TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO VIGILANCIA Y CONTROLES

José Luis Herranz Fernández

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, debe iniciarse 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 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 y la correcta evaluación de la eficacia y de los efectos adversos.

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DEL FARMACO

La *dosis diaria* se calcula en función del peso del niño, como se refiere en la tabla, en donde se expresa también el número diario de tomas y el nivel sérico terapéutico de 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, además de que no tiene ninguna justificación farrnacocinética. Por esto, pero también para mejorar el cumplimiento terapéutico y la tolerabilidad digestiva, deben tomarse los antiepilépticos *en las principales comidas*, sin considerar el horario de las mismas ni las ligeras variaciones horarias que puede haber entre unos días y otros.

Nunca debe administrarse la dosis total desde el primer día, porque se inducirían efectos adversos de tipo digestivo –nauseas, vómitos- y neurológico –somnolencia, mareo, ataxia- que motivarían, 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 en la misma proporción cada 3-7 días, ya repartida en dos o en tres tomas diarias, hasta llegar a la dosis final prevista. Lamotrigina, tiagabina y topiramato precisan un escalonamiento más lento de las dosis, cada 1 o 2 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.

2. Evitar factores desencadenantes, si se han demostrado precipitantes de las crisis, como la privación de sueño, la hiperventilación, y la televisión o los videojuegos en los 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 pueden y deben hacer vida normal, como cualquier otra persona de la misma edad y cociente intelectual que no padezca epilepsia.

4. En adolescentes, evitar el alcohol, que induce crisis epilépticas, reduce la eficacia de algunos fármacos y aumenta la toxicidad de otros.

5. Peculiaridades del fármaco seleccionado.

6. Importancia del cumplimiento minucioso del tratamiento, consecuencias del olvido de las tornas y procedimientos para mejorarlo (adaptar el número de tomas diarias al horario escolar, tomar el fármaco siempre durante las comidas principales, y fragmentarlo en el menor número posible de tomas diarias). 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 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 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 el volver a esperar ese intervalo libre de manifestaciones clínicas.

9. Posibilidad de que se produzcan efectos adversos al comienzo del tratamiento o a lo largo del mismo, para que informen de los mismos al médico responsable del tratamiento.

10. Posibilidad de interacciones con otros fármacos.

11. Proporcionar a los familiares canuletas de diazepam de 5 mg (para niños menores de 2-3 años) o de 10 mg (para niños mayores de 2-3 años), para su aplicación inmediata por vía rectal en caso de que se produzca una crisis convulsiva.

12. Informar acerca de la periodicidad y del tipo de controles que van a realizarse a lo largo del tratamiento, y del significado de los mismos.

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 o de diversos tipos.

PRIMER CONTROL DEL PACIENTE

A las cuatro semanas de tomar la dosis total prevista, todos los antiepilépticos han alcanzado el nivel plasmático estable, momento idóneo para realizar el primer control del paciente, en el que se obtiene simultáneamente información de la eficacia y de la tolerabilidad del fármaco, habiendo desaparecido, si los hubo, los efectos adversos iniciales

Se hace la primera determinación del nivel plasmático del antiepiléptico, con extracción 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 de extracción de la muestra sanguínea es especialmente importante en fármacos de vida media corta, como valproato o carbamacepina, pero es práctico adoptarlo para todos los antiepilépticos.

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

CONTROLES PERIODICOS 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 que consigue el control total de las crisis sin producir efectos adversos. Después se realizan controles cada 3 o 6 meses, valorando en cada uno de ellos:

1. Eficacia: frecuencia e intensidad de las crisis.
2. Efectos secundarios: cambios favorables o desfavorables relacionados con el fármaco.
3. Calidad de vida: aspecto fundamental, pporque el paciente puede estar sin crisis y sin efectos adversos, pero puede tener limitaciones en su relación social, académica o familiar. Para su valoración se aplica la Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE) de Herranz y Casas.
4. Nivel plasmático del antiepiléptico, que se valora en las siguientes circunstancias:
   * Cuando se desea verificar el cumplimiento terapéutico.
   * Cuando se sospechan efectos adversos.
   * Cuando se utiliza politerapia, para identificar interacciones y ajustar la dosis de los fármacos en función de las mismas.
   * Cuando se modifica sustancialmente el peso corporal.
   * En todos los pacientes, al menos una vez al año.
4. Hematología y bioquímica: antes de iniciar el tratamiento crónico debe conocerse el recuento de leucocitos si se va a administrar carbamacepina; hemograma, plaquetas, AST, ASL y bilirrubina cuando se van a administrar felbamato o valproato. Esos parámetros se deben controlar con carbamacepina siempre que se determinen los niveles plasmáticos; con felbamato cada 2 semanas, y con valproato cuando se utilicen dosis elevadas del fármaco o cuando haya signos o síntomas que lo justifiquen: somnolencia, astenia, anorexia, vómitos, hematornas, ictericia. En niños pequeños en los que se vaya a administrar valproato y no haya todavía un diagnóstico etiológico definitivo, determinar amonio, glicina y ácido láctico para no enmascarar una metabolopatía.
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. En niños pequeños, que no colaboran, siempre deben hacerse los registros EEG duran-

te el sueño espontáneo. En realidad, en todos los pacientes es conveniente hacer algún registro EEG poligráfico de sueño de varias horas de duración, con objeto de tener la mayor información posible de su cuadro electroclínico. La mejoría o el empeoramiento de la epilepsia es siempre un criterio clínico. Es un grave error hacer el comentario de que el EEG "ha mejorado o ha empeorado", y todavía más absurdo modificar la pauta terapéutica o el juicio pronóstico en base a esas interpretaciones.

CAMBIO DE TRATAMIENTO Y POLITERAPIA

Si el primer antiepiléptico es ineficaz o produce efectos adversos intolerables, se sustituye por otro, también en monoterapia, aumentando progresivamente las dosis de éste del mismo modo que se hizo con el primero. Si el segundo antiepiléptico es eficaz, se reduce 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 pueden producirse. Al mes de alcanzarse la dosis final con ambos fármacos, se determinan sus niveles plasmáticos y se ajustan sus dosis en base a esos resultados, a la eficacia clínica y a la tolerabilidad clínica.

INTERACCIONES CON FARMACOS NO ANTIEPILÉPTICOS

Es necesario informar de las mismas, para evitar efectos tóxicos cuando aumentan los niveles plasmáticos del antiepiléptico, o para prevenir el riesgo de nuevas crisis cuando los reducen. Las interacciones más frecuentes son las siguientes:

- Isoniacida, sulfamidas, cloramfenicol, cimetidina, omeprazol y propoxifeno aumentan los niveles plasmáticos de fenitoína. Rifampicina reduce los niveles de fenitoína. Fenílbutazona 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.
- Isoniacida, propoxifeno, macrólidos y antagonistas del calcio aumentan los niveles de carbamacepina. La eritromicina aumenta los niveles séricos de la carbamacepina.
- 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 antihistaminicos y descongestivos nasales potencian la acción sedante del fenobarbital y de las benzodiacepinas.
- Fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamacepina reducen los niveles séricos de ácido fólico, vitamina D3, vitamina K, anticoagulantes orales, ciclosporina, corticoides y anticonceptivos orales, reduciendo la eficacia de los mismos. Tenerlo en cuenta en las adolescentes que toman píldoras anticonceptivas.

SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO

La decisión de suspender el tratamiento crónico se toma de manera individualizada y de mutuo acuerdo, después de informar que la tasa media de recidivas al suprimir la medicación está en torno al 25%. De manera general, cuando se alcanzan 3 años sin crisis puede suspenderse el tratamiento antiepiléptico, período de tiempo que se reduce a 2 años en niños con ausencias

típicas, pero que se prolonga hasta 5 años en niños con epilepsias con crisis parciales sintomáticas, y hasta 10 años o más en los que padecen una epilepsia mioclónica juvenil.

Casi todas las recidivas se producen en el primer año, todavía durante la supresión del fármaco, y casi todos los pacientes vuelven a controlarse reinstaurando la medicación que había sido eficaz anteriormente. Para minimizar las recidivas de las crisis se reduce 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 un año.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos. Medicine 1998; 7: 4605-4616.

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

3. Herranz JL (editor). Vivir y comprender la epilepsia. 2ª edición. NILO, Madrid, 1999, 135 páginas.

4. Viteri C, Gastón I. ¿Con qué frecuencia y qué tipo de controles deben realizarse durante el tratamiento antiepiléptico crónico? Rev Neurol 1997; 25: 367-371.

TABLA I

DOSIS, NIVEL TERAPÉUTICO
Y NÚMERO DIARIO DE TOMAS DE CADA FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO.

ANTIEPILEPTICO	Sigla internacional	Dosis mg/kg/día	Número de tomas al día	Nivel terapéutico Ug/ml
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 – 100
FELBAMATO	FBM	30 – 45	2	Poco valor
FENITOINA	PHT	10 – 20	2	10 - 20
FENOBARBITAL	PB	5 – 7	1	20 – 30
GABAPENTINA	GBP	60 – 120	3 (2)	Poco valor
LAMOTRIGINA	LTG	2 – 5	2	5 – 10
PRIMIDONA	PRM	18 – 20	2	10 – 20 como PB
TIAGABINA	TGB	30-60/día	3 (2)	Poco valor
TOPIRAMATO	TPM	5-10	3 (2)	Poco valor
VALPROATO	VPA	30 – 40	2	50 – 100
VIGABATRINA	VGB	50-80	2	5 - 10