

Original

Empeoramiento de las epilepsias inducido por fármacos antiepilépticos

B. ROJO, R. ARTEAGA, J.L. HERRANZ

Centro de trabajo: Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

RESUMEN

El empeoramiento de la epilepsia, inducido de manera paradójica por los propios antiepilépticos, es una complicación clínica referida en los últimos años, en la que pueden estar implicados cuatro mecanismos patogénicos: intoxicación, elección inapropiada del fármaco, encefalopatía o efecto paradójico propiamente dicho. Con motivo de la descripción de los casos clínicos de 3 niños, en los que la carbamazepina induce un empeoramiento clínico muy notable, se revisan los datos referidos hasta ahora en la literatura en relación con los antiepilépticos y con los tipos de crisis involucrados en estas situaciones de empeoramiento clínico paradójico, con la intención de que sean conocidos y reconocidos, y que no se confundan con la evolución natural de la enfermedad.

Palabras clave: Antiepilépticos; Carbamazepina; Epilepsia.

EXACERBATION OF ANTIEPILEPTIC DRUG INDUCED EPILEPSIES

ABSTRACT

Exacerbation of epilepsy paradoxically induced by antiepileptic drugs is a clinical complication that has been reported in recent years and in which four pathogenic mechanisms can be involved: poisoning, inadequate choice of the drug, encephalopathy or the paradoxical effects by itself. In order to describe the clinical cases of 3 children in whom

carbamazepine induced a significant exacerbation, the data reported up to now in the literature in relation to the antiepileptic drugs and to the types of seizures involved in these situations of paradoxical clinical exacerbation are reviewed in an attempt to know and recognize them and to not confuse them with the natural evolution of the disease.

Key words: Antiepileptic drugs, Carbamazepine. Epilepsy.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de los fármacos antiepilépticos es suprimir las crisis sin inducir efectos adversos. Aunque esto se logra cada vez en mayor número de casos, en otros son ineficaces, e incluso se han referido en los últimos años pacientes en los que aumenta la frecuencia o la intensidad de las crisis cuando se administra algún fármaco antiepiléptico⁽¹⁻³⁾. Este efecto paradójico se ha asociado especialmente con la carbamazepina (CBZ)⁽⁴⁾, como en los 3 pacientes que se describen a continuación, pero también se ha relacionado con otros fármacos antiepilépticos clásicos y nuevos⁽⁵⁾.

CASOS CLÍNICOS

Caso nº 1

Varón de 2 6/12 años que, sin antecedentes de interés, tiene un episodio de ruidos guturales y clonías en mano y

Correspondencia: J.L. Herranz. Neuropediatría. Hospital Universitario M. Valdecilla. 39008 Santander
Recibido: Julio 1999 Aceptado: Septiembre 1999

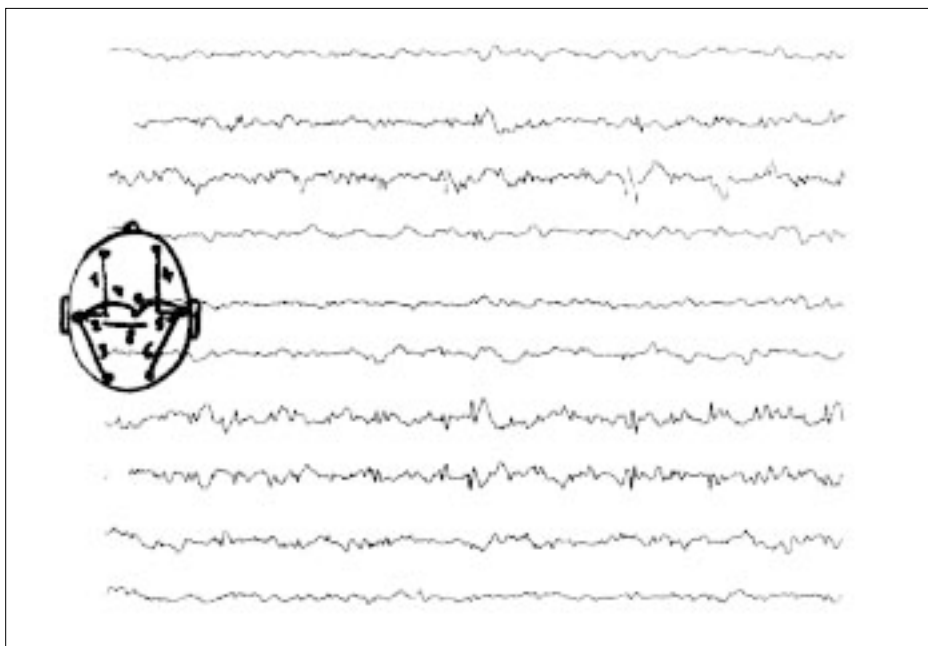


Figura 1.

brazo derechos durante 1 minuto, sin pérdida de la conciencia. El electroencefalograma (EEG) durante el sueño muestra un foco de puntas temporal izquierdo. Permanece asintomático hasta los 5 años de edad, en que refiere 6 crisis de análogas características, algunas de ellas de 3 a 4 minutos de duración, con imposibilidad para hablar durante las mismas. En el EEG de sueño (Fig. 1) sigue apreciándose un foco de puntas centrot temporal izquierdo, y estableciéndose el diagnóstico de epilepsia parcial idiopática con puntas centro temporales (epilepsia rolándica) se decide la instauración de tratamiento crónico con CBZ. A los 9 meses de tratamiento aprecian en el niño apatía, desconexión con el medio ambiente y 3 crisis clónicas de hemicara derecha. Al explorarlo se observa, en efecto, apatía y somnolencia, falta de atención, lenguaje escaso y poco inteligible. El nivel sérico de CBZ es de 6,1mg/L, en la parte central del rango terapéutico (4-8mg/L), pero el EEG de sueño muestra un "estatus eléctrico" (Fig. 2). Sustituyendo la CBZ por valproato se normalizan progresivamente la conducta y el sensorio en el curso de 10 días. El EEG de sueño registrado 1 mes después es similar a los primeros, con un foco de puntas temporal izquierdo.

Caso nº 2

Varón de 4 5/12 años, sin antecedentes de interés, que

padece durante el sueño una crisis de ruidos guturales con sensación de ahogo, anartria, rubefacción facial y movimientos cloniformes de comisura bucal derecha y de párpado derecho durante 1 minuto. En el EEG de sueño se aprecia un foco de puntas rolándico izquierdo. Tras haber padecido el niño 5 episodios de estas características, 3 de ellas en el intervalo de 72 horas, se inicia tratamiento con CBZ. Tras 15 días del comienzo del tratamiento, el niño padece varias crisis de parpadeo, movimientos clónicos en hemicara derecha y caída de las cosas de las manos; simultáneamente le observan menos relación con el medio ambiente y torpeza del lenguaje. La exploración neurológica es normal, pero se aprecia torpeza motora y lentitud mental. El nivel sérico de CBZ se encuentran dentro del rango terapéutico (5,8 mg/L), pero el EEG de sueño presenta un "estatus eléctrico" de punta-onda generalizada. Sustituyendo la CBZ por valproato desaparecen las crisis y se normaliza la situación clínica y electroencefalográfica en dos semanas.

Caso nº 3

Varón de 5 años que, sin antecedentes personales ni familiares de interés, padece una convulsión tonicoclónica, siendo normal el EEG. Dos meses después, en el intervalo de 3 días, tiene 3 crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas,

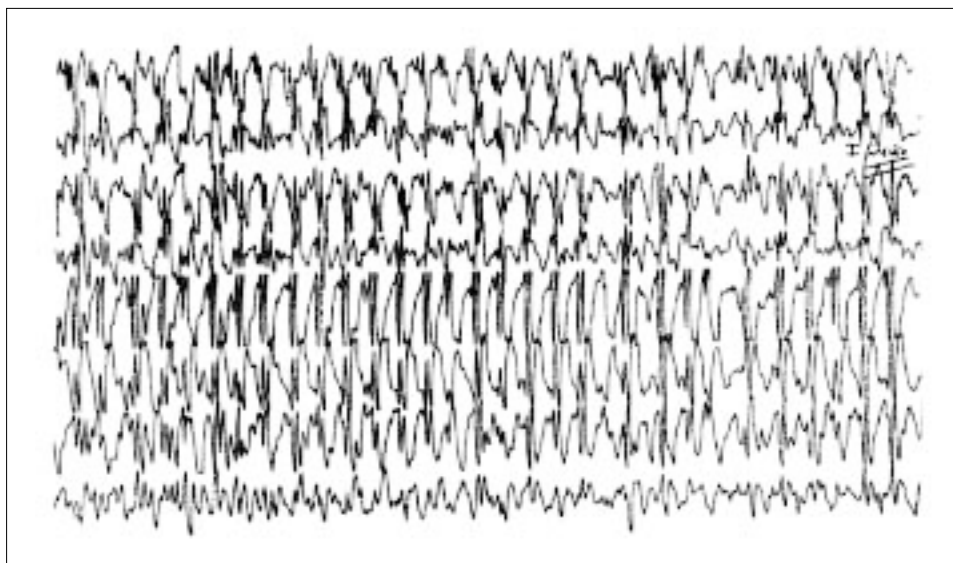


Figura 2.

objetivándose en el EEG ondas lentas temporooccipitales izquierdas. Con el diagnóstico de epilepsia parcial criptogénica se instaura tratamiento con valproato hasta alcanzar niveles séricos de 85 mg/L, pero persisten las crisis. La resonancia magnética cerebral es normal y en el EEG persisten las mismas alteraciones, por lo que se cambia a CBZ. Las crisis desaparecen, pero el niño está somnoliento, irritable, con menos contacto social y ensimismado. Los niveles de CBZ y epóxido-carbamazepina son normales, de 6,2 y de 2,7 mg/L, respectivamente, pero en el EEG de sueño se objetiva un notable incremento de la actividad paroxística, conformando casi un trazado de estatus eléctrico. Sustituyendo la CBZ por vigabatrina las crisis siguen controladas, pero el niño recupera la normalidad cognitiva, al mismo tiempo que desaparece el cuadro eléctrico de estatus en el EEG registrado 3 semanas más tarde.

COMENTARIOS

La evolución clínica es idéntica en los tres pacientes reseñados, con un empeoramiento paradójico de la epilepsia inducido por la administración del fármaco antiepiléptico teóricamente adecuado, con dosis correctas y con niveles séricos dentro del rango terapéutico. Esta **reacción paradójica**⁽¹⁻³⁾ se ha descrito en pacientes con ausencias tratados con *etosuximida* o con *benzodiazepinas*, con epilepsias

mioclónicas tratados con *lamotrigina*, con epilepsias parciales tratados con *CBZ*^(6,7) y con epilepsias generalizadas tratados con *lamotrigina*, habiéndose implicado los siguientes mecanismos: la acción de dichos fármacos sobre los receptores gabaérgicos cerebrales, estimulándolos o inhibiéndolos según la ubicación de los mismos, el estímulo de los canales de calcio o la interacción con los canales de sodio^(3,8).

El empeoramiento paradójico de las epilepsias y de las crisis epilépticas por los propios antiepilépticos puede producirse también de otras tres maneras, siendo la más frecuente la **intoxicación**, por la administración de dosis excesivas de antiepilépticos, con las que se alcanzan niveles séricos tóxicos, por encima del límite superior del rango terapéutico. El fármaco con mayor riesgo de inducir intoxicaciones es la *fenitoína*, por su farmacocinética no lineal, mediante la cual pequeños incrementos de la dosis pueden condicionar elevaciones desproporcionadas de los niveles plasmáticos, por encima de 20 mg/L⁽¹⁾.

Este mecanismo de intoxicación también se ha descrito con la *CBZ*⁽³⁾ que utilizada con dosis tóxicas, puede aumentar la frecuencia y la intensidad de las crisis e incluso inducir estatus epilépticos. Sin embargo, esos cuadros de intoxicación suelen estar más relacionados con la epóxido-carbamazepina que con la propia *CBZ* y como dicho metabolito no suele determinarse en los laboratorios, puede ser muy difícil la identificación de este hecho⁽¹⁾.

TABLA I. EFECTO PARADÓJICO DE LOS ANTIEPILEPTICOS CLÁSICOS

Fármaco	Tipo de epilepsia	Efecto paradójico
<i>Fenitoína</i>	- E. parcial benigna	↑ punta-onda en sueño
	- E. parcial compleja	↑ crisis
	- Ausencias	Agrava
	- E. mioclónica juvenil	↑ mioclonías
	- E. mioclónica progresiva	Deterioro, ataxia y regresión
<i>CBZ</i>	- E. benigna rolándica	Ausencias
	- E. frontal sintomática	Mioclonías y multifocales
	- Ausencias	Empeora
	- E. mioclónica juvenil	Empeora
	- E. mioclónica severa	Empeora
	- Síndrome de West, Síndrome de Lennox-Gastaux	Empeora
<i>Etosuximida</i>	- E. generalizada idiopática	Empeora
<i>Benzodiazepinas</i>	- E. generalizadas	Crisis y estatus tónico Agrava ausencias

También, se ha descrito la intoxicación con *fenobarbital* y con *tiagabina* que, administrados con dosis tóxicas, son capaces de inducir estatus epilépticos⁽³⁾.

El tercer mecanismo implicado en el empeoramiento paradójico de las epilepsias es el más comprensible, por la **administración del antiepileptico teóricamente inadecuado**.⁽³⁾ En principio, en cada tipo de epilepsia o de crisis epilépticas están indicados unos fármacos y otros no, pudiendo incluso estar contraindicados. De hecho, las ausencias epilépticas pueden agravarse con *CBZ*, *fenobarbital* o *vigabatrina*, las mioclonías con *CBZ* o con *vigabatrina*, las crisis atónicas con *CBZ* y las convulsiones tonicoclónicas generalizadas con *etosuximida*.

Por último, los fármacos antiepilepticos pueden empeorar las epilepsias por inducir una **encefalopatía**,^(1,3) es decir, una afectación cerebral a pesar de la utilización de dosis adecuadas del fármaco, encefalopatía que se traduce en aumento de la frecuencia de las crisis y en afectación de la conciencia. Salvo en 5 pacientes tratados con *CBZ*⁽¹⁾ este mecanismo sólo se ha referido con valproato⁽⁹⁾, en relación con la hiperamonemia condicionada por el fármaco, y con la interacción del valproato con receptores benzodiazepínicos en distintas áreas cerebrales.

En definitiva, hay formas muy diferentes de inducir un

TABLA II. EFECTO PARADÓJICO DE LOS NUEVOS ANTIEPILEPTICOS

Fármaco	Tipo de epilepsia	Efecto paradójico
<i>Tiagabina</i>	- Ausencias - Mioclonías	Empeora
<i>Gabapentina</i>	- Ausencias - Mioclonías	Empeora
<i>Lamotrigina</i>	- E. mioclónica severa	Empeora
<i>Vigabatrina</i>	- E. parcial	Mioclonías
	- E. mioclónica progresiva y Sínd. de Lennox-Gastaux	Ausencias atípicas y crisis tónicas
	- E. generalizada sintomática	↑ mioclonías y ausencias

empeoramiento paradójico de las epilepsias a través de los propios fármacos.

Con los **antiepilepticos clásicos** (Tabla I), la *fenitoína* puede empeorar el curso clínico de pacientes con epilepsias parciales, ausencias y epilepsias mioclónicas. La *CBZ* puede producir el empeoramiento clínico de pacientes con epilepsias parciales⁽¹⁰⁾, incluidas las idiopáticas o rolándicas, así como las ausencias, las mioclónicas⁽¹¹⁾ y otras epilepsias complejas, induciendo, en ocasiones, un estatus eléctrico de punta-onda durante el sueño, como en algunos de los casos referidos en este trabajo. *Etosuximida* y *benzodiazepinas* pueden agravar la evolución de pacientes con epilepsias generalizadas, y el *fenobarbital* la de pacientes con ausencias epilépticas.

Con respecto a los **nuevos antiepilepticos** (Tabla II), hay menos información porque se han administrado a menor número de casos, pero ya han sido descritos empeoramientos clínicos de pacientes con ausencias y con mioclonías con *tiagabina* y con *gabapentina*⁽¹²⁾ y con mioclonías al administrar *lamotrigina* o *vigabatrina*⁽¹³⁾.

Conclusiones que pueden extraerse son las siguientes⁽³⁾:

- 1) Es importante delimitar el tipo concreto de epilepsia y de crisis epilépticas que padece el paciente;
- 2) Es muy importante, también, seleccionar el antiepileptico idóneo para ese tipo de crisis epilépticas y, en caso de duda, elegir preferentemente fármacos con amplio espectro terapéutico, como el valproato o el topiramato⁽¹⁴⁾;
- 3) Si, a pesar de ello, se observa un empeoramiento clínico, pensar en un agravamiento real del cuadro epiléptico, pero también en alguna de las posibilidades referidas de empeoramiento paradójico inducido por los propios antie-

pilépticos, intentando demostrar algunos de esos cuatro mecanismos mediante el registro de un EEG durante el sueño, la determinación del nivel sérico del fármaco y, en caso de la CBZ, la determinación simultánea del nivel sérico de la epóxido-CBZ.⁽¹⁵⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Loiseau P. Do antiepileptic drugs exacerbate seizures?. *Epilepsia* 1998; **39**:2-4.
2. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998; **39**(Suppl. 3):S 2-S10.
3. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drug as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998 ; **39**:5-17.
4. Parmeggiani A, Fraticelli E, Giovanardi P. Exacerbation of epileptic seizures by carbamazepine: report of 10 cases. *Seizure* 1998; **7**:479-483.
5. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand* 1996; **94**:367-377.
6. Talwar D, Maninder S, Phyllis K. EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine. *Epilepsia* 1994; **35**:1154-1159.
7. Prasad A.N, Stefanelli M, Nagarajan L. Seizure exacerbation and developmental regression with carbamazepine. *Can J Neurol Sci* 1998; **25**:287-294.
8. Berkovic SF. Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia* 1998; **39**(Suppl. 3):S11-S14.
9. Capucchi G, Balducci A, Cecconi M, Pelli MA, Pichiarelli A, Silvestrelli G, Zampolini M. Valproate-induced epileptic tonic status. *Seizure* 1998; **7**:237-241.
10. Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D. Exacerbation of partial seizures and onset of nonepileptic myoclonus with carbamazepine. *Epilepsia* 1991; **32**:275-278.
11. Auglia U, Zappia M, Quattrone A. Carbamazepine-induced nonepileptic myoclonus in a child with benign epilepsy. *Epilepsia* 1987; **28**:515-518.
12. Vossler D. Exacerbation of seizures in Lennox-Gastaut syndrome by gabapentin. *Neurology* 1996; **46**:852.
13. Lortier A, Chiron C, Mumford J, Dulac O. The potential for increasing seizure frequency, relapse, and appearance of new seizure types with vigabatrin. *Neurology* 1993; **43**:24-27.
14. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos. *Medicine* 1998; **7**:4605-4616.
15. Genton P, McMenain J. Aggravation of seizures by antiepileptic drugs: what to do in clinical practice. *Epilepsia* 1998; **39**(Suppl. 3):S 26-S29.