

Nuevas descargas en el tratamiento antiepiléptico: La Cronofarmacología como terapia anticonvulsiva

Benjamín Carlos Cid Bourié
Departamento de Farmacología,
Facultad de Farmacia,
Universidad Complutense de Madrid



RESUMEN

La aplicación de la cronofarmacología en el tratamiento de la epilepsia ofrece 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 de vigilia/sueño. Así, la distribución de los eventos epileptogénicos sigue un patrón circadiano que alcanza su máximo pico durante la noche en la vigilia y durante las primeras horas de la mañana. La consideración 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 de fármaco en plasma y obtener así un mejor control de los episodios epilépticos.

ABSTRACT

The application of chronopharmacology in the treatment of epilepsy has offered new opportunities in the management of anticonvulsive therapy. Chronotherapy is presented as a discipline providing better control of seizures compared to conventional treatments. The risk of epileptic crises has been found closely related to the endogenous biological rhythmicity and the awakefulness/sleep cycle. Thus, the distribution of epileptogenic events follows a circadian pattern that reaches its peak during the night at the awake state and during the early hours at morning. The use of strategies regarding the administration of different daily doses of antiepileptic drugs based on the underlying circadian epileptic patterns, has been established as one valuable approach to achieve effective therapeutic plasma levels of drugs as well as to a better way to control seizures.

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

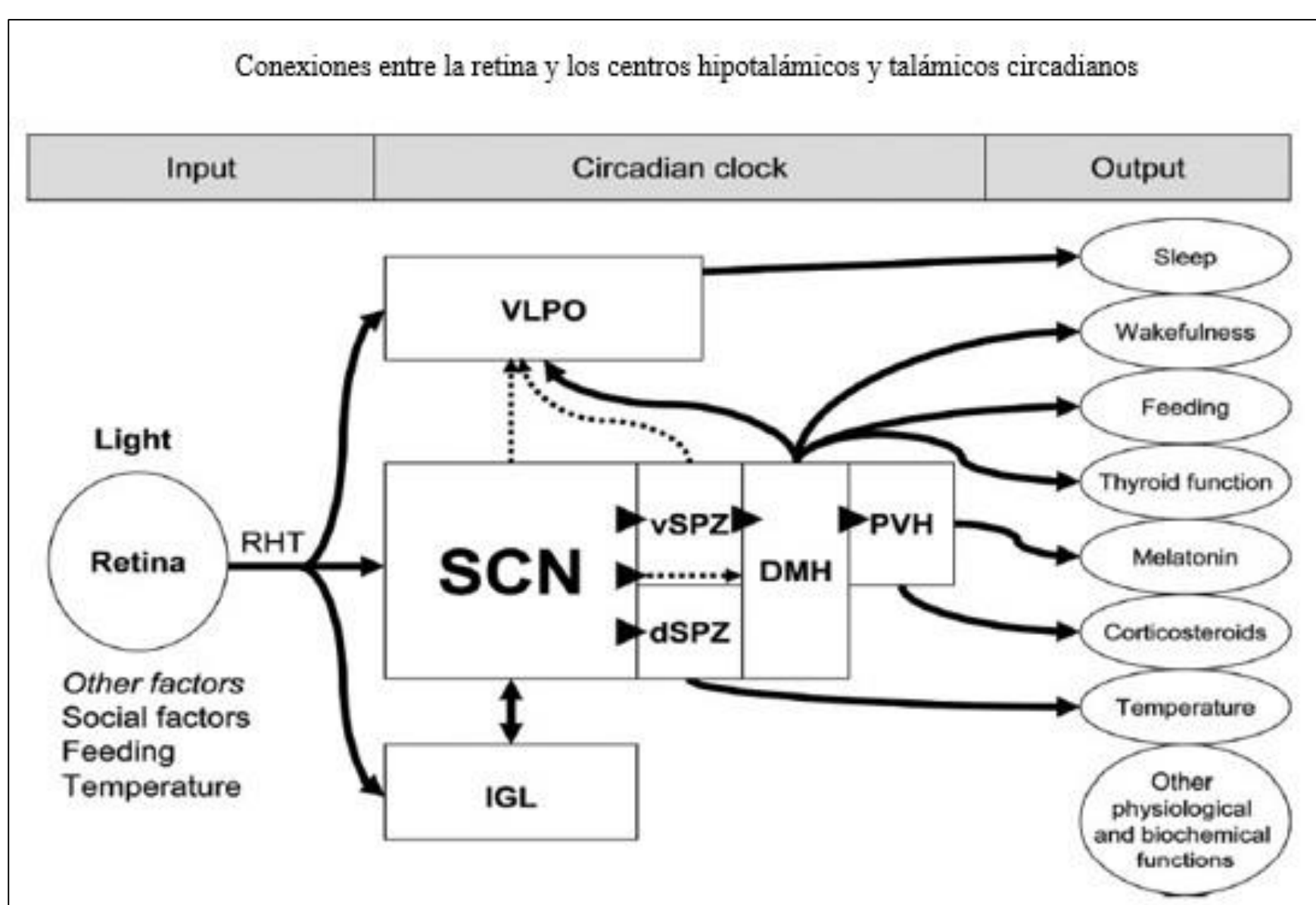
1. Relacionar la cronofarmacología y la epilepsia con los ritmos biológicos.
2. Comparar la eficacia y la seguridad de los tratamientos cronofarmacológicos frente a los tratamientos antiepilépticos convencionales.
3. Remarcar la importancia de la cronofarmacocinética en la modulación circadiana de las concentraciones de fármaco.
4. Comentar los futuros tratamientos cronofarmacológicos con efectos terapéuticos antiepilépticos.

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).

INTRODUCCIÓN

La Epilepsia es una patología neurológica, de origen y sintomatología muy variada. No obstante, se caracteriza por la presencia de episodios o crisis recurrentes de hiperexcitabilidad neuronal debida a una hiperactividad hipersincrónica en cerebro. Más aun, el riesgo de aparición de dichas crisis parece estar íntimamente relacionado con la ritmicidad biológica endógena y con el ciclo de vigilia/sueño. Es aquí, cuando la cronofarmacología, rama de la farmacología vinculada al uso y al efecto de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos, adquiere un especial interés como estrategia terapéutica para mejorar la prevención, el tratamiento y el control de las crisis.

Tipos de epilepsia			Crisis generalizadas
Crisis parciales			
Simples <i>Se preserva la consciencia. Los síntomas dependen del área cerebral involucrada.</i>	Complejas	Generalización 2*	<i>Inicio simétrico bilateral. Puede cursar con síntomas motores, suelen presentar pérdida de consciencia.</i>
- Signos motores - Alucinaciones sensoriales especiales o somatosensoriales - Signos y síntomas autonómicos - Síntomas psicóticos	- Parcial simple evoluciona a alteración de la consciencia - Trastorno de consciencia desde el inicio	- Parciales simples se generalizan - Parciales complejas se generalizan - Parciales simples pasan a complejas y se generalizan	- Ausencias bruscas durante unos segundos. En general sin alteración motora. Más habitual en niños. - Tónico-clónicas: fase tónica, espasmo corporal generalizado, seguida de sacudidas violentas y sincrónicas. - Otras: crisis atónica, mioclónica, etc...
También existen crisis no clasificables			



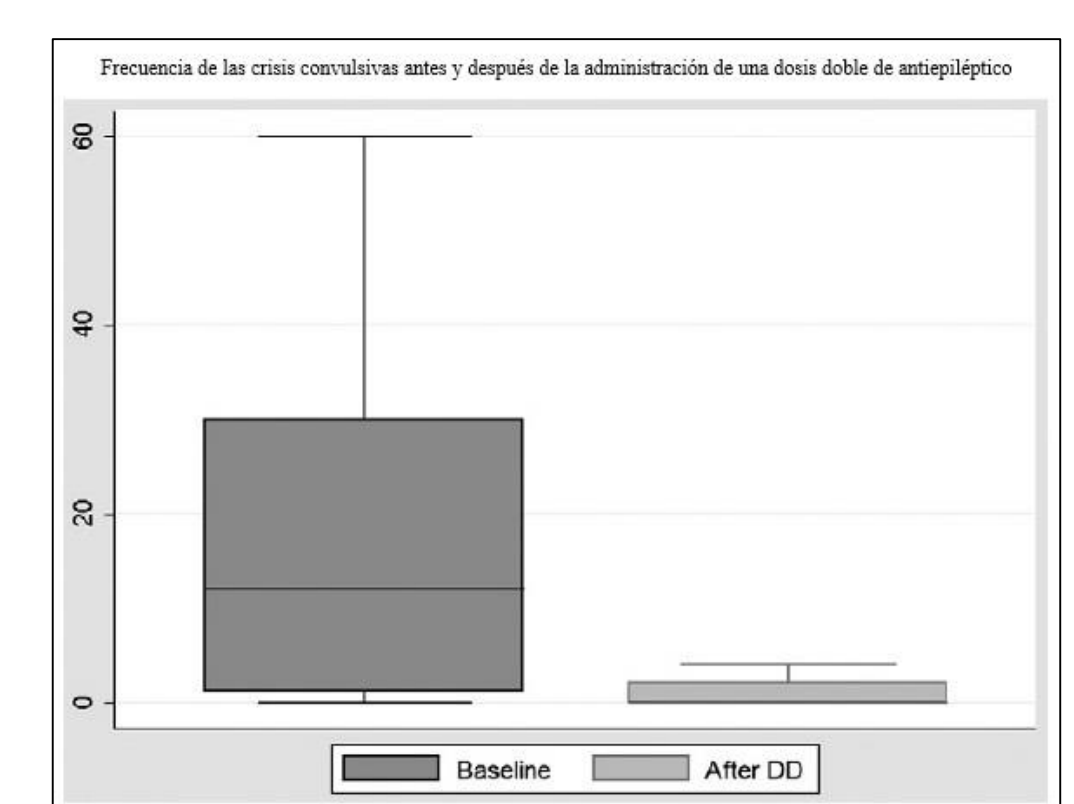
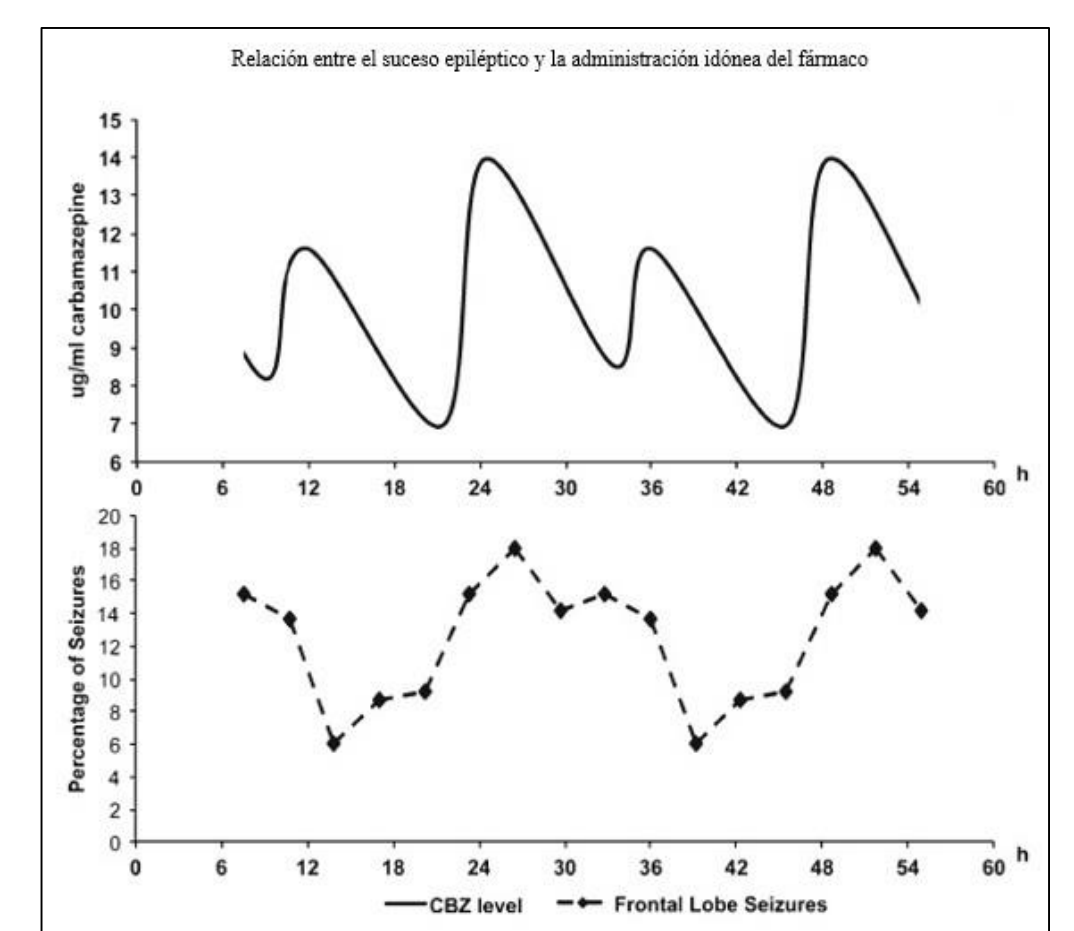
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diferentes estudios muestran que la administración temporizada de un antiepiléptico, cuando el riesgo de hiperactividad cerebral hipersincronizada con potencial epileptogénico es alto, es decisivo para un mejor control de las crisis convulsivas.

Un ensayo piloto en 17 niños, con diferentes tipos de epilepsia, todos ellos refractarios al tratamiento convencional, mostró que el seguimiento de un patrón cronofarmacológico de dosificación diferencial (DD o Differential Dosing) resultó, bien en la ausencia total de crisis epilépticas o bien en una reducción de las mismas del 75-90%.

Más aun, estudios preclínicos y ensayos clínicos destacan el impacto que la cronoterapia tiene sobre la farmacocinética de los antiepilépticos, asegurando que se alcance la concentración plasmática terapéutica cuando más se necesitan y reduciendo la toxicidad (ataxia, diplopía, fatiga y sensación de mareo) de los tratamientos.

En la actualidad, además del beneficio del seguimiento de patrones cronofarmacológicos de dosificación diferencial, se está estudiando el potencial terapéutico del uso de mediadores endógenos y fármacos que median y/o actúan en sistemas de neurotransmisión íntimamente implicados en la regulación de los ritmos circadianos y del ciclo vigilia/sueño. Entre ellos podemos mencionar la melatonina, la serotonina (5-Hidroxitriptamina) y su precursor el 5-HTP (5-Hidroxitriptófano), los inhibidores de la adenosina quinasa y agonistas de receptores de adenosina. No obstante, es evidente que el desarrollo de la fototerapia así como de formas farmacéuticas de liberación sostenida y sistemas automatizados de detección de crisis utilizando dispositivos electrónicos tipo "wearable" o portátil son esenciales para que este tipo de tratamientos pueda aplicarse de manera personalizada a un coste asequible para el sistema sanitario.



CONCLUSIONES

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. La administración de fármacos antiepilépticos en las fases de mayor vulnerabilidad a sufrir una crisis mejora la eficacia y la seguridad de los tratamientos antiepilépticos. Los sistemas de monitorización, los modelos de predicción individualizados, y el uso de formas farmacéuticas cronofarmacológicas inteligentes serían los cimientos para prevenir las crisis y asegurar la eficacia y seguridad de los tratamientos de manera individualizada.

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

- Guilhoto LM et al. Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures. *Epilepsy Behav.* 2011; 20:334-7.
Loddenkemper T et al. Chronobiology of epilepsy: diagnostic and therapeutic implications of chrono-epileptology. *J Clin Neurophysiol* 28;146-153.
Ramgopal, S et al. Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy. *Sleep Current Neurology and Neuroscience Reports* 2013; 13:339.
Yegnanarayan R et al. Chronotherapeutic dose schedule of phenytoin and carbamazepine in epileptic patients. *Chronobiol Int.* 2006; 23:1035-46.