

Revisión

Factores clínicos, farmacológicos y sociales que modulan el tratamiento de los niños con epilepsia

J.L. HERRANZ

Universidad de Cantabria. Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)

RESUMEN

Tras resaltar la incidencia y prevalencia de la epilepsia, se valoran los factores que modulan actualmente su tratamiento crónico, con los que ha mejorado sensiblemente la calidad de vida de los niños y adolescentes con epilepsia y es posible en muchos casos suprimir las crisis y considerar curada la enfermedad. Se valoran las premisas para iniciar el tratamiento antiepiléptico, los factores que modulan la selección del fármaco concreto, las ventajas e inconvenientes de cada uno de los antiepilépticos comercializados, la pauta de administración del fármaco, la información que debe proporcionarse al paciente y a los familiares, la frecuencia y características de los controles a lo largo del tratamiento crónico y la actitud al valorar la supresión de la medicación. Todos estos aspectos han cambiado tanto durante los últimos años, que la epilepsia ya puede considerarse una enfermedad crónica con la que puede y debe hacerse una vida normal, que va a permitir la supresión del tratamiento a largo plazo en la mayor parte de casos.

Palabras clave: Epilepsia; Niños.

ABSTRACT

After stressing the incidence and prevalence of epilepsy, assessment is made of the factors that presently modulate

its chronic treatment, with which quality of life of the children and adolescents with epilepsy has noticeably improved and it is possible to eliminate the seizures and consider the disease cured in many cases. The premises to initiate epilepsy treatment, the factors that modulate the choice of the specific drug, the advantages and disadvantages of each one of the epilepsy drugs sold, the drug administration schedule, the information that should be provided to the patient and family members, frequency and characteristics of the controls during the chronic treatment and attitude on evaluating the elimination of the medication are assessed. All these aspects have changed so greatly in recent years that epilepsy can now be considered a chronic disease with which the subject can and should carry out a normal life, and it will be possible to eliminate treatment in the long run in most of the cases.

Key words: Epilepsy; Children.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas con mayor incidencia y prevalencia, estimándose que 1 de cada 100 personas padece esta enfermedad crónica. En el 75% de casos la epilepsia comienza a manifestarse antes de los 15 años de edad y su correcto diagnóstico y adecuado tratamiento son imprescindibles para lograr el control de

Correspondencia: Prof. J.L. Herranz. Neuropediatría. Hospital Universitario M. de Valdecilla. Universidad de Cantabria. 39008 Santander. *E-mail:* pedhfj@humv.es

Recibido: Agosto 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

las crisis a corto plazo y la curación del paciente a medio o a largo plazo.

Durante los últimos años se han ido modificando numerosos aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos de las epilepsias, así como la orientación social de los pacientes con estas enfermedades, por lo que parece oportuno resumir estos nuevos conceptos en relación con los niños con epilepsia.

INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

La enfermedad epiléptica puede inducir limitaciones personales, escolares, académicas, familiares y sociales, que van a condicionar negativamente la calidad de vida del niño. Por eso resulta todavía más obvio que en otras enfermedades, que el **diagnóstico de epilepsia ha de ser correcto**, para lo cual debe tenerse en cuenta que:

- Es necesario establecer el diagnóstico diferencial con numerosos trastornos paroxísticos no epilépticos, especialmente frecuentes durante la infancia y la adolescencia, que pueden observarse en el 10% de casos durante esas etapas de la vida.
- El diagnóstico de epilepsia es fundamentalmente clínico. No hay epilepsia si no hay crisis epilépticas, concretamente, si no se han padecido 2 o más crisis indudablemente epilépticas. Una sola crisis epiléptica, es decir, una crisis epiléptica aislada o única, puede ocurrir en el 2% de la población, pero sólo la mitad de ellos va a padecer una segunda crisis, momento en el que ya puede hablarse de una enfermedad epiléptica.
- EEG anormal no equivale a epilepsia, puesto que pueden objetivarse alteraciones paroxísticas en el EEG de hasta el 10% de niños en edad escolar, niños que no han padecido y que nunca van a padecer crisis epilépticas.

Por otra parte, cuanto más se demora el comienzo del tratamiento antiepiléptico, es decir, cuanto más se prolonga el “tiempo perdido” sin medicación, tanto más difícil puede resultar el control de las crisis.

Valorando todos estos factores, cuando el diagnóstico de epilepsia es indudable se debe **iniciar inmediatamente el tratamiento crónico**. En la mitad de los casos se controlan las crisis con el primer fármaco, y en otro 20% con el segundo o con el tercero, siempre en monoterapia. De ahí

la importancia de elegir el fármaco antiepiléptico más eficaz y mejor tolerado para el tipo de epilepsia y de crisis del paciente, monoterapia que facilita el ajuste de la dosis, simplifica el tratamiento, potencia el cumplimiento terapéutico, permite una adecuada evaluación de la eficacia, de los efectos adversos y de potenciales interacciones con otros fármacos.

SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIEPILEPTICO

Los factores que modulan la selección del fármaco antiepiléptico son los siguientes:

1. Factores relacionados con el paciente

- **Edad:** cuanto menor la edad del niño, tanto más deben evitarse la administración de fenobarbital, fenitoína o de benzodiazepinas, debido a los efectos adversos de estos fármacos sobre la conducta y las funciones cognitivas.
- **Sexo:** en chicas adolescentes debe evitarse la administración de valproato, por riesgo de obesidad, alopecia y trastorno de las menstruaciones, e incluso de amenorrea; evitar la fenitoína, también en los niños, pero especialmente en las niñas, por los efectos adversos de tipo cosmético que condiciona, en forma de hipertricosis e hiperplasia gingival.
- **Peso corporal:** en niños obesos evitar el valproato, en niños muy delgados evitar el topiramato.
- **Toma simultánea de otros fármacos:** en los niños con otro tratamiento crónico, no deben seleccionarse fármacos antiepilépticos que inducen o son inducidos enzimáticamente.
- **Estilo de vida:** no dar fármacos que, como gabapentina o tiagabina, deben tomarse necesariamente 3 veces al día en los niños que permanecen en el colegio durante la comida del mediodía, de modo que no tengan que llevar cada día consigo la dosis correspondiente, o que tengan que depender de un profesor para que cada día lectivo se la administre.
- **Cumplimiento del tratamiento:** deben seleccionarse los fármacos que permitan 1 ó 2 tomas diarias, especialmente en adolescentes, en los que suelen ser más frecuentes los olvidos o los defectos de cumplimiento terapéutico.

Tipo de crisis	PB PRM	PHT	ESM	CBZ	VPA	VGB	LTG	GBP	TPM	TGB	OXC	LEV
Parciales												
Tónico-clónicas generalizadas												
Ausencias												
Mioclónicas												
Espasmos												
Acinéticas												
Tónicas												

PB: fenobarbital; PRM: primidona; PHT: fenitoína; ESM: etosuximida; CBZ: carbamazepina; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; LTG: lamotrigina; GBP: gabapentina; TPM: topiramato; TGB: tiagabina; OXC: oxcarbazepina; LEV: levetiracetam.

Figura 1. Espectro terapéutico de los fármacos antiepilépticos, es decir, eficacia potencial de los fármacos antiepilépticos en los distintos tipos de crisis.

2. Factores relacionados con la enfermedad epiléptica

- Tipo de epilepsia, que se debe intentar identificar siempre, para instaurar el fármaco más adecuado y para informar de las connotaciones pronósticas inherentes a ese tipo concreto de epilepsia o de síndrome epiléptico.
- Tipo de crisis epilépticas, que deben diferenciarse clínicamente o con ayuda del EEG o de otros estudios complementarios, entre los que el vídeo-EEG es el procedimiento más informativo. Según el tipo de crisis se seleccionarán (Figura 1):
 - Crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas: todos los fármacos antiepilépticos son eficaces, salvo la etosuximida.
 - Crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas, mioclónicas y atónicas: valproato, lamotrigina y topiramato.
 - Ausencias: valproato, etosuximida, lamotrigina, topiramato.
 - Espasmos infantiles: vigabatrina, valproato, topiramato, esteroides.
- Frecuencia de crisis, que cuando es muy elevada puede hacer recomendable la selección de un fármaco que se introduzca rápidamente, incluso por vía parenteral si está comercializada dicha forma de presentación, como

fenobarbital, fenitoína o valproato. Las benzodiazepinas por vía parenteral sólo están indicadas en el tratamiento de convulsiones agudas o de estados epilépticos.

- Ocasionalmente, el tipo de alteraciones del EEG puede ser también un factor que debe considerarse para identificar el fármaco antiepiléptico, por ejemplo en los niños con un estatus eléctrico durante el sueño lento y/o con afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner), en los que la asociación de valproato y etosuximida puede resultar eficaz.

3. Factores relacionados con el fármaco antiepiléptico

- **Con sus características farmacocinéticas**, intentando que se aproximen lo más posible a las del fármaco antiepiléptico ideal, esto es:
 - Absorción rápida y completa por vía oral.
 - No ligazón a las proteínas plasmáticas.
 - No metabolización hepática.
 - Ausencia de metabolitos activos.
 - No interacciones con otros fármacos, antiepilépticos (Figura 2) o de cualquier otro tipo.
 - Cinética lineal, es decir, relación directa o proporcionalidad entre la dosis administrada y la concentración sérica alcanzada (Figura 3).

Interacciones farmacocinéticas					
	Induce	Es inducido		Induce	Es inducido
PB			LTG		
PHT			GBP		
CBZ			TPM		
VPA			TGB		
VGB			OXC		

PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; LTG: lamotrigina; GBP: gabapentina; TPM: topiramato; TGB: tiagabina; OXC: oxcarbazepina.

Figura 2. Interacciones farmacocinéticas, es decir, capacidad de los fármacos antiepilépticos para inducir a otros o ser inducidos por otros antiepilépticos.

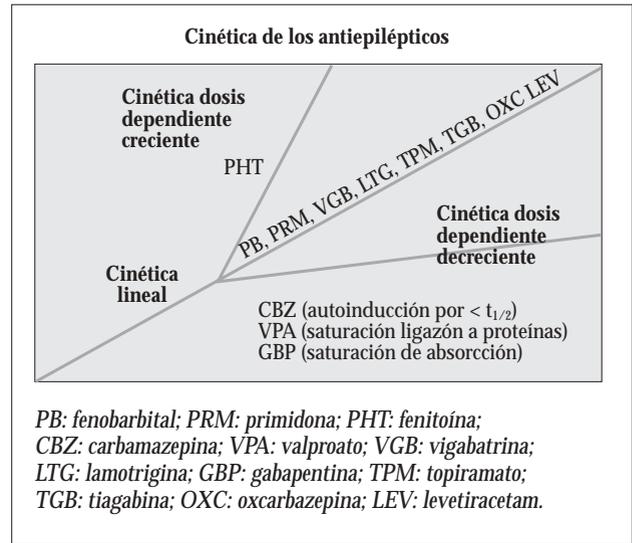


Figura 3. Tipos de cinética de los fármacos antiepilépticos: lineal, dosis dependiente creciente, dosis dependiente decreciente.

- Vida media de eliminación prolongada.
- Eliminación por el riñón.
- Rango terapéutico definido y útil, es decir, una buena relación entre la concentración plasmática del fármaco y la eficacia o toxicidad del mismo, de modo que haya un rango terapéutico establecido (Tabla I).
- Posibilidad de administrar el fármaco en 1 ó 2 tomas diarias (Tabla I).
- **Con sus características farmacodinámicas**, debiendo considerarse especialmente favorables las siguientes:
 - Espectro terapéutico amplio, es decir, eficacia en diversos tipos de crisis (Figura 1), lo que tienen –de momento- valproato, lamotrigina y topiramato, con las siguientes ventajas: eficacia en diversos tipos de crisis, permiten el tratamiento de pacientes en los que todavía no ha podido concretarse el tipo de crisis o el tipo de síndrome epiléptico, conllevan menos riesgo de empeoramiento de las crisis o de inducción de otros tipos de crisis, tienen mayor posibilidad de éxito en monoterapia y de no tener que recurrir a la politerapia.
 - Buena tolerabilidad a corto y a largo plazo.
 - Ausencia de efectos adversos potenciales graves.
 - Comodidad de su forma farmacéutica, con formas

de presentación adaptadas a la infancia (suspensión, polvo, forma dispersable).

A continuación se refieren las principales ventajas e inconvenientes de cada fármaco antiepiléptico, expuestos según el orden seguido para su comercialización:

FENOBARBITAL (Gardenal®, Luminal®, Luminaletas®)

- **Ventajas:** eficaz en niños con crisis parciales y/o crisis tónico-clónicas generalizadas; 1 toma diaria del fármaco; comercializada una forma parenteral, en ampollas.
- **Inconvenientes:** interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas; inquietud motora y trastornos del sueño con dosis bajas o con dosis terapéuticas; somnolencia y afectación de las funciones cognitivas con dosis terapéuticas o con dosis elevadas.

PRIMIDONA (Mysoline®)

- **Ventajas:** eficaz en niños con crisis focales y/o secundariamente generalizadas, así como en algunos pacientes con epilepsia mioclónica juvenil; mejor tolerada, aunque el 90% se metaboliza como fenobarbital, por contrarrestar la primidona no metabolizada los efectos adversos.

- **Inconvenientes:** aunque en menor proporción e intensidad, los mismos efectos potenciales que el fenobarbital; en adolescentes reducción de la libido.

FENITOÍNA (Epanutin[®], Epilantin[®], Neosidantoina[®])

- **Ventajas:** eficaz en niños con crisis parciales y/o tónico-clónicas generalizadas; 1 o 2 tomas diarias del fármaco; comercializada la presentación parenteral, en viales (Epanutin[®]).
- **Inconvenientes:** cinética no lineal dosis dependiente creciente, que conlleva el riesgo de efectos adversos con incrementos discretos de la dosis diaria y que justifica la utilización de nomogramas especiales para el ajuste de la dosis; frecuentes e intensas interacciones farmacocinéticas; efectos adversos cosméticos (hipertriosis, hiperplasia gingival, deformación facial) y neurológicos (ataxia, nistagmo, afectación de las funciones cognitivas).

CARBAMACEPINA (Tegretol[®])

- **Ventajas:** eficaz en pacientes con crisis parciales y/o crisis tónico-clónicas generalizadas; dos tomas diarias, habitualmente.
- **Inconvenientes:** en algunos casos son necesarias 3 tomas diarias, para evitar efectos adversos; interacciones farmacocinéticas; cinética no lineal dosis-dependiente decreciente, por autoinducción de su eliminación; metabolito activo tóxico (epóxido-carbamazepina); exantemas en el 10-20% casos; efectos neurológicos (diplopía, visión borrosa, ataxia) y efectos hematológicos (anemia, leucopenia); empeoramiento de algunos cuadros electroclínicos, como las epilepsias rolándicas.

CLONAZEPAM (Rivotril[®]), CLOBAZAM (Noiafren[®])

- **Ventajas:** eficaces en todos los tipos de epilepsias.
- **Inconvenientes:** desarrollo de tolerancia a los 3 ó 4 meses, aunque hubieran sido eficaces; efectos adversos intensos y muy frecuentes: menoscabo de la atención y de la memoria, sedación, broncorrea, estreñimiento; sólo deben utilizarse asociados a los antiepilépticos "mayores", es decir, en politerapia.

VALPROATO (Depakine[®])

- **Ventajas:** amplio espectro terapéutico, eficaz en todos los tipos de crisis y en todos los síndromes epilépticos;

TABLA I. SIGLAS UTILIZADAS POR LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA (ILAE), DOSIS DIARIA, NÚMERO DIARIO DE TOMAS Y NIVEL PLASMÁTICO TERAPÉUTICO DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.

	Sigla Internacional	Dosis mg/kg/día	Nº tomas /día	Nivel terapéutico mg/L
Carbamazepina	CBZ	18 - 20	2 (3)	4 - 8
Clobazam	CLB	0,5 - 1,5	2	Poco valor
Clonazepam	CLZ	0,1 - 0,2	2	Poco valor
Etosuximida	ESM	15 - 30	2	40 - 100
Fenitoína	PHT	10 - 20	2 (1)	10 - 20
Fenobarbital	PB	5 - 7	1	20 - 30
Gabapentina	GBP	60 - 120	3	5 - 10 (20)
Lamotrigina	LTG	2,5 - 7, 5	2 (1)	2 - 4 (10)
Levetiracetam	LEV	30 - 50	2	No determinado
Oxcarbazepina	OXC	25 - 30	2	15-30 (de MHD)
Primidona	PRM	18 - 20	2	10 - 20 (de PB)
Tiagabina	TGB	15-30 (60) mg/día	3	5 - 70
Topiramato	TPM	5-10	2	2 - 5 (10)
Valproato	VPA	30 - 40	2	50 - 100
Vigabatrina	VGB	50 - 80	2	5 - 10 (15)

presentación en suspensión para niños; 2 tomas diarias; disponibilidad de valproato parenteral.

- **Inconvenientes:** cinética dosis dependiente decreciente, por saturación de la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas; metabolitos activos; interacciones farmacocinéticas; efectos adversos digestivos (náuseas, vómitos), cosméticos (alopecia), neurológicos (temblor), hematológicos (trombopenia, reducción del factor VIII) y hormonales (obesidad, amenorrea).

VIGABATRINA (Sabrillex[®])

- **Ventajas:** cinética muy favorable; dos tomas diarias; eficaz en pacientes con crisis parciales y en niños con espasmos, especialmente cuando el síndrome de West es secundario a una esclerosis tuberosa; solo interacciona ligeramente con fenitoína.
- **Inconvenientes:** aumento del peso corporal y del apetito, especialmente cuando se asocia con valproato; cuadros psicóticos ocasionales; reducción periférica del campo visual, cuya frecuencia y factores de riesgo se desconocen, que parece irreversible en algunos casos, y que no puede objetivarse en niños pequeños o que no colaboren, al no poderse realizar una campimetría.

LAMOTRIGINA (Crisomet®, Labileno®, Lamictal®)

- **Ventajas:** 2 tomas diarias o 1 toma diaria en monoterapia; amplio espectro, eficaz en niños con crisis parciales y/o con crisis generalizadas, también en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut; estimulante, no depresor.
- **Inconvenientes:** instauración muy lenta, a lo largo de 8 semanas, para evitar exantemas, que pueden ser muy severos, reacción idiosincrática que ocurre con mayor frecuencia si existen estos factores: administración simultánea de lamotrigina y de valproato, instauración brusca de dosis altas de lamotrigina. Por otra parte, las concentraciones séricas de lamotrigina son modificadas por fármacos inductores enzimáticos, lo que complica sensiblemente su dosificación en politerapia y justifica la existencia de diversas formas de presentación del fármaco.

GABAPENTINA (Neurontin®)

- **Ventajas:** eficaz en pacientes con crisis parciales; cinética muy favorable, muy próxima a la del antiepiléptico ideal; ausencia de interacciones farmacocinéticas; posibilidad de rápida introducción del fármaco, en muy pocos días; buena tolerabilidad.
- **Inconvenientes:** cinética dosis dependiente decreciente según la cual, cuanto más dosis se administra del fármaco, menos cantidad se absorbe, por saturación de los mecanismos transportadores en la mucosa intestinal. Esto tiene la ventaja de prevenir posibles intoxicaciones por dosis excesivas, pero obliga a aumentar sensiblemente la dosis diaria de gabapentina.

TOPIRAMATO (Topamax®)

- **Ventajas:** cinética bastante favorable, con interacciones de escasa repercusión clínica; dos tomas diarias; amplio espectro terapéutico, eficaz en pacientes de todas las edades y con todo tipo de crisis, también en los niños con espasmos, con síndrome de Lennox-Gastaut, con epilepsias mioclónicas severas o con epilepsias multifocales, que son los prototipos de las epilepsias más refractarias. Existe forma dispersable para la infancia.
- **Inconvenientes:** cuando se introduce rápidamente o se administran dosis elevadas, pueden afectarse negativamente las funciones cognitivas, concretamente la habilidad verbal, por lo que se recomienda ajustar la

dosis final lentamente, a lo largo de 8 semanas; reducción del peso corporal durante los 6 primeros meses de tratamiento; parestesias en manos y pies, más frecuentes en monoterapia. A largo plazo, riesgo ligero de litiasis renal en personas predispuestas.

TIAGABINA (Gabitril®)

- **Ventajas:** eficaz en pacientes con crisis parciales.
- **Inconvenientes:** para mejorar la tolerabilidad inicial sobre sistema nervioso central debe introducirse lentamente, a lo largo de 8 semanas. Por otra parte, debido a sus características farmacocinéticas, la tiagabina debe repartirse en 3 tomas diarias.

OXCARBAZEPINA (Trileptal®)

- **Ventajas:** eficaz en pacientes de todas las edades con crisis parciales, también en algunos en los que fracasa la carbamazepina; cinética lineal muy favorable; 2 tomas al día; induce exantemas con mucha menos frecuencia que la carbamazepina, a la que incluso puede sustituir en el 70% de casos cuando se produce dicha hipersensibilidad; interacciones farmacocinéticas poco intensas, relativamente cómoda cuando se administra en politerapia; sin efectos adversos hematológicos.
- **Inconvenientes:** hiponatremia ocasional, tanto más frecuente cuanto mayor la edad del paciente, por lo que resulta excepcional en los niños.

LEVETIRACETAM (Keppra®)

- **Ventajas:** es el antiepiléptico con mejor perfil farmacocinético; ausencia de interacciones farmacocinéticas; cinética lineal; dos dosis diarias; eficaz en pacientes con crisis parciales; posible eficacia en pacientes con crisis generalizadas (idiopáticas, mioclónicas, síndrome de Lennox-Gastaut).
- **Inconvenientes:** aprobada su utilización en España solamente en pacientes con más de 16 años de edad.

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

Una vez seleccionado el fármaco antiepiléptico, la **dosis diaria** del mismo se concreta tomando como referencia el peso corporal del niño o del adolescente, como se indica en

la tabla I, en donde se expresa también el número diario de tomas y el nivel plasmático terapéutico establecido o sugerido en cada antiepiléptico.

El **número diario de tomas** depende de la eliminación del fármaco y de los efectos adversos relacionados con cada toma. Adoptar un ritmo horario rígido no es necesario ni aconsejable, porque induce ansiedad y reduce la calidad de vida de los pacientes, además de que no tiene ninguna justificación farmacocinética. Por esto, pero también para mejorar el cumplimiento terapéutico y la tolerabilidad digestiva inicial, se recomienda la toma de todos los antiepilépticos **durante las principales comidas**, es decir, en el desayuno o en la cena en los fármacos que pueden tomarse una sola vez al día (fenobarbital, fenitoína, valproato retardado), en el desayuno y en la cena en casi todos los antiepilépticos, y en el desayuno, comida y cena en los que deben repartirse en 3 tomas diarias, concretamente, gabapentina y tiagabina. Algunos niños con carbamazepina dosificada 2 veces al día tienen sensación de mareo, visión borrosa o diplopía una o dos horas después de tomar el fármaco, que desaparecen al repartir la dosis total diaria en 3 tomas.

Nunca deben observarse horarios rígidos, debiendo administrarse el fármaco en las comidas, con independencia del horario de las mismas y de los cambios de horarios a lo largo de los días de la semana. Cuando recidivan las crisis epilépticas no debe achacarse el fracaso a la flexibilidad horaria de las tomas del fármaco, sino a la ineficacia del mismo o de la dosis recomendada hasta ese momento.

Nunca debe administrarse la dosis completa desde el primer día, porque se inducen inevitablemente efectos adversos de tipo digestivo –náuseas, vómitos–, neurológico –somnolencia, mareo, ataxia– o alérgico –exantemas– que motivarán, por otra parte, la desconfianza a ese y a otros fármacos que puedan administrarse posteriormente.

Se debe comenzar con una dosis diaria, generalmente en la cena, para que los efectos adversos, si se producen, coincidan con el sueño nocturno. Esa dosis inicial debe ser, aproximadamente, la quinta o la cuarta parte de la dosis total prevista, y se mantendrá durante 3 a 7 días, dependiendo de la tolerabilidad individual del niño y del fármaco seleccionado, aumentándose después en la misma proporción cada 3-7 días, repartiendo la dosis total en dos o en tres tomas diarias, en función de cada fármaco, hasta llegar a la dosis final calculada. Lamotrigina, tiagabina y topira-

mato precisan un escalonamiento más lento de las dosis, cada 1 ó 2 semanas, de modo que suelen emplearse alrededor de 8 semanas para llegar a la dosis total calculada con dichos fármacos.

INFORMACIÓN AL PACIENTE Y A SUS PADRES

El cumplimiento del tratamiento antiepiléptico y, en gran parte, el éxito del mismo, depende de que el paciente y sus familiares reciban suficiente información sobre los siguientes aspectos:

- 1. Naturaleza de la enfermedad epiléptica** y su pronóstico en la actualidad, controlable y “curable” en la mayor parte de casos. Evidentemente, el pronóstico está relacionado estrechamente con el síndrome epiléptico del paciente, debiendo considerarse mal pronóstico a corto y a largo plazo en los niños con síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia multifocal o epilepsia mioclónica severa; pronóstico reservado, en principio, en los pacientes con epilepsias parciales criptogénicas o sintomáticas; y pronóstico bueno o excelente en niños con epilepsias idiopáticas, como las ausencias o la epilepsia rolándica.
- 2. Evitar factores desencadenantes de las crisis**, cuando éstos han sido identificados en la anamnesis: privación de sueño, hiperventilación, y la televisión o los videojuegos en niños con fotosensibilidad.
- 3. Tipo de vida y actividades** que se pueden realizar hasta conseguir la supresión de las crisis, y después de alcanzar dicho objetivo. La mayor parte de los niños y de los adolescentes con epilepsia no sólo pueden, sino que deben hacer vida normal, como cualquier otro sin epilepsia de la misma edad y con análogo cociente intelectual. De hecho, la actividad durante el tiempo libre es casi tan importante como el control clínico de las crisis, de modo que a los niños con epilepsia, en general, se les debe de exigir el mismo esfuerzo físico e intelectual que a los de su misma edad cronológica y similar inteligencia.
- 4. Evitar el alcohol**, porque induce crisis epilépticas, reduce la eficacia de los fármacos y aumenta la toxicidad de los mismos. Es una de las pocas prohibiciones justificadas en los adolescentes con epilepsia, cuyos hábitos

sociales potencian en la actualidad el consumo de alcohol. El etanol que tienen como excipiente numerosas presentaciones farmacéuticas, no debe motivar nunca la alarma ni la contraindicación para su administración, puesto que cantidades tan pequeñas de alcohol no pueden ocasionar ningún problema para las personas con epilepsia.

5. **Peculiaridades del fármaco seleccionado**, informando de los efectos favorables y de los efectos adversos potenciales que pueden producirse durante el proceso de instauración del mismo (por ejemplo, irritabilidad con fenobarbital, primidona o gabapentina; náuseas o vómitos con valproato; somnolencia con benzodiazepinas) y durante el tratamiento crónico (por ejemplo, alopecia con valproato, aumento de peso o reducción concéntrica del campo visual con vigabatrina, reducción del peso con topiramato, irritabilidad con gabapentina o tiagabina).
6. **Importancia del cumplimiento riguroso del tratamiento** y las consecuencias del olvido de las tomas de la medicación, potenciando los procedimientos para mejorar dicho cumplimiento: adaptar el número de tomas diarias al horario académico, tomar el fármaco siempre durante las comidas principales, repartirlo en el menor número posible de tomas diarias, utilizar estuches pastilleros de una semana de duración –especialmente durante los viajes-. Si se **olvida alguna dosis** debe tomarse en cuanto se identifica dicho olvido, o asociarse con la dosis siguiente, de modo que siempre se respete la dosis total diaria del fármaco. Cuando se produce un vómito, si no han transcurrido 30 minutos desde la toma del antiepiléptico, seguramente se habrá expulsado con el vómito, de modo que es conveniente repetir la toma de esa dosis.
7. **Carácter prolongado del tratamiento**, informando de que va a tener una duración de, al menos, 2 ó 3 años *a partir de la última crisis*, que no es lo mismo que a partir del inicio del tratamiento, argumento que debe recordarse también para estimular a que el paciente tome regularmente la medicación, de modo que el incumplimiento de la misma no motive nuevas crisis y el comienzo, de nuevo, a contabilizar los 3 años sin crisis.
8. Posibilidad de **interacciones** del fármaco antiepiléptico con otros fármacos que puedan emplearse a lo largo del tratamiento crónico, por ejemplo, carbamazepina y eritromicina, valproato y ácido acetilsalicílico. Si se dan dos fármacos antiepilépticos simultáneamente, interacciones potenciales entre los mismos.
9. Facilitar a los familiares **canuletas de diazepam** (Stesolid®), de 5 mg para los niños menores de 2 años, o de 10 mg para los niños mayores de 2 años y para los adolescentes, para su aplicación inmediata por vía rectal en caso de que se produzca una crisis convulsiva. Aunque se trate de un niño con poco riesgo de padecer nuevas crisis, disponer en casa de canuletas de Stesolid® reduce considerablemente la ansiedad familiar. Por otra parte, si se produce una crisis convulsiva, su efecto inmediato al aplicarla por vía rectal anula prácticamente el riesgo de que la crisis se prolongue en forma de estado convulsivo.
10. **Información por escrito**, mediante folletos o libros de divulgación inteligibles, en los que se eliminen los mitos existentes todavía en torno a las epilepsias, insistiendo en que la epilepsia no es una enfermedad mental, pocas veces es hereditaria, generalmente se controla y se cura, no precisa tratamiento de por vida, así como que los fármacos antiepilépticos no son tóxicos cuando se administran con dosis adecuadas, y que las personas con epilepsia son, en su mayor parte, personas absolutamente normales.
11. Facilitar esa **información a los profesores**, aunque debiendo valorarse en cada caso concreto si ello es oportuno y, en caso afirmativo, cómo y cuándo debe darse dicha información.
12. Informar acerca de la **periodicidad y del tipo de controles** que se van a realizar a lo largo del tratamiento, y del significado de los mismos, tanto de los controles clínicos como de los hematológicos, niveles plasmáticos y registros EEG, o de otros estudios complementarios, por ejemplo, los estudios neurorradiológicos (escáner, resonancia magnética cerebral).
13. Indicar la forma en que deben ser anotadas las crisis y los efectos adversos, utilizando un **calendario de crisis** cuando éstas sean muy frecuentes y/o de diversos tipos.
14. Comentar respecto a **otras alternativas terapéuticas**, aunque no estén indicadas en el paciente o en ese momento: dieta cetógena, estimulación vagal, cirugía.

Si no se informa desde el principio, serán preguntas que surgirán en los controles sucesivos, pudiendo dar la impresión de que se ha ocultado una información, averiguada al margen de nuestra tutela. Siempre debe comentarse desde el principio acerca de la cirugía de la epilepsia, informando de las indicaciones de la misma, que suelen ser excepcionales, aproximadamente en 1 de cada 100 pacientes con epilepsia, así como de los resultados de la cirugía, que suprime las crisis solamente en el 78% de niños y de adolescentes con cirugía del lóbul temporal, y en el 54% con cirugía extratemporal.

15. Potenciar la **calidad de vida** del paciente y de sus familiares eliminando la sensación de estigma, potenciando la autoestima, evitando la sobreprotección y el rechazo, fomentando la relación social, estimulando las expectativas académicas y potenciando la autonomía personal.
16. **Información complementaria** en cada caso concreto. Por ejemplo, en los adolescentes suele ser muy importante la **conducción de vehículos**, por lo que deben estar informados de que pueden optar al carnet de conducir cuando haya transcurrido un año desde la última crisis clínica, aunque tomen medicación antiepiléptica.
17. Otras limitaciones no suelen tener ningún sentido. Por ejemplo, no debe eliminarse nada de la **dieta** diaria, tampoco el café ni el chocolate. La observación de **televisión** y la utilización de videojuegos tiene las mismas limitaciones que en cualquier otro niño o adolescente sin epilepsia, salvo en los pocos casos con crisis relacionadas con fotosensibilidad, que son identificados fácilmente durante el registro del EEG, mediante la detección de respuestas fotoparoxísticas con la estimulación luminosa intermitente.

PRIMER CONTROL CLÍNICO DEL PACIENTE

El primer control se debe realizar, habitualmente, a las **cuatro semanas de haberse alcanzado la dosis total** calculada al instaurar el tratamiento. En ese momento, todos los antiepilépticos tienen un nivel plasmático estable, que puede conocerse al mismo tiempo que se obtiene información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco, habiendo desaparecido, si los hubo, los efectos adversos relacio-

nados con la introducción paulatina del fármaco, la mal llamada "titulación", término no castellano que debe ser sustituido por "ajuste de dosis".

Durante este control se lleva a cabo la primera **determinación del nivel plasmático del antiepiléptico**, con extracción de sangre venosa antes de la dosis de la mañana, aproximadamente 12 horas después de la dosis de la noche. La observación de este horario de extracción de la muestra sanguínea es especialmente importante en fármacos de vida media corta, como valproato o carbamazepina, pero es práctico adoptarlo para todos los antiepilépticos, dado que los rangos terapéuticos de los mismos hacen referencia a los niveles plasmáticos mínimos.

Con la información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco, y con el dato del nivel plasmático alcanzado, se mantiene o se modifica la dosis, procurando que el nivel sérico esté dentro del rango terapéutico para que, teóricamente, sea menor el riesgo de nuevas crisis por niveles séricos insuficientes, o de efectos adversos por niveles séricos excesivos.

CONTROLES PERIÓDICOS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO

Los controles sucesivos se efectúan con la frecuencia adecuada para ajustar la dosis definitiva del fármaco, entendiéndose como tal la dosis que consigue el control total de las crisis sin producir efectos adversos.

Es importante que los controles los realice siempre el mismo médico, para potenciar su relación con el paciente y con sus padres, y facilitar así la aceptación de la enfermedad y el cumplimiento del tratamiento. Por otra parte, el médico debe mostrar una disponibilidad permanente, de modo que el paciente y sus familiares puedan acceder a él por teléfono si surgen dudas, complicaciones o cuestiones antes de la fecha concertada para el control.

Los controles se suelen realizar **cada 3 ó 6 meses**, dependiendo de cada caso individual, valorando en cada uno de ellos:

1. **Eficacia:** frecuencia y características de las crisis, o ausencia de las mismas.
2. **Efectos secundarios:** cambios favorables o desfavorables relacionados con el fármaco administrado.

3. **Calidad de vida:** aspecto fundamental, porque el paciente puede estar sin crisis y sin efectos adversos, pero puede tener limitaciones en su relación social, académica o familiar. Estos aspectos se pueden detectar más fácilmente cuando se utilizan cuestionarios de calidad de vida, como el QOLIE-10 en adolescentes y el CAVE en niños.
4. **Nivel plasmático del antiepiléptico,** que se suele determinar en las siguientes circunstancias:
 - Para individualizar la dosis del fármaco.
 - Cuando se desea verificar el cumplimiento terapéutico.
 - Cuando se refieren o se detectan efectos adversos.
 - Cuando se asocian otros fármacos, antiepilépticos o no, para prevenir la pérdida de eficacia o la inducción de toxicidad.
 - Cuando se modifica sustancialmente el peso corporal del paciente.
5. **Hematología y bioquímica:** antes de iniciar el tratamiento crónico es conveniente conocer la tasa de leucocitos cuando se va a administrar carbamazepina, de plaquetas y transaminasas cuando se va a administrar valproato; y la natremia con oxcarbazepina. Esos parámetros pueden controlarse en tratamientos crónicos al mismo tiempo que se determinan los niveles plasmáticos, pero no con frecuencia mayor. De hecho, son frecuentes las fluctuaciones caprichosas de las transaminasas cuando se administran antiepilépticos, especialmente con valproato, normalizándose las mismas a pesar de que el fármaco se mantenga e incluso se aumente de dosis. De modo que no es conveniente ni oportuno efectuar rutinariamente esos controles hematológicos.
6. **Electroencefalograma:** cuando la evolución clínica es buena, se hace un registro EEG cada año, frecuencia que se incrementa en las personas con epilepsias rebeldes al tratamiento. Si la colaboración no es buena, como en los niños pequeños o en las personas con retraso mental, es necesario hacer los registros EEG durante el sueño espontáneo, puesto que los EEG durante la vigilia suelen estar muy artefactados y no deben utilizarse como elementos diagnósticos. En realidad, en todos los pacientes es conveniente hacer algún registro EEG de sueño de varias horas de duración, con objeto de tener la

mayor información posible de su cuadro electroclínico. Por otra parte, debe subrayarse a los pacientes y familiares que la mejoría o el empeoramiento de la epilepsia depende de la evolución de las crisis, de la tolerabilidad del fármaco y de la calidad de vida, de modo que es un error hacer el comentario, todavía frecuente en la actualidad, de que el EEG “ha mejorado o ha empeorado”, y todavía es más absurdo el modificar la pauta terapéutica o el juicio pronóstico tomando como referencia el patrón EEG.

CAMBIO DE TRATAMIENTO Y POLITERAPIA

Cuando el primer antiepiléptico es ineficaz o produce efectos adversos intolerables, se sustituye por otro, también en monoterapia, aumentando progresivamente las dosis del mismo, con una metodología análoga a cuando se instauró el primer fármaco. Si el segundo antiepiléptico es eficaz, se reduce la dosis del primero progresivamente y se anula. No tiene sentido el mantener un fármaco que se mostró ineficaz, puesto que la politerapia potencia el riesgo de toxicidad y dificulta la valoración adecuada de la eficacia y de la tolerabilidad.

Cuando fracasan dos o tres fármacos en monoterapia, se asocian dos antiepilépticos, ajustando las dosis de ambos en función de las **interacciones** que puedan producirse. Las normas básicas de la politerapia son las siguientes:

- No administrar más de 2 antiepilépticos simultáneamente.
- Asociar fármacos antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción.
- Asociar fármacos con espectros de acción complementarios (Figura 1)
- Evitar la asociación de fármacos con interacciones farmacocinéticas (Figura 2).
- Evitar la asociación de fármacos con interacciones farmacodinámicas negativas.
- Controlar las interacciones mediante la determinación de los niveles séricos de ambos fármacos, análisis que se debe realizar al mes de alcanzar las dosis previstas con ambos fármacos, porque entonces pueden valorarse simultáneamente la eficacia y la tolerabilidad de esa asociación de fármacos.

INTERACCIONES CON FÁRMACOS NO ANTIEPILÉPTICOS

Es necesario informar de las interacciones potenciales de los fármacos antiepilépticos para evitar efectos tóxicos, tanto cuando otros fármacos aumentan los niveles plasmáticos del antiepiléptico y pueden inducirse efectos tóxicos, como para prevenir el riesgo de nuevas crisis cuando se reducen los niveles plasmáticos. Las interacciones más frecuentes son las siguientes:

- Isoniazida, sulfamidas, cloranfenicol, cimetidina, omeprazol y propoxifeno aumentan los niveles plasmáticos de fenitoína. Rifampicina reduce los niveles de fenitoína. Fenilbutazona aumenta la concentración libre de fenitoína, sin alterar su concentración total. La ingesta aguda de alcohol aumenta los niveles de fenitoína, mientras que el alcoholismo crónico los reduce.
- Isoniazida, propoxifeno, macrólidos y antagonistas del calcio aumentan los niveles de carbamazepina. La eritromicina aumenta los niveles séricos de la carbamazepina.
- Los salicilatos reducen la concentración total de fenitoína y de valproato sódico, sin alterar o aumentando su concentración libre.
- El ácido fólico reduce los niveles de fenitoína y de fenobarbital.
- Los antihistamínicos y descongestivos nasales potencian la acción sedante del fenobarbital y de las benzodiazepinas.
- Fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina reducen los niveles séricos de ácido fólico, vitamina D₃, vitamina K, anticoagulantes orales, ciclosporina y corticoides.
- Fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, topiramato y oxcarbazepina reducen la eficacia de las concentraciones séricas de estrógenos, lo cual debe tenerse en cuenta en adolescentes que toman anticonceptivos orales. No interactúan con anticonceptivos: valproato, clonazepam, clobazam, vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, tiagabina y levetiracetam.

SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO

La supresión del tratamiento crónico se debe realizar de manera individualizada, valorando las circunstancias de cada caso concreto, y de mutuo acuerdo entre el médico y el paciente o sus familiares, después de informarles de que la tasa media de recidivas al suprimir la medicación está en torno al 25%, es decir, que 1 de cada 4 pacientes va a padecer crisis de nuevo.

De manera general, cuando se alcanzan 3 años sin crisis puede indicarse la supresión del tratamiento antiepiléptico, período de tiempo que se puede reducir a 2 años en niños con ausencias típicas, pero que se prolonga hasta 5 años en pacientes con crisis parciales sintomáticas, y hasta 10 años o más en los que padecen una epilepsia mioclónica juvenil.

La mayor parte de las recidivas se producen cuando se está procediendo a la reducción de la dosis del fármaco, y casi todos los pacientes vuelven a controlarse tomando de nuevo la misma dosis del mismo fármaco que había sido eficaz anteriormente. Las recidivas suelen ser menos frecuentes cuando se reduce lentamente la dosis: el 20% de la dosis total en los 3 primeros meses, otro 20% durante los 3 meses siguientes y, después, 20% cada 2 meses, prolongándose la supresión del tratamiento durante 9 ó 12 meses. Si el paciente está tomando dos fármacos, se anula primero el teóricamente menos eficaz o más tóxico, y después el que consiguió el control definitivo de las crisis, cada uno de ellos a lo largo de un año.

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos. *Medicine* 1998; 7: 4605-4616.
- Herranz JL, Casas C. Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol* 1996; 24: 28-30.
- Herranz JL (editor). IV Curso de actualización de las epilepsias. *Rev Neurol* 1997; 25 (Suplemento 4): S335-S452.
- Herranz JL (editor). Vivir y comprender la epilepsia. 2ª edición. Madrid: NILO; 1999.
- Herranz JL (editor). V Curso de actualización de las epilepsias. *Rev Neurol* 2000; 30 (Suplemento 1): 1-160.
- Herranz JL (editor). VI Curso de actualización de las epilepsias. *Rev Neurol* 2002; 35 (Suplemento 1): 1-155.