LA FUNCIÓN HEMATO-HEPÁTICA DE LOS PACIENTES
- 3.4. SITUACIÓN DE LA FUNCIÓN HEMATOLÓGICA DE LOS PACIENTES
- 3.5. SITUACIÓN MEDICAMENTOSA DE LOS PACIENTES
- 4. CONCLUSIONES
- 5. RECOMENDACIONES
- 6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS



INDICE DE TABLAS

TABLA 1. SELECCIÓN DE ANTIEPILÉPTICOS POR TIPO DE EPILEPSIA EN FUNCIÓN DE SU EFICACIA Y TOXICIDAD

TABLA 2. ANTIEPILÉPTICOS DE ELECCIÓN EN LAS DISTINTAS FORMAS DE EPILEPSIA

TABLA 3. TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

TABLA 4. FARMACOLOGÍA, PRESENTACIÓN, EFECTOS COLATERALES E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIEPILÉPTICOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

TABLA 5. DOSIS, VIDA MEDIA, NIVEL PLASMÁTICO Y DIAS NECESARIOS PARA LA ESTABILIZACIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS
TABLA 6. DROGAS ANTIEPILÉPTICAS Y ENZIMAS HEPÁTICAS

TABLA 7. TIPOS DE TERAPIA CON ANTIEPILÉPTICOS CARBAMAZEPINA, FENITOÍNA Y ÁCIDO VALPROICO

TABLA 8. DATOS CORRESPONDIENTES A LA HISTORIA CLÍNICA DE LOS PACIENTES PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.

TABLA 9. VALORES PLASMÁTICOS DE BILIRRUBINAS (BT, BD, BI)

TABLA 10. VALORES PLASMÁTICOS DE TRANSAMINASAS

TABLA 11. VALORES PLASMÁTICOS DE FOSFATASA ALCALINA

TABLA 12. VALORACIÓN HEMATOLÓGICA DE GLOBULOS ROJOS Y GLOBULOS BLANCOS (GR, GB)

TABLA 13. RESULTADOS OBTENIDOS DE LA VALORACIÓN HEMATOLÓGICA DE HEMOGLOBINA (Hb), HEMATOCRITO (Hto) Y VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (VSG)

TABLA 14. VALORACIÓN DE LA FÓRMULA LEUCOCITARIA



TABLA 15. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ALTAS EN TERAPIA
CON ÁCIDO

VALPROICO

TABLA 16. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS BAJAS EN TERAPIA
CON ÁCIDO

VALPROICO

TABLA 17. VALORES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO VALPROICO CON
TERAPIA COMBINADA

TABLA 18. VALORES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO VALPROICO CON
TERAPIA ÚNICA

TABLA 19. PRUEBA t CON DOS MUESTRAS SUPONIENDO
VARIANZAS IGUALES

TABLA 20. CONCENTRACIONES
PLASMÁTICAS BAJAS EN TERAPIA CON FENITOÍNA

TABLA 21. VALORES PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA CON TERAPIA
ÚNICA

TABLA 22. VALORES PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA CON TERAPIA
COMBINADA

TABLA 23. PRUEBA t CON DOS MUESTRAS
SUPONIENDO VARIANZAS IGUALES

TABLA 24. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS BAJAS EN
TERAPIA CON CARBAMAZEPINA

TABLA 25. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ALTAS EN
TERAPIA CON CARBAMAZEPINA

TABLA 26. VALORES PLASMÁTICOS DE CARBAMAZEPINA CON
TERAPIA ÚNICA

TABLA 27. VALORES PLASMÁTICOS DE CARBAMAZEPINA CON
TERAPIA COMBINADA

TABLA 28. PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO
VARIANZAS IGUALES



INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE
SÍNCOPE Y CRISIS DE EPILEPSIA

ANEXO 2. EPILEPSIA, DISCAPACIDAD MENTAL Y DETERIORO
COGNITIVO

ANEXO 3. AUTORIZACIÓN LEGAL DEL PACIENTE

ANEXO 4. ENCUESTA

ANEXO 5. PROCESO DE DESCONTAMINACIÓN DEL EQUIPO

ANEXO 6. REALIZACIÓN DE LA PRUEBA DE AGUA

ANEXO 7. LAVADO DE LA PIPETA

ANEXO 8. CALIBRACIÓN DEL EQUIPO



UNIVERSIDAD DE CUENCA



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Anabel Verónica Bustos León, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Anabel Bustos León
Anabel Verónica Bustos León
010462783-1

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Anabel Verónica Bustos León, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímica Farmacéutica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Anabel Bustos León
Anabel Verónica Bustos León
010462783-1

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



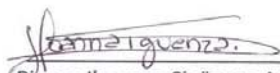
UNIVERSIDAD DE CUENCA



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Bianca Jhoanna Sigüenza Arizábala, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.


Bianca Jhoanna Sigüenza Arizábala.
010318209-3

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

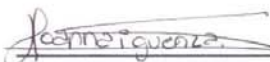
Cuenca - Ecuador



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Bianca Jhoanna Sigüenza Arizábala, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímica Farmacéutica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.


Bianca Jhoanna Sigüenza Arizábala
010318209-3

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador




UNIVERSIDAD DE CUENCA



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Adriana Elizabeth Sari Durán, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.


Adriana Elizabeth Sari Durán.
010455801-0.

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



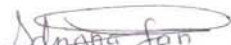
UNIVERSIDAD DE CUENCA



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, Adriana Elizabeth Sari Durán, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímica Farmacéutica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.


Adriana Elizabeth Sari Durán
010455801-0

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



UNIVERSIDAD DE CUENCA

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y
FARMACIA**

**“Cuantificación plasmática de los niveles de
Carbamazepina, Fenitoína y Ácido Valproico
en pacientes epilépticos del Centro de
Epilepsia del Hospital Vicente Corral Moscoso”**

AUTORAS:

Anabel V. Bustos L.

Bianca J. Sigüenza A.

Adriana E. Sari D.

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Fausto Zaruma

2012



AGRADECIMIENTO

En primer lugar nuestros agradecimientos a Dios, amigo fiel, por la guía protección y sabiduría que nos ha brindado.

De manera muy especial, a nuestro amigo y director Dr. Fausto Zaruma, por su cariño, paciencia y apoyo en la realización de esta tesis, gracias por motivarnos y enseñarnos a buscar la excelencia en todo lo que nos propongamos culminar.

A la Doctora Mónica Pacurucu, médico del Centro de Epilepsia del Hospital Vicente Corral Moscoso, por la colaboración desinteresada y entusiasta que nos brindo a lo largo de este trabajo, porque sin ella no hubiera sido posible culminar este proyecto.

A nuestros queridos maestros de la Universidad de Cuenca por estos maravillosos años de entrega, ejemplo y sabiduría entregados en las aulas de clase.

A toda nuestra familia, y amigos que han llenado nuestra vida de palabras de aliento y hermosos momentos, viviendo junto a nosotras el maravilloso sueño que hoy se ha hecho realidad. Los amamos.

La posibilidad de realizar un sueño es lo que hace que la vida sea interesante.

Paulo Coelho



DEDICATORIA

A Dios guía de mi camino y luz de mis pensamientos.

A mis padres amados, mi motivación, mi inspiración, mi más grande tesoro, porque con su amor he infinitos sacrificios, me han enseñado que con humildad, responsabilidad y perseverancia, todas las metas se culminan y los más grandes sueños se hacen realidad.

A mis hermanos, amigos incondicionales en los que tuve siempre cariño respeto y comprensión, a lo largo de este hermoso sueño.

Al ángel que cuidó mis pasos, llenando mi vida de alegría, con su sonrisa, con su tierna mirada con su ejemplo de bondad y que ahora desde el cielo no ha dejado de hacerlo a mi abuelito Julio.

Con todo el amor que guarda mi corazón, a mi familia, el más grande regalo de Dios.

ANABEL



DEDICATORIA

En primer lugar a DIOS por ayudarme, guiarme a terminar con éxito este proyecto.

A mis padres que me dieron la vida y que han estado siempre a mi lado apoyándome, guiándome y enseñándome que la perseverancia, la humildad y el respeto son valores que me ayudaran a cumplir mis metas.

A mi hermano Christian muchas gracias hermano, gracias por ese apoyo, el cariño y por enseñarme que con esfuerzo y dedicación todo podemos lograr en la vida.

A mí hermana Maribel, mí cuñado Pedro y mis sobrinos que siempre estuvo ahí para sacarme una sonrisa en el transcurso de la realización de mi tesis en el transcurso de la realización de mi tesis.

A mi esposo y amigo Paul por estar conmigo en aquellos momentos en que el estudio ocuparon mi tiempo y esfuerzo. Gracias por todo tu apoyo incondicional. Le amo.

En especial a la luz que alumbró mis días, a esa mujercita tan especial para mi vida que siempre me saca una sonrisa en los momentos mas difíciles de mi vida mi hija Danna Valentina. Te amo mi princesa aunque todavía no sabes leer sé que algún día esto te impulsara a luchar por alcanzar tus sueños.

A Anabel no solo por ser mi compañera de tesis sino mi mejor amiga, gracias por aguantarme mi carácter, por estar siempre a mi lado en todo momento por ser una mujer magnífica y ejemplar.

A mis amigas Yadira y Claudia por ser esas personas tan especiales en mi vida y que en todo estos diez años de amistad me han demostrado ser una AMIGAS excepcionales y por ser ese ejemplo de luchar y perseverancia.

Jhoanna



DEDICATORIA

A mis queridos padres Gloria y Darío por darme la vida y estar conmigo en todo momento dándome su amor, cariño y apoyo incondicional, gracias por enseñarme que debo luchar por lo que quiero y que las dificultades siempre estarán pero no por ello debo dejar de buscar mis sueños.

A mis queridas hermanas Ruth y Sofía que me dieron ánimos y me apoyaron para continuar cada día y por estar a mi lado en esas largas noches de estudio.

ADRIANA



CAPÍTULO 1

1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1 EPILEPSIA

1.1.1 DEFINICIÓN

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas. La crisis epiléptica es una descarga paroxística, hipersincrónica, excesiva e incontrolada de un gran número de neuronas. La descarga se inicia en las epilepsias parciales en un foco o grupo de neuronas de características anómalas y en las generalizadas de forma dispersa. Según la organización mundial de la salud se define como *“crisis cerebral a la consecuencia de una descarga neuronal excesiva”*.

El sustrato biológico de la epilepsia puede ser localizado o generalizado, describiéndose alteraciones electrofisiológicas (cambios paroxísticos de despolarización), morfológicas (anatómicas, histológicas o ultraestructurales), neuroquímicas (neurotransmisores y receptores), iónicas (alteraciones de la concentración de sodio/potasio o de la concentración de amonio), metabólicas o endocrinológicas.

La epilepsia no es una enfermedad para toda la vida. Se calcula que la duración media de la enfermedad es de 10-12 años ya que existen epilepsias que se inactivan con el paso del tiempo, ya sea por su evolución natural o bien por responder de forma satisfactoria a la medicación.

Las epilepsias son un conjunto de entidades nosológicas heterogéneas secundarias en su mayor parte a alteraciones cerebrovasculares (11%), traumatismos



craneoencefálicos (4%), alteraciones del desarrollo (5%), tumores (4%) y otras causas incluyendo las genéticas (5%).¹

El trastorno convulsivo de la epilepsia es una afección del sistema nervioso que dispara erróneamente señales eléctricas en el cerebro. Este trastorno produce problemas temporales de comunicación entre las células nerviosas, lo cual provoca síntomas que pueden ser leves (pestañeo o mirada fija en el vacío) o graves (pérdida de conciencia o sacudidas violentas).

En esta enfermedad se afecta la capacidad cerebral para transmitir los impulsos eléctricos y para regular la actividad nerviosa. Durante una convulsión, el paciente puede sufrir cambios en el estado de conciencia, alteraciones en la vista, olfato y gusto y convulsiones musculares localizadas o de varios grupos musculares del cuerpo.

Convulsiones: Es cualquier episodio que incluye un período generalizado de actividad tónico – clónica que se acompaña a una pérdida de la consciencia.²

Estado epiléptico: o status epilepticus (SE) se lo define como crisis recurrentes sin recuperación completa de la conciencia entre las mismas, o como una crisis que dura más de 30 minutos con o sin recuperación de la conciencia. El status epiléptico se clasifica en dos tipos principales: status epilepticus generalizado convulsivo (SEGC) y status no convulsivo (SENC), el status no convulsivo se subdivide en estado epiléptico de crisis parciales complejas, estados epiléptico de crisis parciales simples y estado epiléptico de ausencia. Estas clases de estatus no solo difieren en

¹ FLÓREZ Jesús, ARMIJO Juan Antonio, MEDIAVILLA África/ FARMACOLOGÍA HUMANA/"Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos", BARCELONA –ESPAÑA/ EDITORIAL MASSON 1997/ pp. 490 – 511.

² RAURELL Javier/ CONVULSIONES Y ESTADO EPILÉPTICO/Recuperado el 12 de octubre de 2011/ <http://www.hvmolins.com/Documentos/Neuro/Convulsionesyestadoepileptico.pdf>



su expresión clínica y electroencefalografía, sino también en el riesgo que acarrear en cuanto a mortalidad y complicaciones neurológicas.³

1.1.2 CAUSAS DE LA APARICIÓN DE LAS CONVULSIONES

Las convulsiones pueden aparecer a cualquier edad y por diferentes causas como fiebre alta, disminución del aporte de oxígeno, traumatismos craneoencefálicos, exposición a ciertos tóxicos y fármacos, periodo de abstinencia después de un abuso importante de alcohol y drogas, infecciones severas, niveles extremadamente bajos de glucosa en sangre, trastornos metabólicos y tumores cerebrales. También se dan casos en recién nacidos que sufren un trauma craneoencefálico intrauterino o durante el parto.

En muchos casos no se puede identificar ni la causa, ni la frecuencia y la gravedad varía entre cada paciente y a lo largo del tiempo en un mismo paciente. Así, se puede tener una única crisis convulsiva en toda la vida, tenerlas de forma ocasional o de forma recurrente.

En algunos pacientes se observan crisis convulsivas que no finalizan si no se interviene medicamente. En la mayoría de casos, no quedan secuelas residuales después de la crisis, aunque las contracciones musculares durante la crisis aguda pueden dar lugar a lesiones musculares, y la pérdida de la conciencia puede provocar caídas al suelo. En algunos casos, la repetición de crisis a lo largo del tiempo puede conducir a un daño cerebral progresivo.

Las convulsiones pueden ser provocadas por varias enfermedades, incluidas las infecciones como la meningitis o la encefalitis; una malformación congénita (presente desde el nacimiento) de un vaso sanguíneo o del cerebro; trauma cerebral como consecuencia de un accidente o falta de oxígeno en el momento de nacer; un trastorno metabólico o genético; tumores cerebrales; o accidentes cerebrovasculares o por infección parasitaria como la neurocisticercosis, e incluso en muchos de los casos, no se termina de conocer la causa que las desencadenó.¹

³ KANNER, G. Manuel, CAMPOS Andrés M./ EPILEPSIAS/ Santiago de Chile/ MEDITERRÁNEO CItda 2004



1.1.3 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS (COMISIÓN PARA LA CLASIFICACIÓN Y TERMINOLOGÍA DE LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA (ILAE-1981))

La Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas (Comisión para la Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE-1981) divide las manifestaciones clínicas en crisis parciales (comienzan en un área hemisférica específica) y en crisis generalizadas (comienzan en los dos hemisferios simultáneamente).

Cuando una crisis parcial no produce alteración de la conciencia se denomina crisis parcial simple. Mientras que, si la conciencia está alterada se llaman crisis parciales complejas. Los síntomas o signos de las crisis parciales simples dependerán del área cortical involucrada en el foco epiléptico y se dividen en: motoras, sensitivas, autonómicas y psíquicas. Las crisis parciales simples sin síntomas motores son denominadas auras.

Las descargas neuronales anormales focales pueden propagarse después de un tiempo desde su inicio y dar lugar a que la crisis parcial evolucione a una crisis parcial compleja o a una crisis generalizada, pasándose a llamar crisis parcial secundariamente generalizada.⁴

Las crisis generalizadas pueden ser convulsivas y no convulsivas. Las convulsivas incluyen las tónicas, clónicas y tónico-clónicas. Las no convulsivas incluyen: las crisis de ausencia, las crisis mioclónicas, las crisis atónicas y las crisis tónicas.

⁴IZQUIERDO YUSTA A./ Crisis convulsivas. concepto, clasificación y etiología/Recuperado el 18 de enero de 2012/http://www.semes.org/revista/vol17_5/s68.pdf pp. S69 - S70

CONVULSIONES GENERALIZADAS

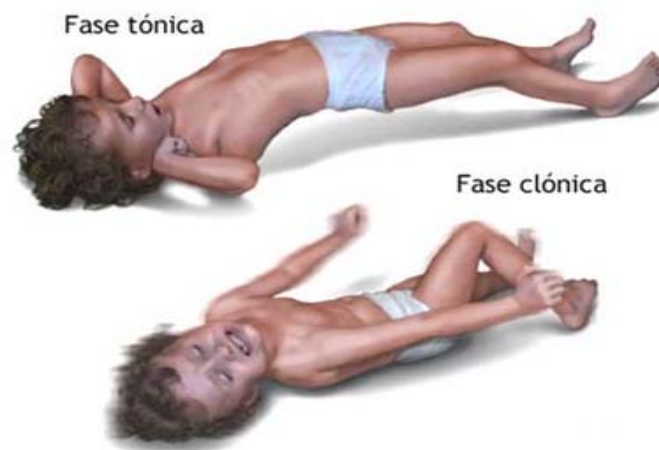


Fig. 1 Fases de la epilepsia: fase tónica y fase clónica obtenida de <http://epilepsiaparatodos.blogspot.com/2011/01/epilepsia-grand-mal-tonico-clonica.html> ⁵

⁵Obtenido de Iveth/Epilepsia/Recuperado el 15 de marzo de 2012/<http://epilepsiaparatodos.blogspot.com/2011/01/epilepsia-grand-mal-tonico-clonica.html>

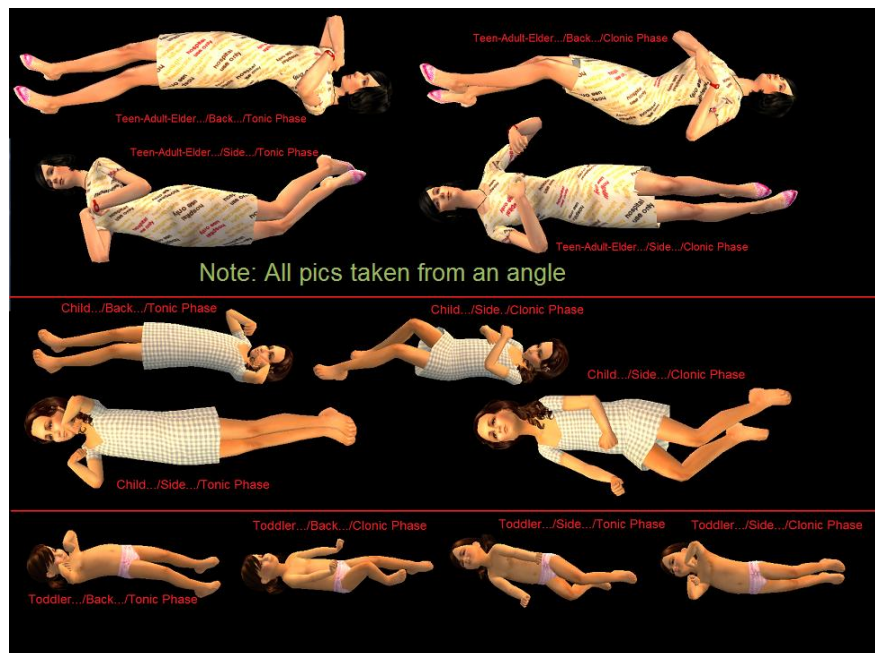


Fig. 2 Tipos de epilepsia obtenida de <http://epilepsiaparatodos.blogspot.com/2011/01/epilepsia-grand-mal-tonico-clonica.html> ⁵

SIMÉTRICAS BILATERALES

- Generalizadas tónico – clónicas (Grand mal)
- Generalizadas tónico – clónicas leves
- Ausencias generalizadas (Petit mal)
- Convulsiones tónicas
- Convulsiones clónicas
- Convulsiones mioclónicas
- Convulsiones atónicas

CONVULSIONES FOCALES O PARCIALES

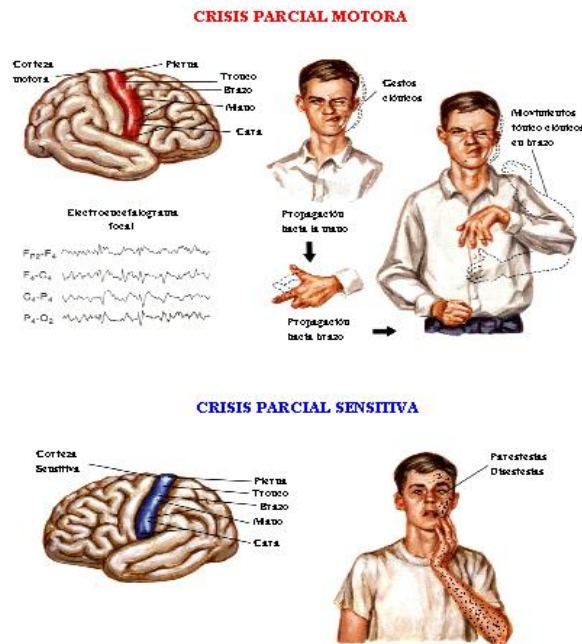


Fig. 3 Convulsiones focales o parciales obtenida de <http://www.biblioteca-medica.com.ar/2011/09/todo-sobre-la-epilepsia.html>⁶

Reconocen un focus local

- Convulsiones parciales simples (sin alteración de la conciencia)
- Convulsiones parciales complejas o convulsiones psicomotoras (con alteración de la conciencia)
- Convulsiones parciales con generalización secundaria.²

1.1.4. RESEÑA DE ALGUNAS DE LAS CRISIS MÁS COMUNES

1.1.4.1. CRISIS PRIMARIAMENTE GENERALIZADAS

a) Generalizadas tónico – clónicas (Grand mal)

⁶ FARFAN Luis Miguel/ Todo sobre Epilepsia/ Recuperado el 11 de febrero de 2012 de <http://www.biblioteca-medica.com.ar/2011/09/todo-sobre-la-epilepsia.html>

Son las más conocidas por la sociedad. Fueron denominadas durante mucho tiempo “Gran Mal”. Algunos pacientes sienten vagos síntomas horas antes de la aparición de la crisis, y en otros su aparición es repentina.

El paciente presenta una pérdida brusca del conocimiento y una caída repentina al suelo, además presentan rigidez en las extremidades (conocida como fase tónica) y convulsión con sacudidas rítmicas de brazos y piernas (fase clónica). En algunos casos se observa mordedura de la lengua, labios morados, salida de espuma por la boca y relajación de esfínteres.

Luego la persona entra en un sueño profundo el cual puede ser de minutos u horas, dependiendo si la convulsión fue prolongada o violenta. Al despertar el paciente se siente mareado, confuso, desorientado, no recordara nada de lo sucedido, y estará cansado y con mucho dolor de cabeza.



Fig. 4 Convulsión gran-mal (convulsión generalizada tónico-clónica) obtenida en <http://www.biblioteca-medica.com.ar/2011/09/todo-sobre-la-epilepsia.html>⁶

b) Ausencias típicas (o infantiles)

También denominadas *Petit mal*. Las ausencias son crisis de corta duración (habitualmente menos de 30 segundos.) de inicio y fin brusco. El niño queda con la mirada perdida, no responde a llamados y permanece inmóvil. Si estas crisis no son tratadas a tiempo, el niño puede tener hasta cientos de ellas en un mismo día.

Típicamente tienden a manifestarse en edades infantiles, entre los 4-6 años de edad.

c) Crisis tónicas

El paciente presenta bruscamente una contracción corporal generalizada, habitualmente más intensa en las extremidades superiores. Duran menos de 30 segundos, y si ocurre estando de pie, el paciente tiende a caer al suelo. Estas crisis son típicas del síndrome de Lennox-Gastaut y debido a las caídas pueden resultar invalidantes.



Figura 5: Crisis generalizada de ausencia obtenida en
<http://epilepsiaparatodos.blogspot.com/2011/01/epilepsia-grand-mal-tonico-clonica.html> ⁵

a) Crisis mioclónicas:

Las crisis mioclónicas son sacudidas musculares bilaterales y simétricas, súbitas y breves de 1 ó 2 segundos de duración, sin alteración de la conciencia. ⁴

d) Crisis atónicas

Se presentan especialmente en niños de 2 a 5 años de edad; éstos caen súbitamente al suelo ya que existe una pérdida del tono muscular, aunque existen pacientes en quienes este trastorno queda limitado a regiones del cuerpo, lo que



podría producir por ejemplo caídas de la cabeza hacia adelante o hacia atrás. Este tipo de crisis se asocia a una breve pérdida del conocimiento, de lo cual el paciente se recupera muy rápidamente.

e) Crisis Clónicas

Se presenta con movimientos lentos, bruscos y rítmicos, ubicados en cara, tronco y extremidades, acompañados de compromiso de conciencia.

1.1.4.2. CRISIS PARCIALES (FOCALES)

La crisis se origina en un área de la corteza de uno de los hemisferios cerebrales y su manifestación clínica dependerá de la función del área afectada.

1.1.4.3. CRISIS PARCIALES SIMPLES

La conciencia se mantiene durante el episodio. Se conserva la capacidad de responder a estímulos externos y de recordar lo ocurrido durante la crisis. Si una crisis parcial simple precede inmediatamente a una crisis parcial compleja o a una crisis generalizada y es reconocida por el paciente, constituye la llamada “aura”, que en ocasiones puede pasar desapercibida⁷

AURA Es el primer conjunto de signos que preceden o anuncian un ataque epiléptico. Puede durar desde segundos, horas o días. Son crisis focales que se acompañan de algún grado de compromiso de conciencia, expresado en una falta de comprensión y de memoria sobre los acontecimientos ocurridos durante el episodio.

1.1.5. MECANISMOS GENERALES DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS

⁷CENTRO DE DESARROLLO Y NEUROLOGÍA INFANTIL/Conclusiones/Recuperado el 15 de diciembre de 2011 de <http://www.micerebro.com/seizure1.shtml>



El mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos se basa en un variado modo de acción con efectos directos, indirectos y compensatorios que hacen difícil identificar cuáles son los responsables de su acción antiepiléptica. Los principales mecanismos de acción de estos fármacos son los siguientes.

1. Inhibición de los canales de sodio voltaje dependientes, muchos fármacos como: (carbamazepina, fenitoina, ácido valproico y lamotrigina) bloquean este canal de forma dependiente de la activación, prolongando el estado inactivo de este canal.

2. Potenciación de la actividad inhibitoria GABAérgica los moduladores de este receptor son: las benzodiacepinas como el diazepam y el lorazepam, y los barbitúricos como el fenobarbital.

3. Inhibición de la actividad excitatoria glutamatérgica.

4. Inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje, fármacos como: (etosuximida, ácido valproico, comparten este mecanismo), y fármacos como la lamotrigina y el felbamato bloquean los canales de sodio y calcio.

5. Inhibición de los canales de potasio

1.1.6. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

CLÁSICOS	NUEVOS
PRIMERA GENERACIÓN: Fenobarbital, fenitoina y etosuximida.	Gabapentina, lamotrigina, topiramato y tiagabina felbamato y vigabatrina (uso restringido)
SEGUNDA GENERACIÓN: Carbamazepina, ácido valproico y benzodiacepinas.	Otros fármacos antiepilépticos: ACTH y corticoides.

8

1.2. PRINCIPALES MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS

⁸NOGUÉS Betes, DURAN Mestres/ Farmacología para fisioterapeutas/Buenos Aires - Madrid/ MEDICA PANAMERICANA 2008.

1.2.1. CARBAMAZEPINA

1.2.1.1. ESTRUCTURA QUÍMICA

Es un derivado tricíclico del iminoestilbeno con un grupo carbamilo en posición 5, que le confiere su acción antiepiléptica.

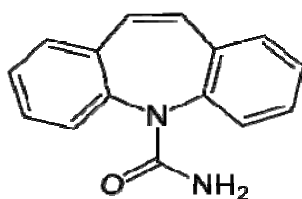


Figura 6: estructura química de la carbamazepina

1.2.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje.

1.2.1.3. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la carbamazepina depende principalmente de su poca solubilidad, y de la inducción enzimática que provoca, lo cual aumenta su propio metabolismo.

Desde su administración oral, la absorción de la carbamazepina es lenta y variable pero se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal; se distribuye rápidamente en los tejidos, principalmente en el líquido cefalorraquídeo y en el sistema nervioso central, también en órganos como el hígado, corazón y pulmones; su fijación a las proteínas plasmáticas es de 76% en adultos y 55 a 59 % en niños. Se metaboliza en el hígado produciendo inducción enzimática, es decir origina la disminución de la concentración de otras drogas metabolizadas por el citocromo



P450, ello hace que su vida media pueda disminuir o variar y que se requiera un aumento de la dosis entre las primeras 2 a 8 semanas de tratamiento.⁹

La vida media del fármaco al inicio del tratamiento es de aproximadamente 36 horas a causa de la inducción de enzimas metabolizadoras y luego se reduce a menos de 20 horas en pacientes que reciben un tratamiento continuo.

En los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con otros fármacos inductores de enzimas hepáticas (por ejemplo, fenitoína y fenobarbital), se han encontrado valores de vida media en promedio de 9 a 10 horas.

El 10,11-epóxido de carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo) es metabolizado en mayor grado hasta compuestos inactivos, los mismos que son excretados por vía urinaria conjugados con ácido glucurónico o son inactivados por conjugación e hidroxilación. Sólo el 3% del fármaco es eliminado por vía urinaria como compuesto original o epóxido.

1.2.1.4. NOMBRES COMERCIALES

Tegretol, Carbamazepina, Carbatrol, Epital, Atretol.

1.2.1.5. INDICACIONES

Epilepsia (crisis epilépticas parciales, crisis epilépticas primaria o secundariamente generalizadas con componente tónico-clónico, epilepsias temporales o psicomotoras).¹⁰

1.2.1.6. DOSIS

La dosis diaria de carbamazepina debe dividirse en 3-4 tomas. En adultos se debe empezar el tratamiento con 200 mg/día (3 mg/kg/día) y se sigue aumentando 200 mg cada 3 días hasta alcanzar una dosis de 10-15 mg/kg/día (800 a 1400 mg/día).¹¹

⁹ HÓMEZ, A., JIMÉNEZ M., LUNA J., SALAZAR J./ Trastornos hematológicos en pacientes tratados con carbamazepina, que acuden al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Venezuela/Recuperado el 12 de febrero de 2012 de http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/23824/1/homez_ana.pdf

¹⁰ MARIANI Luis I. Dr./ Carbamazepina/ Recuperado el 13 de diciembre de 2011 en <http://www.eutimia.com/psicofarmacos/anticiclicos/carbamazepina.htm>



Siempre que sea posible se recurrirá a la monoterapia. Sin embargo se la puede utilizar también asociada con otro fármaco anticonvulsivante. En el caso de la asociación, el ajuste de la dosis de carbamazepina deberá hacerse de forma gradual, manteniendo o disminuyendo los otros fármacos, salvo fenitoína, cuya dosis podrá incrementarse.¹²

1.2.1.7. CARACTERÍSTICAS DESFAVORABLES DE CARBAMAZEPINA

- La carbamazepina es también antagonista de los receptores A1 de adenosina e interacciona con receptores de benzodiazepinas periféricos.
- El rango terapéutico es más bajo, (4-8mg/l) cuando se la combina con otras drogas antiepilépticas, por lo que el monitoreo continuo de esta droga es muy importante.
- La carbamazepina se absorbe bien, tiene una distribución de volumen aparente similar a la del agua corporal, se metaboliza en el hígado a por lo menos un metabolito activo (epóxido) a una velocidad variable.
- La vida media plasmática tienen un amplio rango (8- 60h) y puede ser más corta y variable en recién nacidos y niños pequeños.
- Los cambios en el EEG no se correlacionan con la eficacia de la terapia antiepiléptica, pero el monitoreo plasmático de la droga es útil para guiar el ajuste de dosis y demostró incrementar la eficacia de los tratamientos.

¹¹ GONZALEZ AGUDELO Marco Antonio/Manual de Terapéutica 2006 - 2007/capítulo 18 Neurología/ 12° edición/ Corporación para investigaciones biológicas/pp. 448 - 453

¹² BUSTAMANTE E. Sandro /Biblioteca Virtual de la Universidad de Chile/Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes/pp. 8/ Recuperado el 15 de enero de 2012 de <http://www.biblioteca.org.ar/libros/8871.pdf>.



- Es común la leucopenia transitoria, pero la depresión de la médula ósea (incluyendo agranulocitosis fatal) es rara.¹³
- En algunos pacientes, especialmente durante los primeros meses de tratamiento, es necesario fragmentar la dosis diaria en 3 tomas, en especial cuando se presentan efectos adversos intermitentes ataxia, mareo, nistagmos, que pueden ocurrir cuando se toman 2 dosis.
- **Cinética no lineal, dosis-dependiente decreciente**, se reduce la eliminación del fármaco por lo que, con dosis elevadas, debe incrementarse la dosis diaria del fármaco si se desea elevar su nivel plasmático.¹⁴

1.2.2. FENITOÍNA

1.2.2.1. ESTRUCTURA QUÍMICA

La fenitoína es químicamente una diamida cíclica sustituida. Se comporta como un ácido débil. Es extremadamente insoluble en agua, lo que condiciona en gran parte su farmacocinética.

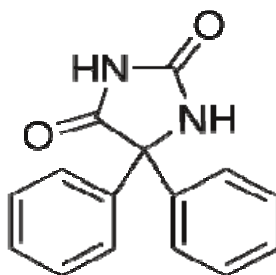


Figura 7: Estructura química de la fenitoína

¹³ MALGOR L, VALSECIA M./ Drogas Anticonvulsivantes o Antiepilépticas/pp. 42 – 43/Recuperado el 19 de enero de 2012 de http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/4_convulsiv.pdf

¹⁴ HERNÁNDEZ FERNANDEZ José Luis/Manejo de los fármacos Antiepilépticos/Recuperado el 17 de enero de 2012 de http://www.alcepilepsia.org/editorial/20060405_dr_herranz.pdf



1.2.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la propagación de la actividad eléctrica desde el foco epileptógeno al resto del cerebro. Los mecanismos celulares de fenitoína responsables de sus acciones anticonvulsivantes incluyen:

- Inhibición del flujo de calcio a través de las membranas neuronales.
- Modulación de los canales de calcio dependientes de voltaje de las neuronas.
- Modulación de los canales de sodio dependientes de voltaje de las neuronas.
- Aumento de la actividad ATPasa sodio-potasio neuronal y de las células gliales.

1.2.2.3. FARMACOCINÉTICA

Su absorción oral es completa (95%), pero lenta (tiempo máx. 3 a 12 horas), al administrar dosis altas la concentración puede alcanzarse hasta en 30 horas. Los alimentos aumentan su absorción y la nutrición enteral la reducen. Por vía intravenosa (IV) puede precipitar.

Se une un 90 % a la albumina y su concentración en LCR y saliva se corresponde con la concentración libre (10%), pero la concentración cerebral es similar a la plasmática debido a la acumulación, en la leche materna es del 25 al 50% de la plasmática.

1.2.2.4. NOMBRES COMERCIALES:

Epamin, Epanutin, Dilantin, Fenitoína Sódica

1.2.2.5. DOSIS

Adultos	5,5 mg/kg/día
----------------	----------------------



1.2.2.6. CARACTERÍSTICAS DESFAVORABLES DE FENITOÍNA

- La fenitoína es un anticonvulsivante efectivo para el manejo de crisis tónico clónicas (gran mal) o crisis parciales, y para el manejo de estado epiléptico generalizado de corta duración. El intervalo terapéutico óptimo combinado o solo es de 10 – 20 mg/l.
- Cuando la concentración está por encima de los 20mg/l el paciente puede mostrar depresión de SNC (fatiga, somnolencia), nistagmos y disastrias.
- Se elimina casi totalmente por hidroxilación en el microsoma hepático (>95 %), reacción que se satura con concentraciones por encima de 10mg/l dando lugar a una cinética dosis-dependiente (no lineal) de tipo Michaelis-Menten. Como consecuencia, cuando se utilizan dosis altas, se alcanzan concentraciones mayores de las esperadas, por saturación del metabolismo, que dificulta el ajuste de la dosis, se alarga la semivida de eliminación (desde 15 horas a dosis bajas hasta 120 horas a dosis altas), tarda más tiempo en alcanzarse el nivel estable y más tiempo en eliminarse en caso de intoxicación.¹⁵
- **Cinética no lineal dosis dependiente creciente**, de modo que cuando se satura la enzima metabolizadora hepática se produce una elevación desproporcionada del nivel plasmático, con riesgo de toxicidad, lo que hace necesaria el control periódico para el ajuste de las dosis del fármaco.
- El fármaco libre (3%) y los metabolitos (97%) son eliminados por la bilis en el intestino, desde donde vuelven a absorberse para ser finalmente excretados

¹⁵ PIEDRAS ROBLES Ana Luisa/ Niveles Plasmáticos de fenitoína y farmacocinética de MichaelisMenten en población pediátrica mexicana/ revista mexicana de ciencias farmaceuticas/ volumen38 N°2, pp. 42 – 47/Recuperado el 19 de enero de 2012 de <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/579/57938206.pdf>



por el riñón. Una pequeña porción se excreta por la saliva. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos, pero sus efectosteratógenos se han atribuido a la formación de arene-óxidos reactivos.

1.2.3. ÁCIDO VALPROICO

1.2.3.1. ESTRUCTURA QUÍMICA

(Ácido 2-propilvalérico o ácido n-dipropilacético), es una molécula alifática de cadena ramificada simple con ocho átomos de carbono, posee una escasa solubilidad acuosa y elevada solubilidad en solventes orgánicos. Como valproato de sodio, en el estómago se convierte en ácido valproico para luego ser casi totalmente absorbido en el aparato digestivo.

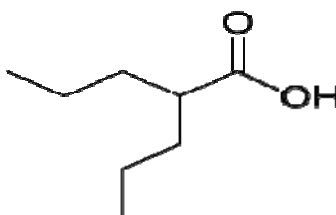


Figura 8: Estructura química del ácido valproico

1.2.3.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Es igual de eficaz que el fenobarbital, fenitoína y carbamazepina frente a convulsiones tónico clónico generalizadas y crisis parciales es tan eficaz como la etosuximida frente a ausencias y es el más eficaz de los antiepilépticos clásicos frente a mioclónicas. También es eficaz en la profilaxis de las convulsiones febriles. Este amplio espectro puede atribuirse a sus mecanismos de acción como:

- Inhibe los canales de sodio
- Aumenta los niveles cerebrales de GABA: facilita la acción del GABA aumentando su síntesis (por estímulo del ácido glutámico descarboxilasa) y



reduciendo su degradación (por inhibición del ácido succínico deshidrogenasa y de la GABA transaminasa) estos efectos GABAérgicos aumentan la concentración cerebral de GABA en áreas como la sustancia negra, inhibiendo la generalización de las crisis.

1.2.3.3. FARMACOCINÉTICA

Su absorción oral es rápida y completa en los preparados con cubierta entérica, el comienzo de la absorción se retrasa 2 horas cuando se administra en ayunas y de 4 a 8 horas cuando se administra con alimentos.

Los preparados de liberación sostenida reducen la fluctuación de los niveles, lo que es útil en los casos en que una fluctuación excesiva produce efectos secundarios tras la toma.

Se une en un 95% a la albúmina a concentraciones de 50mg/l, pero esta unión es saturable disminuyendo a un 85% cuando las concentraciones son de 100mg/l, lo que provoca una cinética dosis-dependiente de tipo decreciente.

Su concentración en cerebro, LCR y leche materna son más bajas que en el plasma (10-25%), mientras que en cordón umbilical son más altas (100-300%).

Se elimina con rapidez ($t_{1/2}$ = 6-18 horas), principalmente por oxidación y gluconidación hepática (>95%). Algunos de los metabolitos se han relacionado con sus efectos antiepilépticos (2-en-valproico) o hepatotóxicos y teratógenos (4-en-valproico).

1.2.3.4. NOMBRES COMERCIALES

Valcote, Depakine¹⁹

1.2.3.5. DOSIS

Usualmente 20-30 mg/kg/día.

Adultos con convulsiones persistentes pueden requerir 40 mg/kg/día.



1.2.3.6. CARACTERÍSTICAS DESFAVORABLES DEL ÁCIDO VALPROICO

- **Cinética no lineal, dosis dependiente decreciente**, unión a proteínas plasmáticas saturable por lo que, a partir de determinadas dosis, debe aumentarse la cantidad de fármaco para incrementar el nivel plasmático.¹⁵
- El (95%) del ácido valproico sufre metabolismo hepático; solo el 5% se excreta sin transformarse.
- La vida media del fármaco es de 9 a 16 horas, pero se reduce en los pacientes que toman otros antiepilépticos.
- El volumen de distribución se encuentra entre 0,1 y 0,4 L/kg.
- La concentración del valproato en plasma con efecto terapéutico, está entre 50 a 100 ug/ml.
- Se metaboliza en el hígado por conjugación, en menor medida por oxidación y por el sistema Citocromo P450 CYP2C9.
- Se excreta por orina, heces y leche materna. Su vida media es de aproximadamente 15 horas.¹⁶

1.3. SELECCIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS ANTIEPILEPTICOS

La elección del antiepiléptico se basa principalmente en el espectro y en la eficacia de cada uno de ellos, pero cuando la eficacia es similar, la elección del fármaco

¹⁶ OVIEDO SALAS PUIG L/ Farmacología de valproato sódico/Volumen 17/pp. S79 – S82/Recuperado el 25 de abril de 2012 de http://www.semes.org/revista/vol17_5/s79.pdf



debe ser valorado por la posibilidad de reacciones adversas e interacciones medicamentosas que puedan producir.

MONOTERAPIA O POLITERAPIA

El 60 % de los pacientes responden bien al tratamiento inicial con un solo fármaco a dosis terapéuticas y en 1 o 2 tomas al día, pudiendo así el paciente realizar una vida totalmente normal sin crisis y sin efectos secundarios. Los nuevos antiepilépticos (que suelen asociarse a otros) reducen la frecuencia de crisis a la mitad en el 25-50 % de los pacientes, pero sólo las suprimen en el 10%.

La eficacia de un antiepiléptico depende de características como:

- **El tipo de crisis:** por una parte encontramos antiepilépticos de amplio espectro, como las Benzodiacepinas, Felbamato, Lamotrigina y Valproato que son eficaces frente a la mayor parte de crisis, y por otra parte están los antiepilépticos de espectro reducido como la Carbamazepina y Fenitoína que son útiles frente a crisis parciales generalizadas tónico clónicas, pero que pueden empeorar las crisis mioclónicas o las ausencias.
- **El tipo de epilepsia,** las epilepsias generalizadas idiopáticas responden muy bien al tratamiento, consiguiéndose suprimir las crisis en el 70-90 % de los pacientes con dosis relativamente moderadas. En las epilepsias parciales secundarias se consigue suprimir las crisis en el 80 % de los pacientes.
- **Gravedad,** los casos leves suelen responder a niveles menores que los graves. La eficacia de la mayor parte de los antiepilépticos aumenta con la



dosis (excepto la de la vigabatrina), por lo que los pacientes que no han respondido a niveles bajos pueden hacerlo con niveles altos.¹⁷

Los principales factores que modulan la selección del fármaco antiepiléptico son:

1. Factores relacionados con el paciente

- **Edad:** en niños y en ancianos deben evitarse fenobarbital, primidona, fenitoína y benzodiacepinas, por los efectos adversos de dichos fármacos sobre la conducta y las funciones cognitivas.
- **Sexo:** en adolescentes y en mujeres evitar el valproato por riesgo de obesidad, alopecia y amenorrea; y en varones evitar el fenobarbital y la primidona por su repercusión negativa en la libido.
- **Peso corporal:** en personas obesas evitar el valproato y gabapentina, en personas muy delgadas evitar el topiramato.
- **Toma simultánea de otros fármacos:** si es posible, evitar aquellos que interaccionan con otros fármacos antiepilépticos, como ejemplo podemos citar: el valproato cuando se administra en combinación con la fenitoína, tiende a desplazarla de sus sitios de unión a la albúmina plasmática y con ello inhibe su metabolismo hepático.¹⁸

2. Factores relacionados con la enfermedad epiléptica

¹⁷ CABRERA ALBERT Marco J, MARTINEZ ACOSTA Lina, MEDINA GONZÁLEZ Isaac, REYES EXPÓSITO Arellys E./Aspectos básicos de la farmacología de los anticonvulsivantes/Publicado el 10 de julio de 2007/Recuperado el 28 de febrero de 2012 de <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/584/6/Aspectos-basicos-de-la-farmacologia-de-los-anticonvulsivantes>

¹⁸ MARIANI Luis I Dr. / Divalproato de sodio/Recuperado el 0 de diciembre de 2011 de <http://www.eutimia.com/psicofarmacos/anticiclicos/divalproato.htm>



- **Tipo de epilepsia**
- **Tipo de crisis epilépticas**

- **Crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas:** todos los fármacos antiepilépticos pueden ser eficaces, excepto etosuximida.

- **Crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas, mioclónicas y atónicas:** valproato, lamotrigina, topiramato y clonazepam.

- **Crisis generalizadas tipo ausencias:** valproato, etosuximida, lamotrigina, topiramato.

• **Frecuencia de crisis** cuando es muy elevada puede ser recomendable la selección de un fármaco que se pueda introducir rápidamente, en casos concretos incluso por vía parenteral.

3. Factores relacionados con el fármaco antiepiléptico

• **Con sus características farmacocinéticas** en lo posible que se aproximen a las del antiepiléptico ideal, es decir:

- Absorción rápida y completa por vía oral
- Unión a proteínas plasmáticas
- No interacciones con otros fármacos antiepilépticos.
- Cinética lineal, es decir, relación directa o proporcionalidad entre la dosis administrada y la concentración plasmática alcanzada
- Vida media de eliminación prolongada, que permite menor número diario de tomas de la medicación.
- Eliminación renal.
- Rango terapéutico establecido.



• Con sus características farmacodinamias

- Espectro terapéutico amplio, es decir, eficacia en diversos tipos de crisis.
- Buena tolerabilidad a corto y largo plazo.
- Ausencia de efectos adversos dosis-dependientes graves.¹⁴

TABLA1. SELECCIÓN DE ANTIEPILEPTICOS POR TIPO DE EPILEPSIA EN FUNCIÓN DE SU EFICACIA Y TOXICIDAD.

Tipo de epilepsia	Primera elección	Segunda elección	Tercera elección
Epilepsias generalizadas idiopáticas	Ácido valproico	Etosuximida	Ácido valproico + etosuximida Ácido valproico + lamotrigina
Epilepsias mioclónicas	Ácido valproico	Ácido valproico + clonazepam	Ácido valproico + etosuximida Ácido valproico + lamotrigina Ácido valproico + fenobarbital
Epilepsias clónico generalizadas	Ácido valproico	Fenobarbital Primidona	Ácido valproico + carbamazepina Ácido valproico + lamotrigina Ácido valproico + fenobarbital
Epilepsias secundarias Síndrome de West	Vigabatrina	Ácido valproico	ACTH O Benzodiacepinas Ácido valproico + lamotrigina (niños) Ácido valproico + felbamato
Síndrome de Lennox	Ácido valproico	Ácido valproico + carbamazepina Ácido valproico + lamotrigina	Ácido valproico + felbamato



		(adultos) Ácido valproico + clonazepam Ácido valproico + primidona	
--	--	--	--

Tipo de epilepsia	Primera elección	Segunda elección	Tercera elección
Epilepsias parciales idiopáticas y secundarias	Carbamazepina Ácido valproico	Ácido valproico o Carbamazepina o Lamotrigina en adultos o Fenitoína	Carbamazepina + ácido valproico Carbamazepina o ácido valproico + vigabatrina o gabapentina o lamotrigina o fenitoína o fenobarbital o felbamato
Situaciones especiales:			
Convulsiones febriles	Benzodiacepinas	Ácido Valproico	Fenobarbital
Epilepsias alcohólicas	Benzodiacepinas	Fenobarbital	Lidocaína o fenobarbital o ácido valproico o tiopental
Estado de mal epilépticas	Benzodiacepinas	Fenitoina o benzodiacepinas Fenitoína + benzodiacepinas	

1



TABLA 2. ANTIEPILEPTICOS DE ELECCIÓN EN LAS DISTINTAS FORMAS CLÍNICAS DE EPILEPSIA

FORMAS CLÍNICAS DE EPILEPSIA	ANTIEPILEPTICO DE ELECCIÓN
Crisis tónico clónicas generalizadas	Carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, o lamotrigina
Ausencias	Ácido valproico, clonazepam, etosuximida, o lamotrigina.
Crisis parciales (simples y complejas)	Carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, lamotrigina, o vigabatrina
Crisis mioclónicas	Clonazepam
	ácido valproico
	Lamotrigina
Crisis tónico clónicas generalizadas + ausencias	ácido valproico
	Clonazepam
	Carbamazepina + etosuximida

TABLA 3. TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

	ÁCIDO VALPROICO	CARBAMAZEPINA	FENITOÍNA
INDICACIÓN	crisis tónico - clónico generalizadas	crisis parcial simple o compleja con o sin generalización secundaria	
	epilepsia de ausencia		
	epilepsia mioclónica juvenil		crisis parcial simple o compleja con o sin generalización secundaria
	epilepsia idiopática generalizada	crisis tónico - clónica generalizada	
	síndrome de West		crisis tónico - clónica generalizada
	crisis parcial simple		
	crisis parcial compleja		
ADMINISTRACIÓN		cada 8 horas	cada 24 horas
	cada 8 horas		
	cada 12 horas (liberación lenta)	cada 12 horas (liberación lenta)	

¹⁹ VELASCO Martín A., MACIAS FERNÁNDEZ J. A., DOMINGUEZ Martín, MACIAS SAINT Gerons/FARMACOLOGÍA CLINICA Y TERAPÉUTICA/ Tratamiento de la epilepsia/ pp. 523 – 527/Madrid – España/ editorial McGraw – Hill Interamericana 2004.



TABLA 4. FARMACOLOGÍA, PRESENTACIÓN, EFECTOS COLATERALES E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIEPILÉPTICOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

FARMACOLOGÍA				
Ácido valproico	Carbamazepina	Fenitoína	Fenobarbital	Primidona
<p>Ácido de cadena corta no relacionado a otros fármacos antiepilépticos</p> <p>su metabolismo se produce en el hígado y no es inductor enzimático</p> <p>Vida media de 6 a 15 horas</p>	<p>Se metaboliza en el hígado y su principal metabolito es el 10 - 11 epóxido que tiene propiedades antiepilépticas y es responsable de sus efectos tóxicos.</p> <p>Genera autoinducción hepática y a veces requiere aumentar la dosis después de 1 mes de tto.</p> <p>Vida media de 8 a 20 horas y alcanza un estado de equilibrio después de 5 días de dosis estables</p>	<p>Su absorción oral es variable. Su metabolismo es en el hígado y se elimina principalmente por la orina</p> <p>Vida media 13 a 46 horas y demora 7 a 21 días en alcanzar estado de equilibrio</p>	<p>Buena absorción oral.</p> <p>Cinética lineal.</p> <p>Vida media es de 96 horas.</p> <p>Metabolismo es principalmente hepático y es un potente inductor enzimático</p>	<p>Metabolitos activos:</p> <p>Fenobarbital y Phenylethylmalonamida</p>



PRESENTACIÓN				
Ácido valproico	Carbamazepina	Fenitoína	Fenobarbital	Primidona
Gotas: 10mg/gota.	Suspensión 2%: 100mg/5ml.	Comprimido: 100mg.	Comprimido de 15 y 100mg	Comprimidos de 250 mg
Suspensión: 250mg/5ml.	Comprimido de liberación prolongada: 200 y 400 mg	Ampolla de 250mg/ml	Ampolla de 200 mg	
Comprimido con recubrimiento entérico: 125,200, 250, 300, 400 y 500 mg.				
Comprimido recubierto de liberación prolongada 500mg.				
Cápsulas con recubrimiento entérico: 200, 250, 300 y 500 mg.				
Ampolla de 250mg				



EFFECTOS COLATERALES				
Ácido valproico	Carbamazepina	Fenitoína	Fenobarbital	Primidona
Temblor	Exantema cutáneo	Hiperplasia gingival	Somnolencia	Somnolencia
Caída de pelo	Síndrome de Steven Johnson	Hirsutismo	Sedación	Sedación
Aumento de peso	Leucopenia	Exantema cutáneo	Inquietud	Inquietud
Trastornos gastrointestinales	Somnolencia	Síndrome de Steven Johnson	Irritabilidad	Irritabilidad
Hiperfagia	Diplopía	Acné	Disminución del rendimiento intelectual	Disminución del rendimiento intelectual
Alopecia	Hiponatremia	Teratogenicidad	Osteoporosis	Leucopenia
Somnolencia	Teratogenicidad	Encefalopatía	Teratogenicidad	Anemia
Aumento de los niveles de enzimas hepáticas		Déficit de Inmunoglobulina A	Leucopenia	Náuseas
Trombocitopenia		Osteoporosis	Anemia	
Reacción alérgica		Polineuritis		
Teratogenicidad				
Ovario poliquístico.				



INTERACCIONES				
Ácido valproico	Carbamazepina	Fenitoína	Fenobarbital	Primidona
<p>La carbamazepina disminuye los niveles de ácido valproico y este aumenta la toxicidad de la carbamazepina por disminución del metabolismo del epóxido.</p> <p>Si se asocia con fenitoína disminuye los niveles de ácido valproico.</p>	<p>Dentro de los fármacos que se sabe o se espera disminuyan los niveles séricos de carbamazepina tenemos a la fenitoína.</p> <p>El valproato incrementa los niveles de 10,11 – epóxido de carbamazepina, metabolito que causa efectos secundarios importantes.</p>	<p>Reduce los niveles séricos de la carbamazepina, valproato, lamotrigina por lo que es necesario dosis más altas de los antiepilépticos.</p> <p>La carbamazepina puede aumentar o reducir los niveles de fenitoína.</p> <p>El alcohol de forma aguda puede aumentar el nivel de fenitoína y de forma crónica lo reduce</p>	<p>Disminuye las concentraciones plasmáticas de anticonceptivos hormonales, teofilina, cimetidina, clorpromazina y ciclosporinas.</p>	<p>La fenitoína y carbamazepina aceleran su conversión a fenobarbital.</p> <p>La Isoniacida inhibe la conversión de primidona a Fenobarbital.</p>



TABLA 5.DOSIS, VIDA MEDIA, NIVEL PLASMÁTICO Y DÍAS REQUERIDOS PARA LA ESTABILIZACIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS.

ANTIEPILÉPTICO	DOSIS	VIDA MEDIA	NIVEL PLASMATICO	DIAS REQUERIDOS PARA ESTABILIZACIÓN
Ácido valproico	Adulto:800-2.400 mg/día	6 a 15 horas	50 a 100 µg/ml	2 a 4 días
Carbamazepina	Adulto:400-1.800 mg/día	8 a 20 horas	4 a 12 µg/ml	4 a 7 días
Fenitoína	Adulto:200-500 mg/día	13 a 46 horas	10 a 20 µg/ml	4 a 10 días
Fenobarbital	Adulto:100-200 mg/día	96 horas	15 a 40 µg/ml	10 a 35 días

TABLA 6. DROGAS ANTIEPILÉPTICAS Y ENZIMAS HEPÁTICAS

Antiepilépticos con inducción de enzimas hepáticas:	Antiepilépticos sin inducción de enzimas hepáticas
Carbamazepina, primidona, fenitoína, fenobarbital.	Ácido valproico, benzodiacepinas, lamotrigina, etosuximida.



1.4. MONITOREO DE ANTIEPILEPTICOS

La monitorización farmacológica es de forma genérica el conjunto de acciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, con proyección clínica, necesarias para alcanzar en los pacientes de forma individualizada, una respuesta farmacoterapéutica eficaz y segura.

La monitorización de fármacos tiene como finalidad individualizar el tratamiento farmacológico adaptándolo a la necesidad de cada paciente.

Cuando no es fácil medir ni la respuesta terapéutica ni el efecto farmacológico, se puede recurrir a la determinación de la concentración plasmática para monitorizar el tratamiento.

El efecto de un fármaco depende de la concentración del mismo en su lugar de acción. Como no es posible medir esta concentración se utiliza la determinación de la concentración de fármaco en sangre, que, en estado de equilibrio, es proporcional a la que existe en el lugar de acción.

El efecto farmacológico depende de la concentración que alcanza el fármaco en su lugar de acción y esta a su vez guarda mayor relación con las concentraciones plasmáticas que con la dosis del mismo, por la variabilidad en las características farmacocinéticas. La monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos se hace en casos en que hay una relación probada entre el efecto farmacológico y el rango terapéutico (intervalo de niveles en plasma).

La sobredosificación con antiepilépticos origina una amplia variedad de signos y síntomas, ocasionalmente se puede observar un incremento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con niveles séricos elevados de antiepilépticos y sin evidencia de síntomas de sobredosificación.



El análisis de antiepilépticos mide la cantidad de estos en una muestra de sangre. En muchos casos estos medicamentos, se los utiliza en combinación con otros para lograr una mayor eficacia, sobre todo cuando la monoterapia no ha sido beneficiosa.

Los niveles de antiepilépticos en la sangre deben permanecer dentro de un nivel específico determinado para cada uno de ellos de tal manera que actúen correctamente. La cantidad de medicamento debe ser la suficiente para evitar síntomas, pero no elevada como para provocar efectos secundarios no deseados, o toxicidad. Uno de los efectos secundarios más graves de estos medicamentos es el daño hepático. Como la velocidad a la cual el hígado procesa el medicamento es diferente en cada paciente, el análisis se debe realizar a intervalos regulares a lo largo del tratamiento.

Si la dosis actual de un antiepiléptico no estuviera causando su efecto deseado, los análisis de sangre regulares pueden ayudar a garantizar la estabilidad de la dosis. Si las crisis no se controlan, este análisis se puede utilizar para ajustar la medicación y administrar una dosis más eficaz. Este tipo de control es sumamente importante si se agregan otros medicamentos al tratamiento, ya que algunos medicamentos pueden modificar la manera en la que el organismo los procesa.

La determinación se realiza a partir de una muestra de sangre venosa. De forma periódica para monitorizar el tratamiento ya que es necesario detectar concentraciones bajas o concentraciones tóxicas de antiepilépticos.

En antiepilépticos como la fenitoína, puede ser complicado mantener la concentración dentro de un margen terapéutico. Este fármaco se metaboliza a nivel hepático siendo sus enzimas las encargadas de este proceso, su actividad varía en cada paciente y esta a su vez puede verse afectada por factores como la edad y posibles alteraciones en la función hepática.

Cuando el organismo ha alcanzado su capacidad máxima para procesar este medicamento, pequeños incrementos en la dosis pueden causar grandes aumentos en las concentraciones sanguíneas, lo que incrementa la gravedad de los efectos



secundario. La mayor parte del fármaco circula por la sangre unida a proteínas. Como la forma activa es la "libre" no unida a proteínas, un paciente con baja concentración de proteínas puede tener un exceso de actividad de fármacos como la fenitoína. Además, la fenitoína a menudo interacciona con otros fármacos aumentando o disminuyendo la efectividad, tanto de estos fármacos como de su propia molécula.

La dosis tendrá que ser ajustada poco a poco hasta alcanzar una concentración estable en sangre. La cantidad total de fármaco que debe administrarse para alcanzar esta concentración puede variar entre las personas y en un mismo paciente a lo largo del tratamiento. Se debe controlar al paciente, tanto durante el periodo de ajuste de la dosis como durante el mantenimiento, para poder detectar posibles efectos colaterales y adversos producidos por el fármaco. En algunos casos, la severidad de los efectos secundarios puede obligar a modificar el tratamiento.

La cuantificación de antiepilépticos en sangre se solicita a pacientes que empiezan un tratamiento con estos medicamentos y aquellos en los que se ha cambiado el esquema de tratamiento.

Una vez que la concentración de estos fármacos se estabiliza dentro del margen terapéutico, la medición se realizará de forma periódica (mensualmente). De igual manera en pacientes que no responden a un esquema terapéutico, (siguen teniendo crisis convulsivas) para saber si la dosis es insuficiente, no es efectiva y para conocer si el paciente está o no cumpliendo con el tratamiento (no toma la medicación de forma regular). Por otro lado, también se analiza en pacientes en los que se sospecha una posible toxicidad.²¹

1.4.1. PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

²¹ SOCIEDAD AMERICANA DE LA EPILEPSIA/Fenitoína/Recuperado el 14 de enero de 2012 de <http://www.labtestsonline.es/static/template/test.prn.aspx?idcontent=1166>



La dosis de fármaco se calcula, en principio, de acuerdo con la edad y el peso del paciente. El número diario de tomas depende de la vida media de eliminación del fármaco.

Adoptar un ritmo rígido en el horario de toma de la medicación no es necesario ni aconsejable porque induce ansiedad e influye negativamente en la calidad de vida del paciente, además de que no tiene ninguna justificación farmacocinética, pero para mejorar el cumplimiento terapéutico y la tolerabilidad digestiva, se recomienda la toma de los antiepilépticos en las principales comidas.

No se debe administrar la dosis total desde el primer día, porque se producirían efectos adversos intolerables o muy desagradables de tipo digestivo (nauseas, vómitos) neurológico (somnolencia, mareo, ataxia) o alérgico (exantemas).

Por ello se recomienda comenzar con una dosis diaria, de aproximadamente la quinta o la cuarta parte de la dosis total calculada. Esa dosis se mantiene de 3 a 7 días, según la tolerabilidad de cada persona, y se aumenta en la misma proporción cada 3 a 7 días, ya repartida en dos o en tres tomas diarias, hasta llegar a la dosis final prevista en el transcurso de 2 a 3 semanas.

El primer control se realiza habitualmente cuatro semanas después de alcanzarse la dosis total de fármaco, puesto que entonces se ha alcanzado el nivel plasmático estable con todos los antiepilépticos, pudiendo obtenerse simultáneamente información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco, habiendo desaparecido, si los hubo, los efectos adversos iniciales.

En este primer control se realiza la primera determinación del nivel plasmático del antiepiléptico, con extracción de sangre antes de tomar la dosis de la mañana, aproximadamente 12 horas después de la dosis de la noche. Este parámetro de extracción de la muestra sanguínea es especialmente importante en fármacos de vida media corta, como valproato y carbamazepina, pero es práctico adoptarlo para



todos los antiepilépticos, de modo que puedan interpretarse correctamente los resultados.

Con la información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco, y con el resultado del nivel plasmático alcanzado, se mantiene o se modifica la dosis, procurando que el nivel sérico esté dentro del rango terapéutico, para así minimizar el riesgo de recidivas por niveles séricos insuficientes, o de efectos adversos por niveles séricos excesivos.

1.4.2. CONTROLES PERIÓDICOS DE MEDICAMENTOS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO

Los controles se programan con la frecuencia adecuada para ajustar la dosis definitiva del fármaco, entendiéndose como tal, a la dosis que consigue el control total de las crisis sin producir efectos adversos intolerables por los pacientes. A partir de entonces, se realizan controles cada 3 o 6 meses, dependiendo de cada caso individual, valorando en cada uno de ellos:

- 1. Eficacia:** frecuencia e intensidad de las crisis.
- 2. Efectos secundarios:** cambios desfavorables relacionados con el fármaco.
- 3. Nivel plasmático del antiepiléptico** se determina en las siguientes circunstancias:
 - Cuando persisten las crisis, para decidir, el aumento de la dosis del fármaco o la supresión del mismo.
 - Cuando se desea verificar el cumplimiento terapéutico.
 - Cuando se refieren efectos adversos difíciles de ser tolerados por el paciente.
 - Cuando se asocian otros fármacos, antiepilépticos para prevenir pérdida de eficacia o inducción de toxicidad.
 - Cuando se modifica sustancialmente el peso corporal del paciente.



4. Hematología y bioquímica

Dentro de los parámetros a evaluar en los pacientes sometidos a tratamiento antiepiléptico debemos considerar:

- Valoración de hemograma, recuento plaquetario, enzimas hepáticas y bilirrubina. Sobre todo cuando se va a administrar ácido valproico, a dosis elevadas o cuando haya signos o síntomas que lo justifiquen, tales como: somnolencia, astenia, anorexia, vómitos, hematomas, ictericia.¹⁴
- Y debido a que es frecuente observar ligeras elevaciones de las transaminasas (TGO y TGP) las que parecen ser dosis-dependientes. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen también aumentos en la bilirrubina sérica. Estos resultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencialmente severa de fármacos como el ácido valproico.
- El ácido valproico inhibe la fase secundaria de la agregación plaquetaria, esta puede manifestarse con alteración en el tiempo de sangría. Se han reportado episodios de petequias, equimosis, hematomas y hemorragia, así como se han observado casos de linfocitosis. También se ha informado leucopenia, eosinofilia y anemia, incluyendo anemia macrocítica con o sin deficiencia de folatos, aplasia medular y porfiria.
- Con el uso de carbamacepina ha sido informada la aparición de anemia aplásica y agranulocitosis. Los datos de un estudio de control en la población que recibía el medicamento demuestran que el riesgo de desarrollar agranulocitosis es aproximadamente 11 veces mayor que en la población general. Sin embargo, la mayoría de los casos de leucopenia no progresaron a las condiciones más serias de anemia aplásica o agranulocitosis.¹⁶



1.4.3. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

El uso de drogas antiepilépticas debe ser individualizado, de acuerdo con:

- tipo de crisis,
- síndrome epiléptico
- uso de otros fármacos en el adulto (antihipertensivos, diuréticos o antipsicóticos)
- comorbilidades asociadas
- estilo de vida

Cuando tenemos una persona con diagnóstico reciente, la monoterapia con carbamazepina, fenitoína o valproato sódico, son considerados de primera línea para las crisis parciales y crisis tónico-clónicas generalizadas.

Si el tratamiento fracasa, debe intentarse otro fármaco, pero de igual manera usando la monoterapia.

Si no hay éxito terapéutico, se sugiere biterapia y/o combinaciones de antiepilépticos de segunda línea. Se consideran fármacos de segunda línea el fenobarbital y el clonazepam.

Los pacientes deben iniciar la terapia farmacológica con un solo antiepiléptico, se debe considerar los efectos secundarios y la eventualidad de fracaso de la terapia a pesar de un buen cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, lo que determinará usar un fármaco de segunda línea en forma gradual, sin dejar de observar el perfil de efectos secundarios y las respuestas clínicas al nuevo fármaco a utilizar.

Antes de comenzar una biterapia, se debe ensayar monoterapia con al menos 2 de los fármacos de primera línea. Cuando 2 de dichos fármacos han fallado en monoterapia, la expectativa de controlar las crisis con una tercera monoterapia es muy baja



Cuando no se ha logrado un control aceptable de las crisis con monoterapia se debe asociar el ácido valproico con carbamacepina o fenitoína, o bien, agregar carbamazepina o fenitoína al ácido valproico.

Los nuevos fármacos antiepilépticos (Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam y Oxcarbazepina) se recomiendan como terapia de asociación cuando el paciente no ha obtenido respuesta satisfactoria a los fármacos de primera y/o de segunda línea en monoterapia, o bien, cuando el paciente ha presentado un perfil de efectos secundarios intolerables a estos fármacos iniciales.

Si el paciente presenta crisis de ausencia o crisis mioclónica, el fármaco de primera elección es el ácido valproico, y como segunda línea se usa la lamotrigina o clonazepam.¹⁴

1.4.4. EXÁMENES DE SANGRE PARA FÁRMACO VIGILANCIA

Debe efectuarse sólo en determinadas condiciones:

1. Estudio al inicio del tratamiento de parámetros como: hemograma, recuento plaquetario, pruebas hepáticas y electrolitos plasmáticos.
2. Los efectos secundarios menores o discretas alteraciones en los exámenes de sangre no motivan suspensión de la terapia.

1.4.5. EFECTOS ADVERSOS Y DE IDIOSINCRASIA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Ocasionalmente algunas drogas en las primeras semanas de tratamiento pueden provocar efectos secundarios indeseables y en algunos casos de extrema gravedad.



El efecto secundario más común es el exantema cutáneo en los pacientes en terapia con Carbamazepina, Fenitoína y Lamotrigina. El problema se resuelve con la interrupción inmediata de la terapia farmacológica ya que pueden presentar reacciones graves.

La hipersensibilidad en pacientes tratados a largo plazo con síntomas como fiebre, exantema, linfadenopatía y falla multiorgánica ocurre aproximadamente en 4 de cada 10.000 pacientes en tratamiento con carbamazepina, lamotrigina, fenitoína o fenobarbital.

Las discrasias sanguíneas, como por ejemplo la leucopenia por carbamazepina y la trombocitopenia por ácido valproico, generalmente son discretas.

La hiponatremia (sodio menor que 135 meq/l), se encuentra aproximadamente en un 20% de pacientes que toman carbamazepina u oxcarbazepina, la cual generalmente es bien tolerada.

Ocasionalmente se pueden observar reacciones psicóticas en pacientes que inician la terapia con una nueva droga antiepiléptica, por lo que se deben consignar los antecedentes psiquiátricos previos y observar su reversibilidad al suspenderla.²⁰

1.5. CONSIDERACIONES GENERALES E INTERVALOS TERAPÉUTICOS DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS

Los intervalos terapéuticos son intervalos de concentraciones relacionadas con la probabilidad de una determinada respuesta a los fármacos. En este caso en particular, la probabilidad de que las concentraciones séricas se asocien a una respuesta clínica es elevada, y agrupa un mayor porcentaje de pacientes, los mismos que presentaron una mínima incidencia de efectos adversos.

La mayor parte de los estudios consideran como medida de eficacia clínica la reducción en un 50% en la frecuencia de crisis epilépticas. Por ello, los intervalos



terapéuticos deben utilizarse como intervalos de referencia. El verdadero intervalo terapéutico debería ser definido de forma individual, como el intervalo de concentraciones asociado a la mejor respuesta posible en un determinado individuo.

Las recomendaciones terapéuticas nunca deben realizarse considerando únicamente las concentraciones séricas. Las manifestaciones clínicas son de vital importancia para la toma de decisiones.

Es importante señalar que la dosis no debe aumentarse en aquellos pacientes que presenten un buen control de las crisis aun cuando las concentraciones séricas del antiepiléptico se encuentren por debajo de los límites de referencia establecidos.

En general, hay que diferenciar entre los intervalos de referencia de los antiepilépticos tradicionales (fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, carbamazepina y primidona) y de los nuevos antiepilépticos. Existe, como es lógico, mayor evidencia, para los antiepilépticos tradicionales. Para los nuevos antiepilépticos resultan de gran utilidad los índices concentración/dosis, que se informan sobre situaciones de incumplimiento terapéutico o interacciones no descritas con anterioridad.

Los estudios de antiepilépticos realizados en niños muestran un comportamiento farmacocinético diferente respecto al observado en adultos. El aclaramiento plasmático y el volumen aparente de distribución se ven, generalmente, aumentados en la población pediátrica. Además, presentan una mayor variabilidad farmacocinética interindividual y enfermedades convulsivas más resistentes al tratamiento farmacológico.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática que tomen antiepilépticos cuya principal vía de eliminación esté alterada es recomendable la determinación de sus concentraciones plasmáticas para conseguir tratamientos seguros y eficaces.



1.5.1. INTERVALOS TERAPÉUTICOS DE CARBAMAZEPINA

Estudios retrospectivos y observacionales recomiendan para el tratamiento de las crisis comiciales, trastornos psiquiátricos y neuralgia del trigémino, concentraciones séricas de carbamazepina, en monoterapia, entre 4-12 mg/l (17- 51mol/l). En el ajuste individual debe considerarse este intervalo variable, debido principalmente a:

- variaciones en la fracción libre de fármaco
- metabolito activo (10,11-epoxido-carbamazepina) y
- la propia variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica.

La 10,11-epoxido-carbamazepina se metaboliza mediante la enzima epóxido hidrolasa a un metabolito diol inactivo. La relación entre ambos metabolitos y entre la carbamazepina y ellos mismos proporcionan una importante información en situaciones de interacciones farmacológicas.

En pacientes en los que la carbamazepina se asocia a antiepilépticos inductores enzimáticos se puede presentar sintomatología tóxica con concentraciones de carbamazepina en el intervalo de referencia, o incluso con valores inferiores, debido al aumento en la producción de su metabolito activo. En este caso se recomienda no sobrepasar concentraciones séricas de carbamazepina de 8 mg/l (34mol/l), por el riesgo de aparición de efectos adversos.

La administración junto a quetiapina (antipsicótico usado en trastorno bipolar) produce en ocasiones síntomas de toxicidad con somnolencia, ataxia, etc., por inhibición de la epóxido hidrolasa y acumulación de la 10,11-epoxido-carbamazepina.

1.5.2. INTERVALOS TERAPÉUTICOS DE FENITOÍNA

La eficacia terapéutica de la fenitoína en pacientes adultos se asocia a un amplio intervalo de concentraciones séricas 10-20 mg/l (40-79 mol/l), con una gran



variabilidad y solapamiento de los márgenes de eficacia con los de toxicidad. La fenitoína tiene un elevado porcentaje de unión con la albúmina sérica (90%). Las situaciones de hipoalbuminemia, como la cirrosis hepática, el embarazo o el paciente crítico, obligan a corregir la concentración total de fenitoína, pues se corresponden con una mayor proporción de fenitoína libre, que es la farmacológicamente activa.

1.5.3. INTERVALOS TERAPÉUTICOS DE ÁCIDO VALPROICO

El intervalo de referencia para el ácido valproico es de 50-100 mg/l (347-693 mol/l). Concentraciones séricas superiores a 175 mg/l se asocian con un riesgo elevado de neurotoxicidad. Existe una escasa correlación entre la dosis administrada y las concentraciones séricas del ácido valproico debido a su elevada unión a las proteínas plasmáticas. En estas circunstancias, los cambios en la fracción libre del antiepiléptico no son proporcionales al aumento de la dosis.²²

1.6. DETERMINACIÓN DE DROGAS EN FLUIDOS BIOLÓGICOS

1.6.1. TIPOS DE MUESTRAS EMPLEADAS

1.6.1.1. SUERO

- No presenta ningún aditivo, ni anticoagulantes (algunos anticoagulantes provocan variaciones en la unión fármaco-proteína)
- El fármaco está en equilibrio con las proteínas séricas
- La validación de la mayor parte de los métodos se realiza empleando suero.

²² ALDAZA A., FERRIOLSMR., AUMENTEC D., CALVOD M.V., FARREE R./ Farmacia Hospitalaria/Monitorización farmacocinética de antiepilépticos/ Recuperado el 6 de enero de 2012 de http://www.sefh.es/fh/119_121v35n06pdf009.pdf



- Evitar tubos con separadores de gel al analizar, antidepresivos o benzodiacepinas ya que favorecen procesos de absorción estimado en un (5-30%). Esta absorción es mínima en el caso de antiepilépticos clásicos y antibióticos (0-5%)

1.6.1.2. PLASMA

La correcta elección del anticoagulante es fundamental.

- En la monitorización de fenitoína y ácido valproico no debe utilizarse citrato u oxalato ya que producen una disminución de la concentración del fármaco.
- La heparina no provoca grandes cambios en el pH como otros aditivos, por lo que no produce cambios en la relación fármaco libre-fármaco proteína por este mecanismo.

1.6.1.3. SALIVA

- Sencilla obtención de la muestra (no requiere personal calificado).
- Técnica no invasiva (niños, neonatos).
- Refleja la concentración libre del fármaco, por tanto la farmacológicamente activa. Sólo relevante si la unión fármaco-proteína es mayor en un 80%.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

- No es válida en todos los casos, es útil en la cuantificación de antiepilépticos como: carbamazepina, fenitoína, primidona y etosuximida, más no es útil en la cuantificación de ácido valproico.²³

²³ MARTÍNEZ FERREIROS Raquel/Monitorización de fármacos en Neurología/ Recuperado el 28 de febrero de 2012 <http://www.aebm.org/jornadas/20.%20neurologicas%20princesa/10.%20MONITORIZACION%20DE%20FARMACOS.pdf>



CAPITULO 2

2. MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES

- Material de vidrio
- Cámara de Neubauer
- Tubos Wintrobe

REACTIVOS

- Kit de reactivos de carbamazepina
- Kit de reactivos de fenitoína
- Kit de reactivos de ácido valproico
- Kit de fosfatasa alcalina
- Kit de transaminasa
- Kit de bilirrubinas
- Reactivo de Drabkin

EQUIPOS

- Baño María
- Inmunoensayo enzimático quimioluminiscente IMMULITE ®/ IMMULITE ®1000, REF 030001 SN E0351R
- Microscopio OLYMPUS CX 31, MODELO CX 31, SN 3K04696.
- Espectrofotómetro PM-75 BOECO Germany, BOECKEL + CO (gmbH) + (CO), SN 1451.

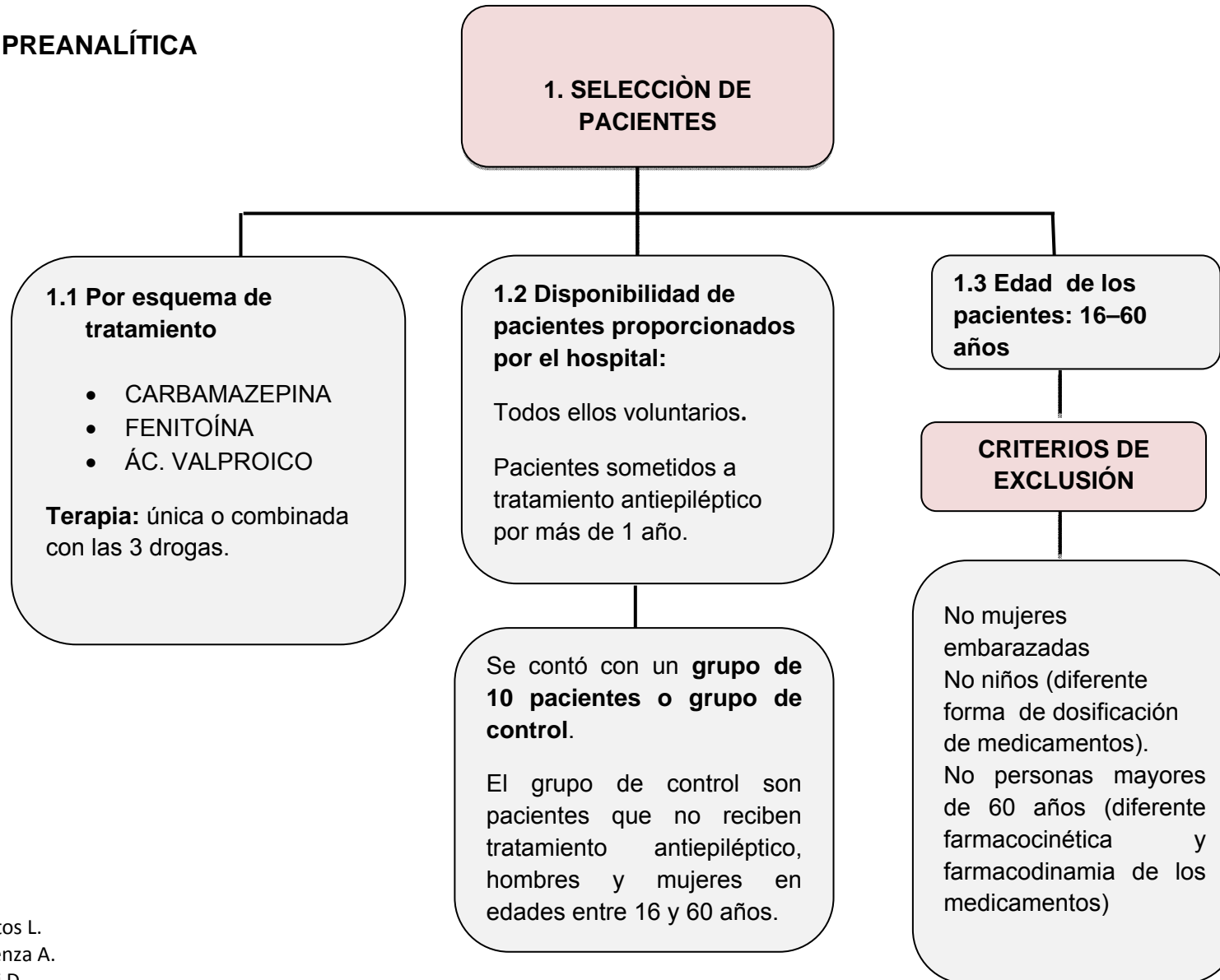


UNIVERSIDAD DE CUENCA

- Microcentrífuga TRIAC ® CENTRIFUGE, Marca: Clay Adams Brand, Modelo: 0200.
- Centrífuga AUTO CRIT ULTRA 3 ® CENTRIFUGE, Marca: Clay Adams Brand, Modelo: C300.



2.4. FASE PREANALÍTICA



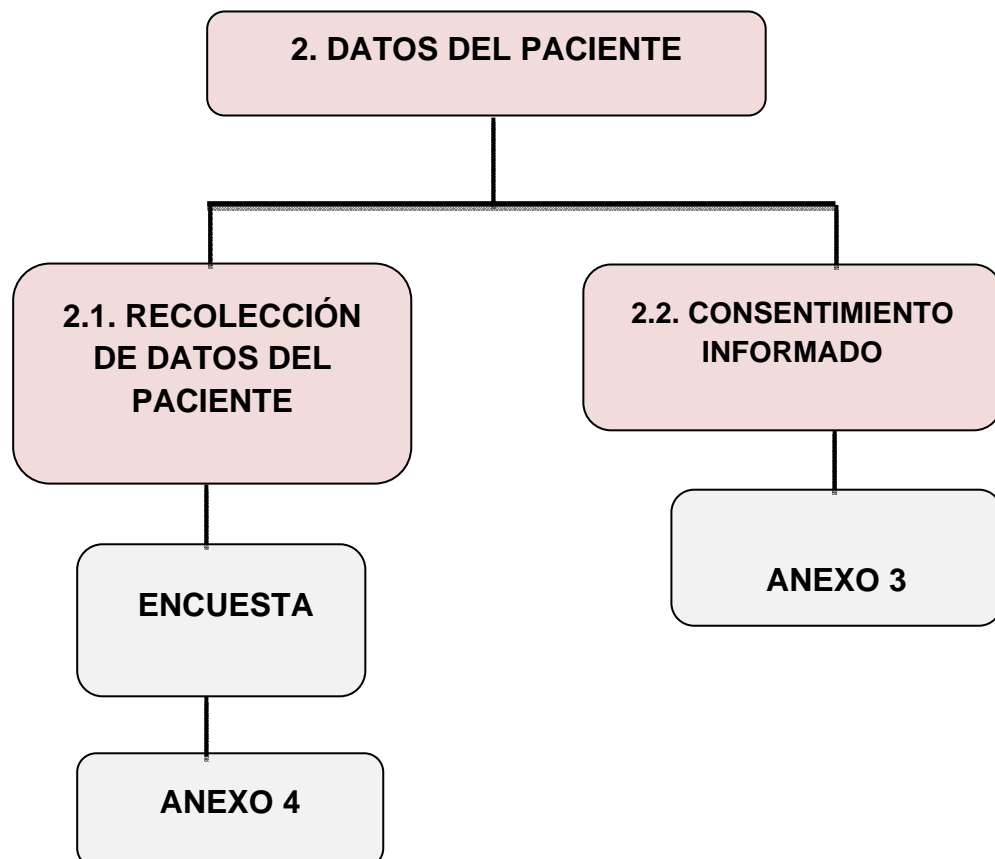


MUESTREO:

Para la realización de nuestro estudio se tomó como universo total a 30 pacientes entre hombres y mujeres atendidos de forma periódica en el Centro de Epilepsia del Hospital Vicente Corral Moscoso de la Ciudad de Cuenca.

La muestra comprendida por este grupo de pacientes, fue seleccionada por su médico tratante, Dra. Mónica Pacurucu, en base a los siguientes criterios de inclusión, edad entre 16 y 60 años, diagnóstico de epilepsia en cualquiera de sus formas clínicas, esquema de tratamiento mínimo de un año, con prescripción de los medicamentos antiepilépticos a ser cuantificados (Carbamazepina, Fenitoína y Ácido valproico). En este estudio no se contó con la participación de mujeres embarazadas, niños ni adultos mayores.

De cada paciente se tomó información relacionada al tipo de crisis, o enfermedad epiléptica, dosis de fármacos y fármacos administrados, tiempo exposición al tratamiento, tiempo de padecimiento de la enfermedad o crisis epiléptica, mediante encuestas realizados a cada uno de ellos de manera personal, información que fue confirmada mediante la revisión de sus historias clínicas.

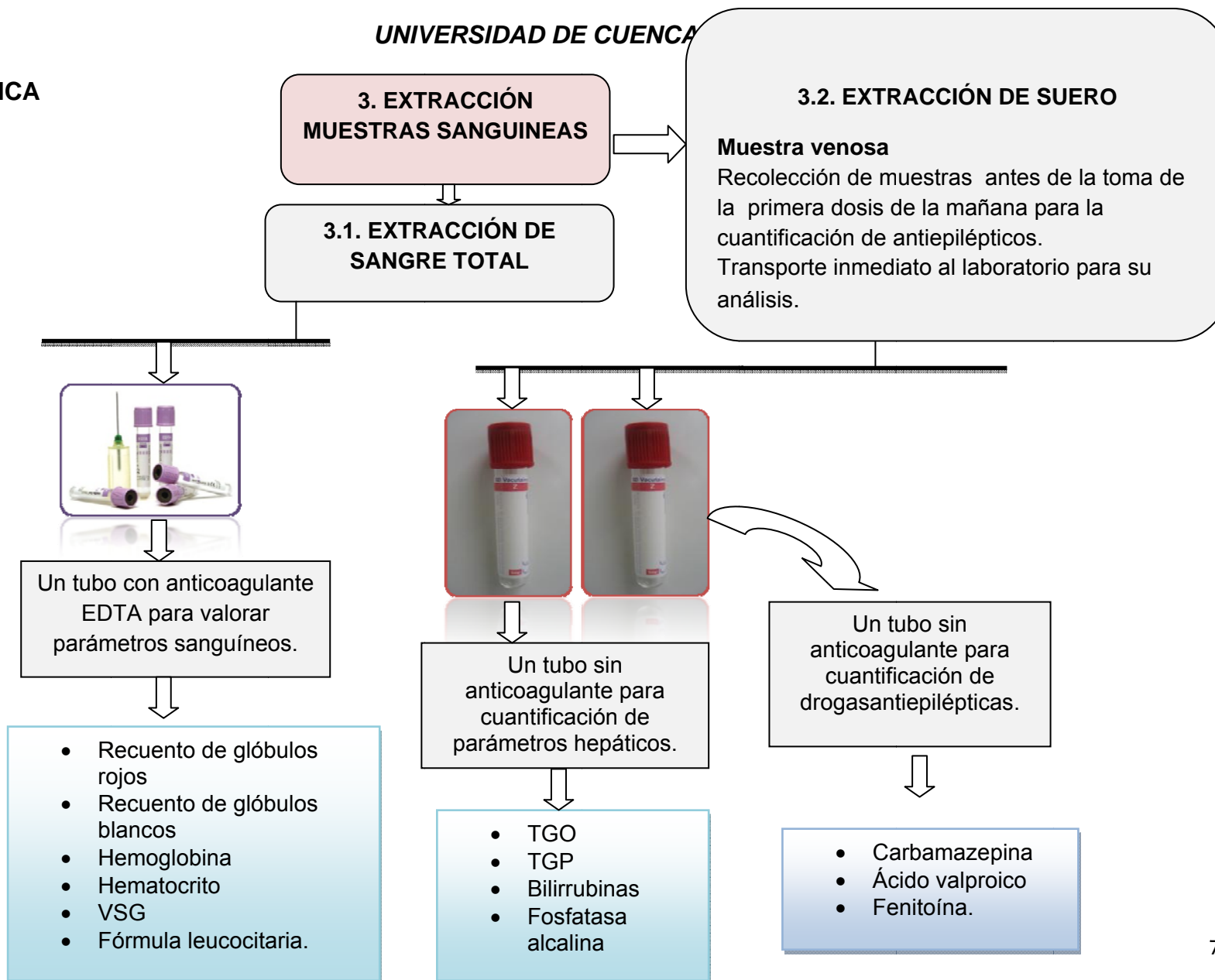


CONSENTIMIENTO INFORMADO: El "consentimiento informado" se puede definir como *“la conformidad libre, voluntaria y conscientemente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud”*.²⁴

²⁴ EVA MARÍA/Consentimiento Informado/Recuperado el 14 de noviembre de 2011 de <http://www.consumoteca.com/bienestar-y-salud/medicina-y-salud/consentimiento-informado>



2.5. FASE ANALÍTICA





2.6. TÉCNICAS

2.6.1. SISTEMA AUTOMÁTICO DE INMUNOANÁLISIS CUANTITATIVO PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN VITRO (IMMULITE 1000)

El IMMULITE es un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida. Este analizador automatizado está destinado a la ejecución de inmunoensayo quimioluminiscentes como ayuda en el control de la terapia con drogas.

El sistema IMMULITE utiliza ensayos específicos por medio de una perla de poliestireno recubierta de anticuerpo o ligando como fase sólida, que se encuentra dentro de la unidad de reacción diseñada para el analizador.

El sistema se fundamenta en las características de la unidad de reacción, que sirve como recipiente para la reacción, la incubación, el lavado por centrifugación vertical, logrando una eficiente separación entre la fracción libre y la fracción unida y el desarrollo de la reacción quimioluminiscente.

La emisión de luz del sustrato quimioluminiscente es directa o inversamente proporcional a la cantidad de analito en la muestra del paciente según el ensayo sea inmunométrico o competitivo.

La emisión de luz es detectada por un tubo fotomultiplicador. La operación básica es sencilla. Se colocan las muestras en las copillas porta muestras, se ubica las copillas sobre la plataforma de carga, seguida hasta por 5 unidades de reacción, se colocan los reactivos en el carrusel de reactivos y el sistema IMMULITE realiza el resto de la operación.

QUIMIOLUMINISCENCIA

La quimioluminiscencia es un proceso muy simple, en el cual una molécula de alta energía es excitada químicamente y al descomponerse libera su energía en forma de luz. La energía requerida para esta emisión de luz, es generada por la oxidación de un sustrato específico.



2.6.1.1. PRINCIPIO DEL TEST

La unidad de prueba tiene en su interior una perla de poliestireno recubierta con Ac específico para el analito que se va a cuantificar. El reactivo conjugado con la enzima (fosfatasa alcalina) y la muestra son pipeteados en la unidad de test y luego incubados por 30 o 60 minutos para maximizar la cinética de reacción.

Al final de la incubación, la perla es lavada por centrifugación vertical (10.000 RPM), y el líquido sobrenadante de la reacción se deposita en la cámara lateral de la unidad de test, este lavado se repite 3 veces, para así garantizar la óptima separación entre la fracción libre y la unida. El sustrato quimioluminiscente (adamantyl-dioxetano fosfato) es adicionado a la unidad de test y luego de 10 minutos pasa al tubo fotomultiplicador donde se detecta la señal quimioluminiscente.

El sustrato quimioluminiscente en presencia de la enzima conjugada (en la perla) produce un compuesto intermedio de descomposición, dando como resultado una emisión de luz directamente proporcional a la cantidad de enzima unida.

2.6.2. IMMULITE CARBAMAZEPINA

Muestra: 20 μ l de suero o plasma heparinizado, estable por 2 días a 2 – 8 °C o 2 meses a – 20 °C, obteniéndose el resultado a los 30 minutos tras un ciclo de incubación. Se recomienda la calibración cada 2 semanas.

INTERVALO TERAPEUTICO

La literatura informa de los resultados con un intervalo terapéutico para la carbamazepina de entre 4 y 12 μ g/ml (17 y 51 μ mol/l) y niveles tóxicos por encima de 15 μ g/ml (63 μ mol/l) para niveles valle en adultos y niños.

2.6.3. IMMULITE FENITOÍNA



Muestra: 20 µl de suero o plasma heparinizado, estable por 7 días a 2 – 8 · C, o 1 mes a – 20 · C, obteniéndose el resultado a los 42 minutos.

INTERVALO TERAPEUTICO:

El intervalo terapéutico comúnmente aceptado para la fenitoína es de 10 a 20µg/ml (40 a 80 µmol/l). Se ha observado toxicidad a concentraciones superiores a 20 µg/ml.

2.6.4. IMMULITE ÁCIDO VALPROICO

Muestra: 10 µl de suero o plasma, estable por 2 días a 2 – 8 · C, o 1 mes a – 20 · C, obteniéndose el resultado a los 30 minutos.

INTERVALO TERAPEUTICO:

El intervalo terapéutico comúnmente aceptado para el ácido valproico es de 50-100 µg/ ml (347 -693 µmol/l). La toxicidad se comunica a concentraciones superiores a 100 µg/ml.

2.6.5. MANEJO DEL IMMULITE

Para un funcionamiento correcto del equipo se debe seguir los siguientes pasos, previos al manejo del equipo:

- ✓ Descontaminación del equipo **VER ANEXO 5**
- ✓ Prueba de agua (una vez a la semana) **VER ANEXO 6**
- ✓ Lavado de la pipeta **VER ANEXO 7**
- ✓ Calibración del equipo **VER ANEXO 8**



CAPITULO 3

3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La cuantificación plasmática de (Carbamazepina, Fenitoína y Ácido Valproico) se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Atención al Público de la Universidad de Cuenca.

Se elaboraron tablas con los datos relacionados con las variables generales seleccionadas, la edad de los pacientes, tiempo de padecimiento de la enfermedad, tiempo de exposición al tratamiento antiepiléptico, valores plasmáticos de los fármacos en terapia única como en terapia combinada, como los resultados de la función hepática así como del hemograma.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

TABLA 7. TIPOS DE TERAPIA CON ANTIEPILÉPTICOS CARBAMAZEPINA, FENITOÍNA Y ÁCIDO VALPROICO

TIPO DE TERAPIA	TERAPIA ÚNICA			TERAPIA COMBINADA CON DOS FÁRMACOS					TERAPIA COMBINADA CON TRES FÁRMACOS	
	CBZ	PHN	AV	AV+ CBZ	AV+ PHN	AV+ CLONAZEPAM	CBZ+ PHN	CBZ+ CLONAZEPAM	CBZ+ PHN +LORAZEPAM	AV+PHN+ DIAZEPAM
NÚMERO DE PACIENTES	8	3	7	2	3	2	1	2	1	1
TOTAL PACIENTES: 30										

CMP: Carbamazepina

PHN: Fenitoína

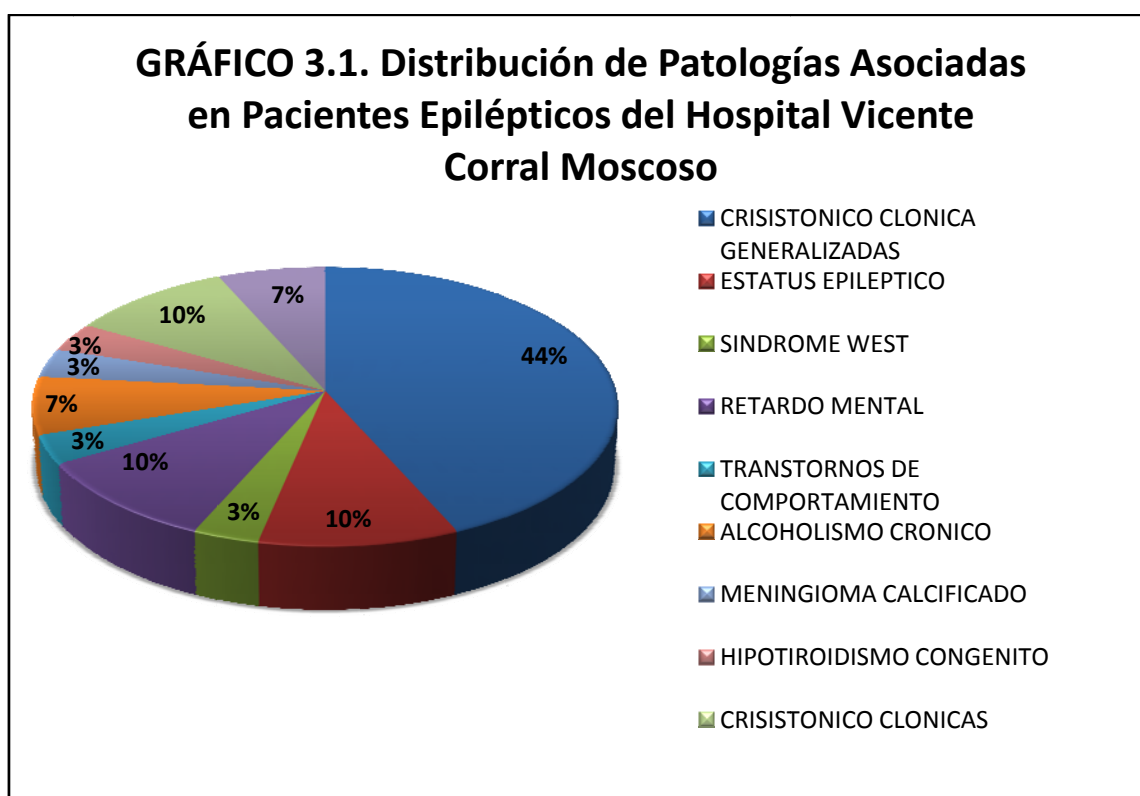
AV: Ácido Valproico



TABLA 8. DATOS CORRESPONDIENTES A LA HISTORIA CLÍNICA DE LOS PACIENTES PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.				
código del paciente	edad actual del paciente (años)	edad de diagnostico de la enfermedad (años)	tiempo de padecimiento de la enfermedad (años)	tiempo de toma de la terapia medicamentosa (años)
1	20	NACIMIENTO	20	20
2	49	21	28	28
3	37	7	30	30
4	37	5	32	32
5	38	14	24	24
6	45	24	21	21
7	45	3	42	42
8	20	15	5	5
9	57	47	10	10
10	23	8	15	15
11	60	30	30	30
12	30	9	21	21
13	44	18	26	26
14	48	26	22	22
15	41	14	27	23
16	55	NACIMIENTO	55	10
17	29	14	15	15
18	23	22	1	1
19	43	20	23	23
20	27	NACIMIENTO	27	27
21	45	12	33	33
22	19	10	9	9
23	35	18	17	17
24	24	NACIMIENTO	24	24
25	23	16	7	7
26	43	42	1	1
27	33	3	30	30
28	28	15	13	13
29	26	NACIMIENTO	26	26
30	50	25	25	25

3.1.1 MORBILIDAD DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.

La figura indica una representación porcentual de las patologías encontradas en los 30 pacientes sometidos al análisis, donde de forma particular se realizó una individualización de los problemas de salud; es decir, se consideró los datos de las historias clínicas de los pacientes encontrándose la existencia de diferentes patologías. Siendo las de mayor prevalencia la epilepsia tónico clónica, retardo mental, alcoholismo crónico y status epiléptico.



En la figura se puede observar que el 44% equivalentes a 13 pacientes presentan crisis tónico-clónicas generalizadas, además de la presencia de otras patologías entre las más importantes el retardo mental y el alcoholismo crónico en un 19% y 7% correspondiendo estos porcentajes a 5 y 2 pacientes respectivamente, pudiendo ser estas patologías una de las causas de reincidencia de las crisis en dichos pacientes.

3.1.2. DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A LA TERAPIA ADMINISTRADA

En esta figura podemos observar la existencia de terapia única y combinada, siendo la monoterapia la de primera elección al inicio del tratamiento de la epilepsia pudiendo con ella evitar efectos adversos intolerables para los pacientes, así como toxicidad, en cambio la terapia combinada será usada en casos que la terapia única no dio los efectos deseados, sin embargo se debe considerar que este tratamiento aumenta considerablemente los riesgos de toxicidad así como la interacción entre los fármacos antiepilépticos.



Como se observa en la figura , el 60% (18 pacientes) del total de los participantes, presentaron terapia única, siendo el antiepiléptico de elección la Carbamazepina, en menor porcentaje 40% (12 pacientes) se hallan con tratamiento combinado, dentro del mismo las combinaciones más usadas en biterapia son: fenitoina y ácido valproico, carbamazepina y clonazepam, fenitoina y diazepam, lamotrigina y ácido valproico, y la combinación usada en el grupo de estudio para triterapia es: ácido valproico, carbamazepina y clonazepam.



3.1.3. SITUACIÓN DE LA FUNCIÓN HEMATO HEPÁTICA DE LOS PACIENTES

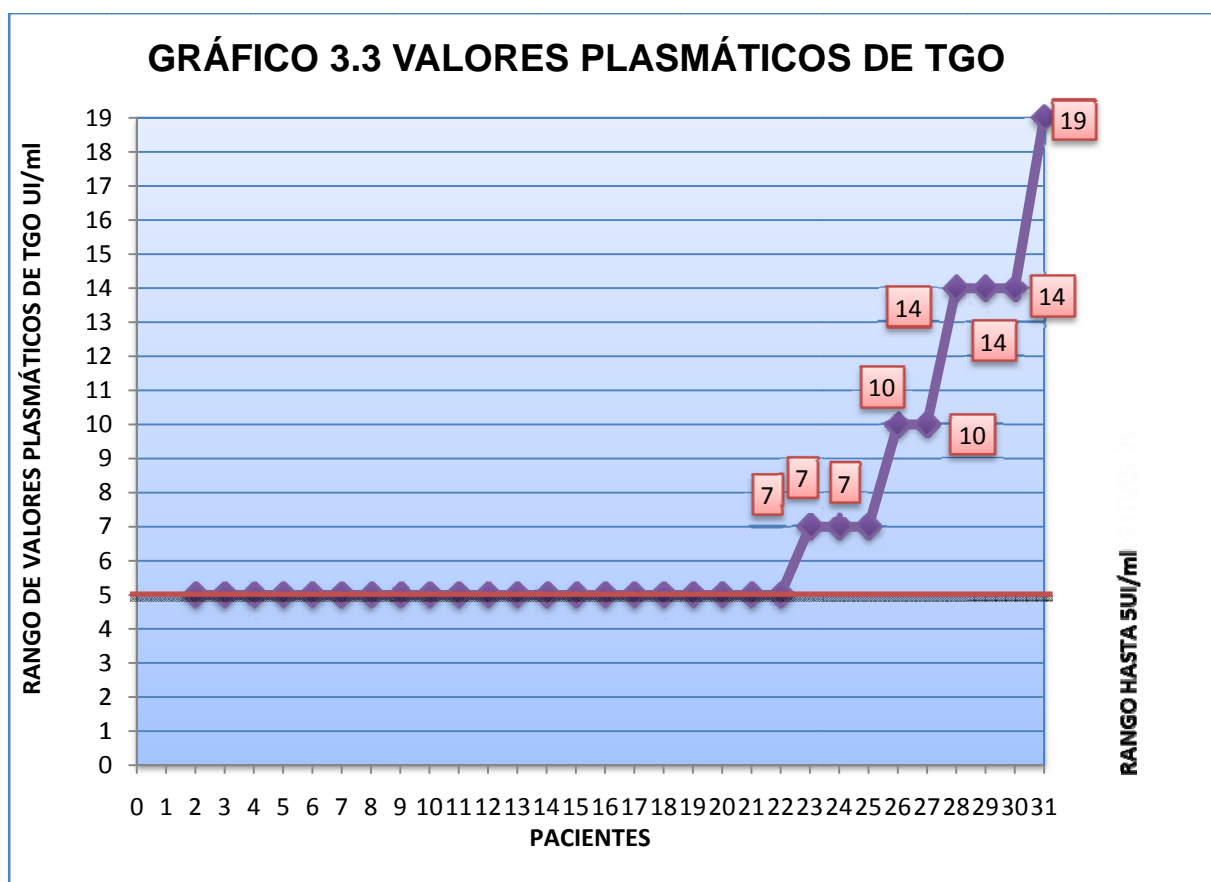
Siendo el hígado uno de los órganos de mayor importancia ya que en él son biotransformados una gran cantidad de medicamentos y en especial los antiepilépticos, es de vital importancia la valoración de las enzimas hepáticas (TGO, TGP y fosfatasa alcalina) para así tener una idea general de estado actual de los pacientes antes de iniciar un tratamiento, el mismo que deberá ser llevado de manera cautelosa en pacientes con algún tipo de lesión hepática.

TABLA 9. VALORES PLASMÁTICOS DE BILIRRUBINAS (BT, BD, BI)							
código	BI mg/dl	valores de referencia	BD mg/dl	valores de referencia	BT mg/dl	valores de referencia	Interpretación
1	0,48	hasta 0,85 mg/dl	0,2	hasta 0,25 mg/dl	0,68	De 0,1-1,2 mg/dl	Normal
2	0,5		0,21		0,71		Normal
3	0,3		0,25		0,55		Normal
4	0,3		0,24		0,54		Normal
5	0,57		0,06		0,63		Normal
6	0,19		0,08		0,27		Normal
7	0,14		0,07		0,21		Normal
8	0,27		0,13		0,4		Normal
9	0,55		0,15		0,7		Normal
10	0,8		0,19		0,99		Normal
11	0,25		0,14		0,39		Normal
12	0,23		0,11		0,34		Normal
13	0,46		0,2		0,66		Normal
14	0,23		0,11		0,34		Normal
15	0,29		0,23		0,52		Normal
16	0,58		0,16		0,74		Normal
17	0,5		0,18		0,68		Normal
18	0,46		0,20		0,66		Normal
19	0,69		0,14		0,83		Normal
20	0,28		0,23		0,51		Normal
21	0,54		0,25		0,79		Normal
22	0,19		0,07		0,26		Normal
23	0,28		0,2		0,48		Normal
24	0,23		0,25		0,48		Normal
25	0,26		0,2		0,46		Normal
26	0,14		0,09		0,23		Normal
27	0,34		0,07		0,41		Normal
28	0,28		0,25		0,53		Normal
29	0,46		0,25		0,71		Normal
30	0,34		0,07		0,41		Normal
De la cuantificación plasmática realizada a los 30 pacientes participantes de nuestro estudio, todos ellos presentaron valores normales en la valoración de estos parámetros.							



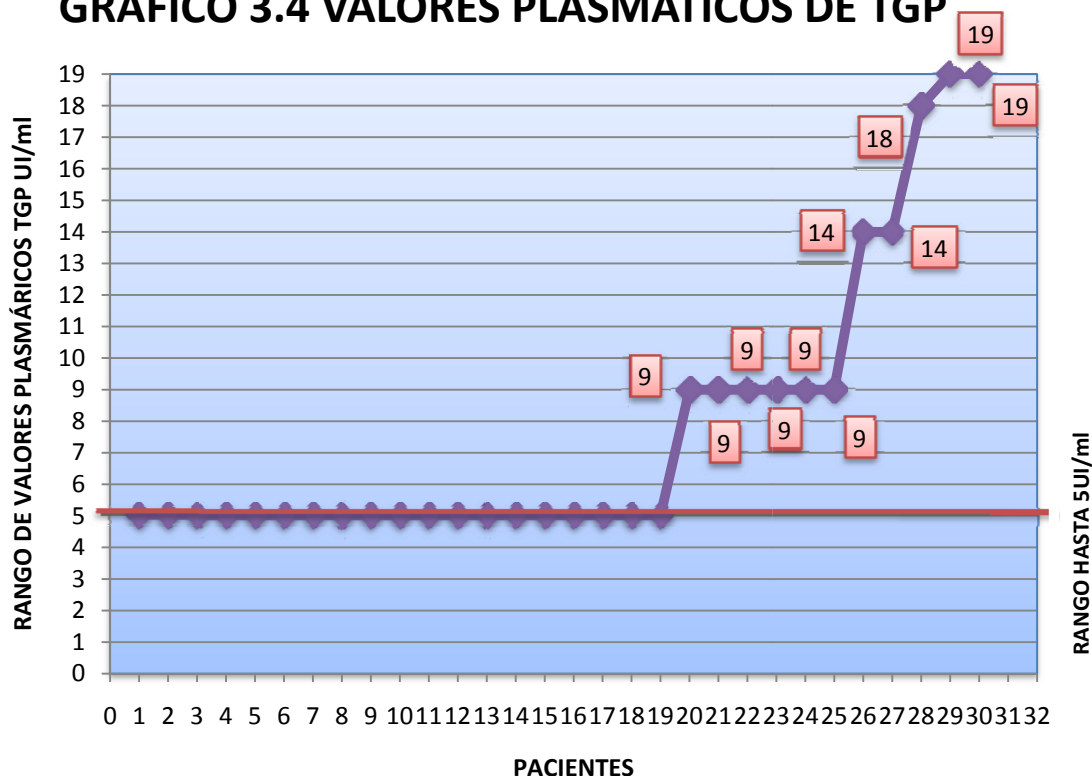
TABLA 10. VALORES PLASMÁTICOS DE TRANSAMINASAS

CÓDIGO	TGO UI/ml		INTERPRETACIÓN	TGP UI/ml		INTERPRETACIÓN
1	5	Hasta 5UI/ml	NORMAL	5	Hasta 5UI/ml	NORMAL
2	5		NORMAL	5		NORMAL
3	5		NORMAL	5		NORMAL
4	5		NORMAL	5		NORMAL
5	5		NORMAL	5		NORMAL
6	5		NORMAL	5		NORMAL
7	5		NORMAL	5		NORMAL
8	5		NORMAL	5		NORMAL
9	5		NORMAL	5		NORMAL
10	5		NORMAL	5		NORMAL
11	5		NORMAL	5		NORMAL
12	5		NORMAL	5		NORMAL
13	5		NORMAL	5		NORMAL
14	5		NORMAL	5		NORMAL
15	5		NORMAL	5		NORMAL
16	5		NORMAL	5		NORMAL
17	5		NORMAL	5		NORMAL
18	5		NORMAL	5		NORMAL
19	5		NORMAL	5		NORMAL
20	5		NORMAL	9		ALTO
21	5		NORMAL	9		ALTO
22	7		ALTO	9		ALTO
23	7		ALTO	9		ALTO
24	7		ALTO	9		ALTO
25	10		ALTO	9		ALTO
26	10		ALTO	14		ALTO
27	14		ALTO	14		ALTO
28	14		ALTO	18		ALTO
29	14		ALTO	19		ALTO
30	19		ALTO	19		ALTO



En el presente estudio, los valores de transaminasa glutámica oxalacética (TGO) resultaron, para 21 de los 30 pacientes correspondientes al 70% participantes del estudio fueron valores normales con respecto a los valores de referencia (hasta 5U/l) para este parámetro analizado, mientras que el 30% corresponde a 9 pacientes presentaron valores plasmáticos altos debiéndose este aumento posiblemente a la interacción entre ingesta de alcohol y fármaco, al tiempo de toma de la medicación antiepiléptica o al tipo de medicamentos no prescritos que los pacientes puedan tomar.

GRÁFICO 3.4 VALORES PLASMÁTICOS DE TGP



En el presente estudio, los valores de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) resultaron, para 19 de los 30 pacientes participantes de nuestro estudio equivalentes al 63% fueron valores normales con respecto a los valores de referencia (5U/l) para este parámetro analizado, mientras 11 equivalentes al 37% presentaron valores plasmáticos altos, este aumento posiblemente se deba a las mismas circunstancias mencionadas en la figura 3.3.



TABLA 11. VALORES PLASMÁTICOS DE FOSFATASA ALCALINA					
Código	resultado 1	resultado 2	media	valores de referencia	Interpretación
1	157,01	159,3	158,155	Mujeres 64-306 U/L	Normal
2	154,76	152,67	153,715		Normal
3	177,46	179,03	178,245		Normal
4	276,53	283,1	279,815		Normal
5	194,63	190,44	192,535		Normal
6	387,34	371,95	379,645		Alterado
7	208,35	212,43	210,39		Normal
8	224,32	230,85	227,585		Normal
9	207,96	218,52	213,24		Normal
10	329,15	326,57	327,86		Alterado
11	363,71	367,57	365,64	Hombres 80-306 U/L	Alterado
12	276,92	308,7	292,81		Normal
13	420,62	421,35	420,985		Alterado
14	153,25	151,72	152,485		Normal
15	184,08	193,7	188,89		Normal
16	286,73	291,08	288,905		Normal
17	176,1	179,94	178,02		Normal
18	289,92	272,41	281,165		Normal
19	208,72	204,4	206,56		Normal
20	269,68	264,07	266,875		Normal
21	198,93	185,69	192,31		Normal
22	110,46	112,06	111,26		Normal
23	120,42	118,02	119,22		Normal
24	194,36	195,58	194,97		Normal
25	81,75	81,94	81,845		Normal
26	164,56	168,7	166,63		Normal
27	168,58	171,97	170,275		Normal
28	116,07	114,75	115,41		Normal
29	117,67	121,78	119,725		Normal
30	112,2	110,8	111,5		Normal

GRÁFICO 3.5. VALORES PLASMÁTICOS DE FOSFATA ALCALINA MUJERES

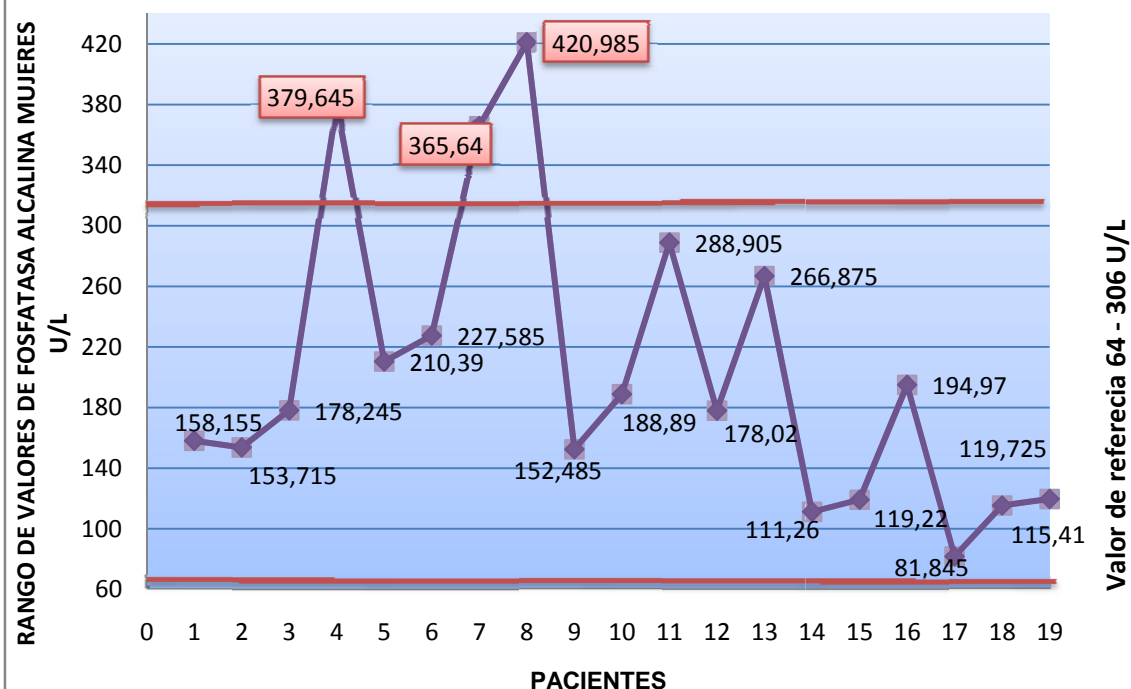
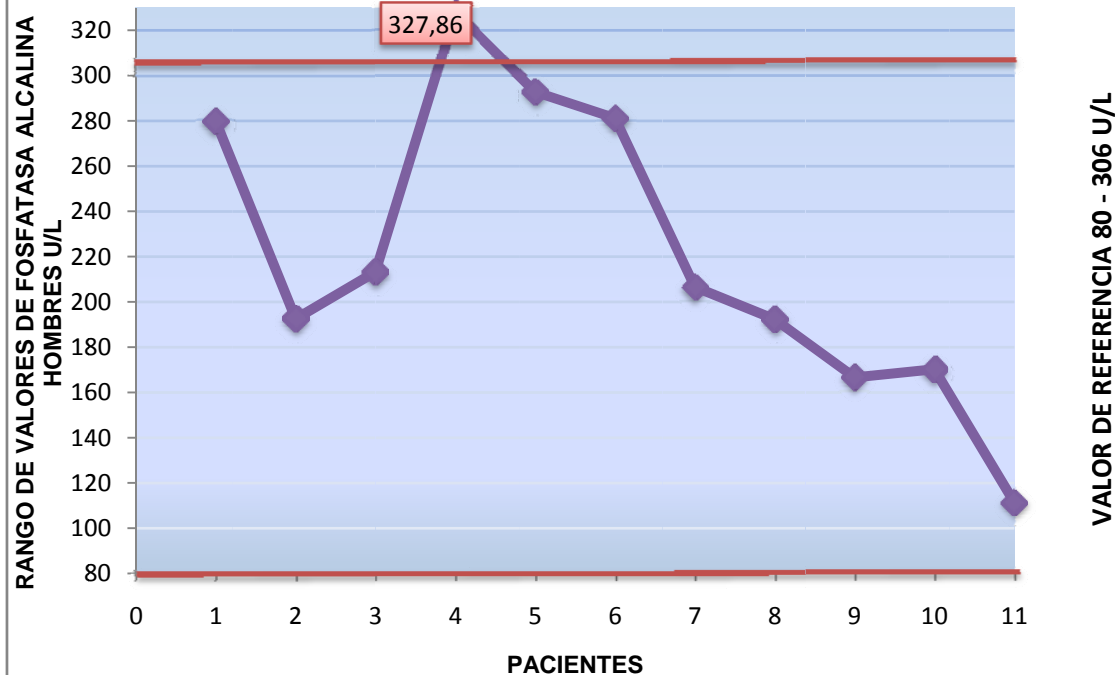


GRÁFICO 3.6 VALORES PLASMÁTICOS DE FOSFATA ALCALINA HOMBRES





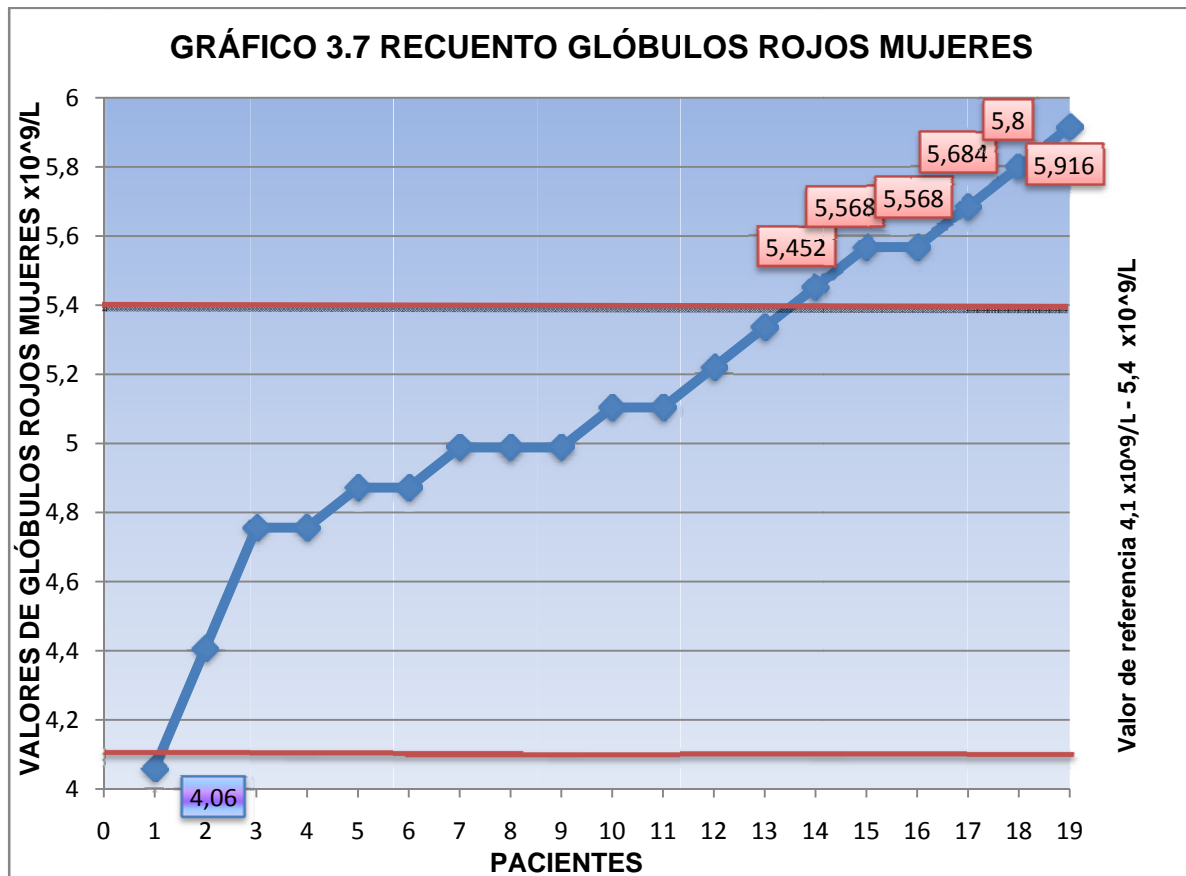
De la cuantificación plasmática de fosfatasa alcalina realizada a los 30 pacientes entre hombres y mujeres equivalentes al 100%, 26 de ellos correspondientes al 86.6% presentaron valores de fosfatasa alcalina normales que según la técnica para hombres 64 – 306 U/l y para mujeres 80 – 306 U/l, mientras que solo 4 que equivalen al 13.3% de ellos presentaron valores altos de esta enzima hepática, los cuales no están relacionados directamente con el tratamiento antiepiléptico, sino posiblemente se correspondan a causas como: desnutrición, enfermedad hepática alcohólica, deficiencia de proteínas plasmáticas entre otras.

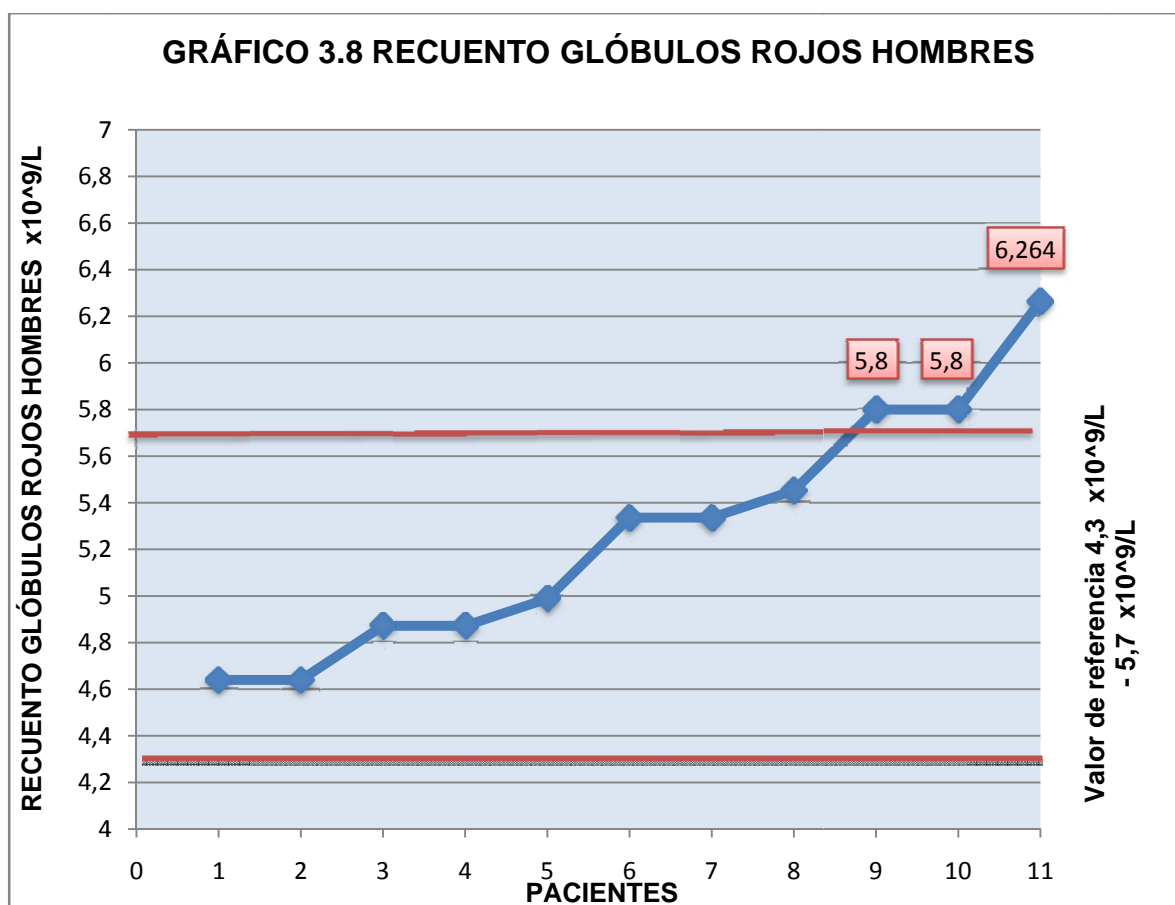
3.1.4. SITUACIÓN DE LA FUNCIÓN HEMATOLÓGICA DE LOS PACIENTES

La valoración hematológica de los pacientes nos permite observar el estado general de los mismos, mediante la valoración de cada uno de los parámetros los mismos que nos permiten tener una idea clara a cerca del sistema inmunitario, de la existencia o ausencia de anemia y sus posibles alteraciones hematológicas observadas en la fórmula leucocitaria, así como posibles alteraciones de otro origen.



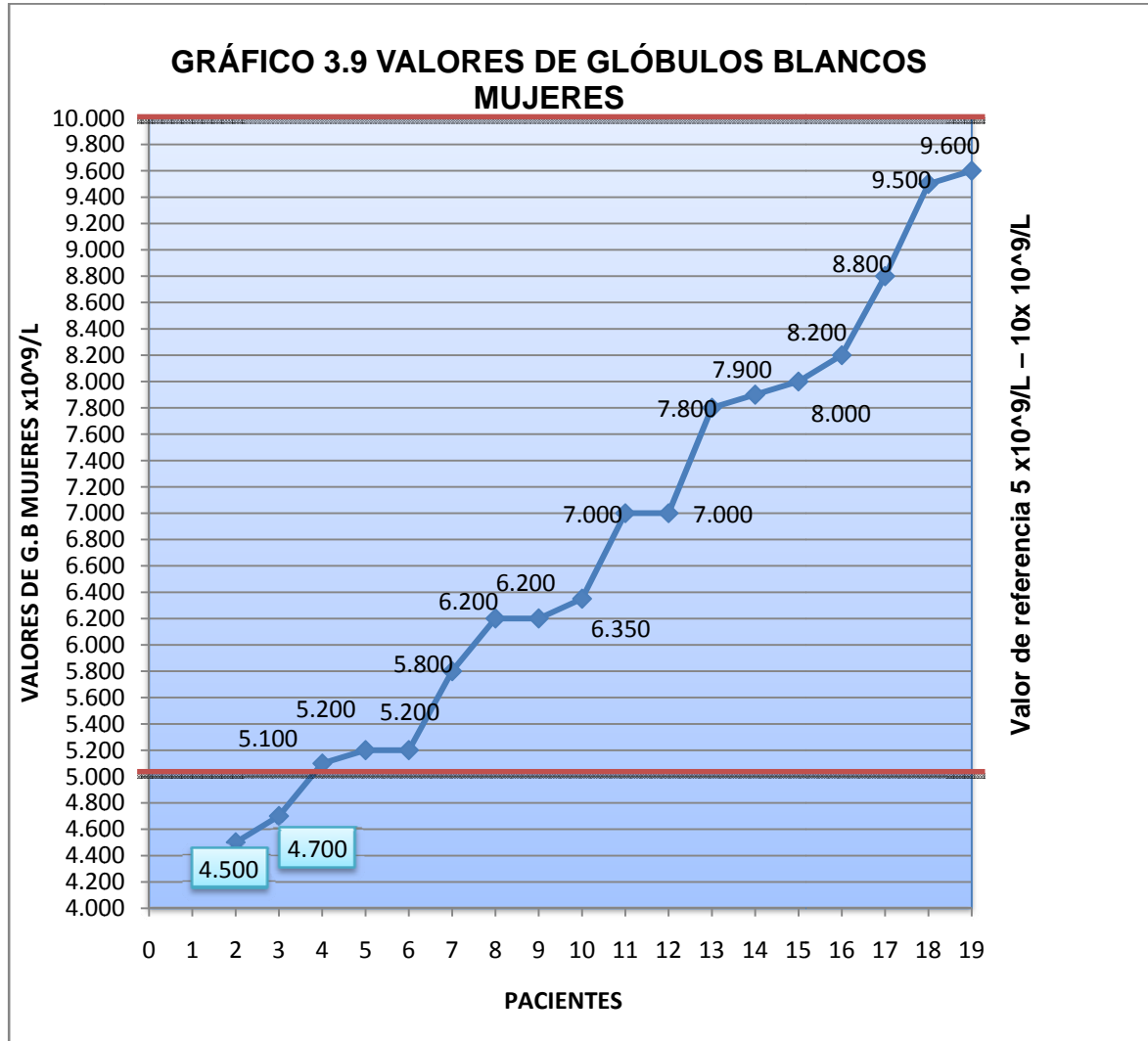
TABLA 12. VALORACIÓN HEMATOLÓGICA DE GLOBULOS ROJOS Y GLOBULOS BLANCOS (GR, GB)				
código del paciente	recuento de GR	valores de referencia para GR	recuento de GB	valores de referencia para GB
1	4'060.000	Hombres 4.3-5.7x10⁹/L Mujeres 4.1-5.4 x10⁹/L	4.500	Hombres y Mujeres 5-10x10⁹/L
2	4'408.000		4.500	
3	4'524.000		4.700	
4	4'640.000		5.000	
5	4'640.000		5.000	
6	4'756.000		5.100	
7	4'872.000		5.200	
8	4'872.000		5.200	
9	4'872.000		5.400	
10	4'872.000		5.750	
11	4'988.000		5.800	
12	4'988.000		5.800	
13	4'988.000		6.200	
14	4'988.000		6.200	
15	5'104.000		6.350	
16	5'104.000		7.000	
17	5'220.000		7.000	
18	5'336.000		7.400	
19	5'336.000		7.800	
20	5'336.000		7.800	
21	5'452.000		7.900	
22	5'452.000		7.900	
23	5'568.000		8.000	
24	5'568.000		8.200	
25	5'684.000		8.800	
26	5'800.000		9.000	
27	5'800.000		9.300	
28	5'800.000		9.500	
29	5'916.000		9.600	
30	6'264.000		13.700	

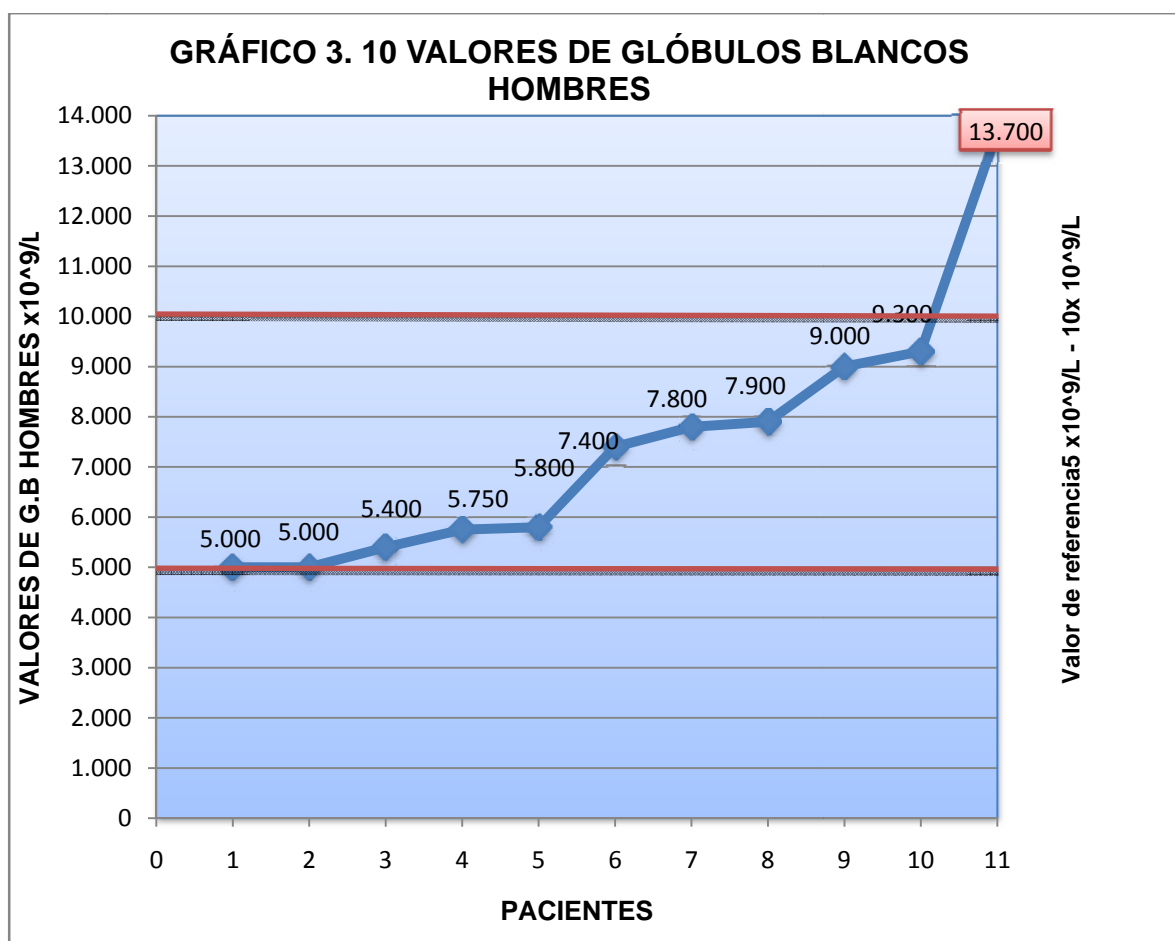




En las presentes figuras para mujeres y hombres nos demuestra que 9 pacientes equivalente al 30% presentaron valores altos en el recuento de glóbulos rojos, el 70% se encuentra dentro de los rangos normales para hombres ($4.3\text{-}5.7 \times 10^9/\text{L}$, y para mujeres $4.1\text{-}5.4 \times 10^9/\text{L}$) correspondientes a 20 pacientes y apenas un paciente equivalente al 4% presentó valores por debajo del rango inferior normal.

El posible aumento de este parámetro podría deberse a alteraciones hematológicas como: poliglobulia, policitemia entre otras causas.



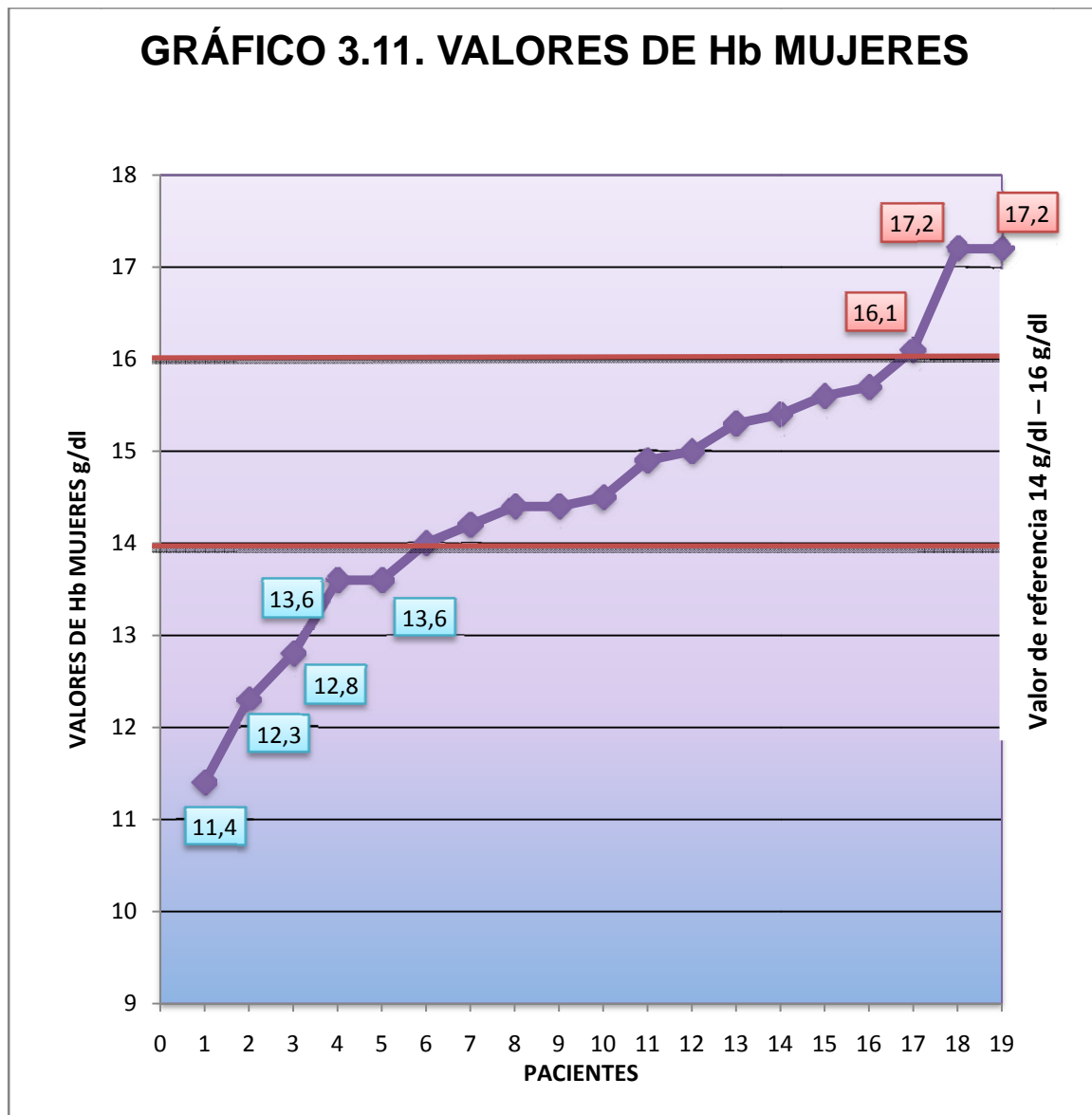


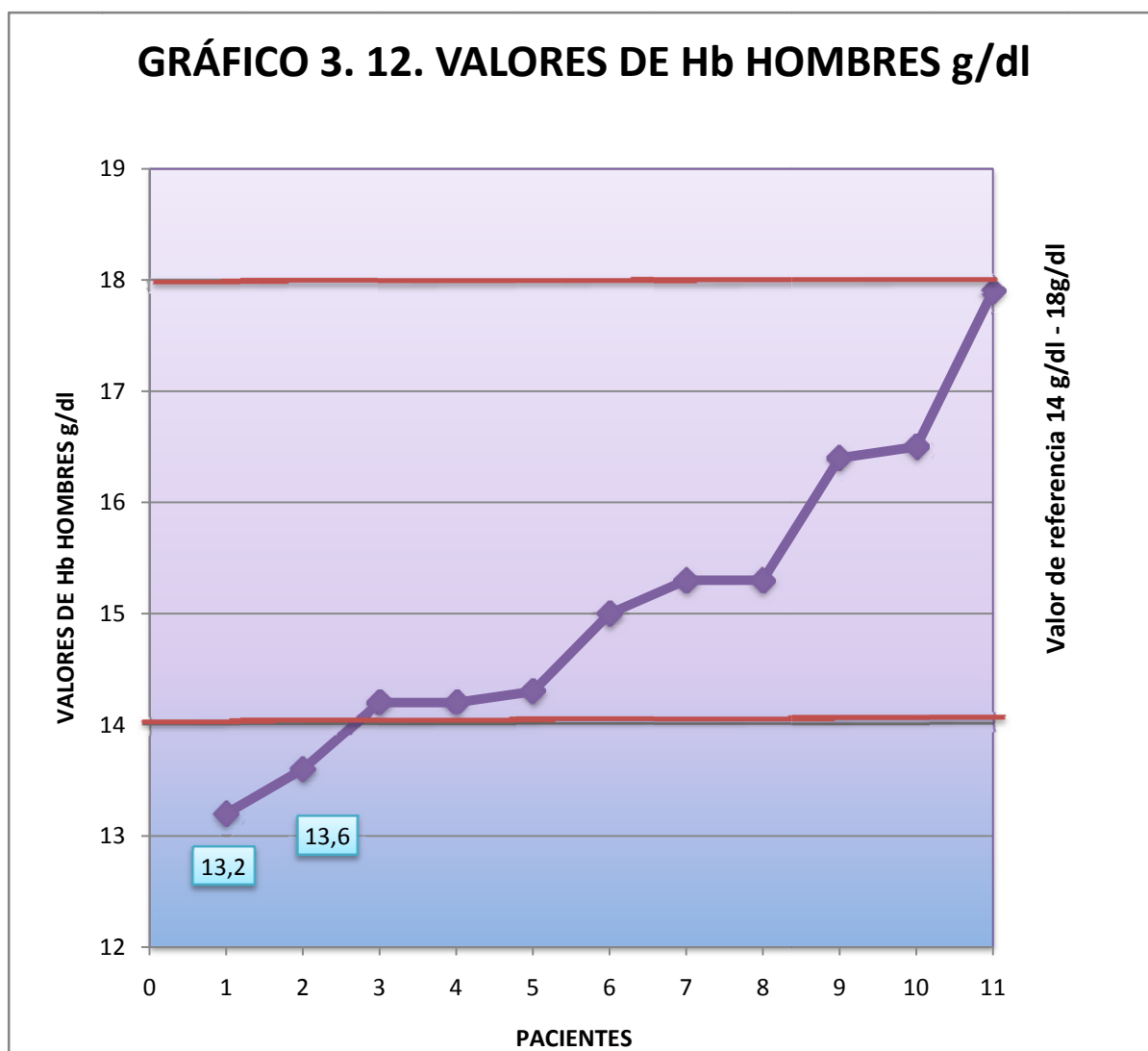
En cuanto a los glóbulos blancos se pudo observar una ligera disminución en el recuento en un número de 2 pacientes ellas mujeres, que corresponde al 10% y apenas un 6.66% correspondiente a 1 paciente hombre, con valor alto de este parámetro, destacándose un mayor número de pacientes con valores normales 27 pacientes equivalentes a 86.66% con respecto a los valores de referencia (5.0 a $10.0 \times 10^9/L$).

Según el análisis realizado la leucopenia encontrada en los 3 pacientes, y según la bibliografía consultada son de tipo transitorias y no necesariamente relacionadas con la terapia antiepiléptica a la cual están sujetos estos pacientes, considerándose otras posibles causas tanto para el aumento como para su disminución.



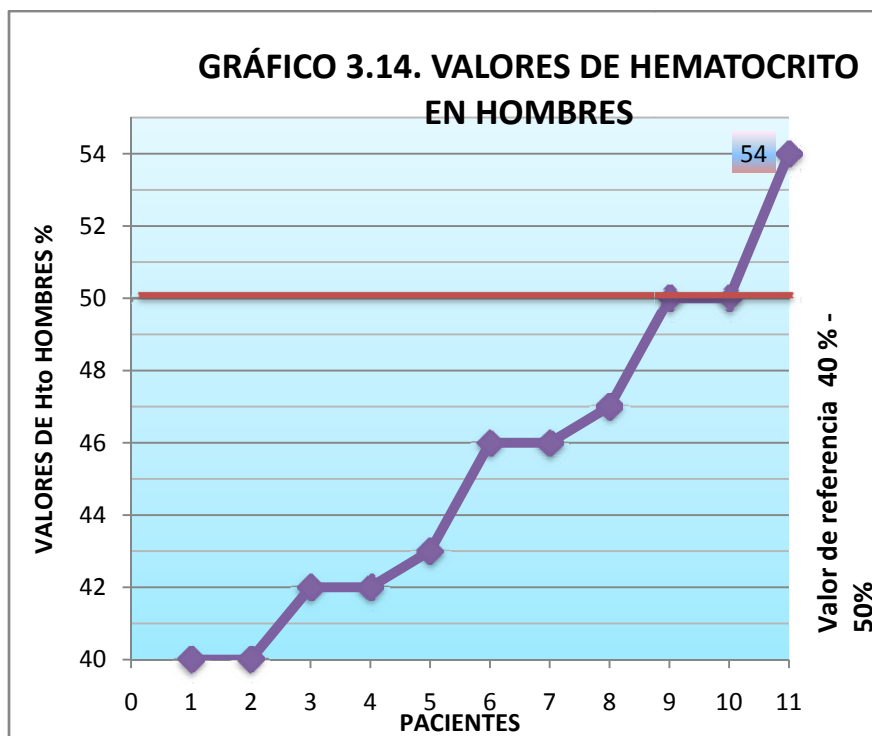
TABLA 13. RESULTADOS OBTENIDOS DE LA VALORACIÓN HEMATOLÓGICA DE HEMOGLOBINA (Hb), HEMATOCRITO (Hto) Y VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (VSG)						
CODIGO DEL PACIENTE	Hto (%)	VALORES DE REFERENCIA	Hb (g/dl)	VALORES DE REFERENCIA	VSG (mm/h)	VALORES DE REFERENCIA
1	35	Hombres 40- 50 % Mujeres 37- 47%	11,4	Mujeres 14-16 g/dl	0	Hombres 0-10 mm/h
2	38		12,3		0	
3	39		12,8		2	
4	40		13,2		2	
5	40		13,6		3	
6	41		13,6		4	
7	42		13,6		4	
8	42		14		5	
9	42		14,2		5	
10	42		14,2		6	
11	43		14,2		7	
12	43		14,3		8	
13	43		14,4		9	
14	43		14,4		9	
15	44		14,5	Hombres 14-18 g/dl	10	
16	44		14,9		10	Mujeres 0-10 mm/h
17	45		15		10	
18	46		15		10	
19	46		15,3		10	
20	46		15,3		12	
21	47		15,3		13	
22	47		15,4		14	
23	48		15,6		15	
24	48		15,7		18	
25	49		16,1		20	
26	50		16,4		20	
27	50		16,5		22	
28	50		17,2		25	
29	51		17,2		30	
30	54		17,9		38	

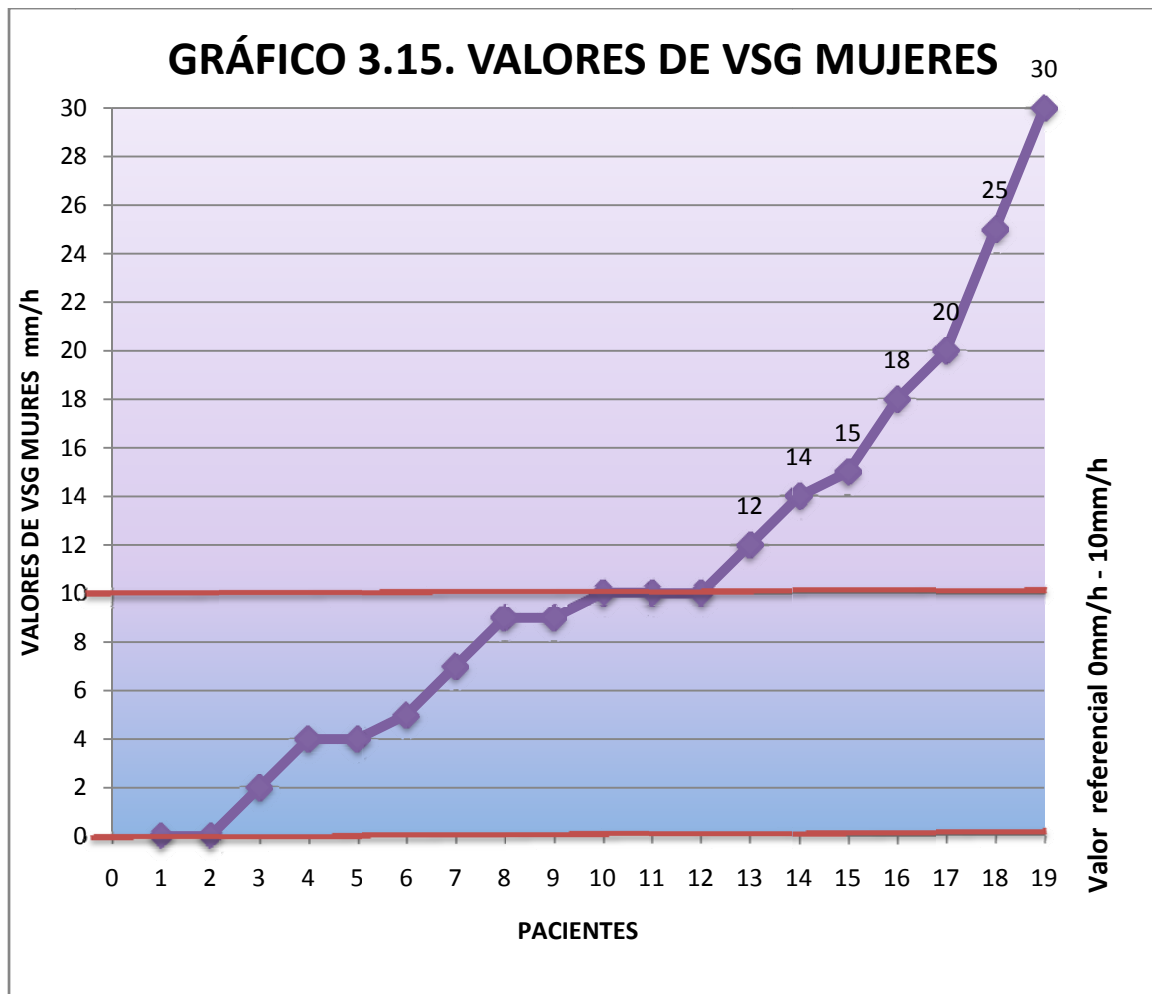


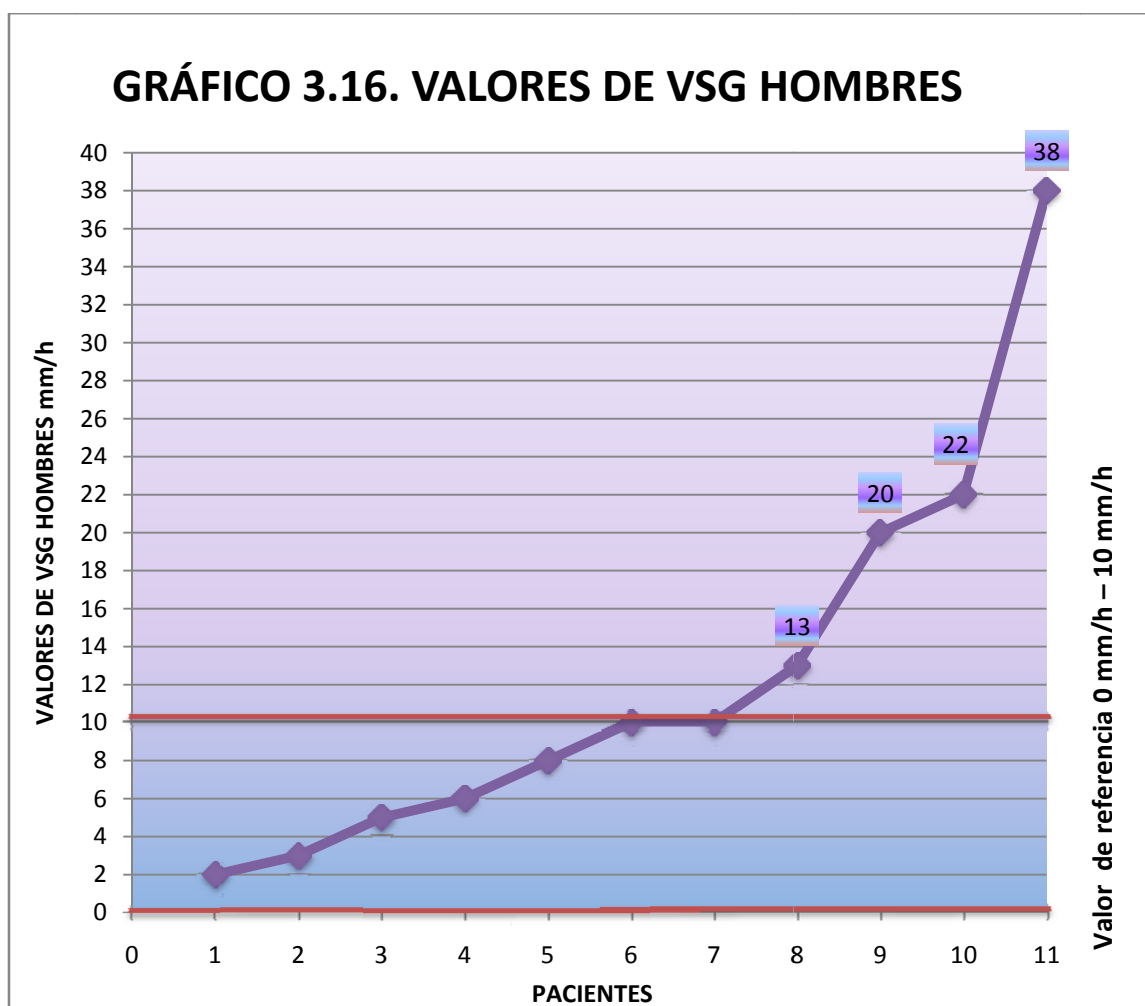


Según las figuras anteriores graficadas para hombres y mujeres, de la valoración hematológica de hemoglobina realizada a los 30 pacientes participantes, 20 de ellos correspondientes a un 66,66% presentaron valores normales para hemoglobina, en tanto que 3 pacientes mujeres correspondientes al 10% presentan valores altos y 7 pacientes entre hombres y mujeres correspondientes al 23.33% presentaron valores bajo.

La disminución de la tasa de hemoglobina que se presento en dichos pacientes no está asociada a la terapia antiepiléptica, lo que nos llevar a concluir que estos pacientes cursan por un cuadro de anemia en el caso de los pacientes con valores bajos y de procesos infecciosos en pacientes con valores altos.







De la valoración hematológica realizada a los 30 pacientes participantes de nuestro estudio, el 30% correspondiente a 9 pacientes presentaron valores normales para la velocidad de sedimentación globular, estos valores se corresponden a hombres y mujeres en base a sus rangos de referencia, cuyos valores oscilan para (Hombres y Mujeres 0- 10 mm/h), en tanto que el 30% correspondientes a 9 pacientes 4 de ellos hombres y 5 mujeres presentan valores altos los cuales podrían deberse a causas patológicas como anemias intensas (microcíticas y ferropénicas), procesos inflamatorios crónicos (Infarto agudo al miocardio, insuficiencia renal, artritis reumatoide, etc.)



TABLA 14. VALORACIÓN DE LA FÒRMULA LEUCOCITARIA

código del paciente	neutrófilos % valores de referencia 60 – 70 %	linfocitos % valores de referencia 30 - 40%	eosinófilos % valores de referencia 0,5 – 4%	monocitos % valores de referencia 2 – 6 %	basófilos % valores de referencia 0,5 – 1 %
1	50	26	2	0	0
2	56	27	2	0	0
3	56	30	0	0	0
4	57	30	0	0	0
5	60	32	0	0	0
6	60	32	0	0	0
7	60	32	3	0	0
8	60	33	2	0	0
9	61	34	0	0	0
10	61	34	6	0	0
11	61	35	0	0	0
12	61	35	0	0	0
13	62	35	0	0	0
14	62	37	0	0	0
15	63	37	0	0	0
16	63	37	0	0	0
17	63	37	2	0	0
18	63	37	0	0	0
19	63	38	0	0	0
20	64	38	0	0	0
21	65	39	0	0	0
22	65	39	3	0	0
23	67	39	2	0	0
24	68	39	0	0	0
25	68	40	2	0	0
26	68	40	0	0	0
27	70	42	0	0	0
28	70	42	0	0	0
29	71	43	0	0	0
30	73	48	2	0	0



3.1.5. VALORACIÓN MEDICAMENTOSA EN PACIENTES EPILÉPTICOS.

La valoración plasmática de los medicamentos antiepilépticos es necesaria para poder controlar en los pacientes, de forma individualizada si las terapias medicamentosas presentan una respuesta farmacoterapéutica eficaz y segura, siendo uno de los principales parámetros para este control la cuantificación de los niveles plasmáticos de las drogas. Además y dado que el efecto farmacológico depende de la concentración del fármaco en su lugar de acción y este a su vez se relaciona con la concentraciones plasmáticas es imprescindible su cuantificación sobre todo en casos en los que se ha dado una resistencia al tratamiento inicial como en casos en los que se puede observar síntomas de intoxicación.

TABLA 15. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ALTAS EN TERAPIA CON ÁCIDO VALPROICO				
CÓDIGO	CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ALTAS	SEXO	EPILEPSIA O SÍNDROME	TIPO DE TERAPIA
1	129	MUJER	S. West + discapacidad mental 45%	combinada con CBZ
9	119	HOMBRE	Crisis tónico - clónica generalizadas	Única

Los valores altos que se presentan en la terapia con ácido valproico, no tienen relación directa con el sexo, el tiempo de toma de la medicación ni con la terapia ya que en monoterapia como en terapia combinada se presento este aumento.

La paciente sometida a terapia combinada sigue presentando crisis convulsivas, de tal manera que es necesario recurrir a una nueva combinación de medicamentos, ya que la combinación entre AV y CBZ no está siendo efectiva.



En el caso del paciente con terapia única es necesario tener un control estricto en la próxima valoración ya que a pesar de que las crisis han sido controladas la concentración plasmática alta en lo posterior puede llevar a síntomas de toxicidad.

TABLA 16. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS BAJAS EN TERAPIA CON ÁCIDO VALPROICO				
CÓDIGO	CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS BAJAS	SEXO	EPILEPSIA O SÍNDROME	TIPO DE TERAPIA
2	31,7	MUJER	Crisis tónico - clónica generalizadas	combinada con PHN
7	27,7	MUJER	Crisis tónico - clónica generalizadas	Única
8	9	MUJER	Crisis tónico - clónica generalizadas + Retardo mental	Única
11	45,9	HOMBRE	Crisis tónico - clónica generalizadas	Única
16	48,4	MUJER	Crisis tónico - clónica generalizadas + trastornos del comportamiento	combinada con PHN

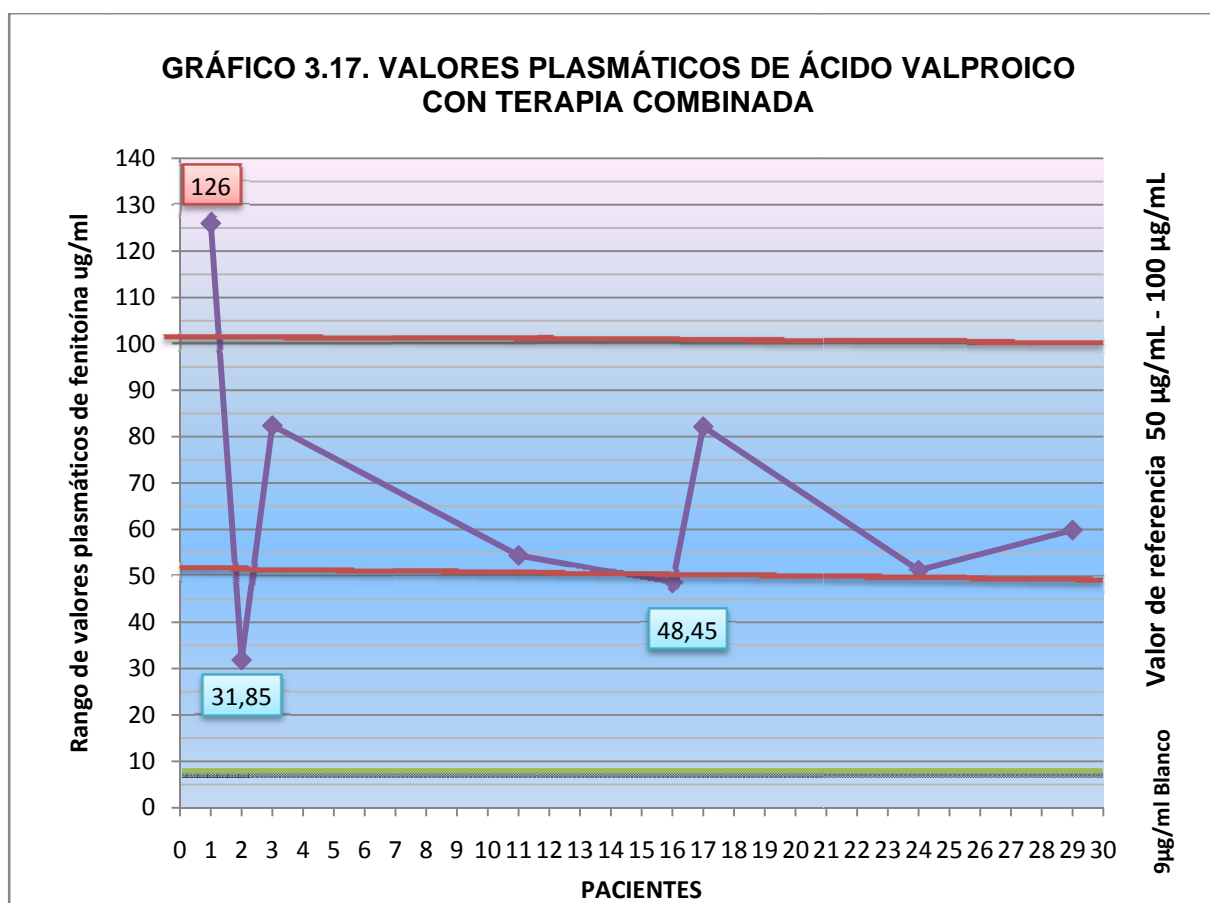
Los valores bajos que se presentan no tienen relación directa con el sexo, el tiempo de toma de la medicación ni con la terapia ya que en monoterapia como en terapia combinada se presentó esta disminución.

En los tres primeros pacientes se ha logrado el control de sus crisis epilépticas mientras que en los dos últimos pacientes no se han controlado las crisis. Estos pacientes en la encuesta realizada, han manifestado que han tenido falta de medicación por algunas ocasiones, siendo esta una de las causas de la disminución en sus niveles plasmáticos.



TABLA 17. VALORES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO VALPROICO CON TERAPIA COMBINADA

código del paciente	tipo de terapia	valores de referencia	resultado 1	resultado 2	media	Interpretación
1	COMBINADA	50 - 100 µg/ml	126	126	126	ALTO
2			30,8	32,9	31,85	BAJO
3			83,1	81,9	82,5	NORMAL
11			56,1	52,7	54,4	NORMAL
16			48,5	48,4	48,45	BAJO
17			81,5	82,8	82,15	NORMAL
24			51,1	51,3	51,2	NORMAL
29			59,9	59,8	59,85	NORMAL
Sensibilidad del método: 2,0 µg/ml						



De acuerdo con este gráfico podemos analizar que 8 de los pacientes sometidos a terapia combinada con ácido valproico, equivalente al 100%, 5 que equivalen al 62,5% de ellos reportaron valores dentro del rango terapéutico óptimo (50 – 100 µg/ml), observándose 2 pacientes equivalentes al 25 % reportaron valores bajos siendo dichas combinaciones: ácido valproico y fenitoína, ácido valproico, fenitoína y diazepam , debiéndose dichos valores a como cita la bibliografía a la interacción entre el ácido valproico y diazepam donde este ultimo produce un estado de ausencia al ser usados conjuntamente, además el ácido valproico tiende a desplazar al diazepam de la albumina y como resultado de ello produce la inhibición de su metabolismo de tal manera que la fracción libre del diazepam se verá aumentada en el plasma sanguíneo.

De igual forma, la administración concomitante de ácido valproico y fenitoína se deberá llevar a cabo con precaución, debido a que el ácido valproico puede



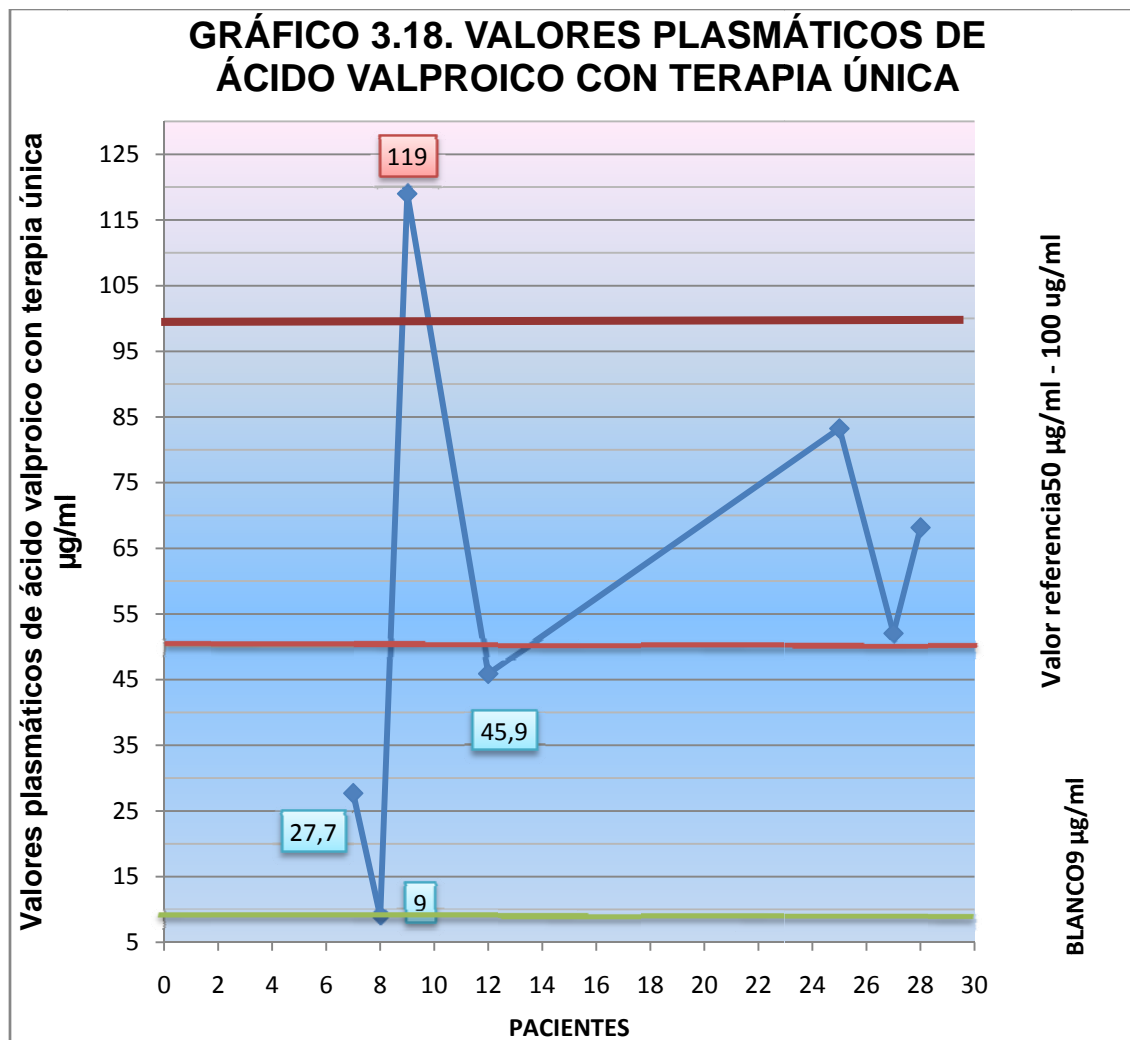
desplazar a la fenitoína de las proteínas plasmáticas a las que se une y, adicionalmente, inhibir su metabolismo, y como consecuencia de ello aumentar los efectos tóxicos de la fenitoína. Por su parte, la fenitoína acelera el metabolismo de ácido valproico, reduciendo su eficacia terapéutica y provocando una disminución de este en sangre.

Por otra parte se observó que solo uno de los pacientes equivalente al 12,5% sometido a triterapia presentó valores altos de ácido valproico correspondiendo esta combinación a (ácido valproico, carbamazepina y clonazepam). Pudiendo deberse este incremento a la dosis mal administrada por parte del paciente, es decir el paciente no cumple con la toma regular de las dosis ya que no se ha encontrado una relación directa de interacciones significativas entre estos medicamentos.

Según como cita la bibliografía la carbamazepina no produce aumento de los valores de ácido valproico sino los disminuye y este aumenta la toxicidad de la carbamazepina por disminución del metabolito activo 10- 11 epóxido de carbamazepina.

TABLA 18. VALORES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO VALPROICO CON TERAPIA ÚNICA						
código del paciente	tipo de terapia	valores de referencia	resultado 1	resultado 2	Media	Interpretación
7	ÚNICA	50 - 100 µg/ml	28,3	27,1	27,7	BAJO
8			9	9	9	BAJO
9			118	120	119	ALTO
12			46,3	45,5	45,9	BAJO
25			82,3	84,2	83,25	NORMAL
27			51,4	52,7	52,05	NORMAL
28			68,6	67,7	68,15	NORMAL

Sensibilidad del método: 2,0µg/ml



En la presente figura se puede observar que de 7 pacientes equivalentes al 100%, cuyo tratamiento antiepiléptico es terapia única, 3 equivalentes a 42,85% presentan valores plasmáticos normales, con respecto a los valores de referencia descritos para esta droga (50 – 100 µg/ml). Tres pacientes equivalentes a 42,85% presentan valores plasmáticos bajos, debiéndose esto a una subdosificación, y 1 paciente que corresponde al 14,28% presentó valores plasmáticos altos, en este caso corresponde a una sobredosificación.



Para el primer caso se sugiere un ajuste de dosis o la utilización de terapia combinada que garanticen una regulación de las concentraciones plasmáticas, así como el control de las crisis epilépticas las cuales con el uso de este tipo de terapia no han sido controladas, a su vez para el caso de sobredosificación se recomienda regular la dosis, o recurrir a un nuevo esquema de tratamiento mediante el uso en monoterapia de medicamentos antiepilépticos de elección como son (carbamazepina o fenitoína) y si el caso lo amerita la administración de terapia combinada.

TABLA 19. PRUEBA t CON DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS IGUALES		
TERAPIAS CON ÁCIDO VALPROICO		
	ÚNICA	COMBINADA
Media	57,86428571	67,05
Varianza	1327,059762	855,7
Varianza agrupada	1073,250659	
Grados de libertad	13	
Estadístico t	-0,541764738	
P(T<=t) dos colas	0,597144219	
Valor crítico de t (dos colas)	2,160368652	

H₀=Los esquemas terapéuticos usados para el tratamiento del síndrome epiléptico, no indican variaciones considerables en los títulos de Carbamazepina, Fenitoína y Ácido valproico.

H₁=Los esquemas terapéuticos usados para el tratamiento del síndrome epiléptico, indican variaciones considerables en los títulos de Carbamazepina, Fenitoína y Ácido valproico.

Valor P (probabilidad)<a 0,05 para aceptar la **H₁**

Como el valor P para Ácido Valproico 0,597144219es > a 0,05 seacepta para este análisis la **H₀**.



TABLA 20. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS BAJAS EN TERAPIA CON FENITOÍNA

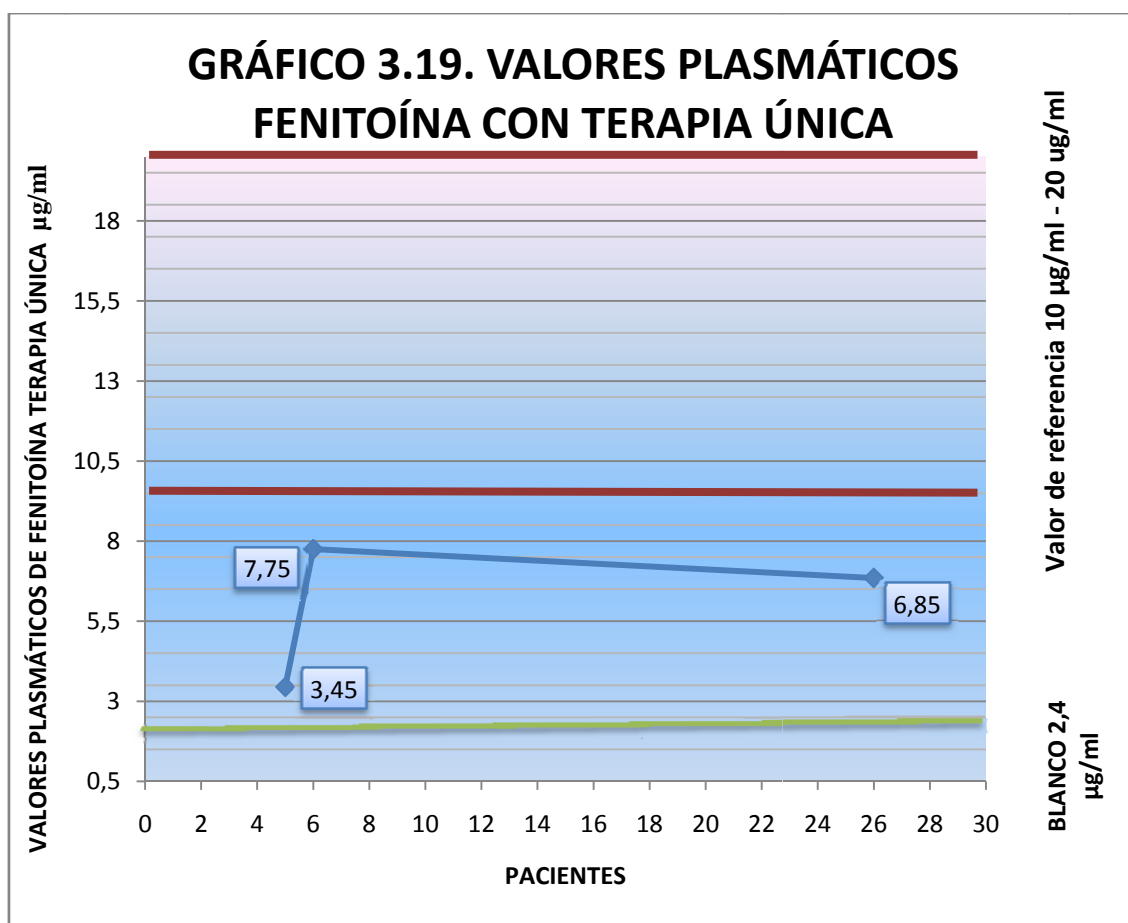
CODIGO	CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS BAJOS	SEXO	EPILEPSIA O SÍNDROME	TIPO DE TERAPIA
2	7,5	MUJER	Crisis tónico - clónica generalizadas	combinada con AV
5	3,4	HOMBRE	Crisis tónico - clónica generalizadas	Única
6	7,7	MUJER	Crisis tónico - clónica generalizadas	Única
10	2,5	HOMBRE	Crisis tónico - clónica generalizadas + Status Epiléptico	combinada CBZ
12	4,4	MUJER	Crisis tónico - clónica generalizadas	combinada + AV
21	3,1	HOMBRE	Crisis tónico - clónica generalizadas + Status Epiléptico	combinadas + CBZ + LORAZEPAM
26	6,8	HOMBRE	Crisis tónico - clónica generalizadas + Alcoholismo Crónico	Única

En la terapia con Fenitoína, los valores bajos que se presentaron, no están relacionados con el sexo, tiempo de exposición al tratamiento, ni con la utilización de terapia única como combinada, ya que esta disminución se corresponde tanto a pacientes sometidos a terapia con un solo fármaco, como a pacientes con terapia de dos fármacos, a pesar de los niveles plasmáticos bajos, todos los pacientes han respondido de manera satisfactoria al tratamiento, es decir han sido controladas sus crisis, sin embargo cuatro pacientes de los siete con valores plasmáticos bajos,



presenta asociación con fármacos inductores enzimáticos, lo que produce un aumento del metabolismo de los fármacos en asociación y con ello la disminución en los niveles plasmáticos tanto de uno como de los dos fármacos, por lo que se relaciona directamente esta disminución a la utilización de fármacos inductores.

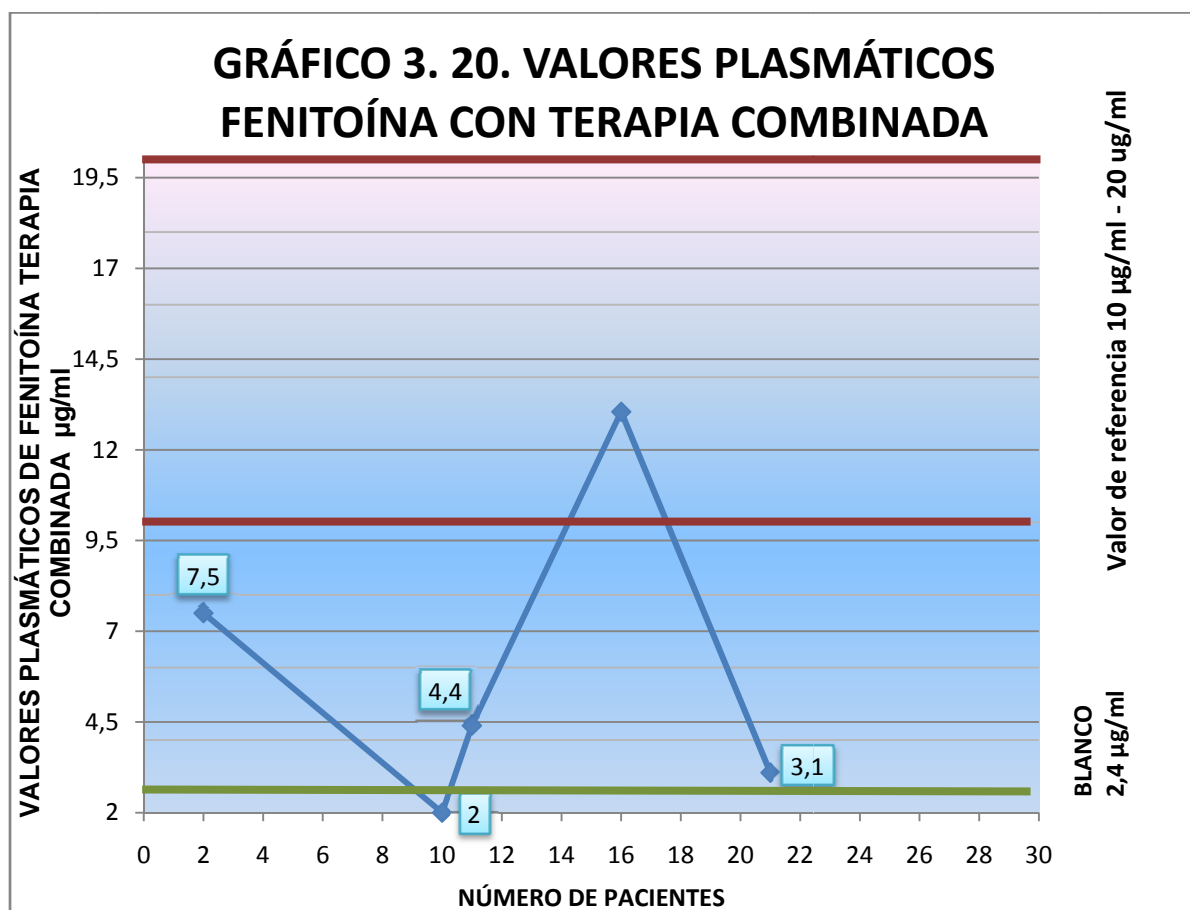
TABLA 21. VALORES PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA CON TERAPIA ÚNICA						
código del paciente	tipo de terapia	valores de referencia	resultado 1	resultado 2	media	Interpretación
5	ÚNICA	10 - 20 µg/ml	3,5	3,4	3,45	BAJO
6			7,4	8,1	7,75	BAJO
26			6,7	7	6,85	BAJO
Sensibilidad del método: 0,5 µg/ml						



En esta figura se puede observar que 3 de los 8 pacientes, equivalente al 37,5% cuyo tratamiento antiepiléptico describe fenitoína con **terapia única** presentan valores bajos pudiéndose deberse esta disminución a varias razones dentro las más destacadas podemos mencionar:

1. Una incorrecta prescripción de la dosis, lo que provoca que no se obtenga el efecto terapéutico deseado y como consecuencia de ello la recidiva de las crisis epilépticas en los pacientes bajo esta terapia.
2. Siendo la fenitoína un antiepiléptico de espectro reducido, no apto para el control de todos los tipos de epilepsia, es necesario tener el diagnóstico preciso del tipo de crisis que presenta el paciente antes de iniciar el tratamiento antiepiléptico con dicha droga.

TABLA 22. VALORES PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA CON TERAPIA COMBINADA						
código del paciente	tipo de terapia	valores de referencia	resultado 1	resultado 2	media	Interpretación
2	COMBINADA	10 - 20 µg/ml	7,5	7,5	7,5	BAJO
10			2	2	2	BAJO
11			4,6	4,2	4,4	BAJO
16			12,5	13,6	13,05	NORMAL
21			3,2	3	3,1	BAJO
Sensibilidad del método: 0,5 µg/ml						





En cuanto a la terapia combinada, 1 pacientes equivalentes al 20% presentan valores plasmáticos normales, cuyo rango de referencia es 10 – 20 µg/ml para esta droga. Y 4 pacientes equivalentes al 80% presentaron valores plasmáticos bajos de fenitoína siendo las combinaciones ácido valproico y fenitoína en dos pacientes, carbamazepina y fenitoína en un paciente, para ambos casos se reportaron valores bajos de fenitoína plasmática pudiendo deberse esta disminución a las interacciones entre estos fármacos, al espectro reducido de la fenitoína y carbamazepina y a la inducción del metabolismo de ácido valproico que provoca tanto la fenitoína con la carbamazepina.

TABLA 23. PRUEBA t CON DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS IGUALES		
TERAPIAS CON FENITOÍNA		
	ÚNICA	COMBINADA
Media	6,016666667	6,11
Varianza	5,143333333	18,778
Varianza agrupada	14,23311111	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-0,033875639	
P(T<=t) dos colas	0,97407515	
Valor crítico de t (dos colas)	2,446911846	

H₀=Los esquemas terapéuticos usados para el tratamiento del síndrome epiléptico, no indican variaciones considerables en los títulos de Carbamazepina, Fenitoína y Ácido valproico.



H₁=Los esquemas terapéuticos usados para el tratamiento del síndrome epiléptico, indican variaciones considerables en los títulos de Carbamazepina, Fenitoína y Ácido valproico.

Valor P (probabilidad) < a 0,05 para aceptar la **H₁**

Como el valor P para Fenitoína 0,97407515 es > a 0,05 se acepta para este análisis la **H₀**.

TABLA 24. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS BAJAS EN TERAPIA CON CARBAMAZEPINA				
CODIGO	CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS	SEXO	EPILEPSIA O SÍNDROME	TIPO DE TERAPIA
15	3,3	MUJER	Crisis tónico - clónica generalizadas	Única

TABLA 25. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ALTAS EN TERAPIA CON CARBAMAZEPINA				
CODIGO	CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS	SEXO	EPILEPSIA O SÍNDROME	TIPO DE TERAPIA
23	13,45	MUJER	crisis convulsiva de ausencia	Única



El valor alto como bajo que se presentó en el esquema de tratamiento con Carbamazepina, corresponden a terapia única, las dos pacientes son mujeres, el tiempo de exposición al tratamiento es mayor a 10 años, en la primera paciente las crisis convulsivas se han controlado, siendo importante mencionar que el valor plasmático no presenta una disminución significativa, por lo que el esquema de tratamiento para esta paciente, no debe sufrir ninguna modificación, en la paciente que presentó un valor alto en su cuantificación plasmática, no se ha dado el control de las crisis, por lo que es importante valorar la posibilidad de modificar su esquema terapéutico, de tal manera que permita el control de las crisis y establezca el nivel plasmático de las concentraciones de las drogas, de tal manera que se evite los efectos adversos e idiosincráticos que se presentan con valores cercanos a los niveles tóxicos.

TABLA 26. VALORES PLASMÁTICOS DE CARBAMAZEPINA CON TERAPIA ÚNICA						
código del paciente	tipo de terapia	valores de referencia	resultado 1	resultado 2	media	Interpretación
4	ÚNICA	4 -12 µg/ml	10,1	10,6	10,35	NORMAL
13			6	5,5	5,75	NORMAL
15			3,4	3,2	3,3	BAJO
18			5,1	4,9	5	NORMAL
19			4,6	4,3	4,45	NORMAL
22			7,2	6,6	6,9	NORMAL
23			13,6	13,3	13,45	ALTO
30			12,2	12,4	12,3	ALTO
Sensibilidad del método: 0,2 µg/ml						

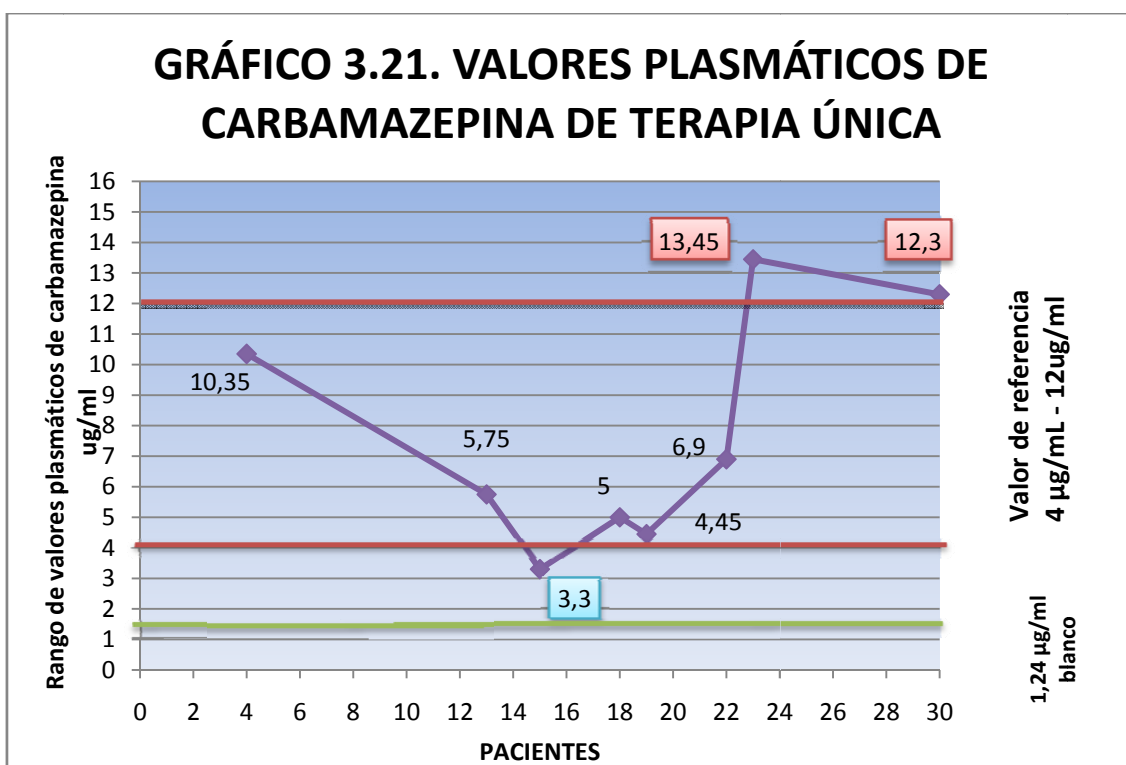


TABLA 27. VALORES PLASMÁTICOS DE CARBAMAZEPINA CON TERAPIA COMBINADA

código del paciente	tipo de terapia	valores de referencia	resultado 1	resultado 2	media	Interpretación
1	COMBINADA	4 -12 µg/ml	10,2	9,5	9,85	NORMAL
3			11,2	10,9	11,05	NORMAL
10			11,5	11,1	11,3	NORMAL
14			9,2	8,3	8,75	NORMAL
20			10,4	10	10,2	NORMAL
21			9,9	9,6	9,75	NORMAL
Sensibilidad del método: 0,2 µg/ml						



Se puede observar que 8 pacientes equivalentes al 100%, 6 de ellos equivalentes al 75% presentaron valores normales de carbamazepina en relación al rango de

TABLA 28. PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS IGUALES		
TERAPIAS CON CARBAMAZEPINA		
	ÚNICA	COMBINADA
Media	7,6875	10,15

referencia para esta droga 4 – 12 µg/ml. Se observó además dos valores altos y un valor bajo correspondientes al 25% y 12,5% respectivamente cuyo tratamiento antiepiléptico describe carbamazepina en terapia única, debiéndose estas variaciones a una sobredosificación y subdosificación del fármaco respectivamente, aconsejándose en ambos casos el ajuste de dosis si es necesario, la utilización de otro antiepiléptico clásico (fenitoína o ácido valproico) continuando con la monoterapia.



Varianza	14,69982143	0,869
Varianza agrupada	8,936979167	
Grados de libertad	12	
Estadístico t	-1,525237475	
P(T<=t) dos colas	0,153114077	
Valor crítico de t (dos colas)	2,17881283	

H₀=Los esquemas terapéuticos usados para el tratamiento del síndrome epiléptico, no indican variaciones considerables en los títulos de Carbamazepina, Fenitoína y Ácido valproico.

H₁=Los esquemas terapéuticos usados para el tratamiento del síndrome epiléptico, indican variaciones considerables en los títulos de Carbamazepina, Fenitoína y Ácido valproico.

Valor P (probabilidad)<a 0,05 para aceptar la **H₁**

Como el valor P para Carbamazepina 0,153114077 es > a 0,05seacepta para este análisis la **H₀**.

CONCLUSIONES

- ✓ De acuerdo al análisis realizado en la figura 3.1 se puede concluir que en los pacientes participantes, las crisis tónico clónicas generalizadas son las de mayor incidencia dentro del grupo de estudio de pacientes con diagnostico de epilepsia, además de ello pudimos encontrar pacientes que presentaron otras patologías siendo las de mayor ocurrencia el retardo mental y el alcoholismo



crónico, siendo esta una de las causas desencadenante de la reincidencia de las crisis en los pacientes con estas patologías.

- ✓ En el presente estudio, la terapia antiepiléptica más usada en los pacientes sometidos a nuestro estudio, es la terapia única, con un porcentaje del 60% este porcentaje se relaciona directamente con las investigaciones realizadas que registra un 60 % de pacientes que frente a un diagnóstico de epilepsia responden adecuadamente a la monoterapia, mientras que el resto de los pacientes presentaron terapia combinada, y de acuerdo a lo expuesto en las literaturas consultadas en la que se hace referencia a que el uso de la politerapia varía entre el 20% a 51% en la población general, se presenta una relación directa con los datos obtenidos para este estudio.
- ✓ Según el análisis realizado en la figura 3.2 la monoterapia es la principal terapia usada en los esquemas terapéuticos ya que con esta se logra evitar además de las interacciones entre los propios fármacos antiepilépticos, posibles casos de toxicidad. Sin embargo muchos de los pacientes no responde a dicha terapia por lo que una de las alternativas es la incorporación de la terapia combinada entre dos o más medicamentos según la necesidad de cada paciente y previa valoración individualizada de los mismos.
- ✓ En general, si la concentración de carbamazepina, fenitoína y ácido valproico están dentro del rango terapéutico establecido para cada droga y no se presentan crisis convulsivas recurrentes ni efectos secundarios a la medicación, podemos concluir que la dosis actual está correctamente administrada.
- ✓ Los pacientes que participaron en nuestro estudio, no presentaron una alteración relevante en los parámetros hematológicos analizados, las pequeñas fluctuaciones encontradas en cuanto a la valoración de leucocitos



no sugiere una incorrecta terapia antiepiléptica, las discrasias sanguíneas como por ejemplo, la leucopenia por carbamazepina, o trombocitopenia por ácido valproico generalmente son discretas. Las alteraciones hematológicas severas ocurren en 6 de cada 10.000 pacientes.

- ✓ Las leucopenias relacionadas con el uso de medicamentos antiepilépticos, presentan un curso grave, progresivo y asociada con síntomas clínicos (fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras bucales, hematomas o hemorragia.), debiéndose retirar la medicación de inmediato, evitándose así problemas posteriores, las leucopenias que presentaron los pacientes se corresponden a anemias de orígenes diferentes propios de cada paciente.
- ✓ Según el resultado obtenido en la cuantificación plasmática de los parámetros hepáticos, (TGO, TGP, Bilirrubinas y Fosfatasa Alcalina), podemos concluir que no se han encontrado alteraciones hepáticas significativas que estén relacionadas con la terapia antiepiléptica en los pacientes sometidos a este estudio. Las alteraciones encontradas en la mayoría de los casos analizados están relacionadas con problemas fisiológicos, patologías adicionales y como factor significativo la ingesta conjunta de alcohol con la terapia antiepiléptica, provocando en casos de ingesta crónica la inducción de las enzimas hepáticas y como consecuencia de ello el aumento de la tasa de biotransformación y disminución de la actividad de los fármacos, siendo necesario incrementar la dosis de los fármacos para lograr el efecto terapéutico deseado.
- ✓ En cuanto al uso de terapias combinadas con antiepilépticos se puede observar interacciones entre ellos, y como resultado de esto que el fármaco que padece la interacción le pueda ocurrir: a) que aumente su concentración plasmática y por lo tanto el riesgo de toxicidad o b) que disminuya su concentración plasmática y por lo tanto su efecto farmacológico. Concluyendo



con ello que es de vital importancia escoger adecuadamente la terapia para evitar en lo posible el uso de medicamentos que puedan interactuar entre ellos, así como los continuos cambios en los esquemas terapéuticos.

- ✓ Una de las posibles causas de las variaciones a la respuesta a las terapias medicamentosas, así como en las concentraciones séricas de los fármacos es la asociación de medicamentos antiepilépticos, ya que las interacciones entre ellos además de producir una pérdida del control de las crisis ocasiona en muchos de los casos aumento de la toxicidad y aumento de los efectos colaterales.
- ✓ De acuerdo al estudio realizado para carbamazepina en terapia única podemos concluir que la mayor parte de pacientes en los cuales se realizó la cuantificación plasmática para este fármaco presentaron valores séricos normales, encontrando además para este mismo caso una relación de 2 a 1 de valores altos y bajos del mismo, llevándonos a concluir para este aumento como disminución no tiene relación directa ni con la edad de los pacientes, tiempo de padecimiento de la enfermedad ni con el tiempo de toma de la medicación, más bien estas variaciones pueden deberse a varias razones entre las que podemos citar: alteraciones fisiológicas de cada paciente las cuales no han sido definidas, alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la carbamazepina, efectos secundarios no dependientes de la dosis, la subdosificación como la sobredosificación dependiendo del caso y finalmente podemos destacar que la administración de la misma dosis de un fármaco a un mismo grupo de pacientes produce el efecto deseado en la mayor parte de ellos, pero en algunos pacientes la misma dosis resulta ineficaz mientras que otros sometidos a la misma dosis se pueden observar efectos tóxicos.
- ✓ Con respecto a la cuantificación plasmática de la fenitoína, tanto en terapia única como combinada, se han reportado valores bajos en la mayoría de los casos analizados, la disminución de dichos valores se debe a una combinación inadecuada entre fármacos, ya que la eficacia terapéutica de la



UNIVERSIDAD DE CUENCA

fenitoína en pacientes adultos se asocia a un amplio intervalo de concentraciones séricas con una gran variabilidad y solapamiento de los márgenes de eficacia con los de toxicidad, por tal razón la cuantificación plasmática de fenitoína no es uno de los parámetros determinantes al momento de elegir una terapia antiepiléptica; debiéndose considerar por lo tanto otros factores como posible causa para esta disminución.



RECOMENDACIONES

- ✓ Se recomienda que antes y a lo largo del tratamiento antiepiléptico se valore los parámetros hepáticos, hematológicos y además se cuantifique periódicamente los fármacos que se estén empleando, sobre todo en los pacientes que inician la terapia.
- ✓ Para un paciente con diagnóstico de epilepsia, se recomienda iniciar el tratamiento con monoterapia, y en caso de que esta no diera los resultados esperados recurrir a una terapia combinada usando los antiepilépticos de nueva generación.
- ✓ Se recomienda a los pacientes no variar ni dejar de tomar el fármaco sin consultárselo a su médico, ya que aumentaría el riesgo de crisis o efectos secundarios, además de poder afectar a la efectividad de otros fármacos que el paciente este tomando, es indispensable que el ajuste de las dosis de los fármacos se debe valorar de forma individual.
- ✓ Teóricamente, la politerapia debe utilizarse al comienzo de un nuevo esquema de tratamiento antiepiléptico, ante el fracaso de la monoterapia. En general, se recomienda iniciar la terapia con una sola droga, dado que la politerapia acarrea mayor riesgo de efectos adversos y en muchos casos sin beneficios terapéuticos adicionales.



ANEXO 1

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNCOPE Y CRISIS DE EPILEPSIA

- Los síncope son una de las grandes causas de pérdida de conciencia.
- La duración de la pérdida de conciencia en el síncope (es inferior a 1 minuto), es incompatible con la hipótesis de crisis convulsiva tónico clónica (en la cual la duración de la fase convulsiva es generalmente superior a 3 minutos, pero la duración de la fase post crítica se puede prolongar hasta 15 o 20 minutos).
- El criterio de duración no basta para descartar crisis tónicas: la diferencia es que la caída en el síncope ocurre en atonía.
- Las crisis atónicas comparten con el síncope la duración y la caída en atonía, pero generalmente el contexto neurológico es absolutamente diferente.
- En la fase previa a la pérdida de conciencia es útil al diagnóstico positivo de síncope el análisis de las circunstancias de ocurrencia:
- El esfuerzo de tos o la micción de pie son circunstancias características de algunos síncope reflejos del adulto.
- La ocurrencia del síncope en curso de un esfuerzo físico y sobre todo la noción de palpitaciones, taquicardia o bradicardia antes del desmayo deben orientar a un mecanismo cardiogénico.
- La asociación de síntomas auditivos y visuales, debilidad simultánea de ambas extremidades inferiores, sensación de pérdida inminente de conciencia, en los segundos previos, confirma el diagnóstico de síncope, inmovilidad en el suelo y presencia de signos como palidez, sudoración y/o bradicardia.²⁰



ANEXO 2.

EPILEPSIA, DISCAPACIDAD MENTAL Y DETERIORO COGNITIVO

La prevalencia de epilepsia en los pacientes con discapacidad mental es mucho más elevada que en la población general (alrededor de una tercera parte). Cerca del 15% de los pacientes con enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, principalmente demencias, presentan crisis epilépticas. Los criterios fundamentales para el manejo terapéutico de la epilepsia en este grupo de pacientes son:

1. Emplear el menor número y dosis de fármacos antiepilépticos.
2. Evitar fármacos antiepilépticos con efectos sobre la función cognitiva o el comportamiento: barbitúricos, benzodiacepinas, topiramato, fenitoína y carbamazepina.
3. Utilizar fármacos sin efectos cognitivos o sobre el comportamiento: lamotrigina, pregabalina, Levetiracetam y gabapentina. ²⁵

²⁵MAURI LLERDA José Ángel/ GRUPO DE EPILEPSIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA/ "epilepsia, discapacidad mental y deterioro cognitivo"2009<http://www.aebm.org/jornadas/neurológicas/princesa/200MONITORIZACION FARMACOS.pdf>



ANEXO 3

AUTORIZACIÓN LEGAL DEL PACIENTE

Yo (representante legal de)..... con cédula de identidad autorizo que los exámenes que se practiquen sean parte de la investigación de las alumnas de la Universidad de Cuenca Anabel Bustos León, Jhoanna Sigüenza Arizábala y Adriana SariDurán en el trabajo de tesis CUANTIFICACIÓN PLASMÁTICA DE LOS NIVELES DE CARBAMAZEPINA, ÁCIDO VALPROICO Y FENITOÍNA EN PACIENTES EPILÉPTICOS DEL CENTRO DE EPILEPSIA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, requerida para la obtención del título de Bioquímicas Farmacéuticas.

Firma

.....



ANEXO 4

ENCUESTA

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**CUANTIFICACIÓN PLASMÁTICA DE LOS NIVELES DE CARBAMAZEPINA,
ÁCIDO VALPROICO Y FENITOÍNA EN PACIENTES EPILÉPTICOS DEL CENTRO
DE EPILEPSIA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO.**

CENTRO DE EPILEPSIA HOSPITAL VICENTE CORAL MOSCOSO

Nombres:

Apellidos:

Edad:

Sexo:

¿Hace cuanto tiempo le diagnosticaron epilepsia?

.....
.....

¿Qué tiempo lleva tomando la medicación?

.....

¿Le ha faltado la medicación?

Si..... No.....

¿Han disminuido sus crisis epilépticas con la medicación?



Si..... No.....

.....

¿Ha presentado algunos síntomas diferentes como: dolor abdominal, náuseas, vómitos, mareo?

.....

.....

¿A parte de la epilepsia le han diagnosticado alguna otra enfermedad?

.....

.....

¿Toma otra medicación a parte de los recetados para la epilepsia?

.....

.....

¿En su familia hay otras personas con epilepsia?

.....

Firma del Responsable

.....



ANEXO 5

PROCESO DE DESCONTAMINACIÓN DEL EQUIPO

1. Colocar las mangueras del botellón de agua destilada en el botellón de PROBE-WASH.
2. Desechar el agua destilada.

En el funcionamiento del equipo se empezará con el siguiente ciclo.

- a. En el MENU de INICIO escoger la opción DIAGNOSTICS y presionar (1ENTER).
- b. Ubicar la opción DECON y presionar (2 ENTER).
- c. Presionar la tecla GO.
- d. A los 5 minutos presionar GO y ALARM para detener al equipo.
- e. Lavar el botellón de agua destilada y las mangueras (5 veces).
- f. Elegir la opción DECON 1 y pulsar (2 ENTER) y GO.
- g. Este último paso de descontaminación durara 18 min al término del cual el equipo estará listo para ser usado.



ANEXO 6

REALIZACIÓN DE LA PRUEBA DE AGUA

1. Tomar 4 copas de reacción y extraerles la perla.
2. En el MENU de INICIO (Pantalla Azul) escoger la opción DIAGNOSTICS y presionar (1 ENTER).
3. Nuevamente escoger la opción DIAGNOSTICS y pulsar (1 ENTER).
4. En la última columna ubicar la opción WATED TPM y presionar (2 ENTER).
5. En el equipo presionar la tecla GO (El tiempo de la rutina es aproximadamente de 15 minutos) inmediatamente
6. Pulsar la tecla ESC en el teclado de la computadora.
7. Una vez que se encuentren en el MENU de INICIO (Pantalla Azul), escoger la opción EXICT TO DOS. (Realizando este procedimiento usted va a entrar en una pantalla negra de DOS).
8. Utilizando el teclado escribir WATER y pulsar ENTER (En este momento la computadora está esperando por los resultados de la prueba de agua).
9. Pulsar la tecla 2 en el teclado.
10. Hasta obtener los resultados el tiempo es de 12 minutos.



ANEXO 7

LAVADO DE LA PIPETA

1. Colocar en la posición 1 del carrusel de los reactivos 2 ml de solución de lavado PROBE CLEAN.
2. Ir a la pantalla principal y escoger la opción DIAGNOSTICS y luego presionar 2 veces la tecla ENTER.
3. Una vez ingresados en el menú de DIAGNOSTICS escoger la opción PRB-CLEAN y presionar 2 veces ENTER.
4. Presionar en el equipo la tecla GO.
5. En el equipo aparecerá el mensaje "IMMULITE RUNNING".
6. Este proceso durara 5 minutos aproximadamente y en este tiempo no debe suspenderse el trabajo.
7. Luego de los 5 minutos aparecerá en la pantalla la prueba de test de ángulo de dispersado, para ello presionar en el equipo la tecla GO e inspeccionar visualmente que la pipeta disperse agua de manera continua y ligeramente desviada en sentido vertical.
8. Presionar ALARM y GO en el equipo para detener el procedimiento hasta que en el equipo aparezca el mensaje "IMMULITE IDLE".
9. El equipo está listo para trabajar.



ANEXO 8

CALIBRACIÓN DEL EQUIPO

(CALIBRACIÓN CADA 3 SEMANAS PARA CARBAMAZEPINA, FENITOÍNA Y ÁCIDO VALPROICO)

1. Proceder a sacar los calibradores los cuales tienen que conservarse a la temperatura de 2-8 ° C de refrigeración.
2. Si es necesario reconstituir los ajustadores usando 4 ml de agua destilada mediante jeringa y homogenizar por inversión lenta.
3. Siempre usar los ajustadores: ALTO (H) y BAJO (L).
4. Tomar 1 copa de reacción para el calibrador ALTO (H)
5. Tomar 1 copa de reacción para el calibrador BAJO (L)
6. Pipetear 400 µl en cada copa, tanto del calibrador alto como del calibrador bajo.
7. Tomar 4 copas de muestra para el calibrador ALTO y 4 copas de muestra para el calibrador BAJO.
8. Colocar en orden: Copa de reacción con el ajustador B y seguidas colocar las 4 copas de muestra.
Copa de reacción con el ajustador H y seguidas colocar las 4 copas de muestra.
9. Colocar las copas en el carrusel de muestras.
10. Ingresar los datos en la computadora.
11. Ir a la opción DATA ENTRY y registrar el Kit de reactivos ingresando, los códigos de barras adjuntos en cada kit.
12. Una vez ingresados los códigos de barra de cada kit, ir a ESCAPE y proceder a registrar las copas de reacción.
13. Ir a la opción DATA ENTRY y dar un ENTER.
14. Ingresar en PACIENTE ENTRY y dar un ENTER.
15. Proceder a llenar los datos para cada copa:



Copa # 1 Código de la Prueba: CMP
Número de Lote del Kit216
Número de Lote del ajustador 115
Ajustador L

Copa # 2 Código de la Prueba: CMP
Número Lote del Kit216
Número Lote del ajustador 115
Ajustador H

16. Una vez ingresado todos los datos iniciar el proceso de calibración.
17. Finalmente y concluido el proceso de calibración que tiene una duración aproximada de 30 minutos revisar las cuentas de los calibradores.



BIBLIOGRAFÍA:

1. FLÓREZ Jesús, ARMIJO Juan Antonio, MEDIAVILLA África/ FARMACOLOGÍA HUMANA/"Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos", BARCELONA –ESPAÑA/ EDITORIAL MASSON 1997/ pp. 490 – 511.
2. RAURELL Javier/ CONVULSIONES Y ESTADO EPILEPTICO/Recuperado el 12 de octubre de 2011/
<http://www.hvmolins.com/Documentos/Neuro/Convulsionesyestadoepileptico.pdf>.
3. KANNER, G. Manuel, CAMPOS Andrés M./ EPILEPSIAS/ Santiago de Chile/ MEDITERRÁNEO Cltda 2004.
4. IZQUIERDO YUSTA A./ Crisis convulsivas. concepto, clasificación y etiología/Recuperado el 18 de enero de 2012/http://www.semes.org/revista/vol17_5/s68.pdf/pp. S69 - S70.
5. Obtenido de Iveth/Epilepsia/Recuperado el 15 de marzo de 2012/<http://epilepsiaparatodos.blogspot.com/2011/01/epilepsia-grand-mal-tonico-clonica.html> .
6. FARFAN Luis Miguel/Todo sobre Epilepsia/Recuperado el 11 de febrero de 2012 de <http://www.biblioteca-medica.com.ar/2011/09/todo-sobre-la-epilepsia.htm>.
7. CENTRO DE DESARROLLO Y NEUROLOGÍA INFANTIL/Conclusiones/Recuperado el 15 de diciembre de 2011 de <http://www.micerebro.com/seizure1.shtml>.
8. NOGUÉS Betes, DURAN Mestres/ Farmacología para fisioterapeutas/Buenos Aires - Madrid/ MEDICA PANAMERICANA 2008.
9. HÓMEZ, A., JIMÉNEZ M., LUNA J., SALAZAR J./ Trastornos hematológicos en pacientes tratados con carbamazepina, que acuden al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Venezuela/Recuperado el 12 de febrero de 2012 de http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/23824/1/homez_ana.pdf
10. MARIANI Luis I. Dr./ Carbamazepina/ Recuperado el 13 de diciembre de 2011 en <http://www.eutimia.com/psicofarmacos/anticiclicos/carbamazepina.htm>.



11. GONZALEZ AGUDELO Marco Antonio/Manual de Terapéutica 2006 - 2007/capítulo 18 Neurología/ 12° edición/ Corporación para investigaciones biológicas/pp. 448 – 453.
12. BUSTAMANTE E. Sandro /Biblioteca Virtual de la Universidad de Chile/Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes/pp. 8/ Recuperado el 15 de enero de 2012 de <http://www.biblioteca.org.ar/libros/8871.pdf>.
13. MALGOR L, VALSECIA M./ Drogas Anticonvulsivantes o Antiepilépticas/pp. 42 – 43/Recuperado el 19 de enero de 2012 de http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/4_convulmknufd
14. HERNÁNDEZ FERNANDEZ José Luis/Manejo de los fármacos Antiepilépticos/Recuperado el 17 de enero de 2012 de http://www.alcepilepsia.org/editorial/20060405_dr_herranz.pdf.
15. PIEDRAS ROBLES Ana Luisa/ Niveles Plasmáticos de fenitoína y farmacocinética de MichaelisMenten en población pediátrica mexicana/ *revista mexicana de ciencias farmaceuticas/ volumen38* N°2, pp. 42 – 47/Recuperado el 19 de enero de 2012 de <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/579/57938206.pdf>
16. OVIEDO SALAS PUIG L/ Farmacología de valproato sódico/Volumen 17/pp. S79 – S82/Recuperado el 25 de abril de 2012 de http://www.semes.org/revista/vol17_5/s79.pdf
17. CABRERA ALBERT Marco J, MARTINEZ ACOSTA Lina, MEDINA GONZÁLEZ Isaac, REYES EXPÓSITO Arelys E./Aspectos básicos de la farmacología de los anticonvulsivantes/Publicado el 10 de julio de 2007/Recuperado el 28 de febrero de 2012 de <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/584/6/Aspectos-basicos-de-la-farmacologia-de-los-anticonvulsivantes>
18. MARIANI Luis I Dr. / Divalproato de sodio/Recuperado el 0 de diciembre de 2011 de <http://www.eutimia.com/psicofarmacos/anticiclicos/divalproato.htm>
19. VELASCO Martín A., MACIAS FERNÁNDEZ J. A., DOMINGUEZ Martín, MACIAS SAINT Gerons/FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y TERAPÉUTICA/ Tratamiento de la epilepsia/ pp. 523 – 527/Madrid – España/ editorial McGraw – Hill Interamericana 2004.
20. MINSAL Santiago/ Ministerio de salud guía clínica epilepsia en el adulto 2007/Recuperado el 18 de enero de 2012 de <http://www.hjnc.cl/docs/GPC-Epilepsia.pdf>
21. SOCIEDAD AMERICANA DE LA EPILEPSIA/Fenitoína/Recuperado el 14 de enero de 2012 de <http://www.labtestsonline.es/static/template/test.prn.aspx?idcontent=1166>



22. ALDAZA A., FERRIOLSMR., AUMENTEC D., CALVOD M.V., FARREE R./ Farmacia Hospitalaria/Monitorización farmacocinética de antiepilépticos/ Recuperado el 6 de enero de 2012 de http://www.sefh.es/fh/119_121v35n06pdf009.pdf
23. MARTÍNEZ FERREIROS Raquel/Monitorización de fármacos en Neurología/ Recuperado el 28 de febrero de 2012 en <http://www.aebm.org/jornadas/20.%20neurologicas%20princesa/10.-%20MONITORIZACION%20DE%20FARMACOS.pdf>
24. EVA MARÍA/Consentimiento Informado/Recuperado el 14 de noviembre de 2011 de <http://www.consumoteca.com/bienestar-y-salud/medicina-y-salud/consentimiento-informado>
25. MAURI LLERDA José Ángel/ GRUPO DE EPILEPSIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA/ “epilepsia, discapacidad mental y deterioro cognitivo”2009<http://www.aebm.org/jornadas/neurológicasprincesa/200MONITORIZACION FARMACOS.pdf>