

Estrategias en el tratamiento de la Epilepsia

J. Montilla Bono

Quisiera que mis primeras palabras fueran de gratitud, por el honor y la satisfacción que para mí ha representado participar en este Symposium y con este tema. Pero deseo unir a este sentimiento de reconocimiento mi más cálida felicitación al nuevo director, al Dr. Sillero, por el espléndido impulso que con su ilusión y espíritu de trabajo ha dado a nuestro viejo y querido Instituto de Estudios Giennenses. Dr. Sillero, mi más entusiasta felicitación.

Introducción

El título seleccionado para nuestra participación en este Symposium sobre AVANCES EN TERAPÉUTICA es el de ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA.

Ya el título, si lo analizamos, comporta un reto, o al menos pretende definir nuestra actitud: creemos que los *auténticos avances* no hay que buscarlos en la prescripción «elegante», y lógicamente esperanzadora para el paciente, del último fármaco; los verdaderos avances los debe de buscar el clínico a la luz que aporta la reciente CLASIFICACIÓN DE EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILEPTICOS (1989), así como en el meticuloso análisis de los episodios críticos, lo que le permitirá encuadrarlos en la nueva CLASIFICACIÓN DE CRISIS EPILEPTICAS (1964-1969-1981) y muy especialmente en el manejo de fármacos, que durante muchos años se usaron empíricamente, y aún hoy por inercia podríamos seguir manejándolos igual, cuando ya la moderna farmacología con sus avances en farmacocinética y farmacodinámica, ha marcado un camino más científico, al descubrirnos las *interacciones farmacológicas* y con ello los riesgos de la politerapia, así como también el con-

trol de *niveles plasmáticos* y sus consecuencias y repercusiones en las respuestas terapéuticas. Todo ello va matizando pautas más científicas y eficaces en la terapéutica de la epilepsia. Curiosamente no deja de ser sorprendente que la epilepsia, esa vieja y bíblica enfermedad, ha sido una «Babel» hasta fechas muy recientes. Recordemos que no hemos tenido una CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILEPTICOS, universalmente aceptada y manejada, hasta la Reunión de Hamburgo en 1985, clasificación que tuvo que ser revisada y modificada en Dheli en 1989 (tabla I).

La clasificación semiológica de crisis EPILEPTICAS se inició algo antes, en 1964 en Marsella, pero hubo de modificarse en 1969, San Diego, y aún después en 1981 la Comisión de Clasificación y Terminología de la INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE) consideró necesaria una revisión, proponiendo la actual CLASIFICACIÓN DE CRISIS EPILEPTICAS (tabla II). No es preciso esforzarse para comprender el interés que desde la vertiente práctica supone disponer de estas clasificaciones, y no sólo en la terapéutica facilitando y dando precisión a las indicaciones de cada antiepileptico, sino permitiéndonos anticipar el pronóstico y las respuestas terapéuticas, buenas en general en las epilepsias idiopáticas y más deficientes en las sintomáticas.

La aceptación internacional de estas clasificaciones ha supuesto una tarea titánica, y en ella es clásico y obligado resaltar el mérito de HENRI GASTAUT en este empeño, pero también es justo recordar los méritos de epileptólogos españoles, L. OLLER DAURELLA, en Cataluña; M. NIETO BARRERA, en Andalucía; M. MARTÍNEZ LAGE y J. L. HERRANZ FERNÁNDEZ, en el norte, y A. Díez Cuervo, en Madrid, entre otros,

Palabras clave: Epilepsias. Crisis epilépticas. Medicación anticomicial.

Tabla I. Clasificación internacional de las epilepsias y síndromes epilépticos (1989)

1. *Epilepsias y síndromes localizados (focal, local, parcial)*
 - 1.1. Idiopáticos:
 - Epilepsia benigna infantil con puntas centrotemporales
 - Epilepsia infantil con paroxismos occipitales
 - Epilepsia primaria de la lectura
 - 1.2. Sintomáticos:
 - Epilepsia crónica progresiva parcial continua de la infancia (síndrome de Kojewnikow)
 - Síndromes caracterizados por crisis con modos de precipitación específicos
 - Epilepsias del lóbulo temporal
 - Epilepsias del lóbulo frontal
 - Epilepsias del lóbulo parietal
 - Epilepsias del lóbulo occipital
 - 1.3. Criptogénicos
2. *Epilepsias y síndromes generalizados*
 - 2.1. Idiopáticos:
 - Convulsiones neonatales benignas familiares
 - Convulsiones neonatales benignas
 - Epilepsia mioclónica infantil
 - Epilepsia ausencia de la niñez (picnolepsia)
 - Epilepsia ausencia juvenil
 - Epilepsia mioclónica juvenil (pequeño mal impulsivo)
 - Epilepsia con crisis gran mal (GTC) del despertar
 - Otras epilepsias generalizadas idiopáticas
 - Epilepsias con crisis precipitadas por modos específicos de activación
 - 2.2. Criptogénicos o sintomáticos (ordenados por edades):
 - Síndrome de West (espasmos infantiles)
 - Síndrome de Lennox-Gastaut
 - Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas
 - Epilepsia con ausencias mioclónicas
 - 2.3. Sintomáticos:
 - 2.3.1. De etiología inespecífica:
 - Encefalopatía mioclónica precoz
 - Encefalopatía infantil precoz con brotes de supresión
 - 2.3.2. Síndromes específicos:
 - Crisis epilépticas como complicación inicial o predominante de diversos estados patológicos
3. *Epilepsias y síndromes indeterminados respecto a la localización*
 - 3.1. Con crisis generalizadas y focales:
 - Crisis neonatales
 - Epilepsia mioclónica grave de la infancia
 - Epilepsia con P-O continua durante el sueño lento
 - Afasia epiléptica adquirida (S. de Landau-Kleffner)
 - Otras epilepsias indeterminadas de este grupo
 - 3.2. Sin hallazgos inequívocos generalizados o focales
4. *Síndromes especiales*
 - 4.1. Crisis circunstanciales:
 - Convulsiones febriles
 - Crisis o status epilépticos aislados.
 - Crisis sólo coincidentes con un episodio agudo metabólico o tóxico debido a factores como alcohol, drogas, eclampsia o hiperglucemia cetósica

Tabla II. Clasificación de las crisis epilépticas (1981)

<p>1. <i>Crisis parciales</i></p> <p>A. Crisis parciales simples:</p> <p>A.1. Con síntomas motores:</p> <p>a) Focales motoras sin progresión</p> <p>b) Jacksonianas</p> <p>c) Versivas (generalmente contraversivas)</p> <p>d) Posturales</p> <p>e) Fonatorias (vocalización o detención del lenguaje)</p> <p>A.2. Con síntomas somato-sensoriales o sensoriales:</p> <p>a) Somatosensoriales</p> <p>b) Visuales</p> <p>c) Auditivos</p> <p>d) Olfatorios</p> <p>e) Gustativos</p> <p>f) Vertiginosos</p> <p>A.3. Con síntomas o signos vegetativos</p> <p>A.4. Con síntomas psicicos:</p> <p>a) Disfásicos</p> <p>b) Dismnésicos (p. e.: «ya visto»)</p> <p>c) Cognitivos (p. e.: pensamiento forzado)</p> <p>d) Afectivos (miedo, furia, etc.)</p> <p>e) Ilusorios (p. e.: macropsia)</p> <p>f) Alucinatorios estructurados (música, escenas)</p> <p>B. Crisis parciales complejas</p> <p>B.1. De inicio parcial simple, seguido de trastorno de conciencia:</p> <p>a) Inicio parcial simple (A.1-A.4) y trastorno de conciencia</p> <p>b) Con automatismos</p> <p>B.2. Con trastorno de conciencia inicial</p>	<p>a) Simple trastorno de conciencia</p> <p>b) Con trastornos de tipo simple A.1-A.4</p> <p>c) Con automatismos</p> <p>C. Crisis parciales complejas con evolución a generalizadas tónico-clónicas (GTC)</p> <p>C.1. Crisis parciales simples (A) que evolucionan a GTC</p> <p>C.2. Crisis parciales complejas (B) que evolucionan a GTC</p> <p>C.3. Crisis parciales simples (A) que evolucionan a complejas (B), que evolucionan a GTC</p> <p>2. <i>Crisis generalizadas</i></p> <p>A. Crisis de ausencia</p> <p>A.1. Ausencias típicas</p> <p>a) Simple trastorno de conciencia</p> <p>b) Con automatismos</p> <p>c) Con componente mioclónico</p> <p>d) Con componente atónico</p> <p>e) Con componente tónico</p> <p>f) Con componente vegetativo</p> <p>A.2. Ausencias atípicas</p> <p>B. Crisis mioclónicas</p> <p>a) Sacudidas mioclónicas (aisladas o múltiples)</p> <p>b) Crisis clónicas</p> <p>C. Crisis tónicas</p> <p>D. Crisis tónico-clónicas</p> <p>E. Crisis atónicas</p> <p>F. Espasmos infantiles</p> <p>3. <i>Crisis inclasificables</i></p>
---	---

cuyo protagonismo es importante. Un hecho que el médico no puede olvidar —junto a los problemas clínicos comentados— es el conocimiento tan parcial e incompleto que tenemos sobre el MECANISMO BÁSICO DEL FENÓMENO EPILÉPTICO, y que pese a la gigantesca investigación en marcha, lo único al parecer seguro se limita a que la crisis epiléptica es la consecuencia *final* de una DESPOLARIZACIÓN PAROXÍSTICA DE LA NEURONA, pero el problema nos desborda al considerar que a ese «disparo» *final* —la Despolarización Paroxística— se puede llegar por vías sorprendentemente nu-

meras, que pueden depender de la *neurona* —«Neurona epiléptica»—, de la *membrana*, con su juego de canales y receptores, y además del *microcosmos*, que representa el entorno neuronal con las interacciones entre el Na, K, Cl, Ca, Ba, Mn, y neurotransmisores, sin olvidar el creciente papel de la glia entre cuyas funciones destaca la redistribución del K. Cualquier alteración en esa constelación de electrólitos, canales, neurotransmisores, etc., puede romper el gradiente electroquímico con paso de Na al interior despolarizando la membrana hasta un nivel de disparo del potencial de acción.

Se podría concluir que son incalculables las vías que pueden conducir a la Despolarización Paroxística. De ahí las dificultades, muchas veces absolutamente imprevisibles, que nos van a plantear las respuestas al tratamiento antiepiléptico.

Finalmente, habría que resaltar el impacto que en epileptología ha representado la electroencefalografía, en la que un análisis crítico establecería *dos etapas*: una primera etapa en el que el incipiente conocimiento de la correlación clínico/eléctrica parecía conducirnos a una inquietante diplopia mental como decía P. LOISEAU, y la segunda la actual en la que al mejor conocimiento de las correlaciones clínico/eléctricas se han sumado nuevos avances como las técnicas de monitoreo electroencefalográfico ambulatorio, los registros telemétricos, la posibilidad de electrodos nasofaríngeos, esfenoideos y de electrodos profundos, que no sólo han sido la base del diagnóstico y de las actuales clasificaciones, sino que han permitido y dado solidez a las indicaciones quirúrgicas.

Diagnóstico clínico

Como en toda patología, antes de plantearse el tratamiento hay que enfrentarse con el diagnóstico. En el caso particular de la epilepsia, el clínico puede encontrarse con importantes dudas diagnósticas y, por otro lado, tendrá que meditar mucho la responsabilidad de etiquetar a un paciente de epiléptico.

Las dificultades diagnósticas resaltan si pensamos en la gran frecuencia de la epilepsia que

con una prevalencia del 0.5% de la población, supone alrededor de 3.250 epilépticos para la provincia de Jaén y de 30.000 para toda Andalucía; pero aún son más numerosas las causas de *pérdida de conciencia no epilépticas*, superiores a un 5% de la población, con una semiología que recuerda mucho a la epilepsia y puede inducir a la confusión.

En cuanto a la responsabilidad que comporta etiquetar de epilepsia tanto a un niño como a un adulto, se refleja muy bien en los comentarios de D. CHADWICK, que transcribimos del THE LANCET: «La primera regla básica respecto al diagnóstico de la epilepsia es no establecer nunca dicho diagnóstico sin pruebas clínicas *incontrovertibles*. Si hay alguna duda, el clínico *debe resistir la tentación* de etiquetar al paciente y debe dejar pasar el tiempo... Difícilmente habrá un individuo con epilepsia para el que un retraso en el diagnóstico resulte nocivo, mientras que un diagnóstico falsamente positivo puede causar graves daños»; se podrían exceptuar el síndrome de West, el de Lennox y alguna epilepsia sintomática o muy activa que, por otra parte, son las que plantean menos dudas.

Esbozamos en la tabla III los problemas más frecuentes en el diagnóstico diferencial —separando niños y adultos—, aunque lógicamente muchos cuadros son comunes.

Ante esta amplia gama de posibilidades diagnósticas, que plantea el diagnóstico diferencial, el clínico encontrará el mejor apoyo en una cuidadosa anamnesis, que debe contemplar los siguientes aspectos:

Tabla III. Crisis no epilépticas

Niños	Adultos
Crisis termógenas	Síncope reflejo
Espasmos del sollozo	Síncope postural
Paroxismos metabólicos	Síncope tusígeno
Tics nerviosos	Síncope miccional
Vértigo paroxístico infantil	Síncope de valsava
Crisis extrapiramidales	Síncopes cardiógenos
Síncopes vagales	Síncopes hipovolémicos
Migrañas	Síncopes autonómicos
Narcolepsias	Síncope de hiperventilación
Psicógenos	Encefalopatías agudas

I. *Factores circunstanciales* que precedieron a las crisis.

II. Análisis concienzudo de la *fenomenología crítica* insistiendo en las primeras manifestaciones de la crisis.

III. Análisis de la *semiología postcrítica*.

IV. Electroencefalografía practicada en condiciones habituales o con técnicas especiales. La primera responsabilidad ante un cuadro de pérdida de conciencia, con o sin convulsiones, es descartar:

I. Las encefalopatías agudas (hemorragia cerebral, encefalitis, manifestaciones agudas o recidivantes de las neurometabolopatías, meningitis, etc.).

II. Si la crisis es epiléptica o no epiléptica.

III. De ser epiléptica, tipo de crisis, tipo de epilepsia y etiología.

Fármacos antiepilépticos

En las tablas IV, V, VI y VII resumimos sucintamente los aspectos más prácticos de los fármacos antiepilépticos (FAE).

Su eficacia y toxicidad es diferentemente apreciada: mientras neurólogos como M. MARTÍNEZ LAGE (3), muy sensibilizados en la búsqueda del FAE ideal, denuncian testimonialmente que los FAE proporcionan una insatisfactoria terapia por su toxicidad crónica, OLLER DAURELLA (4) y otros autores resaltan más los aspectos positivos que representan el buen control de las crisis en un 80% y el importante hecho que entre un 53% a 65% de epilépticos pueden verse libres de crisis.

Ambos puntos de vista son reales, aunque ambos reflejan aspectos parciales. Los éxitos son incuestionables y los fracasos también, y aceptar esta realidad comporta asumir muchas responsabilidades, al programar un tratamiento con riesgo de fracasos graves y también con muchas posibilidades de éxito.

Nada mejor para situar el problema que una rápida visión de lo que es y ha sido el manejo de los FAE en estos años.

Desde que en 1912 se descubre el Fenobarbital (PB) pronto los clínicos comprendieron que al fin disponían de un *antiepiléptico eficaz* y

también pronto observaron su reacción adversa (RA) más característica, la *sedación*.

Cuando en 1938 se incorpora la Fenitoína (PHT), también pronto quedó demostrada su eficacia y la ausencia de sedación. El problema podía parecer resuelto.

Pero la realidad se fue imponiendo, eran muchas las formas de epilepsia resistente, el problema no era fácil y la solución se orientó en busca de la biterapia primero, y después en una politerapia «ideal».

En la década de los 50 aparece la Primidona (PRM) —Mysoline— y la Etosuximida (ESM) —Zarontin— y en los años 60 otros dos grandes fármacos, Carbamacepina (CBZ) —Tegretol— y Valproato (VPA) —Depakine.

La contribución de estos nuevos FAE, tan importantes, yo la dividiría en dos etapas desde el punto de vista de su manejo; la primera, un tanto negativa, contribuyó grandemente al auge de la *Politerapia* y con ello al aumento y gravedad de las Reacciones Adversas (RA), *ocultándonos durante largo tiempo las excelencias de la monoterapia*.

La segunda etapa se inicia en la década de los 70 con las aportaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, de la moderna farmacología y en especial con los estudios sobre *interacciones farmacológicas* y determinaciones de *niveles plasmáticos*.

Estas aportaciones van a contribuir a la *caída de la Politerapia*, van a permitir un análisis más objetivo de las *reacciones adversas*, y también de los fracasos *clínico-terapéuticos* y han sido la base para precisar las *indicaciones* y *contraindicaciones* de cada FAE.

Todo ello ha sido la clave de la *moderna EPILEPTOLOGÍA*.

Analizaremos cada uno de estos aspectos.

Caída de la politerapia

El pretendido sinergismo de los antiepilépticos, salvo excepciones, es muy dudoso.

En cambio, la sumación de efectos adversos es incuestionable.

Las RA se multiplican por dos, incluso, a veces, por tres, al manejar el fármaco en poli-



Tabla IV. Fármacos antiepilépticos convencionales

Fármacos	Dosis mg./k./día		Tomas/ día	Niveles Mx/Mn	Indicación primordial
	Niños	Adul.			
FENOBARBITAL 1912 Luminaletas comp. 15 mgr. Luminal comp. 100 mgr. Luminal amp. 200 mgr./ml.	3/5	2/3	1	20/25	Ep. Gen. menos Ausencias de P.M. Útil en Ep. Parciales
FENITOINA 1938 Epanutin comp. 100 mgr. Epanutin amp.	4/7	3/5	2	8/15	Ep. Parcial Contraindicada en Ausencias de P.M.
PRIMIDONA 1952 Mysoline comp. 250 mgr.	10/20	8/12	3/2	5/10	Lo mismo que el Luminal, con superioridad a éste en las Parciales
ETOSUXIMIDA 1958 Zarontin 5 cc. = 250 mgr.	15/25	20	2	40/100	Ausencias de P.M. Favorecen crisis tónicas de G.M.
DIAZEPAN 1963 Diac. Prodes 2.5-5-10-25 mgr. Valium comp. 5/10. Amp. 10 mgr. Stesolid 5/10mgr.	0.2 0.6	0.3 0.8	1	—	Status: bolo de 0.2/0.3 mgr./K. I.V.
CARBAMACEPINA 1963 Tegretol Comp. de 200/400 mgr.	15/20	10	3/2	5/10	Ep. Parcial Compleja Útil Ep. Parcial Simple y contraindicada en Ausencias de P.M.
VALPROATO SÓDICO 1964 Depakine Comp. de 200/500 mgr. Solución 1 ml. = 200 mgr.	20/60	20/30	3	50/100	Ep. Gen. Preferencia absoluta en Ausencias P.M. Amplio espectro Útil en Lennox, West y Ep. Parcial
CLONACEPAM 1969 Rivotril comp. 0.5 mgr. Ribotril comp. 2 mgrs. Rivotril gotas 1 = 0.1 mgr.	0.1-0.15	0.03-0.06	1	—	Coadyuvante en el Lennox, West y Ep. Gen. Sintomáticas. Status: bolo 0.06 mgr./K./IV Podría seguirse de perfusión a 3 mgr./250 ml. suero/12 h.
CLOBAZAN 1978 Noiafren comp. 10-20 mgr. Clarmyl comp. 10-20 mgr.	0.5-1	0.5-1	2	—	Como coadyuvante en todas las Ep. en especial en crisis Parciales Complejas

terapia, hecho que se refleja muy bien en los trabajos de los doctores E. MORENO CARRETERO y E. PITA CALANDRE (5), y que transcribimos: RA con 1 FAE 19.9%; con 2 FAE, 33.5%; con 3 FAE, 44.7%, y con 4 FAE, 51.2%.

La realidad es que últimamente la politerapia, que fue una «moda» hasta hace poco, muy poco, está dejando paso a la monoterapia, cuya superioridad hoy nadie discute.

Reacciones adversas

El clínico debe de estar muy atento, dada la elevada frecuencia de RA, en el tratamiento antiepiléptico, ya que globalmente alcanzan un 30%.

Pero esta alarmante proporción de RA varía notablemente para cada fármaco y con los niveles plasmáticos como se refleja en los gráficos, que reproducimos cedidos amablemente por los doctores MORENO CARRETERO y PITA CALANDRE de su trabajo galardonado en el Premio Ibero-Americano de Epilepsia (gráficas 1 y 2). Se suelen agrupar en reacciones *Neurológicas, Psicológicas y Sistémicas*, a las que sugerimos añadir un nuevo grupo, el de *Reacciones Paradójicamente Epileptógenas*, son difíciles de valorar, pero sin duda reales, y de gran trascendencia para el clínico.

Reacciones neurológicas

Generalmente son dosis-dependientes y semio-

Tabla V. Fármacos antiepilépticos «promesa»

Fármacos	Dosis mg./K./día		Tomas/día	Niveles Mx/Mn	Indicación Primordial
	Niños	Adul.			
OXCARBACEPINA 1987/89 Trileptal	8	20?	3?	¿?	Como el Tegretol
VIGABATRIN 1989 Sabrilex 500 mgr.	10/20	25/40	2	—	Ep. Parcial. Útil en Ep. Gen., West, C. Mioclónicas y Ausencias P.M.
LAMOTRIGINE 1986 Lamictal 50/100 mgr.	?	1/4	2	—	Ep. Parcial. Útil en Ausencias P.M. y C. Mioclónicas

Tabla VI. Fármacos antiepilépticos en estudio

Fármacos	Indicaciones	R. Adversas
ZONISAMIDA —	E. Parcial. Similar al Ospolot.	Problemas cognitivos
PROGABIDE Gabrene	Ep. Parcial y Ep. Generalizada	Grave Hepatotoxicidad
STIRIPENTOL —	Ep. Parcial y Ausencias de P.M.	Farmacocinética muy desfavorable
FELBAMATO —	S. Lennox-Gastaut. Similar al VPA y PB (en estudio)	¿Baja toxicidad?
TOPIRAMATO —	Ensayo clínico en fase II	
ETEROBARB —	Similar al Fenobarbital	En estudio ¿Menos efectos adversos?

lógicamente muy similares para todos los FAE —Ataxia, Nistagmus, Vértigo, también Diplopia, Cefalea y Mareo (11).

Muchas veces son consecuencia de la hiperdosificación y, como ya se comentó, su frecuencia y gravedad se multiplica por dos en Politerapia, dos factores que *dependen del médico*.

Pero hay otro factor absolutamente *individual*, que *depende del paciente*, relacionado con la capacidad de biotransformación del fármaco, imprevisible para el médico, condicionado por una herencia poligénica y multifactorial, factor que reviste especial significación en la FENITOÍNA con diferencias tan grandes en su biotransformación que pueden ser causar severas

con niveles considerados como terapéuticos. Se acentúan con el incremento de las dosis. En alguna ocasión se producen con dosis a niveles bajos y desaparecen al alcanzarse los niveles terapéuticos, es el caso de la hiperactividad provocada por el PB.

La sedación es la manifestación más característica, muy importante y frecuente con el Fenobarbital y Benzodiazepina y mínima con el Valproato y Carbamacepina.

La hiperactividad frecuente en los niños con el PB y obliga a suprimir el Luminal.

Entre los efectos psicológicos mayores, hay que consignar las reacciones Psicóticas que ya fueron descritos con la Etosuximida, excepcionalmente en la Primidona, y se están comunicando

Tabla VII. Fármacos coadyuvantes

Fármacos	Dosis mg./K./día		Tomas/día	Duración/tratamiento	Indicaciones
	Niños	Adul.			
FLUNARIZINA Sibelium comp. 5 mgr.	0.15	0.2	1		Ep. Parcial Ep. Generalizadas
GAMMAGLOBULINAS	1 ml./k. semanal			3 semanas	Formas graves
ACETAZOLAMIDA Diamox comp. 250	2.5/5	—	1/2	Intermitente	Parcial con CBZ y Ausencias con VPA
ACTH	40/60/80	—	Diaria	Ver diversas pautas	S. West, Lennox-Gastaut
CORTICOSTEROIDES	2	—	4	Ver diversas pautas	S. Lennox-Gastaut, S. West
TRIPTOFANO Experiencia muy limitada Ver Prusinski & Stepien-Barcikowska, 1984	—	—	—	—	Formas muy graves
AMANTADINE Experiencia muy limitada Ver Shields, 1985	—	—	—	—	Formas muy graves

Como terapéutica coadyuvante se aconseja también la *dieta cetógena* en las Epilepsias resistentes.

respuestas tóxicas agudas, incluso se ha planteado la posibilidad de lesiones crónicas irreversibles.

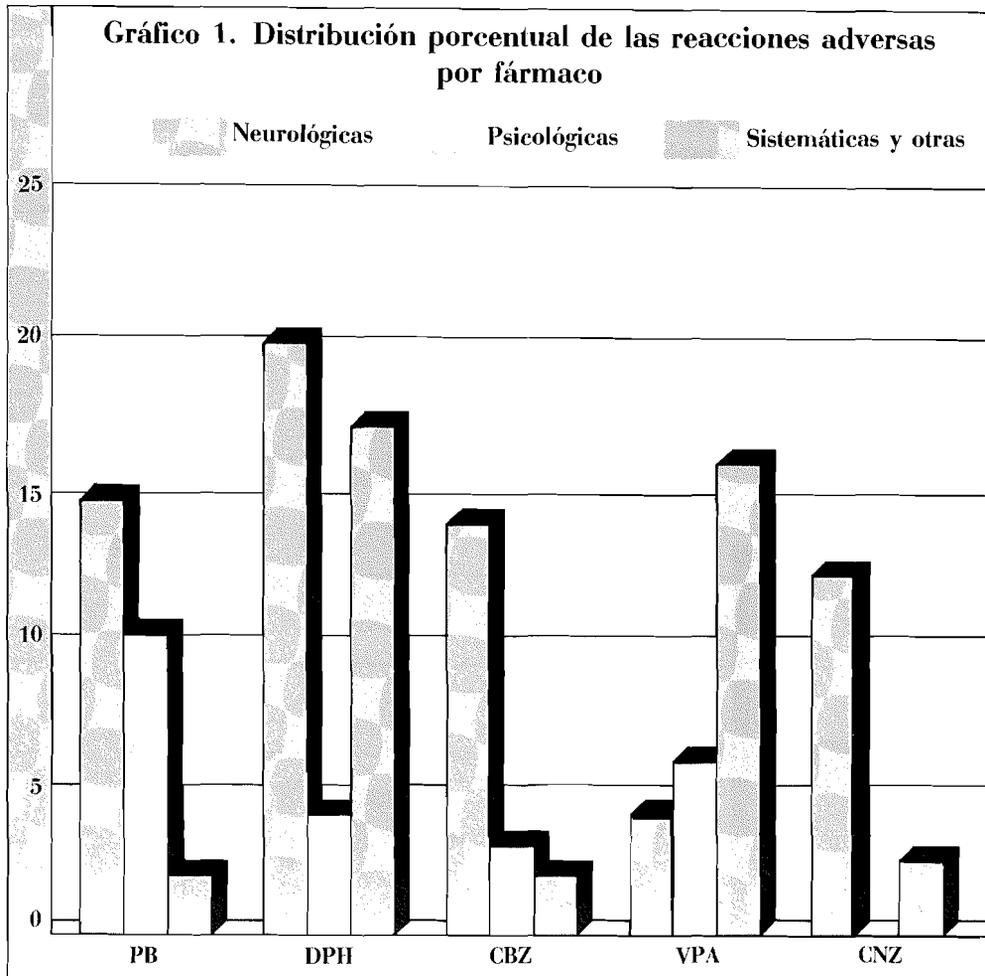
Reacciones psicológicas

También son dosis-dependientes, pero con algunas peculiaridades. Pueden observarse ya,

en fármacos modernos VIGABATRIN y LAMOTRIGINA (11) (14).

Reacciones sistémicas

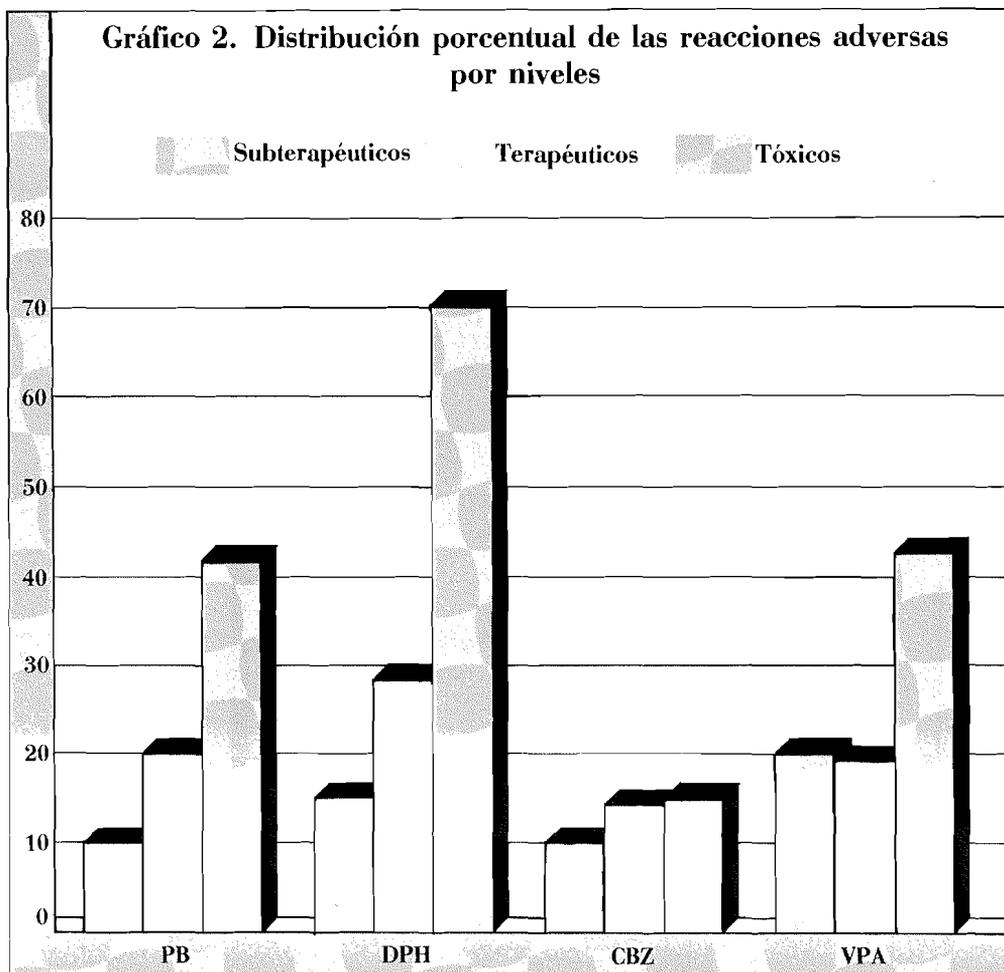
No suelen ser dosis dependientes; las causas hay que relacionarlas con factores individuales. Son muy diversas, pero cada fármaco presen-



ta peculiaridades tóxicas propias. Así, para el *Fenobarbital*, se ha observado osteomalacia previsible con vitamina D. Anemias megaloblásticas que se pueden prevenir con A. fólico. Exantemas y muy raramente dermatitis exfoliativa. En realidad el *Fenobarbital* es el FAE que provoca menos reacciones graves, aunque usado en Pediatría plantea importantes dudas sobre los efectos crónicos que pudiera causar al desarrollo mental. En la *Fenitoina* es muy conocida la hiperplasia gingival, 20%, y el hirsutismo; menos frecuentes exantemas y excepcionalmente síndrome de Stevens-Johnson. Se han descrito linfadenopatías secundarias a

trastornos de la inmunidad. Excepcionalmente, severas reacciones hematológicas y lupus. Administrada la Fenitoina por vía intravenosa puede provocar arritmias cardíacas e hipotensión. Habría que considerar, también, el riesgo de la encefalopatía crónica por Hidantoína. Tegretol y Valproato son considerados menos tóxicos, pero con CBZ habrá que estar alerta a las frecuentes *leucopenias* (transitorias 10%, persistentes 2%, y muy excepcionalmente, severas —25 casos en el mundo—). Con el *Valproato*, la alerta se pondrá en el aumento de *transaminasas*, relativamente frecuente —entre 15% al 30%—, pero asintomático y transitorio. Las hepatitis graves, realmente rarísimas,

Gráfico 2. Distribución porcentual de las reacciones adversas por niveles



han sido observadas especialmente en EE.UU. y generalmente en Politerapia —en monoterapia aún parecen más excepcionales—. En atención a la brevedad se resume en la tabla VIII un aspecto global de las R.A.

Reacciones paradójicamente epileptógenas

Constituyen una realidad, pero también un reto para el clínico. Es difícil afirmar, en un epiléptico en tratamiento, en el que aparecen nuevos tipos de crisis o un aumento de las que ya había, que son debidas al fármaco administrado para combatir las.

Pero es preciso asumir esta posibilidad, ya que no faltan hechos bien documentados y demos-

trativos.

La *Etosuximida*, fármaco que se prescribe con éxito en la Epilepsia Generalizada Idiopática con crisis de ausencias típicas, puede ser causa de crisis tónicas y de crisis tónico-clónicas. Hecho descubierto hace años y que se intentaba prevenir asociando al tratamiento Fenobarbital. Con las *Hidantoínas* se han consignado también paradójicos aumentos de las crisis, ocasionalmente asociadas a deterioro, que plantean graves dudas entre que la causa sea yatrogénica o por encefalopatía subyacente.

Con la *Carbamacepina* se han descrito aumentos de crisis, pero casi siempre coincidentes con hiperdosificación.

El *Diacepán* tan eficaz en los status, paradójicamente puede provocarlos.

Las *Benzodiacepinas*, por su conocido fenómeno de tolerancia, nos sorprenden con incremento de crisis ya controladas que vuelven a aumentar sin modificar el tratamiento. Asociadas al *Valproato* se han comunicado crisis de Ausencias.

Más difícil explicación tienen los casos de epilepsias sintomáticas severas, resistentes al tratamiento, en las que vemos aparecer nuevos y diferentes tipos de crisis según la medicación administrada.

Habría que incluir en este grupo de RA la aparición de un progresivo estado estuporoso y entelecimiento del EEG al inicio del tratamiento con *Valproato*, referido por A. LARRIEU (6) y C. MARESCAUX (7) y del cual nosotros también hemos tenido experiencia.

La causa no es clara, desde luego no está relacionada con hepatitis ni hiperamonemia. Podría tratarse de Status —ya que algún caso cedió con *Diacepán*— o bien de estados metabólicos relacionados con hiperglicemias no cetósicas (8, 9, 10).

La reacción es rarísima, controlable y fácil de detectar comparando el EEG y la amoniemia previa y posterior al tratamiento.

Indicaciones de los FAE en las diversas formas de Epilepsias y de Crisis Epilépticas

La primera cuestión sería discutir, si realmente se puede hablar de *indicaciones precisas* para cada fármaco; no faltan opiniones que afirman que estas indicaciones no son tan precisas como se han pensado, pero, sin duda, aun asumiendo cierta relatividad, es evidente que existen crisis que responden excepcionalmente

Tabla VIII. Reacciones adversas

Fenobarbital			Fenitoína		
Psicológicas	Neurológicas	Sistémicas	Psicológicas	Neurológicas	Sistémicas
Sedación** Somnolencia** Alt. Cognitivas** Hiperactividad**	Incoordinación?	Anemia* Osteomalacia* Dupuytren? Dermatitis Ex?	Alt. Cognitivas? Somnolencia?	Nistagmus** Ataxia** Vértigo* V. Borrosa* A. cerebelosa? Encef. crónica?	H. gingival** Hirsutismo** Rash* Alt. inmunidad* Alt. Hematológicas* V.I. Arritmias
Carbamacepina			Valproato		
Psicológicas	Neurológicas	Sistémicas	Psicológicas	Neurológicas	Sistémicas
Agresión? Hiperactividad? Insomnio?	Ataxia? Nistagmus? Cefaleas?	Rash* Lyell? Granulocitopenia?	Sedación? Hiperactividad?	Cefalea? Temblor?	Digestivos** Aumento de peso* Alopecia* Trombocitopena* Hepatotoxicidad? Fibrinopenia* Pancreatitis? Tubulopatía?
Benzodiacepina			Vigabatrin		
Psicológicas	Neurológicas	Sistémicas	Psicológicas	Neurológicas	Sistémicas
Somnolencia** Sedación** Confusión? Irritabilidad*	Hipotonía** Tolerancia** V.I. Apnea*	Sialorrea**	Sedación** Somnolencia** R. Sicóticas* Irritabilidad* Depresión?	Cefalea? Ataxia? Diplopia?	Rash*

? = Muy escasa / * Frecuencia moderada / ** Frecuencia importante



bien a un fármaco concreto, es el caso de las Ausencias Típicas y el Valproato, versus a formas clínicas como la Epilepsia Parcial en la que se podría discutir o dudar entre 2 fármacos e incluso 3.

También es interesante considerar la realidad de fármacos de gran espectro, el Valproato, prácticamente útil en todas las variedades de epilepsia, y FAE de espectro muy selectivo y reducido como la Etosuximida.

Fenobarbital

Es el más antiguo y el de mayor espectro después del Valproato. Es el FAE de mayor vida media, alrededor de 50 a 120 horas. Muy lento para alcanzar el nivel estable, de 10 a 30 días, y algo menos en el niño.

Hay que destacar su potencia como fármaco inductor, gran activador enzimático que agiliza el metabolismo de otros fármacos contribuyendo a reducir sus niveles, plasmáticos.

Relación dosis-niveles paralela y previsible.

Relación eficacia-toxicidad: su amplio espectro permite aplicarlo en todo tipo de crisis menos Ausencias de P.M. pero con una eficacia inferior a fármacos más específicos.

Sus RA están dominadas por los efectos psicológicos, sedación, alteraciones conductuales y cognitivas, pero aventaja con mucho a todos los demás FAE por la ausencia de RA graves hematológicas, hepáticas, inmunológicas y metabólicas, salvo la excepcional dermatitis exfoliativa.

En cambio, aplicado en pediatría, plantea importantes dudas sobre efectos crónicos que pudiera tener en el desarrollo mental.

En este sentido sabemos ahora, al estudiar la acción del Fenobarbital con tomografía por emisión de positrones, que el metabolismo cerebral se reduce difusamente.

Indicaciones: en todas las Epilepsias menos la ausencia. Indicación primordial Epilepsia Generalizada con crisis de G.M.

En definitiva, la relación eficacia-toxicidad es bastante *acceptable*.

Fenitoína

Segundo fármaco en antigüedad, 1938, y tam-

bién segundo fármaco por su larga vida media que alcanza de 8 a 60 horas, en cambio es más rápido para alcanzar el nivel estable, entre 2 y 12 días.

También es un fármaco inductor que puede reducir las dosis de otros antiepilépticos.

Relación dosis-niveles muy deficiente, sorprendiendo por sus irregularidades imprevisibles.

Relación eficacia-toxicidad: fármaco muy eficaz en Epilepsia Parcial y especialmente en las Crisis Simples versus a RA importantes (11).

La PHT está a la cabeza en neurotoxicidad, en cambio es la que menos alteraciones psicológicas produce, pero vuelve a estar en cabeza en reacciones sistémicas graves, anemia aplásica, agranulocitosis, lupus, trastornos inmunológicos y síndromes de Stevens-Johnson y Lyell.

Indicaciones: la más estricta es la Epilepsia Parcial Simple. La Fenitoína ha sido un fármaco de gran protagonismo; para epileptólogos como PORTES (1983), GLASSER (1980), la consideran de primera elección en Epilepsia Generalizada con crisis de G.M. y en todas las Epilepsias Parciales. Este protagonismo procede de EE.UU., pero no se puede olvidar que allí la Fenitoína se introdujo en 1938 y que la legislación impuesta por la FOOD and DRUG ADMINISTRATION, impidió que la Carbamacepina se aceptara hasta 36 años más tarde, en 1974.

Primidona

Introducida en 1952, es un fármaco de rápida absorción, de una vida media más bien corta, entre 3 y 16 horas, pero que alcanza el nivel estable muy pronto en 1 a 3 días, y en niños antes.

Es un fármaco también inductor que activando el sistema enzimático reduce los niveles de los FAE que se le asocian.

La relación nivel-dosis conviene controlarla, pues aunque no es tan imprevisible como la Fenitoína tampoco es tan regular como la del Fenobarbital, por lo que es recomendable controlar Niveles Plasmáticos.

Relación eficacia-toxicidad: comparte las indicaciones del fenobarbital, pero es más eficaz en las Parciales. También comporta los riesgos

psicológicos de PB pero en menor grado. Excepcionalmente se han descrito reacciones psiquiátricas (11).

La toxicidad sistémica es baja, aunque se han comunicado excepcionales casos de anemia aplásica.

Étosuximida

Introducida en 1958, es un fármaco también de larga vida media, entre 30 a 60 horas, y que alcanza un equilibrio estable en 4 días.

Relación eficacia-toxicidad: alta eficacia y selectividad en Ausencia de P.M. Resultado que se ve empequeñecido por su ineficacia para evitar las crisis de G.M., que suelen aparecer en el 50% de pacientes con Ausencias, y que la etosuximida no sólo no evita, sino que al parecer favorece su presentación.

Este hecho lo relega para muchos autores, como fármaco de segunda alternativa después del Valproato.

Por lo demás, no produce sedación. Se han descrito reacciones psicóticas y también complicaciones severas hematológicas, aunque menos frecuentes que con otros FAE.

Carbamacepina

Introducida en 1963, es un fármaco de lenta absorción, con una vida media entre 10 y 30 horas, algo menos en los niños, alcanzando un nivel estable en 2 a 6 días. También es un fármaco inductor que puede reducir niveles de otros fármacos.

La relación nivel-dosis un tanto irregular, requiere comprobaciones de Niveles Plasmáticos. Relación eficacia-toxicidad: eficaz en Epilepsia Parcial y especialmente en crisis Complejas en que aventaja a PHT, pero sus RA son menos inquietantes (11).

La neurotoxicidad es menos frecuente. A veces pueden observarse cambios de conducta, pero con la CBZ las RA psicológicas son mínimas. En cambio, como ya se comentó, hay que estar alerta a frecuentes Leucopenias transitorias 10%. persistentes 2%. Las reacciones graves son excepcionales.

En definitiva, una relación eficacia/toxicidad bastante buena.

Valproato

Aunque sintetizado en 1962 no inicia su «carrera» antiepiléptica hasta 1963 en Europa y 15 años después, 1978, en USA. En España fue el doctor M. NIETO BARRERA (12) quien primero destacó su gran eficacia, especialmente en las Ausencias de P.M.

El mecanismo de acción aún no está claro; se ha evocado un incremento del tono —GABAÉR-GICO y también el efecto estabilizador directo sobre la membrana neuronal.

La absorción es rápida, pero irregular.

Vida media 8/15 horas, pero *alerta* mucho más corta en politerapia.

Relación nivel-dosis irregular, sobre todo en politerapia.

Es un fármaco frenador enzimático, por lo que *aumenta los niveles plasmáticos* de los fármacos asociados, son conocidos los importantes aumentos de Niveles del PB con VPA y el peligroso aumento de la fracción libre de la fenitoína con Valproato.

Es un fármaco ideal para *monoterapia*.

Por otra parte, es el FAE de más amplio espectro; prácticamente se puede aplicar en todas las epilepsias.

Relación eficacia-toxicidad: fármaco de primerísima elección en Epilepsia Generalizada Idiopática y de excepcionales resultados en Ausencias y Epilepsia Mioclónica Juvenil.

También es útil en Epilepsia Generalizada Sintomática y se está ensayando con éxito en Epilepsia Parcial (5, 11).

RA: Las psicológicas son mínimas en monoterapia lo mismo que las neurológicas, prácticamente inexistentes, salvo algún temblor o cefalea, aunque sí pueden aparecer en politerapia.

En cambio, es el FAE que más RA sistémicas y otras, *menores*, provoca: anorexia, vómitos, náuseas, diarreas, aumentos de peso, bulimia, enuresis, rashes, alopecias y disminución de la IgA.

Las reacciones típicas del VPA, y que hay que vigilar, son: hiperamonemia, los incrementos transitorios de transaminasas, trombopenia y fibrinopenia.

La temida hepatitis es excepcional, se ha descrito especialmente en USA y casi siempre en politerapia.

Un estado estuporoso con enlentecimiento del EEG, al inicio del tratamiento, es excepcional, pero es interesante conocerlo, como se ha comentado.

En definitiva, la relación eficacia-toxicidad es muy aceptable.

Benzodiazepinas

Conocidas desde 1891, son redescubiertas con motivo de una limpieza de laboratorio en 1955, pronto se descubre su poder ansiolítico —clordiazepóxido (Librium) y diacepan (Valium)— iniciándose tal interés farmacológico que en 1964 son más de 600 los derivados en estudio. Con el descubrimiento en 1977 de los receptores benzodiazepínicos en el complejo GABA y los constantes descubrimientos de nuevos tipos y subtipos de receptores surge una generación de fármacos, cada vez más selectivos, como ansiolíticos o anticonvulsiones, miorelajantes, etc. Entre ellos y por su selectividad anticonvulsivante interesan en Epileptología el Diacepan (Valium), Nitrazepan (Mogadon), Clonazepan (Rivotril), Clobazam (Noiafren y Clarmyl).

El Diacepan y Clonazepan muy útiles en Status, por V. I. y rectal, no intramuscular; es buena la absorción oral. Vida media muy corta: para el Nitrazepan 7/10 horas y alrededor de 20/50 para el resto con un nivel estable entre 4 y 8 días.

Característica peculiar de este grupo es el fenómeno de *tolerancia* causante del fracaso del tratamiento tras unas semanas, después de una respuesta a veces espectacular (más acusada en el Clobazam).

También debe considerarse el fenómeno de *deprivación*, por supresión, más acusado en el Clonazepan.

Relación eficacia-toxicidad: Clonazepan y Diacepan V. I. son de primerísima elección de status.

En conjunto son una familia de fármacos coadyuvantes en Epilepsia Generalizada Secundaria y en Ausencias y Mioclonias.

Sus RA neurológicas y sistémicas son mínimas, pero es importante la sedación, hipotonía y broncorrea.

Los nuevos fármacos antiépilépticos

Suponen desde luego una promesa, pero en estos momentos, pienso que en el ánimo de todos, todavía se están *perfilando sus indicaciones* estrictas y empezando a conocer sus reacciones adversas.

Pero hay algo apasionante. Estos nuevos FAE son el producto de la nueva neurofarmacología nacida de una tecnología apoyada en el conocimiento de neurotransmisores, neuroreceptores y sus complejos tipos, subtipos y reacciones con agonistas y antagonistas, radioligandos, etc. Todo ello ha abierto la posibilidad de generar fármacos con una base más científica.

En este sentido sería conveniente recordar que el neurotransmisor se *sintetiza* en la neurona, se *acumula* en vesiculitas en el espacio presináptico, se *libera* pasando a la hendidura sináptica, *ligando* con la proteína del receptor, que ante este estímulo *abre o cierra* los canales ionóforos regulando el *flujo iónico*, y que su acción es *fugaz* terminando por *recaptación* del neurotransmisor al espacio prosináptico o por su rápida *catabolización* por una enzima.

Los nuevos FAE tratan de *modificar estas fases*, la síntesis, recaptación, catabolización, etc. El Progabide, un precursor del GABA que atraviesa la barrera hematoencefálica fue uno de los primeros pasos, intentando favorecer la síntesis del GABA. La actividad antiépiléptica se confirmó, pero su uso se ha visto limitado por la hepatotoxicidad.

Otro camino fue retardar la recaptación del GABA, prolongando así el Tono GABA-érgico: surgió así el Stiripentol. También se confirmó la actividad antiépiléptica de este fármaco, pero con grandes limitaciones dada su desfavorable farmacocinética.

La vía que parece ahora más prometedora es retardar el catabolismo del GABA ($\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}_2-\text{NH}_2$) que al perder NH_2 por la acción de la GLUTÁMICO-TRANSAMINASA pierde

también su actividad GABA-érgica; frenar, por tanto, esta enzima comportaría prolongar la vida del GABA en la hendidura sináptica y mantener más tiempo el tono GABA-érgico. Así nació el VIGABATRIN.

Vigabatrin (Sabrilex)

Por el mecanismo, ya comentado, prolonga la acción GABA-érgica que abre los canales del cloro, aumenta el flujo iónico de cloro al interior de la neurona hiperpolarizándola.

Absorción rápida. Farmacocinética lineal sin metabolitos activos. Vida media 7 horas.

Pasa lentamente y mal al SNC, lo que obliga a dosis altas que oscilan entre 40 y 80 mg/Kg. Se liga poco a proteínas, se excreta sin transformación por vía renal y la interacción con otros FAE es mínima.

El Sabrilex se está introduciendo, aunque muy cautelosamente, en el tratamiento antiepiléptico; por ahora su indicación más aceptada es la Epilepsia parcial, se está planteando su indicación en West y crisis mioclónicas, pero también se han descrito empeoramientos en crisis mioclónicas y S. de Lennox-Gastaut.

Abunda más la experiencia como fármaco coadyuvante, pero falta estudios en monoterapia ¡los de mayor interés!

RA: por ahora parecen predominar las psicológicas, somnolencia muy frecuente, irritabilidad, trastornos de la conducta y memoria, pero la más severa de todas las RA son las reacciones psicóticas referidas en varios estudios (1.1% en el estudio de RIMMER y RICHENS), 1984 (10); también en el trabajo de ARMIJO y col., 1988 (14), consignan confusión en el 2% y depresión 1%. Asimismo, se han descrito entre las RA cefaleas, diplopia, vértigo, ataxia y exantemas.

La relación eficacia-toxicidad aún no se puede establecer.

Lamotrigina (Lamictal)

Fármaco que no guarda relación con otros FAE ni químicamente ni por su mecanismo de acción —ya que por primera vez se intenta bloquear los canales del sodio por inhibición de

aminoácidos dicarboxílicos, excitantes, principalmente el glutamato—.

Se han publicado *cuatro estudios cruzados y de doble incógnita* en 104 pacientes, que recibían antiepilépticos mayores sin buen control de la crisis.

La adición de Lamotrigina redujo el número de crisis en tres estudios.

El mayor efecto se obtuvo en Epilepsia Parcial y fue similar al obtenido con la fenitoína y carbamacepina.

Reacciones adversas: Se han descrito exantemas, 5%; Stevens-Johnson 0.1%. El Comité de Inocuidad de Medicamentos ha recibido 25 informes de Reacciones Psiquiátricas de los que 8 fueron graves.

Se han comunicado 3 éxitos en pacientes que tomaban Lamotrigina que evolucionaron con fallos multiorgánicos, coagulación intravascular y status. Pero no se pueden atribuir dichos éxitos con seguridad al fármaco (15).

Puede precipitar la toxicidad de la Carbamacepina al frenar el catabolismo del epóxido, un metabolito de la Carbamacepina.

Relación eficacia-toxicidad todavía pendiente de un largo estudio.

Oxcarbacepina

Químicamente y por su acción terapéutica similar a la Carbamacepina, pero con una farmacocinética más favorable, menos inductora de las enzimas hepáticas, interacciona menos con el Valproato, vitaminas, anticonceptivos, etc., siendo más fácil conseguir niveles estables.

Las RA son menos frecuentes y severas que con la Carbamacepina en los estudios iniciales.

La eficacia es la misma, según el informe multicéntrico del grupo escandinavo (1989).

Relación eficacia-tolerancia, inicialmente se considera buena, posiblemente superando a la Carbamacepina.

Fármacos coadyuvantes

En la tabla VII se sintetiza la utilidad de fármacos que asociados a los antiepilépticos mayores, mejoran ocasionalmente sus resultados.

Con *flunaricina* —Sibelium— se han comunicado estudios con reducción de crisis en un 50% especialmente en epilepsia generalizada sintomática.

Acetazolamida —Edemox— puede ser un buen coadyuvante especialmente en crisis parciales, asociado a la carbamacepina, pero habrá de estar muy alerta a los recuentos leucocitarios y enzimas hepáticos. No deben hacerse tratamientos prolongados. En tratamientos internitentes ha sido útil en epilepsias desencadenadas por la menstruación.

A.C.T.H. y *Corticosteroides*: Ver Síndrome de West y Lennox-Gastaut.

Triptofano y *Amantadina* se han usado especialmente en formas resistentes del S. de Lennox.

Tratamiento

Estrategias prácticas

El abordaje del tratamiento antiepiléptico comporta:

I. Esquema previo del plan a seguir para el exacto control evolutivo de las crisis y respuestas terapéuticas.

II. ¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento? ¿Cuándo debe suspenderse? El problema de la posible crisis única.

III. Elección del fármaco antiepiléptico más indicado en monoterapia.

IV. Análisis de resultados y pautas a seguir si no ceden las crisis.

I. Esquema previo de seguimiento

Por muy sabiamente que el médico sepa prescribir el mejor antiepiléptico para un caso, nadie piense que basta con la prescripción y unos consejos correctos.

Es preciso un exacto seguimiento que controle no sólo el número de crisis, sino su relación con dosis y niveles, además de prever RA psicológicas, neurológicas, sistémicas y otras, arrancando de un buen análisis —anterior al inicio del tratamiento— de todos esos parámetros. Paciente y médico deben compartir un control bilateral y esquematizado.

En el apéndice puede verse el esquema —muy

elemental— que habitualmente seguimos (gráfico 3).

II. Cuándo debe iniciarse el tratamiento

Transcribimos de la revista *The Lancet* (2) «que difícilmente habrá un epiléptico para el que un retraso en el diagnóstico resulte nocivo».

Por otra parte, L. OLLER DAURELLA (4) da mucha importancia al «tiempo perdido» —tiempo transcurrido desde el inicio de la epilepsia y comienzo de un tratamiento correcto— a la hora de enjuiciar las posibilidades y resultados de la supresión.

Pero también es cierta la realidad de la «crisis única». Para A. M. G. GOODRIDGE y S. D. SHORVON (16) sólo en un 80% de los casos la crisis repite, y para A. HOPKINS (17) aún menos, el 50%. Es decir, no invariablemente después de una crisis epiléptica se pone en marcha el mecanismo de su periódica repetición.

Se deduce, por tanto, que si nosotros tratamos todas las primeras crisis vamos a tener en tratamiento sujetos que no iban a tener más crisis. En el Reino Unido la mayoría de los neurólogos se inclinan por esperar y no tratar la primera crisis, mientras en USA hay mayor tendencia a tratarlas, quizás por influencias más sociales y legales que clínicas. Entre nosotros, pienso que domina también la tendencia al tratamiento inmediato.

Lo cierto es que se echa en falta la existencia de un estudio sobre *criterios* a seguir para decidir cuándo debe iniciarse el tratamiento.

Por nuestra parte, estimamos los siguientes aspectos prácticos:

I. Es preciso ser radicales en descartar las crisis no epilépticas.

II. Cuando la crisis es dudosa por su semiología y el EEG es normal, es conveniente esperar revisando clínica y EEG.

III. Cuando la crisis sugiere epilepsia y el EEG es normal, *antes* de iniciar el tratamiento, repetir EEG en privación de sueño, etc.

IV. Cuando la crisis es dudosa y el EEG paroxístico, debemos esperar insistiendo en los datos clínicos hasta asegurar una correlación clínico/eléctrica.

V. La situación más problemática es cuando

Gráfico 3

Edad:

Peso:

Tratamiento mgs./Kg.:

Niveles Plasmáticos:

Edad primera Crisis:

N.º Total de Crisis:

FRECUENCIAS

antes del Tratamiento:

antes del Tratamiento:

HOJA DE SEGUIMIENTO DE CONVULSIONES

Nombre:

F. Nacimiento:

Domicilio:

Teléfono:

DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
ENERO																																
FEBRERO																																
MARZO																																
ABRIL																																
MAYO																																
JUNIO																																
JULIO																																
AGOSTO																																
SEPTIEMBRE																																
OCTUBRE																																
NOVIEMBRE																																
DICIEMBRE																																

Clave tipo de CRISIS

Tónicas Mioclónicas Atónicas

Tónico-Clónicas Clónicas Ausencias

Parciales S. Parciales C. Unilaterales

DIAGNOSTICO:

Análítica	Previa	II	III
Hemograma			
Transaminasas			
Glicemia			
Ca/ph			
Amoniaco			
Láctico			
Fibrinógeno			

Estado Neurológico	Previo	II	III
Marcha			
Ataxia			
Temblor			
Disartria			
Nistagmus			

Estado Neurológico	Previo	II	III
Sedación			
Somnolencia			
Hiperactividad			
Irritabilidad			
Atención			
Memoria			
Rend. Escolar			

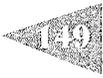
TRATAMIENTO

	DESAYUNO	COMIDA	CENA
1.ª Semana	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.ª Semana	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.ª Semana	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.ª Semana	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PLAN A SEGUIR:

RECOMENDACIONES:

Prohibido bebidas alcohólicas
 No variar nunca el horario de sueño
 Alerta a causas desencadenantes
 No olvidar medicación
 Alerta a los cambios bruscos de medicación
 Controlar situaciones de riesgo físico (natación, vehículos)...



la crisis es realmente *epiléptica* por su semiología y por su correlación bioeléctrica, pero la crisis es *única*. El que la crisis sea epiléptica, no implica que el paciente tenga epilepsia —es decir, crisis epilépticas repetidas.

La decisión en este caso puede ser difícil. Se podrían considerar los antecedentes familiares y personales, la existencia de alteraciones neurológicas, duración de la crisis, actividad del EEG, pero siempre será una situación difícil y delicada.

Supresión del tratamiento

Quizás el viejo fantasma de que la Epilepsia era algo para toda la vida, ha podido influir en cierto abandono ante el tema de la supresión.

Aunque no faltan estudios como los de JUUL-JENSEN, en 1964 (18) y J. OVERWEG (19), en 1985, ha sido sin duda un grupo español, L. OLLER-DAURELLA-F. V. OLLER (4) quienes han apuntado en sucesivos trabajos los más interesantes resultados, cuyas conclusiones comentamos. De entrada, se puede afirmar que al clínico se le va a plantear la posible supresión en el 23% de sus pacientes y quizás con una óptica puramente neuropediátrica en un porcentaje mayor, considerando la alta incidencia de Crisis Rolándicas, 16%.

La supresión la inician después de 5 años sin crisis.

Las recaídas se producen globalmente en 20.4% de casos.

La posibilidad de recaídas es diferente para cada tipo de crisis, mínimo en Ausencias, 10%; alta en G. M., 27%; aún más alto cuando se asocian G. M. y Ausencias, 32%.

Muy elevada en el West, 55%, y algo menos en el Lennox, 26%. En Epilepsia Parcial las crisis recidivan en un 14% las Simples y algo más, 21%, las crisis Complejas.

Otros autores inician la supresión tras 2 a 3 años sin crisis, pero las recaídas globalmente son mayores, entre 40 y 60%.

III. Elección del fármaco

Tras el desprestigio de las Politerapia y el mejor conocimiento de las *indicaciones* de los FAE,

la realidad es que últimamente el problema se ha simplificado enormemente —al menos el tratamiento de comienzo que siempre debe ser en monoterapia y para muchos autores sin más alternativa que VALPROATO o CARBAMACEPINA (gráfico 4).

Epilepsia generalizada idiopática

Ausencias: Valproato, como fármaco de elección. En segunda línea o bien asociar Benzodiazepina en biterapia, o intentar nueva monoterapia con Etosuximida —personalmente tenemos preferencia por lo primero— (5, 11, 12).

Mioclonias juveniles: Valproato como primer fármaco. Como segundo Fenobarbital.

Tónico-clónica: Valproato y en segunda línea Fenobarbital, Mysoline, Carbamacepina y Fenitoína (5, 11).

Epilepsia generalizada sintomática

Valproato como primera elección, aunque con resultados ya no tan notables. En segunda línea Benzodiazepinas, seguidas de Fenobarbital, Primidona, Carbamacepina y Fenitoína.

Epilepsia parcial

Históricamente ha sido la Fenitoína el fármaco de elección, que paulatinamente ha dejado paso a la Carbamacepina como primer fármaco.

La utilidad del Valproato como fármaco de primera línea en Epilepsia Parcial empieza a tener eco. En nuestro criterio, habría que intentar precisar algo más esta indicación e investigar, separadamente, posibles diferencias entre el niño y el adulto en la relación eficacia-toxicidad con este medicamento.

Como FAE de segunda línea, Fenitoína, Primidona y Fenobarbital.

Síndrome de West

Fármaco de elección ACTH, bien sea en pauta breve 4 semanas, intermedia como propuso L. SOREL (20), de tres meses, o como propone M. NIETO BARERA (21) prolongada, 6 meses, pauta esta última que, según el autor, reduce notablemente las recidivas de las crisis. Se suele asociar Nitrazepam u otros benzodiazepinas, también Valproato a dosis habituales y últimamente a dosis elevadas, J. M. PRATS

Gráfico 4. Tratamiento en epilepsias. Pautas generales

	Gran prioridad	1. ^a línea	2. ^a línea	3. ^a línea							
	LUMINAL	DEPAKINE	TEGRETOL	MYSOLINE	RIVOTRIL	MOGADON	NOLAPREN	ZARONTIN	IIDANT.	VALIUM	ACTIL/COR
E. generalizada idiopática G.M.	↑										
E. generalizada idiopática P.M.		↔									
E. generalizada idiopática miocton.		↔									
E. generalizada sintomática											
E. parcial			↑								
Sim. < / > Com.											
S. West										↔	
S. Lennox											
Status R.N.											
Status niños										↔	

(22). Recientemente está en estudio Vigabatrin.

Síndrome de Lennox-Gastaut

ACTH en las fases iniciales. Como tratamiento de primera elección Valproato seguido de Benzodiazepina.

IV. Si no ceden las crisis

Cuando fracase la primera monoterapia, antes de intentar cualquier cambio hay que proceder a un análisis de las posibles causas, que expliquen el fracaso.

Éstas pueden ser *clínicas, farmacológicas o personales*.

Clínicas: Hay epilepsias, cuya resistencia es previsible, antes de iniciar el tratamiento, pero es obligado replantearse la etiología y descartar encefalopatías progresivas, tumores, etc. También patología digestiva, hepática o renal que altere la farmacodinámica.

Farmacológicas: Revisar los niveles plasmáticos, así como la distribución de tomas, evitando picos y valles de niveles plasmáticos. También si la indicación del FAE era correcta.

Personales: En primer lugar, si el cumplimiento es correcto. También los hábitos del paciente, sueño, alcohol, menstruación, tensiones emocionales, investigar posibles factores desencadenantes, luz, televisión, alimentos, etc., y finalmente la posibilidad de simulación.

En ocasiones, la investigación y corrección de estos factores mejoran al enfermo y no es preciso modificar el tratamiento. En caso contrario obligan a intentar una nueva monoterapia y si también fracasa la necesidad de una biterapia.

Al elegir el segundo fármaco debemos considerar no sólo su indicación y relación eficacia-toxicidad, sino su farmacodinámica y las interacciones que puede provocar en el primer fármaco.

Por otra parte, habrá que redoblar nuestra alerta a posible RA, no advertidos en monoterapia. Simultáneamente se procede a reducir progresivamente la dosis del primer fármaco y administrar en dosis progresivas el segundo.

Si administrando los dos fármacos ceden las crisis, se plantea la duda si será por la biterapia o por el efecto del segundo FAE. Ello obliga

a terminar de suprimir lentamente el primer fármaco, para quedarnos en monoterapia con el segundo, pero si las crisis vuelven, aceptar la biterapia.

Otros hechos a considerar sería evitar asociar fármacos con RA similares, por ejemplo, Fenobarbital con Primidona y Benzodiazepinas, que sumarían su acción sedante.

Hay asociaciones que despertaron esperanzas, como Valproato/Benzodiazepinas en Epilepsias Generalizadas Sintomáticas y Lennox, pero AICARDI (23) comenta que ha sido «la última decepción» y es preferible empezar con Valproato solo.

En cambio, recogemos de la importante obra de BRETT, M. (24) lo que para nosotros ha sido una curiosa aportación en Epilepsia Parcial, se refiere el autor que en epilepsia del Lóbulo Temporal izquierdo va mejor la Carbamacepina sola y en la Epilepsia del Lóbulo Temporal derecho Carbamacepina y Valproato asociados, aunque controlando bien los niveles.

Status epiléptico

Resumimos en la tabla IX (ver apéndice) las pautas farmacológicas más en uso.

Lógicamente, deben de ir asociadas a medidas generales, y también a una analítica que rápidamente permita descartar causas metabólicas. Si la clínica lo aconsejara, estudios de neuroimagen. En el supuesto de que esté en tratamiento antiepiléptico, comprobar niveles plasmáticos.

Van a entrar en juego en la elección de estos fármacos, la mayor o menor rapidez de *penetración* en el SNC, y su mayor o menor permanencia.

Los fármacos de *rápida penetración*, tipo Diacepan, son ideales para frenar el status, pero no tanto para evitar las recidivas.

Los fármacos de *prolongada permanencia* en el Sistema Nervioso tipo Fenobarbital son ideales para evitar las recidivas, pero al ser su penetración en el SNC lenta, tardan más en cortar el status.

Destacamos la preferencia por el Fenobarbital en el período neonatal.

Tabla IX. Tratamientos status epiléptico

Fármaco	Dosis	Velocidad inyección	Efecto	Duración	Riesgos
VALIUM Amp. 10 mg.	0.2-0.5 mg./k. Máx. 10 mg.	2-5 minutos	Rápido	30 minutos	Depresión respiratoria. Status tónico
RIVOTRIL Amp. 1 mg.	0.05-0.1 mg./k., Máx. 2 mg.	2-5 minutos	Rápido	Prolongada	Depresión respiratoria. Status tónico
LORACEPAN Ativan Amp. 4 mg.	0.05-0.1 mg./k. Máx. 4 mg.	2-5 minutos	Rápido	Prolongada	Depresión respiratoria? Status tónico?
FENOBARBITAL Amp. 200 mg.	10-20 mg./K.	Menor 100 mg./minuto	Tardío 15 minutos	Prolongada	Depresión respiratoria asociada a Valium. Hipotensión
FENITOINA Vial 250 mg.	10-20 mg./K.	Muy lento menor 50 mg./minuto	Lento 10 minutos	Prolongada	Paro cardíaco
HIDRATO DE CLORAL Sol. reciente 5 g. en 200 cc de agua	50mg./l.	V. rectal Lact. 1 g. Escol. 2 g.	Rápido	Prolongada	Irritabilidad mucosas. Hipotensión. Depr. Respir.

En niños las Benzodiazepinas —Diacapan o Clonacepan—, inclinándonos por el Clonacepan dado su efecto más prolongado, y aunque ambos tienen una eficacia similar, las recidivas son mucho menos frecuentes con el Clonacepan (22% de recidivas con Diacepan y 10% con Clonacepan).

La efectividad también es muy similar, y los efectos secundarios menos marcados con el Loracepan, no comercializado en España pero sí en el Reino Unido como ATIVAN en ampollas de 1 ml. con 4 mg. (laboratorio Wyeth).

Otra alternativa, la Fenitoína, que al no producir sueño es ideal en T. craneales. Ver dosis y riesgos en la tabla IX.

Ante el fracaso del tratamiento habrá que recurrir al Pentobarbital o Thiopental que van a requerir respiración asistida e ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos.

Tratamiento Quirúrgico

En el año 1974 y en un Symposium sobre Terapia Antiepiléptica en el que me confiaron el tema de Epilepsia Fármaco-Resistente, terminaba con la siguiente frase, que después de 20 años el eco nos la devuelve cambiada: «El tratamiento quirúrgico de la epilepsia está limitado a centros altamente especializados y la experiencia es aún muy limitada para hablar de éxitos o fracasos, pero sí de justificadas esperanzas».

Era el año en que TALAIRACH y BANCAUD comunicaban sus primeros resultados.

Selección de enfermos: Posiblemente el porcentaje de candidatos quirúrgicos no es tan reducido como se ha pensado, pero las condiciones de selección han de ser rigurosas:

— Epilepsia severa y farmacorresistente.

— Foco epileptógeno *único* y en área cerebral cuya extirpación no comporte incapacidad importante.

Dentro de nuestra cortísima experiencia, señalaríamos, como indicación, a considerar, la existencia de un foco eléctrico muy activo, que aparece casi continuo en todos los registros y que en nuestro criterio, al margen de su expresión epiléptica, es causa de severas repercusiones psicopatológicas.

— Edad superior a 6/8 años y un C.I. no inferior a 60 ó 70.

Aspectos metodológicos

El foco epileptógeno ha de quedar anatómica y funcionalmente muy bien delimitado, tanto que la atención y las dificultades se centran más en el exhaustivo estudio neurofisiológico prequirúrgico que en el mismo acto quirúrgico. A las técnicas iniciales de la Escuela de Montreal, basadas en la cortectomía, previa localización del foco por *electrocorticografía*, con electrodos profundos, sigue la metodología de TALAIRACH y BANCAUD, estéreo-electro-encefalografía, que se plantea una más selectiva localización mediante E.E.G. tridimensional.

La técnica muy compleja, requiere un mapa cuadriculado del cerebro, previa Arteriografía Carotídea bilateral y Ventriculografía (*estéreo-encefalografía*), que servirá de base para la colocación de electrodos profundos (*estéreo-electrografía*), todo ello precedido de un prolongado y laborioso vídeo-E.E.G. y completado con T.A.C.

En los últimos años, aunque aún son metodologías poco difundidas, parece que se podrá obviar la agresividad de estas técnicas con las aportaciones de la P.E.T. y S.P.E.C.T., R. M. con espectroscopia, y muy recientemente, 1991, con estimulación magnética-transcranial y la magnetoencefalografía.

En cuanto a las técnicas quirúrgicas, en Epilepsia Temporal sigue practicándose la lobectomía, o resecciones-parciales, amigdalocampectomía y otras, resecciones corticales extra-temporales. En hemiplejías, diferentes tipos de hemisferectomías subtotales. Otra alternativa

son las *Callosectomías* que sin extirpar cortex evita la generalización secundaria y reduce las crisis focales.

Finalmente, consignamos, por considerarlos muy representativos y de especial interés para nosotros, los resultados de los Servicios de Neurocirugía, Neurofisiología y Neurorradiología, de la Clínica Puerta de Hierro, de Madrid.

Destacan en estos resultados el alto porcentaje de curaciones en Epilepsia Temporal, en 70%. Globalmente considerados, la desaparición total de crisis se alcanza en el 46%. En un 15% las crisis se hacen excepcionales. En un 12% se consigue una importante reducción y hay un 10% de fracasos (25).

En nuestra corta experiencia, sólo en tres casos hemos recomendado el tratamiento quirúrgico, el resultado a largo plazo ha sido excelente en una E. Temporal y parecen buenos en otros dos casos, aún muy recientes.

En definitiva, el tratamiento quirúrgico ha pasado de ser una posibilidad, llena de incertidumbres, a una *indicación esperanzadora* en casos de Epilepsia muy rigurosamente seleccionados. ◀

Bibliografía

1. LOISEAU, P., y JALLON, P.: *Les Epilepsies*, París. Ed. Masson, S. A., 1981. 3-5.
2. CHADWICK, D.: «Octeto de la Epilepsia». *Lancet*, 1990. 336:291-295.
3. MARTÍNEZ-LAGE, J. M., y MARTÍNEZ-LAGE ÁLVAREZ, P.: «Nuevos Fármacos antiepilépticos». *II Congreso Nacional de Neuropediatría*. Santander, 1986. Libro de Actas, 283-287.
4. OLLER DAURELLA, L., y V. OLLER, L. F.: «Supresión del tratamiento antiepiléptico en 840 casos». *Rev. de Neurología*, 1992. XX, 106:245-249.
5. MORENO CARRETERO, E.; PITA CALANDRE, E.: «Valoración de la terapia antiepiléptica seguida por pacientes sometidos a determinación plasmática en un Servicio de Farmacología Clínica entre 1980 y 1983». *II Premio Ibero-Americano de Epilepsia*, Fondo Editorial Sanofi, Barcelona, 1987. 195-230.
6. LARRIEU, A.; LAGUENY et JULIEN, J.: «Etat confusionnel sous acide Valproïque réversible apres administration de Clonazepam». *Rev. E.E.G. Neurophysiol.*, 1985. 15:179-184.
7. MARESCAUX, C.; BONARDI, J.: «Etat stuporeux prologue and cours d'une monotherapie avec Valproate de sodium immédiatement réversible apres I.V. de Diacepam». *Rev. Neurol.*, 1981. 137:635-638.
8. SILLS, J.; TREFOR, JONES, R., and TAYLOR, W.: «Valproate hiperamonemia, and hiperghicinemia». *Lancet*, 1980. 260-261.
9. CASTRO-GAGO, M.; OTERO, S.; NOVO, I.; RODRIGO, E., y col.: «Deficiencia de carnitina asociada a hiperamonemia en niños en tratamiento con ácido valproico». *Rev. Esp. de Epilepsia*, 1988. 3:169-172.
10. CASTRO-GAGO, M.; CAMIÑA, F.; RODRÍGUEZ-SEGADE, S.: «Carnitine deficiency due to valproic acid». *J. Pediatr.*, 1992. 120:496.
11. HERRANZ, J. R.; ARMIO, J. A.; ARTEAGA, R., y VALIENTE, R.: «Estudio en el niño de la eficacia y toxicidad de los antiepilépticos en monoterapia», en *II Premio Ibero-Americano de Epilepsia*. Fondo Editorial Sanofi, Barcelona, 1987. 27-97.
12. NIETO BARRERA, M.: «Valoración clínica de la acción antiepiléptica del dipropil acetato de sodio». *Rev. Clín. Esp.*, 1971. 121:373-381.
13. RIMMER, E. M., y RICHIENS, A.: «Double-blind study of gamma-vinyl GABA in patients with refractory epilepsy». *Lancet*, 1984. 189-190.
14. ARMIO, J. A.; HERRANZ, J. L., y VALIENTE, R.: «Nuevas perspectivas Gabaérgicas en el tratamiento de las epilepsias. Antiepilépticos Gabaérgicos». *Farmacología del S.N.C.*, 1988. 2:138-148.
15. GOERGE, M. S.; POST, R. M.; KETTER, T. A., y cols.: «A clarification of alpidem as an antidepressant». *J. Clin. Psychiatry*, 1992. 53:68-9.
16. GOODRIDGE, A. M. G.; SHORVON, S. D.: «Epileptic seizures in a population of 6000. II: treatment and prognosis». *Br. Med. J.*, 1983. 287:645-47.
17. HOPKINS, A.; GARMAN, A.; CLARKE, C.: «The first seizure in adult life». *Lancet*, 1988; i:721-26.
18. JUL-JENSEN, P.: «Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy en patients with epileptic seizures». *Epilepsia*, 1964. 5:352-363.
19. OVERWEG, J.: «Withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free adult patients. Prediction of outcome». *Rodopi*. Amsterdam, 1985.
20. SOREL, L., et DUSAUCY-BAULOYE, A.: «A propos de 21 cas d'hypsarythmie de Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'ACTH». *Acta Neurol. Belg.*, 1958. 58:130-141.
21. NIETO BARRERA, M.: *Encefalopatías epilépticas infantiles inespecíficas*. Madrid, Ed. Servicio Científico «Roché», 1978. 13-40.
22. PRATS, J. M.; GARRAZAR, C.; RUA, M. J., y col.: «Infantile spasms treated with high doses of sodium Valproate: initial response and follow-up». *Rev. Med. Chil. Neurol.*, 1991. 33:617-625.
23. AICARDI, J.: *Epilepsy in childhood*. International Review of Child Neurology Series». *Raven Press*, New York, 1986.
24. BETT, M.: *Pediatric Neurology*. Edinburg, London. Ed. Churchill, Livingstone. 1991. 317-387.
25. GARCÍA SOLA, R.; MIRAVET, J.; PARERA, C.; BRAVO, G.: «Tratamiento quirúrgico de la Epilepsia. Indicaciones y resultados». *II Congreso Nacional de Neuropediatría*. Santander, 1986. En *Libro de Actas*, 301-361.