

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacología



Trabajo Fin de Grado

*Nuevas descargas en el tratamiento antiepiléptico:*

*La Cronofarmacología como terapia anticonvulsiva*

Presentado por

**Benjamín Carlos Cid Bourié**

Bajo la tutoría de

Profa. Francisca Gómez Oliver

**Madrid, 2016**



# ÍNDICE

Resumen .....	4
Objetivos.....	4
Metodología.....	5
Introducción y antecedentes .....	5
Cronofarmacología .....	5
La epilepsia o “la enfermedad de los 1000 nombres”.....	5
Etiología de la epilepsia .....	6
Substrato neuroquímico de la epilepsia y tratamiento farmacológico convencional....	7
Epilepsia y ritmos biológicos.....	8
Resultados y Discusión.....	9
Conclusiones.....	15
Bibliografía.....	17

## Resumen

La aplicación de la cronofarmacología en la epilepsia ha ofrecido nuevas oportunidades en el manejo de la terapia anticonvulsiva. La cronoterapia se presenta como la disciplina que proporciona un mejor control de las crisis epilépticas frente a los tratamientos convencionales. El riesgo de aparición de dichas crisis se ha encontrado íntimamente relacionado con la ritmicidad biológica endógena y con el ciclo vigilia/sueño. De esta forma, la distribución de los eventos epileptogénicos seguía un patrón circadiano que alcanzaba su máximo pico durante la noche en la vigilia y durante las primeras horas de la mañana. La influencia de factores tales como la localización ictal del electroencefalograma (EEG), la semiología de la crisis, la etiología y la edad parecieron determinantes a la hora de evaluar dicho patrón. La consideración, por tanto, de estrategias en cuanto a la administración de dosis diarias repartidas de medicación antiepiléptica basada en los patrones epilépticos, se ha establecido como una de las soluciones para lograr niveles terapéuticos eficaces. La melatonina, la fototerapia, las formas farmacéuticas inteligentes y los dispositivos portátiles entre otros, se contemplan como nuevos recursos cronoterapéuticos a implementar en la terapéutica anticonvulsiva.

## Objetivos

El objetivo general de este trabajo es presentar una revisión de datos científicos que avalan la importancia de la cronofarmacología en la mejora de las terapias antiepilépticas. Para centrar el objeto de estudio, esta revisión presenta una breve introducción a la cronofarmacología y a la epilepsia, así como su relación con los ritmos biológicos. A continuación, se presentan datos de estudios clínicos que comparan la eficacia y la seguridad de los tratamientos cronofarmacológicos frente a los tratamientos convencionales en diferentes tipos de pacientes y perfiles epilépticos. Se remarca también la importancia de la cronofarmacocinética en la modulación circadiana de las concentraciones de fármacos. Asimismo, se comentan algunas hormonas, neurotransmisores y mediadores endógenos relacionados con la modulación de los ritmos de vigilia/sueño que en estudios preclínicos sugieren que podrían tener un efecto terapéutico antiepiléptico. Finalmente, se comenta la importancia de estrategias en el

desarrollo de formas farmacéuticas inteligentes, así como de nuevos sistemas de monitorización y de modelos de predicción de crisis epilépticas.

## Metodología

Para ello, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando como fuente de información artículos científicos “peer reviewed” publicados en revistas internacionales. Se ha accedido al material a través de la web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> de la PubMed Central® (PMC). Este es el archivo bibliográfico de revistas biomédicas y científicas perteneciente a la “U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM)”.

## Introducción y antecedentes

### Cronofarmacología

La cronofarmacología es un área de estudio vinculada al uso y efecto de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos. Su objetivo ideal consiste en evaluar y diseñar el tratamiento farmacológico que se ajuste a las necesidades y ciclos biológicos del sistema y del paciente afectado.

### La epilepsia o “la enfermedad de los 1000 nombres”

La epilepsia es el trastorno neurológico crónico más frecuente con una prevalencia de alrededor de 50 millones de personas en el mundo. Aproximadamente, el 50% de los casos comienza en la infancia o en la adolescencia, con mayor proporción de casos en la infancia<sup>13,15</sup> y en la tercera edad<sup>9</sup>.

Etimológicamente, deriva del latín “*epilepsia*” y significa “ser atacado”. Desde el punto de vista histórico y social, es probablemente difícil encontrar otras enfermedades que hayan estigmatizado tan marcadamente al enfermo que la padecía como a sus familiares. Desde ser considerada como una enfermedad sagrada, a posesiones demoníacas, se la conoce como “la enfermedad de los 1000 nombres”. Y no es de extrañar ya que, aunque caracterizada por la aparición de crisis epilépticas recurrentes, las posibles causas, la edad de inicio de las crisis, si se asocian o no a una lesión cerebral, posibles desencadenantes,

síntomas y signos, evolución clínica y pronóstico pueden ser muy diferentes. En realidad, se considera como un síndrome epiléptico o como epilepsias. En la tabla 1, se muestra una clasificación de los diferentes tipos de epilepsia en función de su origen local (epilepsia focal o parcial) o global (crisis generalizadas) y de los signos y síntomas que les caracteriza.

<b>Tabla 1.</b> Tipos de epilepsia			
<b>Crisis parciales</b>			<b>Crisis generalizadas</b>
<b>Simples</b> <i>Se preserva la consciencia. Los síntomas dependen del área cerebral involucrada.</i>	<b>Complejas</b>	<b>Generalización 2ª</b>	<i>Inicio simétrico bilateral. Puede cursar con síntomas motores, suelen presentar pérdida de consciencia.</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signos motores</li> <li>- Alucinaciones sensoriales especiales o somatosensoriales</li> <li>- Signos y síntomas autonómicos</li> <li>- Síntomas psíquicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parcial simple evoluciona a alteración de la consciencia</li> <li>- Trastorno de consciencia desde el inicio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parciales simples se generalizan</li> <li>- Parciales complejas se generalizan</li> <li>- Parciales simples pasan a complejas y se generalizan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencias bruscas durante unos segundos. En general sin alteración motora. Más habitual en niños.</li> <li>- Tónico-clónicas: Fase tónica, espasmo corporal generalizado, seguida de sacudidas violentas y sincrónicas.</li> <li>- Otras: Crisis atónica, mioclínica, etc</li> </ul>
<b>También existen crisis no clasificables</b>			

### Etiología de la epilepsia

Aunque la etiología exacta se desconozca, factores genéticos, tales como anomalías cromosómicas y también defectos del desarrollo cerebral, como malformaciones del SNC parecen estar implicados y/o predisponer a la patología. Otro factor, de origen secundario, implicado en la aparición de la epilepsia, es el daño neurológico, consecuencia de toxicidad por drogas, fármacos, anoxia cerebral aguda, traumatismo craneoencefálico, infecciones del SNC como las encefalitis virales bacterianas o micóticas, neoplasias del SNC, o enfermedades cerebrovasculares (como ictus cerebral).

## Substrato neuroquímico de la epilepsia y tratamiento farmacológico convencional.

La epilepsia se caracteriza por episodios o crisis recurrentes de hiperexcitabilidad neuronal debida a una hiperactividad hipsincrónica en cerebro. Se asume que esta hiperexcitabilidad es consecuencia de la pérdida del equilibrio entre los mecanismos de neurotransmisión excitadores (mediados mayoritariamente por el glutamato) y los inhibidores (mediados por el sistema GABAérgico). Es por ello que el tratamiento farmacológico de la epilepsia se basa principalmente en potenciar la inhibición y/o reducir la excitabilidad neuronal:

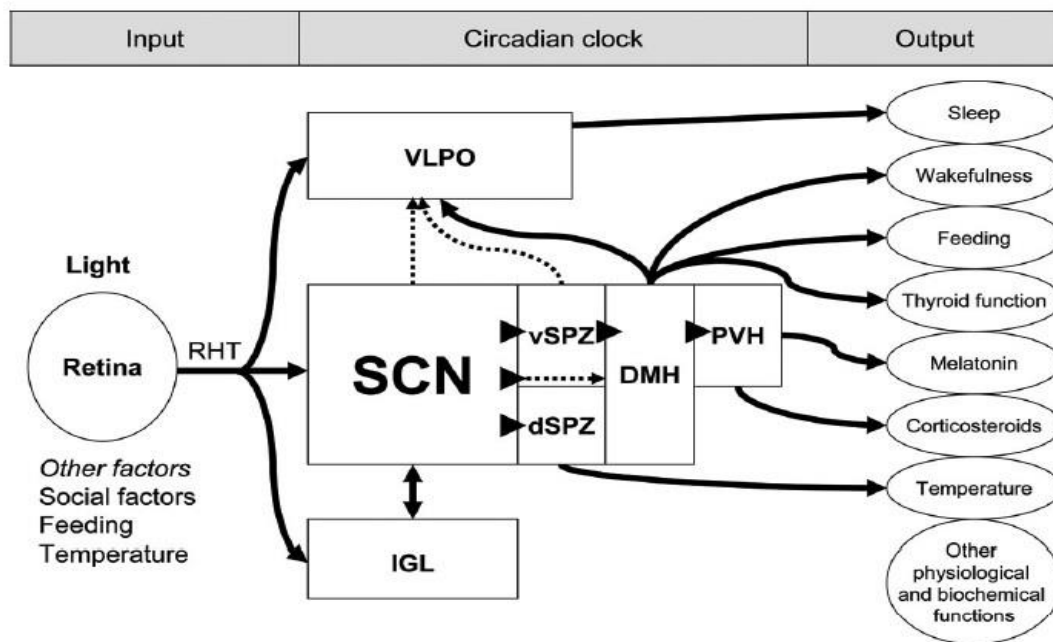
- 1) Potenciar la inhibición sináptica GABAérgica:
  - a. Reduciendo la metabolización del GABA (ácido valproico o vigabatrina)
  - b. Activando el receptor GABA<sub>A</sub> (barbitúricos, benzodiazepinas, felbamato, topiramato).
- 2) Reducir la excitabilidad neuronal:
  - a. por inhibición de canales iónicos de Na<sup>+</sup>: (carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, felbamato, topiramato)
  - b. por bloqueo de canales iónicos de Ca<sup>2+</sup> tipo T: ácido valproico, etosuximida, trimetadiona, zonisamida).
  - c. reduciendo la actividad glutamatérgica. Aunque algunos fármacos (topiramato y felbamato) presenten cierta capacidad de reducir la actividad glutamatérgica, en la actualidad no se han conseguido fármacos antiepilépticos eficaces que actúen exclusivamente por este mecanismo.

Los tratamientos antiepilépticos siguen usualmente pautas de administración de dosis constantes a intervalos regulares de tiempo, cubriendo así todos los períodos del día. Sin embargo, aunque en la mayoría de casos la epilepsia puede ser prevenida y tratada de forma efectiva, 1/3 de los pacientes continúa sufriendo crisis epilépticas a pesar del establecimiento y del cumplimiento de una terapia antiepiléptica.

## Epilepsia y ritmos biológicos

La influencia del ritmo circadiano endógeno, así como del estado de vigilia/sueño están implicados en la aparición de crisis epilépticas. Un número creciente de estudios sugiere que las crisis epilépticas confluyen en momentos concretos del día <sup>10,11</sup>. Se hacen más patentes durante la noche y a primera hora de la mañana. Se sabe que el momento de aparición de una crisis (día/noche, estado de insomnio/sueño) se relaciona anatómicamente con los diferentes lóbulos del cerebro afectados por la hiperexcitabilidad. Aún así, los mecanismos exactos por los que el ritmo circadiano se relaciona con la epilepsia permanecen todavía sin elucidar. Sin embargo, en el campo de la fisiología, el vínculo entre el ritmo circadiano y la funcionalidad del núcleo supraquiasmático (SCN) hipotalámico es ampliamente conocida<sup>14</sup> (Figura 1). La multitud de estructuras anatómicas y circuitos de neurotransmisión tanto aferentes como eferentes del SCN apoyaría el potencial papel de este núcleo en la modulación circadiana del grado de excitabilidad y sensibilidad neuronal a estímulos epileptogénicos en los diferentes tipos de crisis. En particular, los circuitos talamocorticales parecen estar involucrados en la generación de crisis generalizadas. La activación de neuronas inhibitoras y excitadoras talámicas favorece que un alto porcentaje de crisis se den primordialmente durante la mañana.

**Figura 1-** Conexiones entre la retina y los centros hipotalámicos y talámicos circadianos





## Resultados y Discusión

Son pocos los estudios que han abordado la utilización de los principios de la cronofarmacología en el tratamiento de la epilepsia. En un estudio clínico randomizado en pacientes con crisis primarias tónico-clónicas y secundarias generalizadas<sup>27</sup> se evaluó el efecto de la administración de una dosis alta de carbamazepina y fenitoína a las 20:00h y una dosis más baja a las 8:00h en comparación con el tratamiento convencional (una única administración diaria a las 20:00h). En comparación con el grupo sometido al tratamiento convencional, el tratamiento cronofarmacológico resultó en la ausencia o reducción del número de crisis durante un año y en el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el rango terapéutico en 40 de los 52 pacientes participantes. Más aún, el estudio destaca la ausencia de los síntomas de toxicidad típicos (ataxia, diplopía, fatiga y sensación de mareo). Por lo tanto, este estudio apoya que la adaptación de la posología antiepiléptica a los ritmos biológicos aumenta tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento.

Estudios preclínicos cronotoxicológicos<sup>4,19,20</sup> también muestran que los efectos embriotóxicos de algunos antiepilépticos clásicos como es el caso del ácido valproico se ven modificados por el ciclo circadiano (Tabla 2)

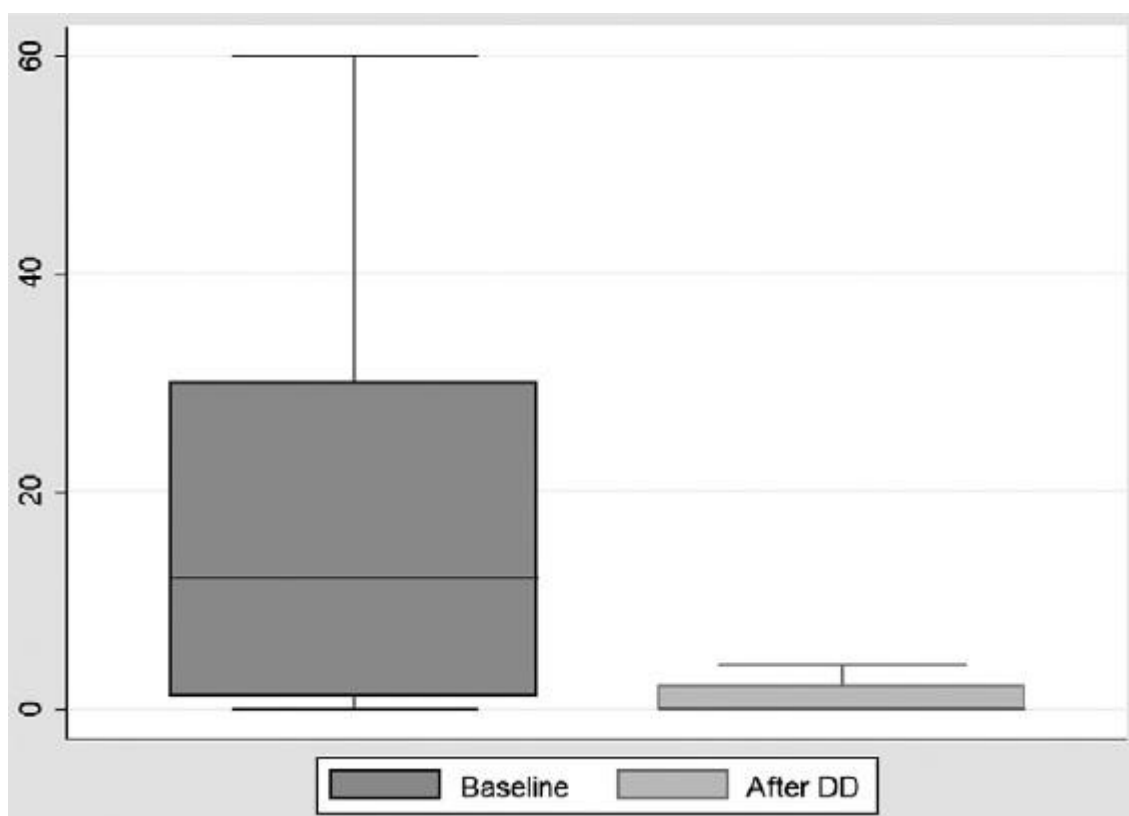
**Tabla 2-** Cronotoxicidad del ácido valproico

Ohdo et al, 1989	Mice	Acute toxicity of VPA	1. Acute toxicity: highest mortality when injected at 5 PM and lowest at 9 AM or 1 AM. 2. Time course of mean plasma and brain VPA concentrations after an injection of VPA was similar in mice injected at 5 PM and mice injected at 1 AM.
Ohdo et al, 1991	Mice	VPA concentration	Mean plasma drug concentrations higher when VPA injected at 5 PM vs 1 AM. Dose at 1 AM had higher CL; larger volume of distribution, and smaller AUC.
Ohdo et al, 1996	Pregnant mouse and embryo	Embryotoxicity of VPA	VPA-induced embryotoxicity highest at 5 PM and lowest at 1 AM.

Resultados similares se han obtenido en un ensayo clínico piloto en niños<sup>8</sup> Este estudio se llevó a cabo con 17 niños que sufrían crisis durante la noche y durante las primeras horas de la mañana y que eran refractarios al tratamiento antiepiléptico convencional. El ensayo estudió el efecto de la dosificación diferencial de carbamazepina y levetiracetam (6,7 mg/kg am y 13.3 mg/kg pm), frente al tratamiento convencional (10mg/kg am y 10 mg/kg pm). Los resultados revelaron que, de los 17 niños tratados, 15 respondieron

favorablemente y sólo 2 fueron refractarios. De los 15 pacientes que respondieron favorablemente, 11 de ellos no tuvieron ninguna crisis (Epilepsia Nocturna del Lóbulo Frontal (5), Lesiones estructurales (5), Epilepsia Benigna con Picos Centrotemporales (1)) en un período de seguimiento de 5,3 meses. En los otros 4, se redujo de un 75-90% (Figura 2) la incidencia de crisis (Lesiones estructurales (2), Epilepsia Benigna con Picos Centrotemporales (2)).

**Figura 2-** Frecuencia de las crisis convulsivas antes y después de la administración de una dosis doble de antiepiléptico



Además, los análisis plasmáticos mostraron un aumento (6,5-16,7%) de las concentraciones de los antiepilépticos administrados (carbamazepina y levetiracetam) durante la noche (Tablas 3, 4 y 5). La carbamazepina es de vida media intermedia y rápida absorción tanto en su forma de liberación convencional como en su forma de liberación sostenida y el levetiracetam es de vida media corta. Cabe destacar que el aumento de los niveles nocturnos es mayor cuando la vida media de eliminación y la vida media de absorción de carbamazepina y levetiracetam son más cortas. Éstos resultados indican por tanto que el impacto de las variaciones circadianas en los aspectos farmacocinéticos es de gran importancia modulando la eficacia y la seguridad de los tratamientos antiepilépticos <sup>2,3</sup>.

**Tabla 3-**Relación farmacocinética de carbamazepina en la administración estándar en dosis única y dosis repartidas

Carbamazepine extended release $T_{1/2} = 13$ h, $K_{el} = 0.0533$ h <sup>-1</sup> , $V_d = 1.5$ L/kg, $AbsT_{1/2} = 2.4$ h, $K_{abs} = 0.288$ h <sup>-1</sup>	Day	Hours	$T_{max}$	$C_{max}$	$C_{min}$
Dose: 20 mg/kg/day	1	24	5.16	7.45	6.20
Equal dosing	2	48	4.03	9.95	7.92
10 mg/kg every 12 h	3	72	3.76	10.67	8.40
	4	96	3.69	10.87	8.54
	5	120	3.67	10.93	8.57
	6	144	3.66	10.94	8.58
	7	168	3.66	10.95	8.58
					$\times 0.97 = 8.31$
Dose: 20 mg/kg/day	1	12	2.62	9.66	7.25
Differential dosing		24	4.64	11.3	9.22
AM: 6.7 mg/kg	2	36	2.42	10.19	7.58
PM: 13.3 mg/kg		48	4.55	11.55	9.4
	3	60	2.37	10.34	7.67
		72	4.52	11.63	9.45
	4	84	2.35	10.39	7.70
		96	4.52	11.65	9.46
	5	108	2.35	10.40	7.71
		120	4.52	11.66	9.46
	6	132	2.35	10.40	7.71
		144	4.52	11.66	9.46
	7	156	2.35	10.40	7.71
		168	4.52	11.66	9.46
					$(9.46 - 8.58) \times 0.97$ $+ 8.58 = 9.4325$

**Tabla 4-**Relación farmacocinética de carbamazepina de liberación prolongada en dosis únicas y dosis repartidas

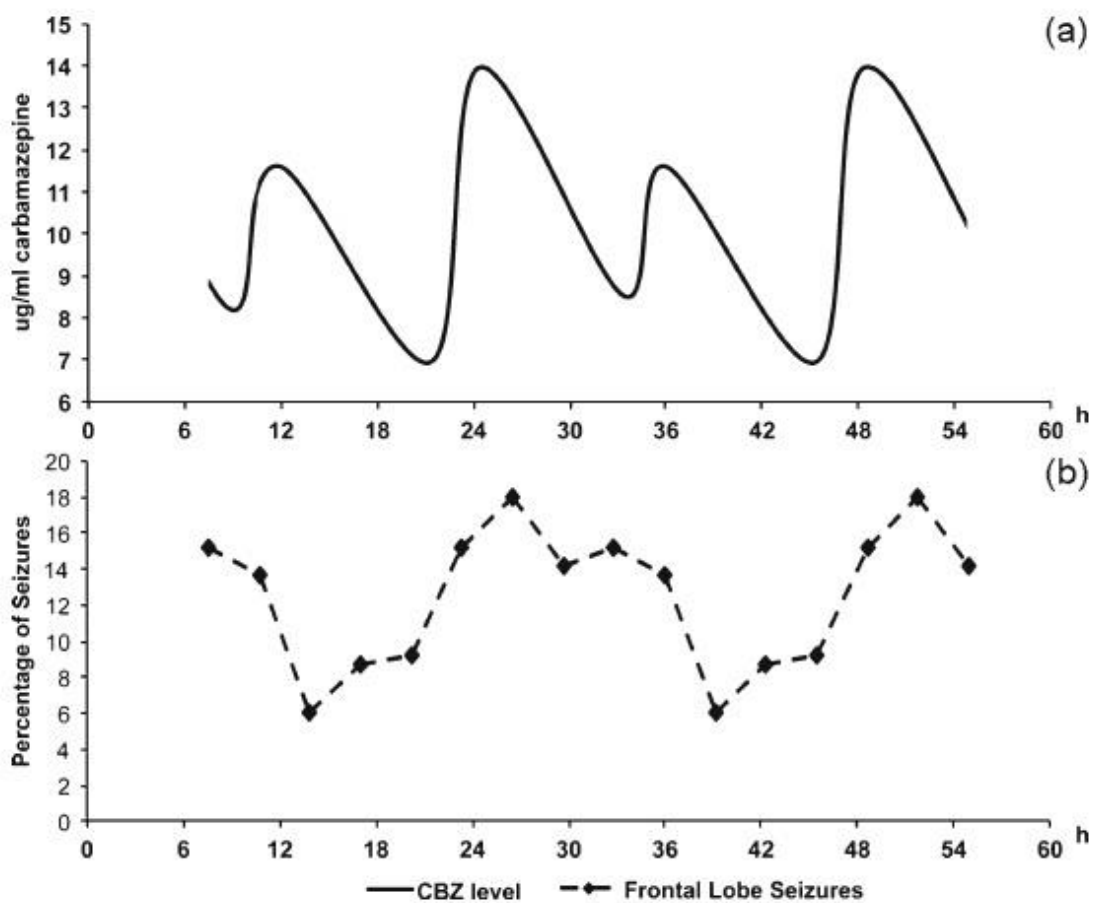
Carbamazepine (regular) $T_{1/2} = 13$ h, $K_{el} = 0.0533$ h <sup>-1</sup> , $V_d = 1.5$ L/kg, $AbsT_{1/2} = 0.5$ h, $K_{abs} = 1.39$ h <sup>-1</sup>	Day	Hours	$T_{max}$	$C_{max}$	$C_{min}$
Dose	1	24	2.1	9.09	5.58
20 mg/kg/day	2	48	1.9	11.73	7.14
Equal dosing	3	72	1.87	12.47	7.57
10 mg/kg every 12 h	4	96	1.87	12.68	7.69
	5	120	1.86	12.74	7.72
	6	144	1.86	12.75	7.73
	7	168	1.86	12.76	7.74
	8	192	1.86	12.76	7.74
					$\times 0.97 = 7.50$
Dose	1	12	1.69	10.87	6.53
20 mg/kg/day		24	2.03	13.59	8.31
Differential dosing	2	36	1.65	11.40	6.83
AM: 6.7 mg/kg		48	2.01	13.86	8.47
PM: 13.3 mg/kg	3	60	1.64	11.54	6.92
		72	2.01	13.93	8.51
	4	84	1.64	11.58	6.94
		96	2.01	13.95	8.52
	5	108	1.64	11.59	6.95
		120	2.01	13.96	8.53
	6	132	1.64	11.60	6.95
		144	2.01	13.96	8.53
	7	156	1.64	11.60	6.95
		168	2.01	13.96	8.53
					$(8.53 - 7.74) \times 0.97$ $+ 7.74 = 8.50$

**Tabla 5-**Relación farmacocinética de levetiracetam en administración estándar en dosis única v dosis repartidas

Levetiracetam $T_{1/2} = 7$ h, $K_{el} = 0.099$ h <sup>-1</sup> , $V_d = 0.6$ L/kg, $AbsT_{1/2} = 0.5$ h, $K_{abs} = 1.39$ h <sup>-1</sup>	Day	Hours	$T_{max}$	$C_{max}$	$C_{min}$
Dose: 30 mg/kg/day	1	24	1.83	27.19	10.71
Equal dosing	2	48	1.77	29.28	11.7
15 mg/kg every 12 h	3	72	1.75	30.17	11.79
	4	96	1.75	30.19	11.8
	5	120	1.75	30.20	11.8
	6	144	1.75	30.20	11.8
	7	168	1.75	30.20	11.8
					$\times 0.97 = 11.43$
Dose: 30 mg/kg/day	1	12	1.63	23.45	9.07
Differential dosing		24	1.86	34.69	13.70
AM: 10 mg/kg	2	36	1.58	25.07	9.65
PM: 20 mg/kg		48	1.85	35.17	13.88
	3	60	1.58	25.22	9.70
		72	1.85	35.22	13.90
	4	84	1.58	25.24	9.71
		96	1.85	35.22	13.90
	5	108	1.58	25.24	9.71
		120	1.85	35.22	13.90
	6	132	1.58	25.24	9.71
		144	1.85	35.22	13.90
	7	156	1.58	25.24	9.71
		168	1.85	35.22	13.9
					$(13.90 - 11.80) \times 0.97$ $+ 11.80 = 13.83$

La administración de una dosis doble por la tarde respecto a una única dosis matinal, por ejemplo, la toma de 2/3 o 3/4 de la dosis a las 20:00 h normaliza los niveles en suero de un número importante de pacientes y mejora la clínica<sup>27</sup>. La relevancia de alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas de antiepilépticos durante la noche radica en que, es justamente por la noche y a primeras horas de la mañana cuando las crisis son más susceptibles de aparecer. Así pues, la administración temporizada de un antiepiléptico cuando el riesgo de actividad epileptogénica es alto se confirma decisivo a la hora de llevar un mejor control sobre las crisis convulsivas<sup>23</sup> (Figura 3).

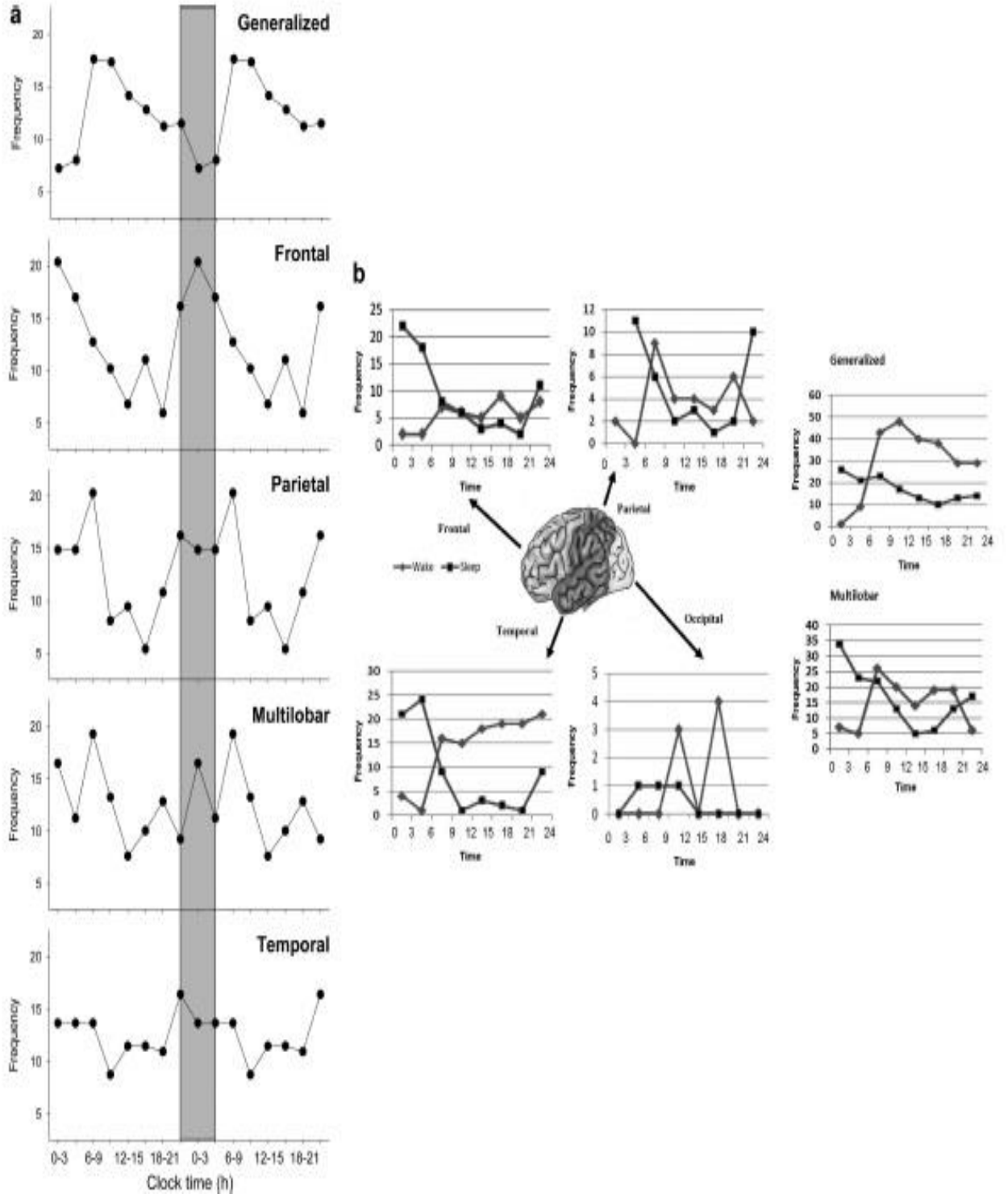
**Figura 3-** Relación entre el suceso convulsivo y la administración idónea del fármaco



Más aún, los pacientes que toman su medicación por la noche en lugar de por la mañana no solo obtienen mayor eficacia antiepiléptica, sino que también reducen considerablemente la intensidad de efectos adversos y tóxicos<sup>11</sup>. Por todo ello, también se promueve el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, aspecto importante, ya que la aparición y progresión de una crisis epiléptica es, en muchos casos, consecuencia del incumplimiento terapéutico por parte del paciente epiléptico.

No obstante, es preciso destacar que las crisis epilépticas están moduladas por los ritmos circadianos y esta modulación varía según la semiología y el foco donde se haya originado la crisis<sup>14,21,29,30</sup> (Figura. 4).

**Figura 4**-Frecuencia de crisis epilépticas cada 3h dependiendo de localización en EEG



En base a todo lo anterior es indudable que la cronofarmacología en el tratamiento de la epilepsia cobra sentido. En la actualidad, se están estudiando nuevas estrategias que se prevén revolucionarias:

*Melatonina*: esta hormona peptídica es sintetizada y liberada por la glándula pineal de manera circadiana bajo estricto control del SCN<sup>12</sup>. Aunque a nivel general es conocida por su papel modulador del ciclo vigilia-sueño, es especialmente interesante ya que muestra propiedades anticonvulsivantes<sup>16</sup>, antioxidantes y potencia la neurotransmisión GABAérgica. Sin embargo, los resultados obtenidos en modelos animales son dispares ya que, a dosis altas, la melatonina es proconvulsivante en el lóbulo temporal aparentemente debido a la inhibición de la actividad dopaminérgica y del receptor GABA<sub>A</sub>.<sup>26</sup>

*Serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT))* muestra efectos anticonvulsivantes<sup>7</sup> y además de ser precursor de la melatonina, está implicada en la regulación del ciclo vigilia-sueño<sup>17</sup>.

*Adenosina*: modulador de la neurotransmisión GABAérgica y por tanto de la excitabilidad neuronal. Se trata de un anticonvulsivante endógeno cuya actividad está extensamente regulada por la enzima adenosina quinasa, ésta última con actividad proconvulsivante<sup>5</sup>. Es probable que, en la transición de un estado de insomnio a un estado de somnolencia, exista una disminución de los niveles de adenosina explicando ello la aparición de crisis epilépticas. El uso de inhibidores de la adenosina quinasa, y de agonistas de receptores de adenosina, se contempla hoy en día como futuros compuestos para tratar síndromes epilépticos, especialmente aquellos de origen nocturno<sup>6</sup>.

Igualmente, son importantes de destacar terapias no farmacológicas como la *fototerapia*, propuesta como una técnica que atenúa las crisis epilépticas. La irradiación cronometrada con luz parece normalizar las fases del ciclo circadiano, así como del ciclo vigilia/sueño<sup>1</sup>, permitiendo corregir las alteraciones entre los diferentes osciladores corticales. Esta regulación probablemente debida al efecto mediado a nivel del SCN (ver Figura 1)

Desde una perspectiva galénica, la cronofarmacología ofrece nuevos retos para el desarrollo de formas farmacéuticas de liberación controlada.<sup>25</sup> Así, el desarrollo de formas farmacéuticas que ajustasen tanto el momento en el cual se libera el fármaco, así como la cantidad de fármaco liberado, a los periodos en los que la vulnerabilidad de crisis epilépticas es mayor sería un avance en la cronoterapia antiepiléptica<sup>28</sup>.

Como hemos ido comentando son muchos los estudios que apuntan a que las crisis epilépticas tienden a agruparse en momentos concretos del día<sup>9,10,15,22,24</sup>. Por lo tanto, es imprescindible monitorizar al paciente para identificar los momentos del día de mayor riesgo y desarrollar modelos de predicción<sup>18</sup>. Los sistemas automatizados de detección de crisis, actualmente bajo investigación, se constituyen como las herramientas capaces de proporcionar mayor información relacionada con el momento en el que una crisis va a acaecer. La actigrafía, la electrocorticografía continua o los sensores electrodérmicos pueden permitir recoger información significativa sobre la evolución de una crisis. Asimismo, se pueden identificar patrones específicos diurnos que posibiliten a los clínicos entretelar tratamientos que se adapten a los patrones circadianos. Además, el uso de dispositivos electrónicos tipo “wearable” o portátiles<sup>28</sup> serían de gran utilidad para registrar de manera constante todos los sucesos previos a la crisis, como potenciales marcadores epileptogénicos, así como durante la misma crisis. Estos datos, podrían posteriormente utilizarse para desarrollar modelos predictivos individualizados que sin duda serían un avance en la prevención y/o control individualizado de las crisis epilépticas

## Conclusiones

Una frase clásica en todos los libros de texto de farmacología es que “los fármacos no crean funciones nuevas, sino que tan sólo modifican funciones fisiológicas preexistentes”. Estas funciones están sometidas a ritmos biológicos que van desde la frecuencia en microsegundos de liberación pulsátil en un sistema neuroendocrino, a ciclos circadianos en la liberación de glucocorticoides, a fases celulares de actividad/reposo y otras mucho más evidentes como el ciclo de vigilia/sueño. Es por tanto lógico pensar que la administración de un fármaco cuando la diana o substrato biológico muestra mayor vulnerabilidad o capacidad de respuesta al mismo tendría ventajas terapéuticas significativas. Es en este contexto donde la cronofarmacología está cambiando el paradigma de los tratamientos farmacológicos incluyendo el tratamiento de la epilepsia. Las crisis epilépticas tienden a agruparse en momentos concretos del día y la administración de fármacos antiepilépticos en las fases de mayor vulnerabilidad a sufrir una crisis no sólo tiene sentido, sino que como hemos visto mejora la eficacia y la seguridad del tratamiento. Sistemas de monitorización, modelos de predicción individualizados, y el uso de formas farmacéuticas inteligentes, serían los cimientos para

prevenir las crisis y asegurar la eficacia y seguridad de los tratamientos de manera individualizada. En la actualidad, los costes personales y técnicos que suponen estos tipos de tratamientos no permiten que se lleven a cabo de manera estandarizada en la práctica clínica diaria. No obstante, la relevancia de la cronofarmacología la ha establecido como una de las ramas de investigación del futuro.



## Bibliografia

1. Baxendale S, O'Sullivan J, Heaney D. Bright light therapy as an add on treatment for medically intractable epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2012; 24:359–64.
2. Bourgeois BF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiepileptic drugs. Wyllie E. *The treatment of epilepsy: principles & practice.* 2002; 655–64
3. Bourgeois BF. Important pharmacokinetic properties of antiepileptic drugs *Epilepsia* 1995; 36:1–7
4. Ben-Cherif W, Dridi I, Aouam K, Ben-Attia M, Reinberg A, Boughattas N.A. Chronotolerance study of the antiepileptic drug valproic acid in mice. *J Circadian Rhythms.* 2012; 10:3.
5. Boison D. The adenosine kinase hypothesis of epileptogenesis. *Prog Neurobiol.* 2008; 84:249 –262.
6. Boison D, Stewart KA. Therapeutic epilepsy research: from pharmacological rationale to focal adenosine augmentation. *Biochem Pharmacol.* 2009;78: 1428–1437.
7. Gholipour T, Ghasemi M, Riazi K, et al. Seizure susceptibility alteration through 5-HT(3) receptor: modulation by nitric oxide. *Seizure.* 2010; 19:17–22.
8. Guilhoto LM, Loddenkemper T, Vendrame M, Bergin A, Bourgeois BF, Kothare SV. Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures. *Epilepsy Behav.* 2011; 20:334–7.
9. Hofstra WA, Grootemarsink BE, Dieker R, van der Palen J, de Weerd AW (2009) Temporal distribution of clinical seizures over the 24-h day: a retrospective observational study in a tertiary epilepsy clinic. *Epilepsia* 2009; 50:2019–2026
10. Hofstra WA, Spetgens WP, Leijten FS, et al. Diurnal rhythms in seizures detected by intracranial electrocorticographic monitoring: an observational study. *Epilepsy Behav* 2009; 14:617–21.
11. Hofstra WA, van der Palen J, de Weerd AW. Morningness and eveningness: when do patients take their antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav.* 2012; 23:320–3.
12. Hofstra WA, de Weerd AW The circadian rhythm and its interaction with human epilepsy: a review of literature. *Sleep Med Rev* 2009;13:413–420
13. Larson AM, Ryther RC, Jennesson M, Geffrey AL, Bruno PL, Anagnos CJ, et al. Impact of pediatric epilepsy on sleep

14. Loddenkemper T, Lockley SW, Kaleyias J, Kothare SV Chronobiology of epilepsy: diagnostic and therapeutic implications of chrono-epileptology. *J Clin Neurophysiol* 28;146–153
15. Loddenkemper T, Vendrame M, Zarowski M, Gregas M, Alexopoulos AV, Wyllie E, Kothare SV (2011) Circadian patterns of pediatric seizures. *Neurology* 2011; 76:145–153
16. Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Rodriguez-Cabezas T, Acuna-Castroviejo D. Day-night variations in melatonin secretion by the pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children. *Psychiatry Res.* 1994; 52:273–83.
17. Monti JM. The role of dorsal raphe nucleus serotonergic and non-serotonergic neurons, and of their receptors, in regulating waking and rapid eye movement(REM) sleep. *Sleep Med Rev.* 2010; 14:319 –327.
18. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62:859–75
19. Ohdo S, Nakano S, Ogawa N. Chronopharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in mice. *Chronobiol Int.* 1991; 8:35– 43.
20. Ohdo S, Watanabe H, Ogawa N, et al. Circadian rhythm of embryotoxicity induced by sodium valproate in mice. *Eur J Pharmacol.* 1995; 293:281–285.
21. Pavlova MK, Shea SA, Bromfield EB. Day/night patterns of focal seizures. *Epilepsy Behav* 2004; 5:44–49
22. Pavlova MK, Woo Lee J, Yilmaz F, Dworetzky BA. Diurnal pattern of seizures outside the hospital: is there a time of circadian vulnerability? *Neurology.* 2012; 78:1488–92
23. Ramgopal, S, Thome-Souza, S, Loddenkemper, T. Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy. *Sleep Current Neurology and Neuroscience Reports* 2013; 13:339
24. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Ramgopal S, Powell C, Gregas M, Zarowski M, Shah, A, Vendrame M, Alexopoulos, A. V, Kothare S. V Clinical evolution of seizures: distribution across time of day and sleep/wakefulness cycle. *Journal of Neurology* 2013; 260: 549-57
25. Singh R, Sharma PK, Malviya R. Circadian cycle and chronotherapeutics: recent trend for the treatment of various biological disorders. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2012; 6:80–91.

26. Stewart LS, Leung LS. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia*. 2005; 46:473–480.
27. Yegnanarayan R, Mahesh SD, Sangle S. Chronotherapeutic dose schedule of phenytoin and carbamazepine in epileptic patients. *Chronobiol Int*. 2006; 23:1035–46.
28. Youan, Bi-Botti C. Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery? *Journal of Controlled Release*. 2004; 98:337-53
29. Zarowski M, Loddenkemper T, Vendrame M, Alexopoulos AV, Wyllie E, Kothare SV. Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children. *Epilepsia* 2001; 52:1076–1083
30. Zarowski M, Loddenkemper T, Vendrame M, Alexopoulos A, Kothare SV. Relationship of day/night and sleep/wake patterns to seizure semiology and epilepsy localization *Neurology* 2010; 74:105.