

Tratamiento antiepiléptico. Vigilancia y controles

Jose Luis Herranz Fernández

Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria

Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

La epilepsia activa puede producir en los niños y en los adolescentes limitaciones personales, escolares y sociales que condicionan negativamente su calidad de vida. Por otra parte, cuanto más se demora el comienzo del tratamiento, más difícil resulta el control de las crisis. Por esto, cuando es seguro el diagnóstico de epilepsia, 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, siempre en monoterapia. De ahí la importancia de seleccionar el antiepiléptico más eficaz y mejor tolerado.

SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO

Los principales factores que deben considerarse para seleccionar el fármaco antiepiléptico son los siguientes:

1. Factores relacionados con el paciente:

- **Edad:** cuanto menor la edad del niño, tanto más deben evitarse fenobarbital, fenitoína y benzodiazepinas, por los efectos adversos de dichos fármacos sobre la conducta y las funciones cognitivas.
- **Sexo:** en chicas adolescentes evitar el valproato por riesgo de obesidad, alopecia y amenorrea; en niñas evitar la fenitoína por los efectos cosméticos, como hiperplasia gingival e hipertrichosis.

- **Peso corporal:** en niños obesos evitar el valproato, en niños muy delgados evitar el topiramato y la zonisamida.
- **Toma simultánea de otros fármacos:** en niños que toman regularmente otros fármacos, evitar antiepilépticos inductores o inducibles enzimáticamente.
- **Estilo de vida:** no dar fármacos cuya dosis diaria deba fragmentarse en 3 tomas, como gabapentina o tiagabina, en los niños que comen habitualmente en el colegio.
- **Cumplimiento del tratamiento:** seleccionar fármacos que permitan 1 o 2 tomas diarias, tanto más en adolescentes, en los que son más frecuentes los olvidos o los defectos de cumplimiento terapéutico.

2. Factores relacionados con la enfermedad epiléptica:

- **Tipo de epilepsia o de síndrome epiléptico** (referido en capítulos anteriores).
- **Tipo de crisis epilépticas:**
 - Crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas: todos los fármacos antiepilépticos son eficaces, salvo etosuximida.
 - Crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas, mioclónicas y atónicas: valproato, lamotrigina, topiramato, levitiracetam y zonisamida.

- Crisis generalizadas tipo ausencias: valproato, etosuximida, lamotrigina, topiramato y zonisamida.
- Espasmos: vigabatrina, valproato, topiramato, zonisamida, corticoides.

- Frecuencia de crisis, que puede inducir a seleccionar un fármaco que se introduzca rápidamente, incluso por vía parenteral si existe dicha forma de presentación, como es el caso de fenobarbital, fenitoina, valproato y levetiracetam.
- Excepcionalmente, el tipo de alteraciones del EEG puede ser un también un factor que debe considerarse para seleccionar el fármaco antiepiléptico, como en el status eléctrico durante el sueño lento.

3. Factores relacionados con el fármaco antiepiléptico:

- **Con sus características farmacocinéticas**, tomando como referencia las del fármaco antiepiléptico ideal: absorción rápida y completa por vía oral, no ligazón a las proteínas plasmáticas, no metabolización hepática, ausencia de metabolitos activos, no interacciones, cinética lineal, vida media de eliminación prolongada, eliminación renal y rango terapéutico definido.
- **Con sus características farmacodinámicas**, siendo las ideales: espectro terapéutico amplio, eficacia clínica demostrada, buena tolerabilidad a corto y largo plazo, ausencia de efectos idiosincráticos graves, ausencia de efectos adversos dosis-dependientes graves, y comodidad de su forma farmacéutica. Todos los fármacos antiepilépticos tienen un espectro terapéutico limitado, en pacientes con crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas, excepto cin-

co que deben ser considerados de amplio espectro: valproato, lamotrigina, topiramato, levetiracetam y zonisamida.

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

La **dosis diaria** concreta tomando como referencia el peso corporal del niño o del adolescente, como se expresa en la Tabla.

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, 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 los antiepilépticos **en las principales comidas**, en el desayuno o en la cena con 1 toma diaria, en desayuno y cena con 2 tomas diarias, y en desayuno – comida – cena con 3 tomas diarias. No tiene sentido el horario rígido para las tomas del fármaco, de modo que no deben considerarse las ligeras variaciones horarias que puede haber entre unos días y otros de la semana.

Nunca debe administrarse la dosis total desde el primer día, porque así se inducen efectos adversos de tipo digestivo (nauseas, vómitos), neurológico (somnolencia, mareo, ataxia) o idiosincrático (exantemas), que motivan, por otra parte, la desconfianza a ese y a otros fármacos. Se comienza con una dosis diaria, en la cena, de aproximadamente la quinta o la cuarta parte de la dosis total calculada. Esa dosis se mantiene 3 a 7 días, en función de la tolerabilidad, y se aumenta de **manera escalonada** en la misma proporción cada 3-7 días, ya repartida en dos o en tres to-

mas diarias, hasta llegar a la dosis final prevista. Lamotrigina, tiagabina, topiramato y zonisamida precisan un escalonamiento más lento, de alrededor de 8 semanas hasta llegar a la dosis total calculada. Con el resto de antiepilépticos suele alcanzarse la dosis final en dos semanas.

INFORMACIÓN AL PACIENTE Y/O A SUS PADRES

El cumplimiento del tratamiento y, en gran parte, el éxito del mismo, depende de que el paciente y sus familiares reciban 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 se relaciona estrechamente con el síndrome epiléptico del paciente, debiendo considerarse mal pronóstico en niños con síndrome de West, síndrome de Lennox, síndrome de Dravet, etc, pronóstico reservado en niños con epilepsias focales sintomáticas o criptogénicas, y buen pronóstico en niños con epilepsias generalizadas o focales idiopáticas.
2. **Evitar factores desencadenantes**, si se han identificado en la anamnesis o se suponen por el tipo de síndrome epiléptico diagnosticado: privación de sueño, televisión o videojuegos en los niños con respuestas fotoparoxísticas.
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 no solo pueden, sino que deben hacer vida normal, como cualquier otro niño sin epilepsia de la misma edad y 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 permitir y exigir el mismo esfuerzo físico e intelectual que a sus compañeros.
4. **Evitar el alcohol**, que induce crisis epilépticas, al reducir la eficacia de los fármacos y aumentar la toxicidad de los mismos. Es una prohibición que debe hacerse siempre a los adolescentes, cuyos hábitos sociales suelen potenciar actualmente el consumo de bebidas alcohólicas.
5. **Peculiaridades del fármaco seleccionado**: informando de los efectos favorables y de los efectos adversos potenciales que pueden aparecer durante la instauración del fármaco -exantema con carbamacepina, oxcarbacepina o lamotrigina, irritabilidad con fenobarbital, náuseas y vómitos con valproato, somnolencia con clobazam- y durante el tratamiento crónico -por ejemplo, alopecia y aumento de peso con valproato, reducción de peso con topiramato y zonisamida-.
6. **Importancia del cumplimiento riguroso del tratamiento**, consecuencias del olvido de las tomas y procedimientos para mejorarlo (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 de dispensación de los comprimidos durante una semana, especialmente durante los viajes). Si se **olvida alguna dosis** debe tomarla en cuanto se acuerde, o asociarla a la dosis siguiente, de modo que se respete la dosis total diaria del fármaco. Cuando se produce un vómito, si

no han transcurrido 30 minutos desde la toma del fármaco, seguramente se habrá expulsado con el vómito, de modo que debe repetirse esa dosis.

7. **Carácter prolongado del tratamiento**, informando de que va a prolongarse al menos durante 2 o 3 años a *partir de la última crisis*, que no es lo mismo que a partir del inicio del tratamiento, argumento que debe potenciar la toma regular de la medicación, para que el incumplimiento de la misma no motive nuevas crisis y volver a iniciar la cuenta de ese intervalo libre de manifestaciones clínicas.
8. Posibilidad de **interacciones** de los fármacos antiepilépticos entre sí y con otros fármacos, para lo cual se puede consultar la monografía de Armijo y col (2005).
9. Proporcionar a los familiares **canuletas de diazepam** de 5 mg (para niños menores de 2 años) o de 10 mg (para niños mayores de 2 años y para adolescentes), para su aplicación inmediata por vía rectal en caso de que se produzca una crisis convulsiva. Informarles sobre cuando y cómo utilizar esta medida terapéutica.
10. **Información por escrito**, con folletos o monografías veraces e inteligibles, en las que se eliminen los mitos todavía habituales en torno a las epilepsias (Herranz, 2006). Información que habrá que valorar si es oportuno o cuándo es oportuno facilitar también a los profesores.
11. Informar acerca de la periodicidad y del tipo de **controles** que se van a realizar a lo largo del tratamiento.
12. Indicar la forma en que deben ser anotadas las crisis, cuándo deben informar sobre presuntos efectos adversos, utilizando un **calendario de crisis** cuando éstas sean muy frecuentes o de diversos tipos.

PRIMER CONTROL DEL PACIENTE

Se realiza habitualmente a las **cuatro semanas de tomar la dosis total** de fármaco, puesto que entonces todos los antiepilépticos han alcanzado el nivel plasmático estable, que puede determinarse al mismo tiempo que se obtiene información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco, habiendo desaparecido, si los hubo, los efectos adversos iniciales relacionados con la introducción del fármaco.

En este control se realiza la primera **determinación del nivel plasmático del antiepiléptico**, con extracción de la muestra de sangre antes de tomar la dosis de la mañana, aproximadamente 12 horas después de la dosis de la noche. La observación de este horario para la extracción de la muestra sanguínea es especialmente importante en fármacos de vida media corta, como valproato o carbamacepina, pero es conveniente adoptarlo para todos los antiepilépticos, puesto que los rangos terapéuticos aceptados son los de los niveles mínimos de los mismos (Tabla I).

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 minimizar el riesgo de recidivas por niveles séricos insuficientes, o de efectos adversos por niveles séricos excesivos.

CONTROLES PERIÓDICOS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO

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

Tabla I. Glosario de fármacos antiepilépticos por vía oral

	Sigla internacional	Dosis mg/kg/día en niños	Número de tomas al día	Nivel terapéutico mg/L
Carbamacepina	CBZ	20	2 (3)	4 - 8
Clobazam	CLB	0,5 - 1,5	2 (3)	Poco valor
Clonazepam	CLZ	0,1 - 0,2	2 (3)	Poco valor
Etosuximida	ESM	15 - 30	2	40 - 80 (100)
Fenitoina	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)	5 - 10 (15)
Levetiracetam	LEV	40 - 50	2	10 - 25
Oxcarbacepina	OXC	25 - 30	2	10-25 (40) (del hidróxido)
Pregabalina	PGB	100-200 mg/día	2	Poco valor
Primidona	PRM	18 - 20	2	10 - 20 (de PB)
Tiagabina	TGB	30 - 60/día	3 (2)	Poco valor
Topiramato	TPM	5 -10	3 (2)	2 - 5 (10)
Valproato	VPA	30 - 40	2	50 - 100
Vigabatrina	VGB	50 - 80	2	5 - 10 (15)
Zonisamida	ZNS	5 - 8	2	Poco valor

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

Los controles se realizan **cada 3 o 6 meses**, dependiendo de cada caso individual, y 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.
- 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 aplican escalas de calidad de vida específicas para niños con epilepsia, como el CAVE (Herranz y Casas, 1998).
- 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 objetivan efectos adversos; cuando se asocian otros fármacos, antiepilépticos o no, para prevenir la pérdida de eficacia o la inducción de toxicidad; y cuando se modifica sustancialmente el peso corporal del paciente.

- 5. Hematología y bioquímica:** antes de iniciar el tratamiento crónico debe conocerse el recuento de leucocitos si se va a administrar carbamacepina; hemograma, plaquetas, transaminasas hepáticas cuando se va a administrar valproato. Esos parámetros se deben controlar con carbamacepina siempre que se determinen los niveles plasmáticos; con valproato cuando se utilizan dosis elevadas del fármaco o cuando hay signos o síntomas que lo justifiquen: somnolencia, astenia, anorexia, vómitos, hematomas, ictericia. En niños pequeños en los que se vaya a administrar valproato y no hay todavía un diagnóstico etiológico definitivo, determinar previamente amonio, glicina y ácido láctico para no enmascarar una metabolopatía. Las fluctuaciones caprichosas de las transaminasas hepáticas son frecuentes con todos los antiepilépticos que se metabolizan en el hígado, especialmente con valproato, normalizándose las mismas aunque se mantenga e incluso se aumente la dosis del fármaco, de modo que solo se deben determinar las transaminasas cuando hay síntomas clínicos que lo justifiquen.
- 6. Electroencefalograma:** cuando la evolución clínica es buena se hace un registro EEG al año, frecuencia que aumenta en los niños con epilepsias rebeldes al tratamiento. Si la colaboración no es buena, como en los niños pequeños o con retraso mental, siempre deben hacerse los regis-

tros EEG durante el sueño espontáneo. En realidad, en todos los pacientes es conveniente hacer algún registro EEG poligráfico de sueño de 1-2 horas de duración, con objeto de tener la mayor información posible de su cuadro electroclínico, y todavía mejor si se tiene acceso al video-EEG. Por otra parte, debe informarse de 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. Es un error hacer el comentario de que el EEG «ha mejorado o ha empeorado» sin considerar la evolución clínica, y todavía es más absurdo el modificar la pauta terapéutica o el juicio pronóstico tomando como referencia exclusiva el patrón EEG.

CAMBIO DE TRATAMIENTO Y POLITERAPIA

Cuando el primer fármaco 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 progresivamente la dosis del primero hasta su anulación.

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 razonada** son las siguientes: no administrar más de 2 fármacos simultáneamente; asociar antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción, asociar fármacos con espectros de acción complementarios, evitar la asociación de fármacos con interacciones farmacociné-

ticas, evitar asociación de antiepilépticos con interacciones farmacodinámicas negativas, asociar fármacos antiepilépticos con interacciones farmacodinámicas positivas, y controlar las interacciones mediante la determinación de los niveles plasmáticos de ambos fármacos, análisis que debe realizarse al mes de alcanzar las dosis finales calculadas en principio para los mismos.

Cuando fracasan varias pautas farmacológicas, deben valorarse también otras alternativas terapéuticas, por ejemplo: dieta cetógena en niños con síndrome de Lennox-Gastaut, rayos gamma en adolescentes con hamartoma hipotalámico, cirugía en pacientes con epilepsias focales.

INTERACCIONES CON FARMACOS NO ANTIEPILÉPTICOS

Es necesario informar de las interacciones más probables, para evitar efectos tóxicos cuando otros fármacos aumentan los niveles plasmáticos del antiepiléptico, o para prevenir el riesgo de nuevas crisis cuando los reducen. Dicha información se recoge en la monografía de Armijo y col (2005).

SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO

La supresión del tratamiento crónico se debe realizar de manera individualizada y de mutuo acuerdo entre el médico, el paciente –si tiene edad y capacidad para decidir– y 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 recidivar.

De manera general, cuando se alcanzan 3 años sin crisis puede indicarse la supresión

del tratamiento antiepiléptico, período de tiempo que se reduce a 2 años en niños con ausencias típicas o con epilepsias focales idiomáticas en los que se instauró tratamiento crónico, pero que se prolonga hasta 5 años en niños de cualquier edad con crisis parciales sintomáticas, y hasta 10 años o más en los adolescentes que padecen una epilepsia mioclónica juvenil.

Casi todas las recidivas se producen durante el primer año, cuando todavía está suprimiéndose la medicación, y casi todos los pacientes vuelven a controlarse reinstaurando la misma dosis del fármaco que había sido eficaz anteriormente. Las recidivas suelen ser menos frecuentes si se reduce el 20% de la dosis total en los 3 primeros meses, otro 20% durante los 3 meses siguientes y, después, 20% cada 2 meses, prolongando la supresión del tratamiento durante un año. 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 nueve meses.

BIBLIOGRAFÍA

Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (Editores). *Farmacología Clínica*, cuarta edición. Barcelona: Masson, 2003, pág. 517-542.

Armijo JA, Adin J, Herranz JL. Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos. Barcelona: Exter, 2005, 84 páginas.

Herranz JL, Casas C. Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol*, 1996; 24: 28-30.

Herranz JL. *Vivir y comprender la epilepsia*. 5ª edición. Madrid: NILO, 2006, 134 páginas.