VALORACION CLINICA Y TERAPEUTICA DE LOS ENFERMOS EPILEPTICOS SOMETIDOS A MONITORIZACION PLASMATICA DE FARMACOS ANTICOMICIALES DURANTE LOS AÑOS 1980 A 1983

Memoria que presenta Emilio Moreno Carretero
Licenciado en Medicina y Cirugía, para la
obtención del Grado de Doctor

Granada, 1985

ELENA PITA CALANDRE, Doctora en Medicina y Profesora Ayudante de Clases Prácticas del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Granada

CERTIFICA: que la presente Memoria de Tesis Doctoral ha sido realizada bajo su dirección.

Granada, Enero de 1985

E.L. P.L

A mis padres y hermanos

A Beli

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Elena Pita Calandre por su constante y extraordinaria dedicación en la dirección de las sucesivas etapas de este estudio; su gran cualificación y su rigurosidad científica han contribuido sobremanera a marcar las directrices de esta investigación, así como las de mi trabajo en el campo de la Farmacología Clínica.

A los Dres. Petra Ocón Luengo, Fernando Girón Irueste y Miguel Prados de Reyes, quienes desde un principio participaron en el diseño del impreso utilizado para codificar los datos y ofrecieron amablemente la disponibilidad del Servicio de Documentación del Hospital Clínico. Muy especialmente merece mi agradecimiento la labor realizada por la Srta. Teresa Jiménez Alvarez, que se ocupó muy eficazmente de la coordinación del proceso de datos; igualmente, hago extensivo este agradecimiento al resto del personal del Servicio de Documentación, por su participación en tan ingrata tarea.

También he de agradecer a las Srtas. Mª Dolores Fernández-Bravo y Purificación Estévez Salamanca su valiosa ayuda en la solución de múltiples detalles que permitieron llevar a cabo esta Tesis con mayor facilidad y rapidez.

Finalmente quiero dar las gracias a todos aquellos que de una manera u otra me han prestado su ayuda para la realización de este trabajo.

INDICE

1.- INTRODUCCION

1.1.- La enfermedad epiléptica. Generalidades 2

1.1.1.- Evolución histórica y concepto actual 2

1.1.2.- Clasificación diagnóstica 7

1.2.- Tratamiento de la epilepsia 17

1.2.1.- Aspectos históricos 18

1.2.2.- Fármacos antiepilépticos 23

1.3.- Monitorización plasmática de los fármacos antiepilépticos 46

1.3.1.- Conceptos generales sobre la determinación plasmática de los medicamentos 49

1.3.2.- Interés clínico de la medición de las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos 58

1.3.3.- Rango terapéutico de los distintos fármacos antiepilépticos 63

1.4.- Objetivo del estudio 70

2.- MATERIAL Y METODOS

2.1.- Datos generales 72

2.2.- Criterios seguidos en la selección del material 76

2.3.- Impreso HC 359. Descripción y utilización del mismo 79

2.4.- Determinaciones plasmáticas 107

2.4.1.- Análisis inmunoenzimático (EMIT)... 107

2.4.2.- Cromatografía gas-líquido 109

2.5.- Proceso de datos y análisis estadístico 112

3.- RESULTADOS

3.1.- Características generales de los enfermos 119

3.2.- Aspectos terapéuticos 131

3.2.1.- Fármacos y especialidades prescritos 131

3.2.2.- Reacciones adversas 160
3.2.3.- Cumplimiento 176

3.3.- Datos sobre las concentraciones plasmáticas 187

3.3.1.- Conclusiones farmacológicas 187
3.3.2.- Niveles plasmáticos de los fármacos. 194
3.3.3.- Interacciones entre fármacos antiepilépticos 205

3.4.- Valoración clínica 228

3.4.1.- Datos generales sobre el grado de control 228
3.4.2.- Relación con los aspectos terapéuticos 241
3.4.3.- Relación con los niveles plasmáticos 246
3.4.4.- Relación con el informe 250

4.- DISCUSION

4.1.- Características generales de los enfermos 257

4.2.- Aspectos terapéuticos 262

4.2.1.- Fármacos y especialidades prescritos 262
4.2.2.- Reacciones adversas 272
4.2.3.- Cumplimiento 282

4.3.- Datos sobre las concentraciones plasmáticas 287

4.4.- Valoración clínica 296

CONCLUSIONES 309

BIBLIOGRAFIA 315

1.- INTRODUCCION

1.1.- LA ENFERMEDAD EPILEPTICA. GENERALIDADES

1.1.1.- Evolución histórica y concepto actual

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por la repetición de crisis paroxísticas (convulsivas o no) cualquiera que sea la etiología que las produzca. Antiguamente se hablaba de epilepsia o de ataque epiléptico siempre que un individuo perdía sus sentidos de forma imprevista; de ahí la denominación de la enfermedad, ya que la palabra epilepsia proviene del verbo griego επιλαμβανειν (coger por sorpresa). Los romanos la denominaron "morbus comitialis" de donde procede el término síndrome comicial. En un principio esta enfermedad fue considerada de carácter sagrado -"morbus sacer"- pero, como matizaba Hipócrates en su tiempo, no se le atribuía un carácter más divino que a otras muchas entre las conocidas en la época (p.ej. la lepra) y por tanto no era susceptible de ser tratada con fórmulas mágicas sino mediante la dieta y los fármacos.

Para Galeno, que pensaba que el médico ideal debía de ser un filósofo y que se consideraba un verdadero pupilo de Hipócrates y Platón, la epilepsia po-

día explicarse en función de los cuatro humores (sangre, flema, bilis negra y bilis amarilla) y de las cuatro cualidades (frío, caliente, húmedo y seco); llegó a distinguir tres formas de epilepsia:
- Epilepsia debida a una enfermedad idiopática del cerebro.
- Epilepsia debida a un influjo simpático del cerebro originado en el corazón.
- Epilepsia debida a un influjo simpático del cerebro originado en otra parte del cuerpo.

En la Edad Media la enfermedad epiléptica adquiere una connotación claramente negativa; en esta época se le aplican otros nombres principalmente relacionados con la pérdida de conocimiento y posterior caída. San Agustín nos habla de "caducarii, nombre por el cual es común llamar entre nosotros a quienes padecen epilepsia"; tambien se denomina "pasio caduca", "falling evil", "falling sickness", "fallendes siechtum", etc. Pronto se comienza a calificar a la enfermedad de demoníaca y lunática, identificándose en algunos textos latinos del siglo VII d. C. el término "caducus" con demoníaco y hallándose una prescripción "para epilépticos, o sea, demoníacos y aquellos que sufren convulsiones".

En el Renacimiento se acepta un enfoque totalmente

distinto acerca de la epilepsia, sus connotaciones y su forma de producción. Se abandonan los sinónimos y denominaciones adoptadas durante la Edad Media; incluso Antonius Grainerius ofrece una interpretación del término epilepsia: "epi" encima y "lepsis" lesión, una lesión de la parte alta. En esta época abundan las descripciones y se hacen más lógicas las deducciones, que se acompañan de pocas, pero significativas observaciones anatómicas. Charles le Pois (1565-1636) escribe que "la epilepsia es una enfermedad idiopática del cerebro, no del útero ni del intestino, que se produce cuando un flujo seroso alcanza el estado de ebullición atacando y distendiendo violentamente el origen de los nervios, especialmente de la médula espinal y del sexto y séptimo par". Tambien se realizaron necropsias de enfermos epilépticos, descubriendo que la epilepsia no podía ser debida a una obstrucción de los ventrículos cerebrales como pensaba Galeno, aventurando en alguna ocasión que podía ser producida por "humores malignos y mordientes".

En el siglo XIX se comienza a perder la connotación de enfermo mental que se daba a los epilépticos. Estos, ingresados en instituciones para elementos insanos, se tienden a separar de los enfermos mentales y, en época de Pinel, se les empieza a ofrecer aten-

ción médica sistemática. A pesar de esto, las razones que argumenta Esquirol son contradictorias ya que, según él, los epilépticos deben separarse de los alienados porque "la visión de una crisis epiléptica puede volver epiléptico a una persona normal. Cuánto mayor es el peligro para un alienado...". Como se puede observar, no se establece claramente la diferencia entre epilépticos y enfermos mentales.

Más adelante, debido a la evolución paralela de la Neurología y la Psiquiatría (no debe olvidarse que Freud comenzó como neurólogo), la epilepsia continúa considerándose una entidad de carácter psiquiátrico y es a principio de este siglo, cuando comienza a aceptarse claramente su carácter orgánico, probablemente debido, entre otras causas, al desarrollo de los primeros agentes terapéuticos farmacológicos. En la actualidad la epilepsia se encuadra ya de forma definitiva dentro de la Neurología. La OMS la clasifica dentro del grupo de enfermedades neurológicas en el subapartado: "Otras enfermedades del SNC" y la define como sigue: "La epilepsia es una enfermedad crónica del cerebro de etiología variada, caracterizada por crisis recurrentes producidas por una descarga de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociada a una gran variedad de manifestaciones clínicas y de laboratorio" (Gastaut,1973).

A pesar de todo, es necesario destacar que la epilepsia se acompaña en algunos casos de alteraciones psicodinámicas que oscilan desde leves alteraciones del carácter hasta neurosis caracteriales francas o, en un grado más avanzado, psicopatía. Estas alteraciones se presentan en un porcentaje muy pequeño y habitualmente tienden a asociarse a focalidad temporal, hecho que puede justificar la sintomatología, por la imbricación de gran parte del sistema límbico en el lóbulo temporal. Por otra parte, no es infrecuente la asociación de epilepsia y oligofrenia en enfermos con encefalopatía connatal, siendo la epilepsia una manifestación más del deterioro orgánico padecido. Por estas dos características que acompañan a algunas epilepsias (caracteropatía y oligofrenia), la epilepsia sigue siendo una enfermedad socialmente poco aceptada y de difícil reconocimiento por parte del enfermo y sus familiares. Así, en casos de epilepsia de carácter benigno como las crisis rolándicas de la infancia, que tienden a desaparecer espontáneamente, no suele darse a los padres el diagnóstico de epilepsia para evitar las connotaciones negativas que ello pueda conllevar.

1.1.2.- Clasificación diagnóstica

Como ya se indicó en la definición de epilepsia, para que se pueda diagnosticar esta afección hace falta que se produzcan crisis repetidas y que éstas no presenten un agente desencadenante inmediato conocido. Por ello, deben de hacerse unas matizaciones previas a la clasificación que delimiten, en la medida de lo posible, los fundamentos para un diagnóstico correcto.

1) Deben distinguirse los términos epilepsia y ataque epiléptico en el sentido de considerar a la epilepsia como una entidad producida por la repetición de crisis. Por tanto, no existe epilepsia sin crisis clínica, ni cuando ésta se ha presentado en una sola ocasión. A este respecto debe destacarse que a cualquier individuo sano se le puede inducir una crisis de sintomatología idéntica a la epileptica mediante la administración de fármacos como el cardiazol, provocando un estado de deprivación de barbitúricos, provocando una hipoglucemia, mediante electroshock, etc. Tambien la hipertermia puede provocar crisis epilépticas, por lo que hoy en día, las crisis febriles no se consideran epilepsia propiamente dicha; ello no quita que a aquellos niños que tienden a presentar crisis siempre

que la temperatura corporal se eleva, deba instaurarse tratamiento antiepiléptico para prevenir la aparición de las mismas mientras se produce el proceso de maduración cerebral (por lo general hasta los 6-7 años de edad).

2) Se consideran crisis epilépticas aquellas crisis cerebrales resultantes de la descarga hipersincrónica de un conjunto neuronal sin que exista un agente desencadenante inmediato. Por lo tanto, las crisis epilépticas deben diferenciarse de tres entidades clínicas que, aunque teóricamente están bien definidas, en la práctica son a veces difíciles de diferenciar:

- De las crisis convulsivas no cerebrales como las crisis de tetania.
- De las crisis cerebrales que resultan de la depresión de un grupo o de la totalidad de las neuronas y no de su hiperactivación. Normalmente están producidas por un déficit de elementos metabólicos indispensables para el buen funcionamiento cerebral (crisis hipoglucémicas, síncopes, crisis isquémicas, etc.)
- De las crisis producidas por la actuación, a veces intencionada, de las neuronas cerebrales bajo la influencia de factores psicógenos (crisis de histeria, ansiedad, terror, etc.).

Separada así de las crisis de otra naturaleza, la epilepsia en sí, necesita ser clasificada pues es una entidad nosológica de características clínicas y neurofisiológicas muy variadas. Dado que la patogenia de la enfermedad reside en una serie de neuronas que se hiperactivan, la sintomatología clínica será distinta dependiendo de la localización topográfica de la descarga neuronal. John Hughlings Jackson, padre de los conceptos modernos sobre epilepsia, escribía hace un siglo: "La primera pregunta que se plantea a mi espíritu ante un individuo que presenta estas crisis no es ¿se trata de una epilepsia?, sino más bien ¿cuál es la ubicación de la descarga neuronal excesiva que la provoca?".

Hoy en día, gracias a la electroencefalografía, se ha llegado a un conocimiento bastante profundo y fundamentado de la fisiopatología de los ataques epilépticos pero, debido a la gran variedad de formas clínicas, se ha tardado mucho tiempo en aceptar una clasificación que se adecue a las exigencias de cualquier estudio sobre la epilepsia. En un principio se estableció una clasificación muy elemental basada en tres tipos solamente: "grand mal", "petit mal" y mal psicomotor; posteriormente fueron delimitándose las crisis generalizadas y parciales, pero la cantidad de denominaciones utilizadas para un

mismo tipo de epilepsia dió lugar a una ausencia de acuerdo general a este respecto. Se establecieron clasificaciones basadas en la etiología, fisiopatología, electroencefalografía y clínica de la epilepsia, lo que llevó a una gran confusión ya que nunca se podían comparar dos trabajos ni cotejar dos estadísticas por la falta de acuerdo en la metodología. Para evitar esto, dos organismos internacionales, la OMS y la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), reunieron el esfuerzo de varios especialistas de todo el mundo para unificar criterios, disponiéndose actualmente de un Diccionario de epilepsia editado por la OMS y una clasificación clínica de las epilepsias realizada por la ILAE.

La clasificación más utilizada es la de la Liga Internacional contra la epilepsia (Gastaut, 1970), en la que se presta principal atención a la clínica, constituyendo el patrón electroencefalográfico únicamente una ayuda complementaria, en ocasiones de gran utilidad. Dicha clasificación es la siguiente:

A) Epilepsias Parciales

- E. Parcial Elemental
- E. Parcial Compleja
- E. Parcial secundariamente Generalizada

B) Epilepsias Generalizadas

- Ausencias simples
- Ausencias complejas o elaboradas
- E. Generalizada tónica
- E. Generalizada clónica
- E. Generalizada tónico-clónica
- Mioclonias masivas
- Espasmos infantiles
- Crisis atónicas
- Crisis akinéticas

C) Epilepsias Hemigeneralizadas

D) Epilepsias Inclasificables

Las características principales de cada tipo de epilepsia se detallan a continuación.

A) Epilepsias Parciales

Las crisis se caracterizan por no afectar a la totalidad del organismo (así, pueden ser simplemente motoras, sensoriales, psíquicas o vegetativas) lo que implica la activación de un grupo neuronal limitado que suele traducirse electroencefalográficamente por una descarga localizada en el area afectada. También se denominan focales o locales, pero quedan mejor definidas como parciales ya que con ello se destaca

que el sistema neuronal participante puede distribuirse en una extensión variable del cerebro, sin que tenga que ser un locus o foco propiamente dicho.

- E. Parcial elemental. Se caracteriza por síntomas motores, sensoriales o autonómicos localizados, permaneciendo intacta la conciencia del enfermo. Las más frecuentes son de sintomatología motora, un conocido exponente de las cuales es la epilepsia jacksoniana, que cursa con temblores localizados en la porción distal de un miembro con extensión progresiva a la totalidad del mismo.

- E. Parcial compleja. Por afectar la descarga neuronal a zonas corticales responsables de actividades más elevadas, se produce una pérdida parcial de la conciencia frecuentemente acompañada de automatismos (movimientos deglutorios, estereotipias, etc.) y en ocasiones de síntomas relativos a la esfera psíquica (trastornos ideativos, dismnésicos, afectivos, etc.)

- E. Parcial secundariamente generalizada. En ocasiones, la descarga cerebral localizada se propaga a la región diencefálica y se manifiesta como una crisis generalizada, en la mayoría de los casos tónico-clónica. Se diferencia de las epilepsias gene-

ralizadas primarias por la presentación de un aura de duración variable -desde escasos segundos hasta más de una hora- cuya sintomatología puede corresponder, tanto a la de una epilepsia parcial elemental, como a la de una epilepsia parcial compleja; en aquellos casos en que la duración del aura es mínima, las crisis pueden ser fácilmente catalogadas como primarias.

B) Epilepsias Generalizadas

Las características clínicas de las crisis consisten en afectación inicial de la conciencia con fenómenos motores y/o vegetativos bilaterales más o menos simétricos. Las modificaciones electroencefalográficas son bilaterales desde el comienzo, afectándose la mayor parte de la sustancia gris cerebral, ya que la descarga neuronal se inicia en un punto de convergencia profunda de las estructuras cerebrales que es capaz de activarlas a todas simultáneamente.

- Ausencias simples. Crisis caracterizadas únicamente por una pérdida fugaz de la conciencia; cuando la duración es muy breve y el comienzo y final bruscos se denominan ausencias típicas, acompañándose normalmente de un patrón electroencefalográfico característico consistente en una descarga punta-onda a una frecuencia de 3 c/sg. En otras ocasiones, el

trastorno de conciencia es más duradero, menos intenso y tiene un comienzo y final poco delimitados, pasando a denominarse ausencias atípicas.

- Ausencias complejas o elaboradas. A la suspensión de la conciencia se asocian otros fenómenos como pueden ser automatismos, un ligero componente clónico, síntomas vegetativos, etc. En ocasiones pueden confundirse con las epilepsias parciales complejas, habiéndose llegado a utilizar el término "pseudoausencias temporales" para una serie de crisis cuyas manifestaciones clínicas se encuentran entre los dos tipos descritos.

- E. Generalizada tónico-clónica. Se presentan crisis caracterizadas por pérdida brusca de conciencia, no precedida de pródromos, que se acompaña de una fase tónica breve seguida de una fase clónica cuya duración es de escasos minutos. Concomitantemente puede producirse sialorrea, mordedura de la lengua y/o relajación de esfínteres, finalizando la crisis con un período de somnolencia de duración muy variable. En ocasiones puede predominar el componente tónico o el clónico de la convulsión, en cuyo caso se habla de epilepsia generalizada tónica y de epilepsia generalizada clónica respectivamente.

- Mioclonias masivas. Se caracterizan por una sacudida brusca y rápida de la cabeza y de las cuatro extremidades (o únicamente de las extremidades superiores), debida a la contracción transitoria de los músculos afectados.

- Espasmos infantiles. Característicos del Síndrome de West, consisten en una contracción brusca, generalizada y relativamente lenta de los músculos de la cabeza y tronco hacia las piernas y que, habitualmente, se acompañan de encefalopatía con retraso psicomotor completo o casi completo y trazado electroencefalográfico interictal de hipsarritmia.

- Crisis atónicas. Cursan con pérdida brusca de conciencia e hipotonía muscular sin afectación motora. Se distinguen dos subtipos: las crisis atónicas de larga duración en las que la pérdida de conciencia es siempre superior a un minuto, de forma similar a lo que sucede en la epilepsia generalizada tónico-clónica, y las crisis atónicas de corta duración o "drop attacks" en las que la recuperación del enfermo es prácticamente inmediata, no llegando a caer al suelo o incorporándose apenas se ha producido la caida.

- Crisis akinéticas. Al igual que en [illegible]aso ante-

rior, el sujeto no presenta convulsiones, manteniéndose, sin embargo, el tono muscular o incrementándose de forma manifiesta dando lugar a una rigidez generalizada.

C) Epilepsias Hemigeneralizadas.
Similares a las epilepsias generalizadas, se caracterizan por quedar las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas relegadas o principalmente restringidas a un solo lado del cuerpo y al hemisferio contralateral.

D) Epilepsias inclasificables.
En este grupo se incluyen aquellas crisis que, por falta de datos, no pueden adscribirse a un determinado grupo y aquellas que, aun perfectamente delimitadas, no pueden llegar a clasificarse con precisión.

1.2.- TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

Aunque escasísimas epilepsias de etiología metabólica u orgánica tienen un tratamiento dirigido a suprimir la causa de la enfermedad, la gran mayoría de ellas sólo son tributarias de medidas destinadas a prevenir la aparición de nuevas crisis. Al establecer una pauta de tratamiento para el enfermo epiléptico se puede actuar a dos niveles:

A) Tratamiento anticonvulsivante: encaminado a yugular las crisis en el momento en que éstas se presentan. La gran mayoría de los ataques epilépticos tienden a recuperarse espontáneamente sin necesidad de administrar ningún medicamento ni realizar cualquier otra acción, pero en determinadas circunstancias -cuando se trata de crisis recurrentes, status epiléptico o crisis de larga duración- conviene no prolongar el período convulsivo por los efectos nocivos que puede conllevar. En estos casos se recurre a la administración parenteral de fármacos capaces de interrumpir rápidamente las convulsiones, como son el diazepam, el clonazepam, la fenitoína y el fenobarbital.

B) Tratamiento profiláctico: su función básica es

prevenir la aparición de las crisis, lo que persigue fundamentalmente el tratamiento antiepiléptico. Es una medicación que previene la sintomatología pero no corrige la alteración funcional causante de la epilepsia, si bien, tras administrarse durante un largo período de tiempo y obtener el control completo y duradero (variable según distintas pautas), puede suprimirse con un elevado índice de curaciones. Casi todos los medicamentos antiepilépticos poseen actividad anticonvulsivante, mientras que muchos fármacos anticonvulsivantes apenas poseen actividad antiepiléptica. Así ocurre con algunas benzodiazepinas como el diazepam, que utilizado durante una crisis convulsiva o un status epiléptico es muy eficaz, pero que al utilizarlo como tratamiento preventivo apenas posee actividad alguna.

1.2.1.- Aspectos históricos

Los primeros fármacos antiepilépticos fueron descubiertos gracias al desarrollo de la síntesis química, la neuropatología y la farmacología experimental. Así, en 1826, con el descubrimiento del bromo y la síntesis de sus sales derivadas, se comenzó el tratamiento farmacológico de la epilepsia basándose

en las propiedades sedantes de estos compuestos. Dos años más tarde se sintetizó la urea, y a principios del siglo XX, un derivado de la malonilurea o ácido barbitúrico -el fenobarbital-, se comenzó a emplear como antiepiléptico (Hauptmann, 1912).

El desarrollo de fármacos y métodos capaces de provocar convulsiones de modo experimental supuso un gran avance en el descubrimiento de nuevos fármacos antiepilépticos. El descubrimiento del pentilentetrazol, de la picrotoxina y de la capacidad de producir convulsiones con el electroshock, permitieron que se pudiera investigar de forma racional, sistemática y exhaustiva la actividad anticonvulsivante experimental de gran número de sustancias. Así, Merrit y Putnam en 1938 descubrieron la capacidad que poseía la difenilhidantoina para elevar el umbral de producción de convulsiones inducidas por estimulación eléctrica. Como consecuencia de estos descubrimientos, la industria farmacéutica comenzó un arduo trabajo destinado a descubrir métodos mejores y más precisos para valorar la actividad de los fármacos potencialmente anticonvulsivantes. Asimismo, en la instituciones académicas se profundizó en el estudio de la fisiología y la farmacología de las crisis experimentales, en tanto que los avances de la bioquímica permitieron realizar modi-

ficaciones estructurales en las moléculas ya conocidas, con la finalidad de llegar a obtener medicamentos más efectivos y menos tóxicos.

En 1944, Richards y Everett descubrieron que la trimetadiona, un potente analgésico, era capaz de prevenir las crisis provocadas por el pentilentetrazol en las ratas. Posteriormente, al comprobar estos mismos autores (Everett y Richards, 1944) que este tipo de crisis provocadas eran prevenidas por el fenobarbital pero no por la fenitoína, se comprobó por primera vez que distintos fármacos con capacidad antiepiléptica se comportaban de forma diferente frente a los distintos tipos de crisis inducidas experimentalmente, hallazgo que quedó ratificado al comprobar que el fenobarbital y la difenilhidantoina eran más efectivos que la trimetadiona frente a las convulsiones inducidas por shock eléctrico (Goodman y Manuel, 1945; Goodman et al., 1945). El paso más decisivo o confirmatorio a este respecto fue aportado por Lennox en 1945; este autor observó que la trimetadiona disminuía la frecuencia o controlaba las crisis del entonces llamado petit mal, mientras que no producía efecto alguno -o incluso exacerbaba- las crisis generalizadas convulsivas. Este fue un descubrimiento de capital importancia ya que confirmó clínicamente las observaciones anteriores: la

acción de los fármacos antiepilépticos podía ser selectiva sobre distintos tipos de crisis. Dada la relevancia clínica que aportaban las pruebas experimentales, Goodman y colaboradores (Goodman et al., 1946; Toman y Goodman, 1946) llevaron a cabo diversos estudios sobre este tipo de pruebas con el objetivo de delimitar los perfiles de actividad antiepiléptica tanto de los fármacos ya conocidos como de nuevos preparados, entonces en fase de valoración, definiendo además el test de crisis psicomotora y el test umbral por electroshock hiponatrémico.

El ímpetu provocado por el descubrimiento de la fenitoína y la trimetadiona y la capacidad para descubrir nuevos agentes antiepilépticos por medio de las pruebas experimentales, llevó a someter a cientos de moléculas a estos ensayos, lo que dió lugar a la introducción de trece nuevos fármacos, entre los que cabe destacar la mefenitoína (1947), la etotoína (1957), el mefobarbital (1952), la primidona (1954), la parametadiona (1949), la fensuximida (1953), la metsuximida (1957) y la etosuximida (1960).

A partir de 1960 se asiste a un declive en la caracterización de nuevos fármacos, de modo que desde entonces sólo se han introducido 4 nuevos compuestos en el arsenal terapéutico. El diazepam, utilizado

ya por sus propiedades ansiolíticas y sedantes, se introdujo como anticonvulsivante en EEUU en 1968 y su uso se ha limitado prácticamente al tratamiento del status epiléptico. Igualmente, en la década de los 60 se introdujeron 2 fármacos nuevos, si bien su uso no comenzó siendo como antiepiléptico; la carbamazepina se comenzó a usar en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo y fue aprobada por la FDA en el año 1974. El ácido valproico fue sintetizado en 1882 por Burton al estudiar los compuestos de descomposición y los propil derivados del etil acetoacetato, pero se descubrió su actividad antiepiléptica en 1963 (Meunier et al., 1963), siendo introducido tres años más tarde en el mercado francés y extendiéndose en los años sucesivos su utilización a otros paises europeos. El cuarto fármaco, el clonazepam, fue introducido en EEUU en el año 1975.

1.2.2.- Farmacos antiepilépticos

Fenobarbital

Perteneciente al grupo de los barbitúricos, es un fármaco de amplia utilización en el tratamiento de la epilepsia, ya que su actividad anticonvulsivante se consigue con dosis inferiores a las hipnóticas. Su espectro de actividad es amplio y poco selectivo, siendo su principal indicación la epilepsia generalizada y en menor grado la parcial elemental o compleja. No es efectivo en las ausencias típicas, en los espasmos infantiles ni en las mioclonias infantiles.

La absorción oral del fenobarbital es lenta pero completa. Se une a las proteinas aproximadamente un 50% y tiene una vida media de eliminación muy elevada (96 ± 12 hr según edades), por lo que se puede administrar en una dosis única diaria, lo que facilita la ingesta regular por parte del enfermo. Se elimina fundamentalmente por biotransformación a través de procesos de hidroxilación y de glucurono-conjugación sucesivos, excretándose por vía renal sin modificar únicamente un 25% de la dosis administrada. El fenobarbital es un potente inductor de las

enzimas microsomales hepáticas, pudiendo estimular el metabolismo de otros medicamentos además del suyo propio (Kutt et al., 1982).

Por tratarse de un fármaco depresor del SNC puede dar lugar a enlentecimiento de las funciones mentales, sedación, somnolencia e incluso coma en los casos de intoxicación manifiesta. A lo largo del tratamiento crónico, cuando la dosificación diaria prescrita es elevada, tiende a desarrollarse un notable grado de tolerancia ante estos efectos; no obstante en algunos individuos especialmente sensibles a esta acción del medicamento, persisten las mencionadas reacciones adversas. En los niños no son raras las reacciones paradójicas: excitabilidad, agresividad y hasta hiperkinesia manifiesta que pueden obligar a suspender el tratamiento.

Entre los efectos indeseables no relacionados con la dosis se encuentran la deficiencia de vitamina D, vitamina K y ácido fólico, si bien rara vez llegan a presentarse raquitismo, hemorragias o anemia megaloblástica clínicamente relevantes. También puede dar lugar a reacciones cutáneas de tipo escarlatiniforme, morbiliforme o dermatitis exfoliativa.

El fenobarbital atraviesa la barrera placentaria

exponiendo al embrión y al feto a sus efectos. De ahí que los recién nacidos de madres tratadas con fenobarbital puedan presentar hemorragias fácilmente antagonizadas mediante la administración de vitamina K. Más grave puede ser el peligro de presentación de malformaciones de carácter teratogénico. Se han descrito casos de paladar hendido, labio leporino, fístula traqueoesofágica, atresia ileal, lesiones cardíacas con microcefalia, etc. (Speidel y Meadow, 1972). A pesar de ello, algunos autores creen que el riesgo de producción de malformaciones congénitas es más bien de carácter genético que yatrogénico. Fedrick (1973) encontró que el 4.9% de recién nacidos de madres que tomaban fenobarbital durante el embarazo presentaron malformaciones, mientras que en un grupo control, la incidencia de presentación de malformaciones fue curiosamente mayor (10.5%). Por otro lado, debe mencionarse que no se ha detectado la presencia de malformaciones en los hijos de madres no epilépticas tratadas con fenobarbital durante el embarazo, en tanto que sí se ha comprobado la existencia de las mismas cuando se trataba de embarazadas epilépticas sometidas a tratamiento con este fármaco (Shapiro et al., 1976). En todo caso, se considera preferible someter al feto al riesgo de una posible alteración yatrogénica, generalmente leve, que a las consecuencias que puede originar la

anoxia subsecuente a la presentación de crisis convulsivas generalizadas debidas a una epilepsia no controlada.

Se han descrito interacciones clínicamente relevantes con diversos medicamentos, no hallándose totalmente dilucidado el mecanismo de acción en muchas de ellas. Entre los fármacos para los que se han referido interacciones con el fenobarbital se encuentran el ácido valproico, la difenilhidantoina, la carbamacepina, el dextropropoxifeno, los anticoagulantes orales, los antidepresivos tricíclicos y los anticonceptivos orales entre otros (Kutt et al., 1982).

La dosis diaria habitualmente recomendada es de 1.5-2.5 mg/kg/día para los adultos y de 3-5 mg/kg/día para los niños. No obstante, dado que la relación dosis/nivel no es linear, pueden producirse tanto casos de intoxicación como de insuficiente efecto terapéutico utilizando dichas dosis. Por ello y también por administrarse fundamentalmente como tratamiento preventivo, suele considerarse aconsejable medir los niveles plasmáticos del fármaco.

Mefobarbital

Esta sustancia difiere únicamente del fenobarbital por incorporar un grupo CH_3 en su estructura. Sus efectos farmacológicos, indicaciones terapéuticas, reacciones adversas e interacciones son prácticamente idénticas a las del fenobarbital, consistiendo su principal diferencia respecto a éste el que la relación dosis/nivel presenta una mayor linearidad. A nivel hepático es metabolizado a fenobarbital; algunos autores dudan que el mefobarbital posea una actividad antiepiléptica propia, siendo la tendencia actual a considerarlo como un profármaco. Dado que su absorción no es completa, las dosis diarias administradas han de ser superiores a las del fenobarbital, recomendándose una posología de 5 mg/kg/día para los adultos y de 7 mg/kg/día para los niños.

Primidona

Estructuralmente relacionada con los barbitúricos pertenece propiamente al grupo de los desoxibarbitúricos, difiriendo fundamentalmente de los primeros en su total ausencia de efecto hipnótico. Sus indicaciones en el tratamiento de la epilepsia son

similares a las del fenobarbital, si bien ha demostrado ser efectiva en pacientes que no habían respondido al tratamiento previo con dicho fármaco (Oxley et al., 1980).

A nivel hepático es transformada en fenobarbital y feniletilmalonamida (PEMA); este último metabolito también posee actividad anticonvulsivante aunque es sustancialmente menor que la de la propia primidona y el fenobarbital. Su vida media de eliminación es de 15 horas aproximadamente. En líneas generales la toxicidad de la primidona es superponible a la del fenobarbital. Se ha observado, sin embargo, que cuando se inicia el tratamiento con dosis superiores a 250 mg/día puede presentarse un cuadro caracterizado por vértigo, nauseas y vómitos, ataxia y letargia, problema que puede obviarse estableciendo la pauta posológica gradualmente (Gallaguer, 1980). Se recomiendan dosis diarias de 10 mg/kg/día cualquiera que sea la edad del individuo.

Difenilhidantoina

En orden de aparición es el segundo antiepiléptico introducido en la práctica clínica. Sus indicaciones son superponibles a las del fenobarbital y, al

igual que éste, no muestra ninguna actividad sobre las ausencias, espasmos infantiles y mioclonies infantiles.

Su absorción oral es buena, alcanzándose los niveles plasmáticos máximos entre 4 y 12 horas después de la ingesta. Se une extensivamente a las proteinas plasmáticas (90%) pudiendo dar lugar a interacciones por desplazamiento. Su vida media de eliminación depende de la dosis administrada, pudiendo variar desde 20 a 70 horas en individuos adultos. Es biotransformada mediante hidroxilación y glucuronoconjugación casi en su totalidad, apareciendo en la orina menos del 1% de sustancia pura; en las dosis habitualmente prescritas como anticomocial -también se utiliza como antiarrítmico y en algunas neuralgias del trigémino y glosofaríngeo- puede seguir una cinética de carácter no linear por saturación de las enzimas microsomales hepáticas; este factor, junto con la extremada variabilidad de la vida media, dificulta notablemente el ajuste de su posología. Como el fenobarbital, posee capacidad inductora enzimática, si bien muy inferior a la de este último.

Aunque surgió como producto de la investigación de un fármaco que no poseyera la acción depresora sobre

el SNC del fenobarbital, no carece totalmente de ella. Sus efectos adversos por sobredosificación son nistagmo, disartria y ataxia, requiriéndose dosis sumamente elevadas para llegar a producir un estado de coma. Su administración crónica afecta con frecuencia a la capacidad de concentración y a la habilidad psicomotora (Andrewes et al., 1984). Lo mismo que el fenobarbital puede dar lugar a una carencia relativa de vitaminas D, K y ácido fólico por lo general sin sintomatología clínica manifiesta. Una reacción característica de este producto es la hiperplasia gingival, debida en parte a su excreción en la saliva, pero dependiente también de la susceptibilidad individual. En adolescentes no es rara la aparición de hirsutismo, manifestación que, aunque no reviste gravedad, puede resultar especialmente molesta en pacientes del sexo femenino. Otros efectos indeseables poco frecuentes incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso diseminado y discrasias sanguíneas. También atraviesa la barrera placentaria siendo sus acciones a este respecto muy parecidas a las del fenobarbital, habiéndose detectado una incidencia superior en el índice de malformaciones congénitas cuando se administran simultáneamente ambos fármacos (Pedrick, 1973).

Se han descrito interacciones clínicamente relevantes con fármacos muy diversos, tanto anticonvulsivantes como pertenecientes a otros grupos farmacológicos (Kutt, 1982; Perucca y Richens, 1981); destacan entre los mismos el fenobarbital, el ácido valproico, la carbamazepina, las benzodiazepinas, el etanol, las fenotiacinas, los anticoagulantes orales, la tolbutamida, los salicilatos y los anticonceptivos orales.

La dosis media diaria calculada para los individuos adultos es de 5-6 mg/kg/día y de hasta 6-8 mg/kg/día para los niños. Se ha de hacer hincapié en que esta dosis es orientativa ya que, al no haber una buena relación dosis/nivel y presentar un perfil farmacocinético altamente variable entre individuos, se hace casi imprescindible el control de las concentraciones plasmáticas.

Mefenitoina

La mefenitoina se ha empleado durante más de 30 años para tratar varios tipos de crisis, siendo más efectiva en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias o secundarias. Uno de sus principales metabolitos, la 5-etil-5-fenilhidantoina utilizada en

los años 20 para el tratamiento de la corea en niños, ha sido implicada como responsable de la toxicidad, lo que ha obligado a abandonar su uso casi por completo. Produce una alta incidencia de urticaria y discrasias sanguíneas, siendo las más serias la pancitopenia y la anemia aplásica irreversible.

Etotoina

Fue introducida en 1957 llamando en principio la atención la pequeña incidencia de efectos adversos que presentaba en comparación a las otras hidantoinas. Desgraciadamente también es escasa su actividad terapéutica, por lo que su uso es muy poco frecuente y siempre en calidad de auxiliar de otros agentes antiepilépticos.

Carbamazepina

Empleada desde la década de los 60 en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, a partir de 1974 comenzó a usarse sistemáticamente en el tratamiento de la epilepsia. Químicamente está relacionada con los antidepresivos tricíclicos, siendo derivada del iminoestilbeno con un grupo carbamilo en posición 5,

al parecer responsable de su actividad antiepiléptica. Su espectro de acción es en principio idéntico al de la difenilhidantoina y el fenobarbital; no obstante, se le atribuye un cierto efecto psicotropo que contribuiría a mejorar las alteraciones del carácter que acompañan a algunos tipos de epilepsia; puesto que estas caracteropatías se presentan preferentemente en las epilepsias parciales, es en esta variedad clínica donde se utiliza con mayor frecuencia.

Administrada por vía oral, su absorción es lenta e incompleta pudiendo ser dependiente de la dosis (Morselli, 1975). Las concentraciones máximas se obtienen entre 4 y 8 horas después de la ingesta. Se une en un 80% a las proteinas plasmáticas y difunde fácilmente al SNC. Aunque en voluntarios sanos, tras una dosis única, se ha detectado una vida media de eliminación que varía entre 8 y 55 horas, cuando el tratamiento se administra de forma continuada, estos valores decrecen por un mecanismo de autoinducción enzimática llegando a ser del orden de 12 ± 4 horas; a esto se le ha denominado "cinética tiempo dependiente" ya que, al cronificarse el tratamiento, los valores del aclaramiento plasmático aumentan y se necesitan dosis más elevadas para obtener niveles plasmáticos similares (Morselli y Bossi, 1982).

La carbamazepina se biotransforma a nivel hepático en un 99% originándose un metabolito, carbamazepina 10,11 epóxido, con propiedades antiepilépticas reconocidas; menos del 1% se recupera en la orina en forma de compuesto original.

Su sobredosificación puede producir vértigo, inestabilidad, somnolencia y diplopia. También puede originar retención hídrica con hiponatremia y disminución de la osmolaridad, cuadro que se asemeja al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Otras reacciones adversas no relacionadas con la dosis son la irritación gástrica -que mejora tomando el fármaco después de las comidas-, el lupus eritematoso diseminado y las discrasias sanguíneas; dentro de estas últimas destacan la leucopenia y la anemia aplástica, siendo la primera de ellas fácilmente reversible y la segunda de tan escasa incidencia que apenas minimizan el valor terapéutico de este fármaco.

Como ya se ha indicado anteriormente, la carbamazepina estimula su propio metabolismo, originando tolerancia por autoinducción enzimática; dicho efecto inductor, aunque moderado, puede también afectar a otros medicamentos, habiéndose producido casos de gestación en mujeres que tomaban simultáneamente

carbamazepina y anticonceptivos orales de dosis baja.

La dosis media recomendada es de 10-20 mg/kg/día; sin embargo, al tratarse de un anticomicial de introducción relativamente reciente y poseer un metabolito activo, no se han precisado con exactitud pautas terapéuticas específicas relacionadas con la edad y/o con la administración simultánea de otros antiepilépticos.

Etosuximida

Químicamente pertenece al grupo de la succinimidas. Su única aplicación terapéutica son las ausencias típicas; el hecho de poseer un espectro de acción tan restringido, junto con su capacidad potencial de desencadenar crisis convulsivas generalizadas (lo que requiere que habitualmente se administre asociada a otro anticomicial), ha dado lugar a la tendencia progresiva de ser sustituida por el ácido valproico.

El grado de absorción por vía oral es variable. Su porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas es prácticamente nulo. Se elimina por biotransforma-

ción en un 30%, si bien el ritmo metabólico tiende a sufrir profundas variaciones según la edad del individuo; así, la vida media de este fármaco es de 30 ± 6 hras en los niños, mientras que se alarga hasta unas 60 horas en los adultos.

La mayoría de sus efectos secundarios son dosis dependientes, consistiendo en intolerancia gastrointestinal, cefaleas, hipo, vértigo y fatigabilidad; habitualmente son poco acentuados. Otras reacciones adversas de escasa frecuencia son manifestaciones alérgicas y discrasias sanguíneas.

Carece casi totalmente de capacidad de interacción con otros medicamentos. Unicamente se han descrito casos de incremento de su concentración plasmática en individuos que tomaban simultáneamente mefobarbital o ácido valproico (Stockley, 1981) y algunas referencias aisladas sobre intoxicaciones por difenilhidantoina al administrar etosuximida conjuntamente con ella (Dreifuss, 1982).

La dosis media recomendada oscila alrededor de los 30 mg/kg/día; aunque puede administrarse en una dosis única diaria, suele ser preferible fraccionarla en 2 ó 3 tomas para evitar la intolerancia gastrointestinal.

Fensuximida y Metsuximida

Ambos fármacos pertenecen también al grupo de las succinimidas, siendo su indicación casi exclusiva la prevención de las ausencias típicas. Su escasa eficacia terapéutica ha hecho que queden prácticamente abandonadas.

Acido valproico

Es el anticomicial más recientemente introducido en el mercado, siendo su descubrimiento como antiepiléptico un hecho fortuito, al usarlo como vehículo de otros compuestos que se estaban seleccionando como antiepilépticos potenciales. Estructuralmente es un ácido graso, lo que explica gran parte de sus propiedades. Aunque en la actualidad la denominación de ácido valproico es la más aceptada, también ha sido llamado ácido propilpentanoico y ácido dipropilacético. Posee una gran actividad sobre diversos tipos de epilepsia, siendo particularmente efectivo en las crisis de ausencia tanto típicas como atípicas y en las crisis convulsivas generalizadas. En el tratamiento del síndrome de West reviste utilidad en cuanto al control de las convulsiones se refiere, si bien no afecta al curso de la encefalopatía. Dado que

inicialmente comenzó utilizándose asociado a otro fármaco, únicamente a lo largo de los 4 ó 5 últimos años se ha podido observar que posee también actividad sobre las crisis parciales y generalizadas secundarias, aunque todavía debe estudiarse con mayor profundidad su capacidad a este respecto.

Su absorción se considera rápida y completa; los primeros preparados galénicos utilizados fueron los comprimidos simples y el jarabe, que originaban una incidencia relativamente elevada de intolerancia gastrointestinal (alrededor del 20%); posteriormente, ha pasado a utilizarse en grageas con recubrimiento entérico, cuya tolerancia es significativamente superior pero da lugar a notables fluctuaciones interindividuales en la velocidad de absorción. Al igual que otros ácidos grasos, se une extensamente a las proteinas plasmáticas (90%), presentando la particularidad de ser este porcentaje de unión concentración dependiente, lo que dificulta sustancialmente la caracterización de la relación existente entre la dosis administrada, el nivel plasmático total alcanzado y el grado de efectividad terapéutica obtenido (Gugler y Unruh, 1980). Se metaboliza extensivamente a nivel hepático; la mayoría de sus metabolitos son conocidos pero, por tener en común algunas rutas metabólicas con los ácidos grasos, es

difícil llegar a desentrañar con exactitud su degradación metabólica (Schobben y van der Kleijn, 1982). Su vida media de eliminación varía según se adecue la cinética del medicamento a modelos de 1 ó 2 compartimentos, oscilando entre las 8 y 15 horas (Gugler y Unruh, 1980). Es uno de los pocos anticomiciales que carece de actividad inductora enzimática; por el contrario, se le atribuye un efecto inhibidor enzimático sobre el metabolismo del fenobarbital.

Aunque todavía no ha sido investigada suficientemente, la incidencia de presentación de reacciones adversas parece ser significativamente inferior a la de otros medicamentos antiepilépticos. El problema más común, ya comentado anteriormente, era la intolerancia gastrointestinal (pirosis, nauseas, vómitos y epigastralgias) habiendo desaparecido actualmente casi por completo a partir de la introducción de las grageas con recubrimiento entérico. Síntomas probablemente relacionados con la dosis son los trastornos del apetito (tanto su aumento como su disminución) y los cambios en la textura del cabello, que pueden ir o no precedidos por la caida transitoria del mismo. En varios casos se han detectado sedación, somnolencia y/o temblor como únicas manifestaciones tóxicas sobre el SNC. Su toxicidad más gra-

ve la constituye la aparición brusca de hepatitis y pancreatitis de evolución casi siempre fatal (Jeavons, 1982; Covanis et al., 1982); se trata, sin embargo, de una semiología poco frecuente y relacionada, casi sin excepción, con la existencia de alteraciones neurológicas asociadas e ingesta concomitante de otros anticomiciales, que se presenta con especial frecuencia en los niños.

Hasta el momento actual la mayoría de las interacciones medicamentosas detectadas han sido en relación con otros antiepilépticos: fenobarbital, difenilhidantoina, carbamazepina, etosuximida y clonazepam (Mattson, 1982). Probablemente ello es debido a que todavía no existe una casuística suficiente que permita establecer su capacidad de interacción con sustancias pertenecientes a otros grupos farmacológicos.

Las dosis diarias recomendadas oscilan entre 20 y 30 mg/kg/día para los adultos y 30-40 mg/kg/día para los niños. Es este otro factor que también se encuentra en discusión ya que, administrado en monoterapia, parecen necesitarse dosis menores a las indicadas para obtener un adecuado efecto terapéutico.

Clonazepam

Perteneciente al grupo de las benzodiazepinas, pero con escasa actividad sedante y ansiolítica, se utiliza primordialmente en el tratamiento de las mioclonias de la infancia y de la adolescencia y de los espasmos infantiles, pudiendo ocasionalmente ser eficaz sobre las ausencias típicas; como sucedía con el ácido valproico, en el espasmo infantil masivo ayuda a controlar las crisis sin afectar al desarrollo de la encefalopatía. En otros tipos de epilepsia su efectividad es mínima, utilizándose unicamente como medicación coadyuvante. En calidad de anticonvulsivante es uno de los fármacos de primera elección en el tratamiento del status epiléptico.

Administrado por vía oral se absorbe bien; su absorción por vía intramuscular no ha sido bien estudiada todavía. Los datos referentes a su grado de unión a las proteinas plasmáticas son conflictivos ya que existen profundas discrepancias entre los distintos autores; así, se encuentran valores de 47% (Müller y Wollert, 1973), 86% (Pacifici et al., 1984), 87% (Koo et al., 1973) y 98% (Calvo et al., 1982); lo más probable es que su porcentaje de unión sea alto ya que es un rasgo común a las otras benzodiazepinas. Se elimina por biotransformación hepática en

un 99%, oscilando su vida media entre 20 y 40 horas.

Las reacciones adversas producidas por el clonazepam presentan un alto margen de variabilidad individual y no parecen guardar relación con la dosis administrada ni con los niveles plasmáticos alcanzados. La más frecuente de ellas y la que en mayor número de casos dificulta o impide la continuación de la terapia es la sedación ante la que no siempre se desarrolla tolerancia. Se presentan también muy a menudo somnolencia, obnubilación, hipotonía y debilidad muscular, fatigabilidad y otras reacciones características de los depresores del SNC; las reacciones paradójicas de los niños son bastante frecuentes (20%) y de características superponibles a las producidas por los barbitúricos.

No se han descrito apenas interacciones clínicamente significativas, tanto en lo referente a otros antiepilépticos como a otros tipos de fármacos (Dreifuss y Sato, 1982).

Aunque habitualmente se recomiendan dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg/día, muchos enfermos alcanzan un buen control de las crisis con dosis diarias inferiores a las referidas.

Clobazam

Pertenece al grupo químico de las 1,5 benzodiazepinas; comenzó a emplearse exclusivamente como agente ansiolítico (Barzaghi et al., 1973; Fielding y Hoffman, 1979), descubriéndose su actividad antiepiléptica en el hombre hace muy pocos años (Chapman et al., 1978; Gastaut y Low, 1979; Meldrum et al., 1979). De acuerdo con los estudios realizados hasta la actualidad, cuando se asocia a otros anticomiciales, mejoran apreciablemente las epilepsias refractarias a tratamiento; su principal inconveniente es la aparición de taquifilaxia, lo que reduce notablemente su utilidad clínica.

Nitrazepam

A este fármaco se le ha atribuido una notable eficacia en el tratamiento de las mioclonias y los espasmos infantiles; no obstante, probablemente por la elevada incidencia con que se produce tolerancia a sus efectos, su utilización es muy restringida.

Otros fármacos antiepilépticos

La trimetadiona y la parametadiona, pertenecientes al grupo de las oxazolidindionas, se utilizaron en el tratamiento de las ausencias típicas; hoy se encuentran prácticamente abandonadas al disponerse de medicamentos más efectivos y menos tóxicos para la prevención de este tipo de crisis.

A la fenacemida (fenilacetilurea) se le atribuyó un valor indiscutible en el tratamiento de algunas epilepsias temporales refractarias a otros fármacos, pero su utilización clínica es muy limitada debido a su toxicidad potencial a nivel hepático, renal y de la medula ósea.

Otro anticomicial cuya utilización ha quedado también prácticamente arrinconada es el sultiamo; aunque inicialmente se pensó que poseía una actividad antiepiléptica propia, parece que su único mecanismo de acción consiste en elevar el nivel plasmático de otros fármacos antiepilépticos.

La acetazolamida, inhibidor de la anhidrasa carbónica, se utiliza asociada a otros antiepilépticos en el tratamiento de crisis que presentan asociación catamenial, si bien no parece ser excesivamen-

te efectiva a este respecto.

La indicación específica de la ACTH es el tratamiento del espasmo infantil masivo y, por extensión, de otras crisis epilépticas asociadas a encefalopatías connatales. Su administración, además de contribuir al control de las crisis, enlentece el desarrollo de la encefalopatía acompañante en un 50% de los enfermos (Eadie, 1979).

Todavía en fase de estudio clínico, se encuentran los fármacos agonistas de los receptores del GABA (ácido gamma-aminobutírico) entre los que destacan el muscimol y el progabide. La efectividad clínica de este último parece ser muy favorable, siendo por lo general bien tolerado. A pesar de los resultados prometedores obtenidos hasta el momento actual, se requieren todavía numerosos estudios clínicos para llegar a establecer conclusiones definitivas sobre su perfil terapéutico.

1.3.- MONITORIZACION PLASMATICA DE LOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

La monitorización de la concentración plasmática de fármacos antiepilépticos, al igual que la de otros fármacos, comenzó su desarrollo a principio de la década de los setenta. En estos años se localizan los primeros intentos de promoción de esta técnica por parte de las organizaciones dedicadas al estudio de la epilepsia, con el fin de individualizar el régimen de dosificación en cada enfermo. Dos fármacos conocidos hacía tiempo -el fenobarbital y la difenilhidantoina- fueron los primeros en monitorizarse en la práctica clínica; posteriormente, tras amplios períodos de monitorización que permitieron evaluar la utilidad del procedimiento, fueron introduciéndose paulatinamente el resto de los fármacos antiepilépticos, pudiéndose realizar hoy en día la cuantificación de la mayoría de ellos de forma rutinaria.

Actualmente existe un acuerdo general acerca de la gran utilidad que reviste la monitorización plasmática de fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades, ya que mejora notablemente la relación beneficio/riesgo de la terapia; ahora bien, en lo

que no existe acuerdo unánime, es en qué situaciones y con qué frecuencia deben realizarse las determinaciones, ni el valor que posee con respecto a algunos fármacos cuyo rango terapéutico no se encuentra todavía bien definido. Todo lo anteriormente dicho se refiere exclusivamente al interés de la medición de los niveles plasmáticos dentro de la práctica clínica diaria, ya que no cabe duda que la cuantificación de las concentraciones de los fármacos en diversos líquidos biológicos resulta siempre importante para conocer mejor las características farmacológicas de los mismos.

En el libro "Controversies in therapeutics", editado por Lasagna, se dedican tres artículos a la relevancia clínica de la monitorización plasmática de los medicamentos; en uno de ellos, Sheiner (1980) concluye que dicha monitorización puede contribuir a una utilización más efectiva y racional de gran número de fármacos. Livingston y Pruce (1980), centrándose específicamente en la terapia antiepiléptica, afirman que su utilidad es indudable siempre que se lleve a cabo en determinadas situaciones como las que a continuación se enumeran:

- comprobar si el paciente toma la medicación.
- regular la terapia en pacientes que se autoprescriben.

- descubrir el fármaco responsable de toxicidad o fracaso terapéutico cuando se administra una politerapia.
- comprobar si un efecto indeseable determinado es debido a una sobredosificación relativa o se trata de un fenómeno de hipersensibilidad, y
- delimitar si un grado defectuoso de aprendizaje en los niños es debido a intoxicación medicamentosa o a la existencia concomitante de un retraso mental.

Igualmente, Sjöqvist (1984) resalta la importancia de la monitorización siempre que ésta se realice teniendo en cuenta el contexto clínico del enfermo, debiendo establecerse, cuando sea necesario, un diálogo entre el especialista y el farmacólogo clínico para conseguir una mejora en la calidad de la terapia.

De todo ello se infiere que la tendencia actual, en cuanto a la monitorización plasmática de medicamentos, es que debe llevarse a cabo considerando tanto las características clínicas como el efecto terapéutico conseguido, la presentación de reacciones adversas, la coexistencia de otras enfermedades, el conocimiento de todos los medicamentos que ingiere el paciente, la determinación del cumplimiento del régimen terapéutico, etc.

1.3.1.- Conceptos generales sobre la determinación plasmática de los medicamentos

Gracias al desarrollo de las técnicas de cuantificación de fármacos en líquidos orgánicos, hoy día pueden determinarse fácilmente numerosos medicamentos. Las premisas principales que un fármaco debe cumplir para considerar en principio útil su determinación en la práctica clínica son tres:

A) Existencia de una relación definida entre el nivel plasmático y el efecto terapéutico.
Por lo general, el efecto del fármaco guarda una relación directa con la concentración del mismo a nivel de receptores o a nivel hístico pero, evidentemente, la determinación de dicha concentración sólo puede llevarse a cabo en la experimentación animal. Dado que la sangre es la encargada de distribuir el fármaco en el organismo y que su concentración en ésta guarda un equilibrio con la concentración en los receptores, la medición del fármaco en dicho fluido ofrece una guía eficaz para relacionar la concentración con el efecto farmacológico. A pesar de esto, existen fármacos que no mantienen esta relación cuya monitorización no se halla indicada.
La razón de ello suele bacarse en diversas peculiaridades referentes al mecanismo de acción, como son

las que a continuación se detallan:

- Fármacos que actúan simultáneamente a distintos niveles, de forma que su efecto terapéutico constituye la suma de más de un mecanismo de acción, por lo que no puede relacionarse la concentración plasmática obtenida con la existente a nivel de cada uno de los lugares en que actúan.
- Fármacos cuyo efecto terapéutico es resultado indirecto de su efecto farmacológico; así, por ejemplo, en el caso de los anticoagulantes orales existe una relación directa entre el nivel plasmático de los mismos y su grado de antagonismo sobre la vitamina K, pero no con el grado de hipocoagulabilidad obtenido.
- Fármacos cuyos productos de degradación metabólica son también farmacológicamente activos; así, por ejemplo, una de las dificultades para catalogar el rango terapéutico de la carbamazepina se debe precisamente a la actividad que posee su metabolito, la carbamazepina 10,11 epóxido.
- Fármacos que continúan ejerciendo su acción una vez que han desaparecido del plasma (hit and run); ejemplos típicos de esta situación lo constituyen diversos agentes antineoplásicos, así como la reserpina.

B) Dificultad para valorar el efecto terapéutico

del medicamento.

Hay fármacos cuyo efecto deseado puede objetivarse fácilmente; éste es el caso de los antihipertensivos, los anticoagulantes, los antidiabéticos, etc., cuya eficacia puede valorarse simplemente mediante la medición de la presión arterial, tiempo de protrombina y glucemia basal respectivamente. Cuando, por las características de la enfermedad tratada, no se puede evaluar el efecto terapéutico con precisión, hay que utilizar vías alternativas que permitan llevar a cabo la terapia de forma racional y consciente. Tal es el caso de los fármacos administrados de forma profiláctica (antiepilépticos, teofilina), de aquellos utilizados en enfermedades de presentación clínica cíclica (psicosis maníaco-depresiva, asma bronquial) y de las enfermedades cuya sintomatología predominante reviste un carácter marcadamente subjetivo.

C) Administración crónica.

Para considerar de utilidad la monitorización de la concentración de un determinado fármaco es necesario que éste se administre de forma crónica; lógicamente, cuando se prescribe un fármaco esporádicamente en dosis única, como sucede con los analgésicos, no es necesario monitorizar su concentración y ésta sólo será útil en estudios de investigación,

con el objetivo de evaluar datos farmacocinéticos y farmacodinámicos que permitan una correcta aplicación del medicamento.

Una vez que una determinada terapia cumple estos tres requisitos básicos, puede decirse que, en principio, la monitorización de los niveles plasmáticos está justificada. No obstante, además de estos requisitos, hay una serie de indicaciones específicas que perfilan de forma más precisa el interés de la monitorización plasmática:

1) Utilización del fármaco como profiláctico. Este es el caso de enfermedades en las que el efecto terapéutico puede llegar a ser imposible de diferenciar de la evolución natural del proceso. En un momento dado en que el enfermo no presente síntomas, a menudo resulta difícil valorar si ello es debido al efecto del tratamiento prescrito o a la fase evolutiva de la enfermedad.

2) Fármacos con estrecho rango terapéutico. En este caso, pequeñas variaciones en la dosis diaria prescrita pueden originar tanto una insuficiencia en el efecto terapéutico como síntomas de intoxicación, debido a la proximidad entre los límites inferior y superior del rango terapéutico; así ocurre con el

carbonato de litio, los antibióticos aminoglucósidos y la digoxina, entre otros.

3) Fármacos cuyos efectos tóxicos son fácilmente superponibles a los síntomas de la enfermedad. En determinadas terapias los fenómenos tóxicos se presentan con una sintomatología clínica muy parecida a los síntomas de la enfermedad que se está tratando; por ejemplo, los fármacos antiarrítmicos pueden producir arritmias cardíacas cuando se alcanzan niveles elevados de éstos, siendo casi imposible discernir si se trata de arritmias producidas como fenómeno tóxico o debidas a una escasa acción terapéutica.

4) Fármacos que no poseen buena relación entre la dosis administrada y el nivel plasmático obtenido. Para muchos fármacos se ha definido una relación lineal aceptable entre la dosis administrada y el nivel alcanzado en sangre; otros, en cambio, no guardan dicha relación o ésta no se encuentra lo suficientemente definida como para que pueda utilizarse con vistas a realizar reajustes terapéuticos. Principalmente esto se da en fármacos que se metabolizan extensivamente a nivel hepático, ya que las características metabólicas están determinadas genéticamente por una herencia de carácter multifactorial o poli-

génica; a este respecto constituyen un límite los medicamentos que, en dosis habituales terapéuticas, pueden seguir una cinética de carácter no lineal.

5) Sospecha de mal cumplimiento del régimen terapéutico. Siempre es difícil valorar correctamente el grado de cumplimiento de la posología por parte del enfermo; aunque hay otras técnicas capaces de estimarlo, la más precisa es la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco, ya que proporciona una medida directa de la cantidad de éste que está presente en el organismo. A pesar de ello, puede haber casos en que, por un metabolismo muy acelerado o por déficit en la absorción, puede encontrarse una concentración del fármaco muy baja que haga sospechar un mal cumplimiento siendo éste correcto.

6) Sospecha de tolerancia a la medicación. En ocasiones hay enfermos en los que, tras una correcta dosificación e incluso posteriores incrementos de la misma, no se observa mejoría clínica; para distinguir una tolerancia al efecto o la existencia de una posible infradosificación relativa, se hace necesaria la cuantificación del fármaco en plasma, siendo su resultado imprescindible para adoptar

una medida terapéutica correcta.

7) Sospecha de interacción al administrar varios fármacos conjuntamente. En diversas terapias la asociación de dos o más fármacos es un hecho muy común y, debido a las interacciones que se producen, pueden darse situaciones extremas -desde un fracaso terapéutico hasta una intoxicación severa- que es preciso clarificar mediante la monitorización plasmática para, posteriormente, efectuar un reajuste terapéutico de forma más racional.

8) Cuando se quiere delimitar el carácter tóxico de una reacción adversa. Las reacciones adversas pueden ser o no dependientes del nivel plasmático. Las primeras, denominadas dosis-dependientes, pueden presentarse por sobredosificación absoluta o relativa e, incluso en algunas ocasiones, pueden hacerlo con concentraciones plasmáticas tan bajas que hagan suponer que se trata de un efecto placebo-negativo o un fenómeno de hipersensibilidad. Aunque la reacción adversa siempre es molesta para el enfermo, conviene en ocasiones delimitar sus características y su gravedad para continuar con la terapia si se cree necesario o para efectuar los cambios pertinentes.

Aún asumiendo que para la mayor parte de fármacos

se da una relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos terapéuticos y tóxicos, debe tenerse en cuenta que los datos obtenidos provienen de amplias muestras de población y, por tanto, constituyen un parámetro de carácter eminentemente estadístico. El concepto de rango terapéutico se entiende como aquella gama de concentraciones dentro de las cuales la mayoría de los enfermos responden satisfactoriamente, presentando un mínimo de reacciones adversas. Lógicamente, la delimitación de los rangos se establece en base a estudios realizados en distintas poblaciones y, por tanto, supone un dato de carácter genérico que debe utilizarse siempre dentro de un contexto clínico, cuando se ha de aplicar a un paciente determinado; así, puede ocurrir que, en enfermos con cifras terapéuticas de un fármaco, no se obtenga una respuesta clínica aceptable o que enfermos que presentan signos tóxicos, tengan cifras más bajas de lo esperado y viceversa.

Por otra parte, es necesario mencionar que para poder obtener un nivel plasmático fiable, deben tenerse en cuenta los factores cinéticos que pueden modificarlo. Por ello, las muestras de sangre deben extraerse bajo las siguientes condiciones:

- Debe haber acabado la fase de distribución del me-

dicamento. Esto es importante en aquellos fármacos que poseen una fase de distribución larga como el carbonato de litio y la digoxina; determinaciones plasmáticas realizadas antes de que finalice dicha fase pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas que no indican realmente la existencia de toxicidad. (Curry, 1980; Aronson, 1983)

- Debe haberse conseguido el estado de equilibrio del fármaco (steady-state), lo que se produce pasadas 5-6 vidas medias de eliminación tras la administración de la dosis inicial; cualquier información previa al steady-state posee escasa relevancia clínica, ya que no refleja la situación en que el paciente se encontrará durante la administración crónica del medicamento.

- Si el fármaco tiene una vida media muy corta deben realizarse al menos dos extracciones: una previa a la ingesta del medicamento (basal) y otra en el momento en que la absorción ha alcanzado su punto máximo (pico máximo). Por el contrario, si el fármaco es de vida media larga, el momento en el que se lleve a cabo la extracción suele ser menos crítico y normalmente tiene poco interés.

1.3.2.- Interés clínico de la medición de las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos

La terapia antiepiléptica fue una de las primeras en las que se comenzó a emplear la determinación de niveles plasmáticos dentro de un contexto clínico. Son varias las razones que lo justifican, ya que cumple todos los requisitos básicos enumerados en el apartado anterior, así como las indicaciones particulares referidas. Ante todo, la terapia antiepiléptica es crónica y preventiva; el temprano comienzo de las crisis condiciona que muchas personas tengan que estar sometidas durante largo tiempo al tratamiento, el cual tiene un marcado carácter profiláctico ya que su objetivo es prevenir la aparición de las crisis. Por otra parte, el efecto es difícil de valorar, pues la epilepsia no sigue un patrón concreto en el desarrollo de la sintomatología; en ocasiones las crisis se presentan de forma irregular o con largos intervalos de tiempo entre ellas, lo que conlleva que sea difícil distinguir si un período asintomático se debe a un control terapéutico de la enfermedad o a una fase evolutiva de ésta. La relación existente entre el nivel plasmático y el grado de control obtenido, es un hecho aceptado para la mayoría de los fármacos anticomiciales, lo que

permite que la determinación de los niveles plasmáticos pueda ser una guía orientativa para el manejo del enfermo epiléptico.

Además de estos requisitos, los distintos fármacos anticomiciales cumplen en mayor o menor grado las indicaciones específicas que a continuación se detallan:

1) Carácter profiláctico. Como ya se refirió en el párrafo anterior, la terapia anticomicial tiene por objetivo prevenir la aparición de las crisis; de ahí que con frecuencia, la determinación de los niveles plasmáticos de los fármacos prescritos sea la única forma de confirmar si el enfermo se encuentra controlado debido a la medicación.

2) El rango terapéutico de algunos fármacos antiepilépticos es muy estrecho; así ocurre, por ejemplo, con la carbamazepina y la difenilhidantoina y, en menor grado, con el fenobarbital.

3) Aunque la sintomatología tóxica predominante de estos fármacos es la depresión del SNC, en algunos casos, principalmente con fenobarbital y difenilhidantoina, puede producirse una reactivación de las crisis cuando la concentración plasmática sobrepasa

el nivel superior del rango terapéutico. Clínicamente, esta presentación o recrudecimiento de la sintomatología es totalmente indiferenciable de la enfermedad y podría llevar al médico a elevar aún más la dosis prescrita, lo que probablemente empeorara aún más la situación. Si en estos casos se dispone de la información que aportan los niveles plasmáticos, la situación puede corregirse fácilmente disminuyendo la dosis.

4) Aunque en líneas generales existe una relación entre la dosis administrada y el nivel alcanzado (lógicamente dosis mayores producen mayores niveles), ésta no guarda un patrón linear y es extremadamente variable entre los distintos individuos. Como ya se indicó anteriormente, ello ocurre principalmente en sustancias que se biotransforman a nivel hepático (tal es el caso de los fármacos anticomiciales), alcanzando su punto máximo con la difenilhidantoina, la cual puede seguir una cinética no linear administrada a dosis habituales.

5) Debido a la larga duración de la terapia no es raro que algunos enfermos tiendan a abandonar parcial o totalmente la medicación. Peterson y colaboradores (1982) analizaron los factores que influyen en el correcto seguimiento de la pauta prescrita,

concluyendo que los pacientes que tomaban el tratamiento con regularidad eran aquellos que tenían una frecuencia de crisis elevada, habían sufrido recientemente una crisis y padecían crisis generalizadas convulsivas.

6) Dado que la enfermedad epiléptica es una entidad clínica muy polimorfa y que no todos los fármacos actúan con la misma eficacia sobre cualquier tipo de epilepsia, puede darse el hecho de que un medicamento se administre en dosis correctas sin que ejerza el efecto terapéutico deseado; incluso puede ocurrir que, transcurrido cierto tiempo de la administración de un fármaco, éste deje de hacer efecto por un mecanismo de tolerancia. En estos casos es conveniente aclarar si el medicamento no ejerce su efecto por tolerancia o resistencia, o porque no alcanza una concentración suficiente en el SNC. Conociendo la concentración plasmática del fármaco la actitud terapéutica posterior será fácil de tomar ya que, dependiendo de lo que se trate, habrá que cambiar de fármaco o aumentar la dosificación del medicamento prescrito.

7) Debido a que gran parte de los pacientes epilépticos están sometidos a una politerapia, la presentación de interacciones farmacológicas es muy corrien-

te. El resultado, en unas ocasiones, es la disminución del nivel sérico, con el consiguiente peligro de una exacerbación de la enfermedad mientras que, en otros casos, el nivel puede elevarse y desencadenar signos y síntomas de toxicidad. El hecho de que sean tan frecuentes las interacciones entre fármacos antiepilépticos se debe a varias razones: la mayoría de ellos se biotransforman en el hígado y poseen vías metabólicas comunes por las que pueden competir (principalmente oxidación y glucuronoconjugación); varios de ellos son inductores de las enzimas microsomales hepáticas, otros se unen en gran proporción a las proteinas plasmáticas y, como ya se ha dicho anteriormente, casi todos ellos poseen un margen terapéutico estrecho capaz de hacer patente clínicamente cualquier interacción de carácter moderado. Por otra parte, la variabilidad interindividual y en ocasiones intraindividual, hacen que una interacción se presente cuantitativa, cualitativa y temporalmente de forma muy distinta. A este respecto, la monitorización de los niveles plasmáticos constituye una ayuda sumamente efectiva en la detección de gran número de estas interacciones.

8) En muchas ocasiones, los enfermos tratados con fármacos antiepilépticos refieren reacciones adver-

sas relacionadas con la depresión del SNC. Estas se presentan casi siempre con niveles plasmáticos elevados pero, como el efecto de los fármacos psicotropos posee una gran variabilidad interindividual, en ocasiones pueden deberse a hipersensibilidad, a toxicidad crónica o a un efecto placebo negativo, situaciones que deben deslindarse por el distinto pronóstico que poseen.

1.3.3.- Rangos terapéuticos de los distintos fármacos antiepilépticos

Basándose en estudios retrospectivos y prospectivos de monitorización plasmática en pacientes epilépticos, se han propuesto los denominados rangos terapéuticos u óptimos para los fármacos antiepilépticos más usados. Diversos trabajos han puesto en evidencia el valor de dichos rangos en el tratamiento crónico ya que, ajustando los niveles dentro del rango terapéutico, el número de crisis disminuye notablemente (Dawson, 1971; Sherwin, 1973; Lund, 1974). Este último autor determinó los niveles plasmáticos de difenilhidantoina en 32 pacientes ambulatorios durante 3 años; la media de los niveles plasmáticos aumentó de 6.1 ug/ml en el primer año a 11.7 ug/ml

en el segundo y 15.0 ug/ml en el tercero, a la vez que el número de crisis anuales disminuyó de 5.8 a 4.1 y a 1.6 respectivamente. También han resultado ser útiles para prevenir o eliminar los síntomas tóxicos; a este respecto, se ha descrito el caso de varios niños epilépticos considerados retrasados mentales, a los que se determinaron los niveles plasmáticos de fenobarbital, encontrando valores tóxicos que rondaban entre 60 y 80 ug/ml; tras una disminución de la dosis, se mantuvo el mismo grado de control y el "retraso psíquico" revirtió, pudiendo ser ingresados en escuelas normales (Lasagna, 1980).

A pesar de esto, el concepto de rango terapéutico sólo debe considerarse con carácter orientativo, ya que la efectividad de un fármaco es variable dependiendo del tipo de epilepsia, severidad, presencia de "handicaps", etc. Son ya muchos los autores que indican que debe tenerse en cuenta únicamente como información adicional, siempre contrastada con la información del estado clínico del paciente (Koch-Weser, 1972; Kutt y Penry, 1974; Livingston et al., 1975). En 1980, Shorvon y colaboradores hicieron un ensayo clínico en el que trataron con monoterapia (difenilhidantoina o carbamazepina) a sus pacientes; un 35% de los que fueron tratados con difenilhidantoina y un 23% de los tratados con carbamaze-

pina llegaron a controlar las crisis a pesar de mantener niveles subterapéuticos, mientras que un 15% y un 14% respectivamente, presentaron niveles dentro del rango óptimo sin llegar a alcanzar un buen grado de control. Strandjord y Johannessen (1980), sometieron a 62 pacientes a monoterapia con carbamazepina, ajustando las dosis según el efecto terapéutico obtenido; las concentraciones séricas necesarias para controlar las crisis fueron muy variadas -desde 3 a 12 ug/ml- y muy distintas a las recomendadas o halladas por otros autores. Las concentraciones plasmáticas de los pacientes cuya frecuencia de crisis no se alteró fueron similares a las detectadas en pacientes con respuesta positiva; la mayoría de estos pacientes resistentes padecían epilepsia parcial compleja y anteriormente se mostraron refractarios a otras terapias utilizadas; ello indica que hay pacientes difíciles de controlar por el carácter de su enfermedad. Hallazgos similares a éste han sido descritos para la difenilhidantoina (Feldman y Pippenger, 1976).

A continuación se exponen algunas consideraciones sobre el rango terapéutico de cada fármaco en particular:

Fenobarbital

Diversos autores han establecido el rango terapéutico de este fármaco en cifras que oscilan de 10 a 15 ug/ml para el límite inferior y de 30 a 40 para el superior (Reynolds, 1978; Saunders y Penry, 1981; Dreiffuss, 1979; Eadie, 1979). Algunos enfermos pueden controlar con niveles inferiores, mientras que otros necesitan concentraciones de hasta 40 ug/ml, pero, por regla general, por encima de 30 ug/ml las reacciones adversas son muy frecuentes, debiendo sobrepasarse estas cifras sólo cuando el enfermo las tolera bien y contribuyen significativamente a un mejor control de las crisis.

Mefobarbital

Dado que se transforma en fenobarbital, son las concentraciones plasmáticas de este último las que se utilizan como guía terapéutica.

Primidona

Su rango terapéutico se ha fijado en 5-12 ug/ml (Saunders y Penry, 1981) aunque hay autores que lo amplían a 6-15 ug/ml (Pincham y Schottelius, 1982); también es frecuente medirla como fenobarbital, producto de su degradación metabólica.

Difenilhidantoina

En este fármaco el acuerdo es unánime, estableciendose el rango terapéutico entre 10 y 20 ug/ml. Incluso algunos autores han establecido una correlación entre los efectos adversos y la concentración plasmática; así, concentraciones superiores a 20 ug/ml cursan con nistagmo, superiores a 30 ug/ml con ataxia y por encima de 40 ug/ml con letargia (Rall y Schleifer, 1980).

Carbamazepina

Dado que su introducción como agente antiepiléptico es relativamente reciente y que posee un metabolito activo, aún no hay acuerdo en los límites de su rango terapéutico. Entre otros, Simonsen y colaboradores (1976) dan un rango de 6-10 ug/ml, Troupin y colaboradores (1977) de 3-11 ug/ml, Reynolds (1978) de 4-10 ug/ml y Eadie (1984) lo cifra en 6-12 ug/ml. No obstante, hay acuerdo general en que las concentraciones comprendidas entre 6 y 10 ug/ml son efectivas y que no deben sobrepasarse los 12 ug/ml.

Acido valproico

El rango terapéutico actualmente aceptado es de 50-100 ug/ml aunque todavía se encuentra en estudio por varias razones; por un lado, parece que el ácido valproico nunca produce un efecto inmediato y que

al retirarlo mantiene su acción terapéutica durante varios días, hecho que no puede explicarse únicamente en base a la farmacocinética (Henriksen y Johannessen, 1980). Por otra parte, los niveles plasmáticos fluctúan notablemente a lo largo del día, oscilación que viene condicionada por varias causas: se trata de un fármaco de vida media corta, su farmacocinética presenta variaciones circadianas y su ritmo de absorción es errático (a este respecto parece que influyen tanto factores alimentarios como la preparación galénica en forma de comprimidos con recubrimiento entérico)(Levy et al., 1980; Pisani et al.,1981a; Patel et al., 1982; Riva et al., 1983; Albani et al., 1983). De ahí que no exista una correlación precisa entre el nivel plasmático y el grado de control obtenido; para mejorar dicha relación se recomienda tomar más de una muestra de sangre a distintas horas al realizar la monitorización (Loiseau et al., 1982; Rawlins, 1983).

Etosuximida

Aunque se consideren niveles terapéuticos los comprendidos entre 40 y 100 ug/ml (Sherwin, 1982), los efectos adversos se presentan en concentraciones muy superiores a 100 ug/ml, por lo que, si es necesario, se pueden tolerar niveles de hasta 150 ug/ml (Sadie, 1984).

Clonazepam

A pesar de que se han propuesto diversos rangos (10-80; 20-80; 25-75) no parece ser efectiva la monitorización de los niveles plasmáticos de este fármaco ya que no hay buena relación entre estos y el efecto terapéutico obtenido (Dreifuss y Sato, 1982; Eadie, 1984); únicamente, su uso puede revestir interés en niños tratados con este fármaco con la finalidad de discernir entre las alteraciones de conducta propias de la epilepsia y aquellas producidas por sobredosificación (Pérez Alférez, 1980), si bien éstas son bastante frecuentes con concentraciones consideradas óptimas.

1.4.- OBJETIVO DEL ESTUDIO

Tras varios años de funcionamiento de la técnica de monitorización plasmática de fármacos anticonvulsivantes en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico de Granada, nos pareció oportuno llevar a cabo un análisis exhaustivo del material recopilado atendiendo principalmente a tres aspectos:

1) Valoración de los datos generales de los enfermos epilépticos asistidos en nuestro Servicio.

2) Análisis de las terapias prescritas y su desarrollo a lo largo de los años: fármacos y especialidades administrados, concentraciones plasmáticas obtenidas, interacciones, detección de reacciones adversas y cumplimiento de la posología.

3) Evaluación de los aspectos clínicos, prestando especial atención tanto a la influencia de los distintos factores terapéuticos como a la de la determinación de las concentraciones plasmáticas.

2.- MATERIAL Y METODOS

3.1.- DATOS GENERALES

Se recogieron las historias clínicas de los pacientes sometidos a tratamiento anticonvulsivante que acudieron al Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico de Granada para control de niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos durante el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 1983 (ambos inclusive). La realización de las historias clínicas, por parte de los médicos de plantilla de dicho Servicio, varía en función de que se trate de primera visita o de revisión. En la primera visita se lleva a cabo una anamnesis detallada sobre los distintos aspectos de la enfermedad y su tratamiento, haciendo hincapié en todos los datos que a continuación se detallan:

- Edad de comienzo de la enfermedad.
- Antecedentes personales y familiares de epilepsia así como aquellas enfermedades, principalmente neurológicas y psicopatológicas, que guarden relación con la epilepsia.
- Otras enfermedades de carácter crónico que padezca el enfermo, que eventualmente puedan modificar el desarrollo clínico de la epilepsia, requieran tratamiento crónico adicional o sean susceptibles de modificar la cinética de los medicamentos anti-

epilépticos.

- Características y evolución de las crisis con la finalidad de establecer un diagnóstico clínico lo más preciso posible.
- Tratamientos prescritos y su incidencia en el grado de control, con especial atención al tratamiento que toma el enfermo en el momento de la determinación.
- Cumplimiento del régimen terapéutico. Por el carácter crónico del tratamiento antiepiléptico son muchos los enfermos que tienden a olvidar o suprimir parcial o totalmente la ingesta de la medicación, factor que puede ser decisivo para la correcta interpretación de la determinación plasmática.
- Presentación de reacciones adversas, resaltando la relación existente con la medicación prescrita, ya que al mostrar gran parte de ellas un carácter marcadamente subjetivo, pueden conllevar un efecto placebo negativo.

En las revisiones se presta especial atención a los cambios de tratamiento efectuados desde la anterior determinación, su relación con el informe emitido por el Servicio de Farmacología Clínica y las consecuencias clínicas registradas: grado de control, cumplimiento, presentación de reacciones adversas, etc.

Una vez llevada a cabo la entrevista se extraen una o dos muestras de sangre dependiendo del fármaco de que se trate. Con fármacos de vida media larga como el fenobarbital, la difenilhidantoina, la carbamazepina, la etosuximida y el clonazepam, sólo se toma una muestra ya que las variaciones, como pudo comprobarse durante el primer año de funcionamiento del Servicio, son mínimas y carentes de relevancia terapéutica. El ácido valproico, por el contrario, es una sustancia de vida media corta y que, al presentarse en grageas con recubrimiento entérico, presenta una amplia variabilidad en la velocidad de absorción, lo que origina notables variaciones en las concentraciones plasmáticas a lo largo del día; por ello, a partir de 1982 (fecha en la que empiezan a utilizarse preferentemente los comprimidos de cubierta entérica frente a los comprimidos normales y la solución), comenzaron a obtenerse como mínimo 2 muestras de sangre, una basal previa a la ingesta matutina del medicamento y otra trascurridas 3-4 horas después de la misma; en todos los casos se utilizó la concentración plasmática media de los resultados obtenidos.

Una vez obtenidos los resultados del análisis, se remite al médico que lo solicitó un informe en el que constan tanto las concentraciones plasmáticas

detectadas como diversos datos referentes a las mismas: posibilidad de interacción entre los fármacos administrados que origine cifras superiores o inferiores a las que cabría esperar, existencia de niveles muy bajos o no detectables debido a que el enfermo no toma con regularidad el tratamiento prescrito, relación entre los resultados y las reacciones adversas que refiere el enfermo e incluso orientación terapéutica en caso de que haya sido pedida expresamente.

2.2.- CRITERIOS SEGUIDOS EN LA SELECCION DEL MATERIAL

Con el fin de poder alcanzar los objetivos propuestos en la presente Tesis Doctoral, se recogieron aquellos casos clínicos que cumplían las siguientes condiciones:

1.- Padecer una epilepsia demostrada. Fueron descartados del estudio los enfermos con sintomatología poco definida, compatible con otro tipo de patología, y por tanto, con falta de evidencia firme de que se tratara de una epilepsia (lipotimias, neurosis de conversión, jaquecas y otros procesos con sintomatología vegetativa) así como aquellos que unicamente mostraban una alteración electroencefalográfica no acompañada de crisis epilépticas, en los que el tratamiento se regulaba en base a los hallazgos del EEG. Tampoco se incluyeron las determinaciones plasmáticas de antiepilépticos usados con otra finalidad: comas barbitúricos terapéuticos, utilización del fenobarbital en la ictericia neonatal, neuralgias e intoxicaciones accidentales o voluntarias. Aunque las crisis febriles no se diagnostican como epilepsia propiamente dicha, sí se admitieron aquellos casos que requerían tratamiento profiláctico.

2.- Tomar con regularidad la medicación antiepiléptica prescrita. Unicamente se descartaron aquellos casos en que el propio enfermo reconoció haber abandonado el tratamiento temporal o definitivamente. Aquellos que afirmaron seguirlo con regularidad y en los que luego se comprobó la falsedad de dicha aseveración por la ausencia de niveles plasmáticos detectables fueron incluidos con la finalidad de valorar el grado de fiabilidad de la anamnesis.

3.- Poseer una historia clínica completa que contuviera todos los datos mencionados en los párrafos precedentes. Por ello, se descartaron principalmente las determinaciones plasmáticas realizadas a enfermos encamados, de los cuales se conoce únicamente una información básica referente a su edad, sexo, diagnóstico y tratamiento anticomicial.

4.- Haber efectuado la primera visita durante el período de recogida de datos anteriormente indicado. Enfermos que, habiendo realizado alguna revisión en el período citado, acudieron por primera vez en los años 1978 y 1979, de forma que no se podía hacer un seguimiento completo de su historia clínica ni comparar los datos de las revisiones con la situación inicial, fueron asimismo excluidos de la casuística.

Debido a todo lo expuesto en este apartado, habiéndose recogido inicialmente un total de 2385 determinaciones plasmáticas, únicamente se valoraron 1478 correspondientes a 813 pacientes distintos.

2.3.- IMPRESO HC 359. DESCRIPCION Y UTILIZACION DEL MISMO

Los datos recogidos de las historias clínicas se trascribieron al impreso HC 359 (se adjunta al final de este apartado) con la finalidad de sistematizarlos y hacer posible su tratamiento con ordenador. Dicho impreso consta de 80 items en los que se detallan los datos relativos a la enfermedad epiléptica (personales, etiológicos, clínicos, diagnósticos y farmacológicos). Puesto que el enfoque de este estudio se encuadra fundamentalmente en la Farmacología Clínica y el impreso está proyectado para englobar cualquier tipo de estudio referente a la epilepsia, muchos de estos items no se han consignado por carecer de interés.

A continuación se detallan los criterios metodológicos seguidos para codificar algunas informaciones que, en principio, pudieran plantear alguna duda. Como es lógico, no se hará mención a aquellos apartados que no ofrecen ningún problema a la hora de considerarlos (edad, sexo, etc.).

Procedencia:

Se consideraron 3 especialidades por su íntima relación con el tratamiento de la epilepsia:

- Neurología: dado que la epilepsia es una enfermedad de carácter eminentemente neurológico.
- Pediatría: gran parte de los casos de epilepsia son tratados a nivel pediátrico debido a que la enfermedad tiende a presentarse en edades tempranas de la vida, siendo excepcional su aparición pasada la adolescencia.
- Psiquiatría: el reconocimiento del carácter preferentemente neurológico de la epilepsia data de hace relativamente pocos años; ello, junto con la ausencia de la Neurología como especialidad médica dentro de la asistencia secundaria de la Seguridad Social, ha dado lugar a que aún muchos enfermos sean tratados en unidades de Neuropsiquiatría o Psiquiatría.

Dentro del grupo nº 4: "Otras" se contemplaron el resto de las especialidades médicas, si bien en la mayoría de los casos se trata de Neurocirugía, Medicina Interna y Medicina General.

Aunque los pacientes provienen en su mayoría de la provincia de Granada, es considerable el número de ellos procedentes de provincias limítrofes (Jaén,

Málaga y Almería); no se consideró esta variable por no haber diferencias en cuanto al tipo de enfermos, tratamientos, etc., que justificaran la división de los casos en relación a la provincia de origen.

Factor genético:

Se tuvo en cuenta siempre que había evidencia manifiesta de padecimiento de epilepsia por parte de algún familiar, ya que son muchos los casos en que se refiere la presentación de algún episodio convulsivo o sintomatología parecida de factor etiológico distinto (tetania, crisis histéricas, accidentes vasculares cerebrales, etc.). Se consideró rama materna o paterna cuando se trataba de familiares directos de primer o segundo grado, exceptuando los padres y hermanos ya incluidos dentro de sus apartados respectivos. Para grados de parentesco más lejanos se consignó simplemente "consanguinidad".

Factor adquirido:

Aunque en algunas epilepsias la relación causa-efecto es clara (E. traumáticas, accidentes vasculares cerebrales, etc.) en la mayoría de los casos resulta difícil precisar la relación exacta existente entre el posible factor etiológico y la presentación de la enfermedad; para ello, en este iter

únicamente se especificó la existencia de factor adquirido cuando dicha relación era manifiesta o altamente probable.

Los diversos apartados se agruparon atendiendo a aquellos que se presentan con mayor frecuencia:
- Patología connatal (embriopatías y fetopatías, hipoxia, convulsiones metabólicas, hemorragia neonatal)
- Meningoencefalitis
- Traumatismo craneal
- Tumoraciones del SNC
- Accidente vascular cerebral
- Otros (restantes no citados)

En el apartado "Tumoraciones del SNC" se consideró cualquier tipo de tumoración operada o no. También se incluyeron las intervenciones realizadas a nivel encefálico aunque el objetivo de las mismas no fuera la exéresis de un tumor ya que el daño producido es denominador común de todos los casos.

Trastornos psíquicos:
Se tuvieron en cuenta aquellas alteraciones psicopatológicas que en ocasiones acompañan a la enfermedad epiléptica y que probablemente pueden considerarse producidas por un factor etiológico común.

- Retraso psicomotor: abarca desde casos extremos de oligofrenia hasta casos leves de deterioro mental.
- Psicosis.
- Hiperkinesia: engloba los casos de eretismo y agresividad, habiéndose considerado dentro de un mismo apartado por la dificultad que normalmente existe a la hora de diferenciarlos.
- Otros trastornos de la conducta: este apartado incluye los casos de caracteropatía acompañante a la epilepsia, atendiendo principalmente a tres tipos de carácter: explosivo, viscoso y viscoso-explosivo.

Debe hacerse constar que cualquier trastorno psíquico mencionado en esta sección es independiente de la medicación, ya que, si bien ésta puede provocar alteraciones similares (hiperkinesia, sedación), estos casos se describieron como reacciones adversas.

Trastornos neurológicos:

Aunque en el impreso se contemplan 10 apartados, para facilitar la información, se han agrupado en los 4 siguientes:
- Retraso psicomotor: incluye todos sus grados independientemente de que sea o no progresivo.
- Alteración motora de origen central: contempla los casos de parálisis y paresias, así como los

síndromes motores y del tono muscular (espáctico, flácido, atáxico y diskinético).
- Cefaleas: dada la elevada incidencia que presentan dentro de la población epiléptica, se creyó oportuno considerarlas en un solo apartado. No se incluyeron los casos de cefalea postictal ni aquellos considerados como manifestaciones de una epilepsia parcial vegetativa, sino sólo aquellos en que se presentaban asociadas y requerían tratamientos independientes.
- Otros.

Tipos de crisis:

En el impreso original se establece una clasificación muy detallada de las crisis epilépticas, teniendo en cuenta todas las variedades clínicas existentes dentro de cada grupo nosológico. En el presente estudio se resumieron atendiendo a una serie de razones que a continuación se exponen:

1) El objetivo del trabajo no consiste en realizar un estudio minucioso de todos y cada uno de los tipos de crisis existentes; únicamente se pretendió observar la incidencia de los distintos grupos diagnósticos más relevantes y valorar por separado la evolución clínica de cada uno de ellos.
2) Son muchos los pacientes que presentaban varios

tipos de crisis asociados, sobre todo dentro de las epilepsias parciales que son las que mayor variabilidad clínica tienden a presentar.
3) Si se hubieran considerado todos los apartados incluidos en los 8 items que componen esta parte del impreso, la dispersión de los datos hubiera sido excesiva, haciendo prácticamente imposible su procesamiento posterior.

El diagnóstico se realizó basándose principalmente en los datos clínicos referidos por el enfermo y sus familiares, si bien no dejaron de tenerse en cuenta las exploraciones diagnósticas (fundamentalmente EEG y Tomografía axial computerizada) siempre y cuando estuvieran disponibles y revistieran interés para llevar a cabo el diagnóstico diferencial entre distintas variedades de crisis.

La clasificación finalmente adoptada es la que a continuación se detalla:

A) Epilepsia generalizada tónico-clónica:
Dentro de este grupo se incluyeron, no sólo las epilepsias generalizadas tónico-clónicas, sino también aquellas que exhibían un predominio tónico o clónico. No se hizo distinción en generalizadas y hemigeneralizadas y se prestó especial atención a

que no hubiera aura previa a la pérdida de conciencia.

B) Otras epilepsias generalizadas: Incluye los siguientes tipos:
- Ausencias típicas; tanto simples como elaboradas.
- Ausencias atípicas; siempre que se hiciera con certeza un diagnóstico diferencial con las epilepsias parciales complejas.
- Crisis atónicas de larga duración; también denominadas amiotónicas, en las que hay atonía generalizada sin convulsiones.
- Crisis akinéticas; se conserva el tono muscular sin que se presenten convulsiones.

C) Epilepsias parciales:
- Epilepsia parcial elemental: sintomatología motora, sensitiva o vegetativa sin pérdida de conocimiento.
- Epilepsia parcial compleja: hay afectación de zonas corticales más elevadas, produciéndose siempre alteración de la conciencia.
- Epilepsia parcial secundariamente generalizada: se consideró siempre que, previo a una crisis generalizada, se presentó un aura por muy breve que ésta fuera o una sintomatología parcial definida.
- Epilepsia parcial y Epilepsia parcial secunda-

riamente generalizada: se incluyeron en este grupo aquellas epilepsias parciales que sólo se generalizaban en algunas ocasiones, coexistiendo ambos tipos de crisis.

D) Epilepsias normalmente asociadas a encefalopatía: en este grupo se incluyeron tres tipos de epilepsia cuyo nexo de unión es su habitual asociación a encefalopatías connatales: crisis atónicas de muy corta duración (drop attacks), espasmos infantiles y mioclonias masivas. Normalmente el tratamiento está orientado a la utilización de clonazepam, ácido valproico y en ocasiones ACTH.

E) Epilepsias mixtas e inclasificables: se reunieron ambos tipos en un solo apartado por tratarse de crisis que no poseen orientación terapéutica definida, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas.

Respuesta a tratamientos anteriores:
Al codificar el grado de control obtenido en tratamientos anteriores a la primera visita se tuvieron en cuenta todas las pautas terapéuticas prescritas al paciente desde el comienzo de la enfermedad, valorándose de forma global la respuesta terapéutica ante las mismas.

Tratamientos coexistentes:
Se tomaron en cuenta los casos en que el enfermo tomaba otros medicamentos no antiepilépticos que podían haber sido prescritos en función de la existencia de una enfermedad concomitante aguda o crónica; se prestó especial atención (anotando, en este caso, el nombre del medicamento) a aquellos fármacos que se consideraron como coadyuvantes del tratamiento antiepiléptico, entre los que se incluyeron: benzodiazepinas, anfetamina, bromuros, fenacemida, ectilureas, sultiamo, ACTH y acetazolamida.

Terapia actual:
Se registraron los fármacos antiepilépticos que tomaba el enfermo ajustándose al esquema expuesto en dicho apartado. En lo que a las especialidades farmacéuticas se refiere, se tuvo en cuenta exclusivamente la denominación del preparado comercial, independientemente de que éste pudiera haber sido

prescrito en comprimidos de distinta dosificación por exigencias de la posología; por el contrario, se consideraron distintas aquellas especialidades registradas con distinto nombre comercial aunque la composición fuera la misma o similar.

Fármacos antiepilépticos. Dosis y niveles:
Se codificó la dosis y el nivel de los fármacos antiepilépticos cuya determinación podía realizarse en el Servicio de Farmacología Clínica. Dichos fármacos se enumeran a continuación figurando entre paréntesis las abreviaturas empleadas en este estudio: fenobarbital (PB), mefobarbital (MF; se determinó como PB), primidona (PRM; se determinó como PB), difenilhidantoina (DPH), carbamazepina (CBZ), ácido valproico (VPA), etosuximida (ETX) y clonazepam (CNZ).

La dosificación de los medicamentos se expresó en función del peso corporal (mg/kg/24 hr); las concentraciones plasmáticas se codificaron en microgramos por mililitro de plasma (ug/ml) con la excepción del clonazepam que, debido a los reducidos niveles plasmáticos que alcanza, hubo de ser cuantificado en nanogramos por mililitro de plasma (ng/ml).

Además de los anteriormente citados, se incluyeron como fármacos antiepilépticos el clobazam, el nitrazepam, la mefenitoina y la trimetadiona; aunque no se valoraron los niveles plasmáticos de estos últimos, se tuvieron en cuenta al cuantificar el número de fármacos prescritos al enfermo.

Interacciones medicamentosas:

Las interacciones medicamentosas se valoraron en aquellos enfermos que tomaban 2 ó más fármacos antiepilépticos. Este item se introdujo con el propósito de comprobar las modificaciones que pudieran producirse en las concentraciones plasmáticas de cada uno de los antiepilépticos considerados cuando se prescribía una politerapia; de ahí que se rellenaran los apartados en función de los niveles plasmáticos detectados sin tener en cuenta el grado de relevancia clínica que pudiera alcanzar la interacción. La valoración fue difícil de llevar a cabo dado el componente subjetivo que conlleva la detección de una interacción medicamentosa, si bien este factor quedó minimizado al ser valorado todo el material por una misma persona.

Fundamentalmente son 2 los problemas que presenta la detección de interacciones entre fármacos antiepilépticos. Por un lado, la relación dosis/nivel

presenta una gran variabilidad intra e interindividual y por otro, no todas las interacciones están confirmadas ni se presentan en todas las ocasiones. Aunque existen interacciones bien estudiadas, como por ejemplo las existentes entre el fenobarbital y el ácido valproico (Patel et al., 1980; Kapetanovic et al., 1981) y entre el ácido valproico y la difenilhidantoina (Perucca et al., 1980; Cramer y Mattson, 1979) en cuyo caso fue relativamente fácil poder catalogarlas como evidentes, en la mayoría de los casos, ya fuera por tratarse de interacciones poco definidas en la literatura médica o por ser mínima la variación de los niveles plasmáticos, hubo de recurrirse al calificativo de sospechosas.

Reacciones adversas:

La información referente a reacciones adversas se extrajo de la entrevista con el paciente, prestando especial atención a la relación existente entre los efectos indeseables referidos por el enfermo y el tratamiento administrado. Posteriormente, tras haber analizado el tipo de reacciones adversas propias de cada fármaco, se agruparon según su naturaleza en:

- Neurológicas: comprenden aquellas que afectan al sistema nervioso en cualquiera de sus funciones (sedación, somnolencia, ataxia, temblor, nistagmo,

etc.)

- Psicológicas: afectan exclusivamente a la esfera psíquica del enfermo y engloban las alteraciones de la conducta y la excitabilidad paradójica.
- Otras: todas aquellas que afectaban a otros órganos, aparatos y sistemas.

Dicha agrupación se llevó a cabo teniendo en cuenta que la afectación neurológica y/o psíquica es característica de la mayor parte de los fármacos antiepilépticos y, a menudo, incapacita al enfermo para llevar una vida normal, tanto en el aspecto social como profesional; por el contrario, la mayoría de las reacciones adversas restantes se presentan con mucha menor incidencia y, por lo general, revisten menor importancia clínica.

Nivel de colaboración (cumplimiento):

Siempre se anotó el cumplimiento que refería el enfermo aunque, por medio de la determinación farmacológica, se detectara que no era cierto. El apartado nº 4: "tomas desordenadas" se consideró cuando el enfermo ingería la dosis diaria prescrita, si bien lo hacía con un horario irregular. Se adscribieron al apartado nº 6:"imposible de evaluar" aquellos casos en que no se pudo precisar con exactitud el grado de cumplimiento; esta situación se dió en niños que presentaban vómitos tras la inges-

ta, en enfermos que a causa de su deterioro mental no podían precisar el cumplimiento, en enfermos internados en centros de educación especial cuyos padres desconocen si le administran o no la medicación, en enfermos con intoxicación que por el déficit mental olvidan si han tomado o no la medicación, etc.

Frecuencia de las crisis:

La valoración de la frecuencia de las crisis, tanto antes como después del tratamiento, se llevó a cabo atendiendo exclusivamente al carácter cuantitativo, de forma que una determinada frecuencia se clasificó en un período de tiempo siempre que hubiera una crisis como mínimo en dicho período, pero no fueran tantas que pudiera incluirse en el siguiente; así, se consideraron anuales, por ejemplo, cuando había desde 1 a 11 crisis al año. Cuando un enfermo padecía varios tipos de crisis con distintas frecuencias, se anotó aquella que para el enfermo presentaba mayor entidad o era más frecuente. En los casos en que resultaba difícil realizar esta distinción, se anotaron bajo la denominación "muy irregular". También se incluyeron en este apartado aquellos casos en que la presentación de las crisis no podía adscribirse a ninguno de los apartados anteriores por exhibir una marcada tendencia

a desaparecer durante largos períodos de tiempo y reaparecer de nuevo de forma acumulativa.

Clasificación clínica de niveles:
Dividida en principio en 4 apartados, se añadió un 5º: "indicios" para aquellos casos en que la concentración plasmática obtenida era tan pequeña que sobrepasaba el límite inferior de detección de la técnica y por tanto no se podía obtener una cifra exacta. Los límites utilizados en el presente estudio para el rango terapéutico e indicios de cada fármaco son los siguientes:

	Rango terapéutico	Indicios
Fenobarbital	10 - 30 ug/ml	< 2 ug/ml
Difenilhidantoina	10 - 20 "	< 2 "
Carbamazepina	5 - 10 "	< 1 "
Acido valproico	50 - 100 "	< 5 "
Etosuximida	40 - 100 "	< 5 "
Clonazepam	10 - 80 ng/ml	< 3 ng/ml

Por el carácter que conlleva el concepto de rango terapéutico, para algunos fármacos en los que aún no hay acuerdo unánime entre los distintos autores, éste se tuvo que delimitar teniendo en cuenta el rango aceptado por la mayoría de los mismos.

Conclusiones farmacológicas:

En este item se valoraron los niveles en conjunto, por lo que aparece un apartado dedicado especialmente a los casos de politerapia (nº 3) en que los distintos niveles no se encuentran en el mismo rango (terapéutico y subterapéutico, subterapéutico y tóxico, etc.).

Conclusiones clínicas:

Dado que tras un tratamiento efectuado las crisis pueden variar en frecuencia de aparición, duración e intensidad, para la correcta valoración del grado de control, se tuvieron que barajar dos criterios, el cuantitativo y el cualitativo. La valoración en tanto por ciento puede equipararse del siguiente modo:

- 75% de control: casi se ha alcanzado el control absoluto, las crisis son muy poco frecuentes y/o de escasa duración e intensidad.
- 50% de control: la mejoría es evidente, habiendo disminuido de forma consistente la frecuencia de las crisis y/o la intensidad y duración de las mismas, pero subsistiendo todavía de forma aceptable.
- 25% de control: el tratamiento ha reducido el número de crisis o su intensidad, pero de manera escasamente relevante.

Se introdujo un apartado especial (nº 8: "no valorable") para aquellos pacientes sin crisis que llevaran con el tratamiento un tiempo inferior al intervalo habitual existente entre las crisis, de modo que no se pudiera afirmar con certeza que se hallaban controlados; también se incluyeron en este apartado aquellos enfermos que, tras padecer una sola crisis, les fue instaurado el tratamiento, no pudiendose valorar si el control obtenido era debido a éste o a la evolución natural de la enfermedad.

Ha de hacerse constar que siempre se relacionó el grado de control con la situación clínica original del paciente al comienzo de la enfermedad; para aportar más información sobre la evolución de la misma, en todas las revisiones se valoró el grado de mejoría obtenido entre una visita y la siguiente; de esta forma pudo evaluarse cómo incidía clínicamente la pauta terapéutica subsiguiente a la información recibida con los niveles plasmáticos previos, considerándose las siguientes situaciones:

1) El enfermo continúa controlado.
2) Se ha obtenido un control completo de las crisis, lo que no se había producido anteriormente.
3) Mejoría evidente sin llegar al control absoluto de la sintomatología.
4) El enfermo se encuentra mejorado en relación a

su estado anterior, si bien la diferencia es poco significativa.

5) Estado estacionario, persistiendo la frecuencia, intensidad y duración de las crisis igual que en la visita anterior.

6) Empeoramiento

7) No valorable por las mismas razones expuestas en relación al apartado nº 8 de la sección anterior.

Respuesta al informe:

Con objeto de evaluar la relación existente entre el informe emitido y el reajuste terapéutico efectuado, así como su posible influencia en la situación clínica del enfermo, se valoró si la respuesta del médico ante el informe se adecuaba a la información suministrada (tanto en lo referente a las concentraciones de los fármacos como a los comentarios sobre las mismas y la situación clínica del paciente), estableciéndose 3 tipos de respuesta: positiva, negativa y dudosa.

Se consideró que la respuesta era positiva en los siguientes casos:

1) Cuando no se requería ningún reajuste y, consecuentemente, se mantenía al mismo tratamiento.

2) Cuando se consideraba deseable modificar la terapia prescrita y se efectuaba un reajuste en el sen-

tido indicado.

Por el contrario, se catalogaron como respuesta negativa las siguientes situaciones:
1) Cuando no resultaba oportuno efectuar ningún cambio y, sin embargo, se modificaba la pauta terapéutica establecida.
2) Cuando se estimaba conveniente efectuar algún cambio y éste no se llevaba a cabo o se realizaba un reajuste que no estaba en consonancia con lo indicado.

Finalmente, se consideró la respuesta dudosa o no valorable en aquellos casos en que no podía catalogarse la misma con seguridad en uno de los apartados anteriores, como sucedía en las siguientes situaciones:
1) Cuando el enfermo tomó el tratamiento sin seguir la prescripción indicada por el médico (autoprescripción).
2) Cuando el tratamiento fue reajustado por otro médico que no tuvo acceso a los valores de la determinación, y
3) Cuando la sintomatología clínica experimentó una variación inesperada que condicionó la necesidad de adecuar el tratamiento a la nueva situación.

IMPRESO HC 359

HOSPITAL CLINICO DE «SAN CECILIO»
FACULTAD DE MEDICINA
—
GRANADA

S. FARMACOLOGIA CLINICA

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO
EPILEPSIA

Primer apellido

Segundo apellido

Nombre

N.º HISTORIA

T 1

N.º DE PACIENTE: ⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋

N.º DE EXTRACCION: ⌊⌋⌊⌋

EDAD: (en meses): ⌊⌋⌊⌋⌊⌋

SEXO: 1. Mujer. 2. Hombre: ⌊⌋

PROCEDENCIA: 1. Neurología. 2. Pediatría. 3. Psiquiatría. 4. Otras. ⌊⌋

EDAD DE COMIENZO: (meses). ⌊⌋⌊⌋

FACTOR GENETICO:

01: Ausente. 02: Madre. 03. Padre. 04: Rama materna. 05: Rama paterna. 06: Hermano/s. 07: Gemelo univetelino. 08: Gemelo no univetelino. 09: Antecedentes neurológicos. 10: Antecedentes mentales. 11: Consanguinidad.

⌊⌋⌊⌋⌊⌋

FACTOR ADQUIRIDO:

01: Embriopatías y Fetopatías. 02: Hipoxia perinatal. 03: Meningoencefalitis. 04: Convulsiones metabólicas neonatales. 05: Hemorragia cerebral neonatal. 06: Traumatismo craneal. 07:Tumores S. N. C. 08: Malformaciones y S. D. 09: Errores innatos del metabolismo. 10: Trastornos adquiridos del metabolismo. 11: Polio y leucodistrofia. 12: Facomatosis. 13: Procesos vasculares. 14: Procesos heredodegenerativos. 15: Cromosomopatías. 16: Desconocidos.

⌊⌋⌊⌋⌊⌋

TRASTORNOS PSIQUICOS:

1. Ninguno. 2: Oligofrenia. 3: Deterioro. 4: Psicosis. 5: Eretismo. 6: Agresividad. 7: Otros trastornos de conducta. 8: Trastorno de los hábitos (alteraciones leves). ⌊⌋

TRASTORNOS NEUROLOGICOS:

01: Ninguno. 02: Retraso psicomotor progresivo. 03: Retraso psicomotor no progresivo. 04: Daño cerebral mínimo. 05: Retraso en el lenguaje. 06: Hemiplejia. 07: Tetraplejia. 08: Paraplejia. 09: Monoplejia. 10: Síndrome espástico. 11: Síndrome flácido. 12: Sindrome atáxico. 13: Síndrome diskinético. 14: Alteración sensorial acústica. 15: Alteración sensorial óptica. 16: Alteraciones pares craneales. 17: Microcefalia. 18: Macrocefalia. 19: Cefaleas. ⌊⌋⌊⌋⌊⌋

SITUACION FAMILIAR:

1: Normalidad. 2: Rechazo. 3: Hiperprotección. 4: Conflictividad familiar. ⌊⌋⌊⌋

NIVEL ECONOMICO:

1: Bajo. 2: Medio. 3: Alto. ⌊⌋

SITUACION LABORAL:

1: No puede trabajar. 2: Baja temporal. 3: Baja total. 4: Trabajo activo. ⌊⌋

ESCOLARIDAD:

1: Normal. 2: Rendimiento bajo (sin conflicto). 3: Rendimiento bajo (con conflicto). 4: Educación especial. 5: Rechazado por la escuela. 6: Abandono psico-pedagógico. 7: No asiste a la escuela. 8: Escuela para subnormales. ⌊⌋⌊⌋

CARACTER:

1: Normal. 2: Explosivo. 3: Viscoso. 4: Viscoso explosivo. 5. Inclasificable. ⌊⌋

FORMAS DE INICIO DE LA EPILEPSIA:

1: Crisis aislada. 2: Crisis recurrente. 3: Crisis hipertérmica. 4: Status. 5: Crisis cerebral no epiléptica. ⌊⌋

TIPOS DE CRISIS RECURRENTE

FORMAS PARCIALES ELEMENTALES

01: Focal. 02: Jacksoniana. 03: Versiva. 04: Posturai. 05: Inhibitoria. 06: Afásica. 07: Fonatoria. 08: Somato sensorial. 09: Visual. 10: Auditiva. 11: Olfativa. 12: Gustativa. 13: Vertiginosa. 14: Con síntomas vegetativos. 15: Clonias de la comisura bucal. 16: Clonias de la mano. 17: Sialorrea. ⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋

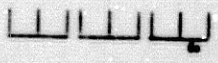
CRISIS PARCIAL COMPLEJA:

1: Simples trastornos de conciencia. 2: Con trastornos dismnésicos. 3: Con trastornos ideativos. 4: Con sintomatología afectiva. 5: Con ilusiones (macropsia, metamorfopsia). 6: Con alucinaciones. 7: Con automatismos. 8: Con trastornos visuales. 9: Con trastornos olfativos. ⌊⌋⌊⌋

CRISIS PARCIALES CON GENERALIZACION SECUNDARIA: 1: Si. 2: No. ⌊⌋

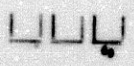
CRISIS GENERALIZADAS NO CONVULSIVAS:

01: Ausencias simples. 02: Ausencias mioclónicas. 03: Ausencias retropulsivas. 04: Ausencias atónicas. 05: Ausencias con automatismos. 06: Ausencias con fenómenos vegetativos. 07: Ausencias atípicas. 08: Crisis atónicas de corta duración. 09: Crisis atónicas de larga duración. 10: Crisis akinéticas.



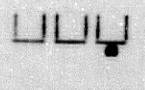
CRISIS GENERALIZADAS CONVULSIVAS:

1: Mioclónicas masivas. 2: Espasmos infantiles. 3: Crisis tónicas. 4: Crisis clónicas. 5: Crisis tónico-clónicas.



CRISIS UNILATERALES:

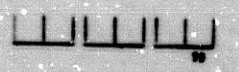
1: Hemiclónicas. 2: Hemitónicas. 3: Hemitónico-clónicas. 4: Hemiatónicas. 5: Ausencias con fenómenos motores unilaterales. 6: Mioclonias unilaterales.



CRISIS EPILEPTICAS NO CLASIFICADAS: 1. Si. 2. No.

ESTADO DE MAL:

01: Estado de mal generalizado no convulsivo. 02: Estado de «grand mal». 03: Estado de mal tónico. 04: Estado de mal clónico. 05: Estado de mal atónico. 06: Estado de mal con espasmos. 07: Estado de mal unilateral. 08: Estado de mal parcial. 09: Estado de mal parcial complejo. 10: Estado de mal secundariamente generalizado.



T 2

RITMO CIRCADIANO 1.

1. Diurnas. 2. Nocturnas. 3. Mixtas.

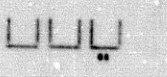
TRAZADOS E. E. G.

ACTIVIDAD DE FONDO:

1. Normal. 2. Lentificado. 3. Ritmos rápidos.

PAROXISMOS LOCALIZADOS:

1. P. 2. P.P. 3. P.P.O. 4. P> 3 Hz. 5. P.O 3 Hz. 6. P.O. <3 Hz. 7. P.O.> 3 Hz. 8. P.O. degradada. 9. Depresión.



LOCALIZACION DEL PAROXISMO:

Derecho: 1. Frontal. 2. Rolándico. 3. Parietal. 4. Occipital. 5. Temporal anterior. 6. Temporal posterior. 7. Hemigeneralizado.

Izquierdo: 1. Frontal. 2. Rolándico. 3. Parietal. 4. Occipital. 5. Temporal anterior. 6. Temporal posterior. 7. Hemigeneralizado.

MULTIFOCAL: 1. Si. 2. No.

PAROXISMOS BILATERALES:

01: P. 02: P.P. 03: P.P.O. 04: P. lenta. 05: P.O. 3 Hz. 06: P.O. >3Hz. 07: P.O. <3 Hz. 0:8: P. O. degradada. 09: Depresión. 10: Ritmos reclutantes. 11: Hipsarritmia. 12: Firda. 13: Sicronia bilateral secundaria. 14: Salvas periódicas.

LOCALIZACION PAROXISMO BILATERAL.

1. Inicio unilateral. 2. Predominio unilateral. 3. Bifrontal. 4. Bitemporal. 5. Biposterior. 6. Generalizado.

ANOMALIAS NO PAROXISTICAS LOCALIZADAS:

A — 1. Theta. 2. Delta.

B — 1. Monoformo. 2. Poliformo. 3. Depresión.

C — 1. Continuo. 2. Discontinuo.

LOCALIZACION NO PAROXISTICA:

Derecho: 1. Frontal. 2. Rolandica. 3. Parietal. 4. Occipital. 5. Temporal ant. 6. Temporal post. 7. Hemigeneralizado.

Izquierdo: 1. Frontal. 2. Rolandica. 3. Parietal.—4. Occipital. 5. Temporal ant. 6. Temporal poste. 7. Hemigeneralizado.

RITMOS FUNCIONALES:

01: Ritmo lento. 02: Alfa variante lento. 03: Alfa variante rápido. 04: Ritmo «mu». 05: Actividad a 6-14 Hz. 06: Fantasmas. 07: Puntas vertex. 08: Puntas lentas temporales posteriores. 09: Puntas positivas occipitales. 10: Salvas Theta y delta mono.

LOCALIZACION DE RITMOS FUNCIONALES:

Derecho: 1. Frontal. 2. Rolándico. 3. Temporal. 4. Occipal. 5. Parietal.

Izquierdo: 1. Frontal. 2. Rolándico. 3. Temporal. 4. Occipital. 5. Parietal.

Bilateral: 1. Bifrontal. 2. Birolándico. 3. Bitemporal. 4. Bioccipital. 5. Biparietal. 6. Generalizado.

ACTIVACIONES:

01: Hiperpnea. 02: E. luminosa. 03: E. auditiva. 04: Privación de sueño. 05: Sueño fisiológico. 06: Sueño farmacológico. 07: R.O.C. 08: Compresión carotídea. 09: Giro forzado de la cabeza. 10: Activación química.

TRAZADOS CRITICOS:

1. P. onda 3 Hz. 2. P.O. lenta. 3. P. O. > 3 Hz. 4. Polipunta. 5. P.P. onda. 6. R. reclutante. 7. Depresión paroxística. 8. Paroxismo unilateral. 9. Ondas lentas contínuas.

EXPLORACIONES DIAGNOSTICAS:

CONTESTAR: 1. No realizadas. 2. Hallazgos positivos. 3. Sin alteración.

Radiológicas:

Gammagrafía:

T.A.C.:

TRATAMIENTO:

ANTICOMICIALES ANTERIORES:

1. Ninguno. 2. Desconocidos. 3. Parcialmente conocidos. 4. Conocidos.

RESPUESTA A TRATAMIENTOS ANTERIORES:

1. Control completo. 2. 75% de control. 3. 50% de control. 4. 25% de control. 5. Sin cambio. 6. Empeoramiento. 7. Desconocido.

TRATAMIENTOS COEXISTENTES:

1: Ninguno. 2. Desconocidos. 3. Parcialmente conocidos. 4. Conocidos.

TERAPIA ACTUAL:

N.º de especialidades

N.º de fármacos.

Duracion: (en meses).

Peso del paciente.

T 3

FARMACOS Y DOSIS ADMINISTRADAS: (mg/kg día):

Fenobarbital. ⌊⌊⌋,⌊⌋

Mefobarbital. ⌊⌊⌋,⌊⌋

Primidona. ⌊⌊⌋,⌊⌋

DPH. ⌊⌊⌋,⌊⌋

CBZ. ⌊⌊⌋,⌊⌋

Acido valproico. ⌊⌊⌋,⌊⌋

Etosuximida. ⌊⌊⌋,⌊⌋

Clonazepam. ⌊⌋,⌊⌋

Otros anticomiciales.

Otros fármacos (no anticomiciales).

CONCENTRACIONES PLASMATICAS:

Fenobarbital. ⌊⌊⌋

DPH. ⌊⌊⌋

CBZ. ⌊⌊⌋

Acido valproico. ⌊⌊⌋

Etosuximida. ⌊⌊⌋

Clonazepam. ⌊⌋

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

1. No detectables. 2. Sospechosas. 3. Evidentes. ⌊

REACCIONES ADVERSAS FARMACOLOGICAS:

01: No detectables. 02: Sedación. 03: Somnolencia. 04: Nistagmus. 05: Temblor. 06: Ataxia. 07: Alteraciones de conducta. 08: Alucinaciones. 09: Disartria. 10: Excitabilidad paradójica. 11: Hiperplasia gingival. 12: Hirsutismo. 13: Alteraciones hepáticas. 14: Alteraciones renales. 15: Alteraciones sensoriales. 16: Alteraciones digestivas. 17: Alteraciones cutáneas. 18: Anemia. 19: Leucopenia. 20: Alteración de coagulación. 21: Otras reacciones.

⌊⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊

NIVEL DE COLABORACION:

1: Tomas regulares. 2: Olvidos ocasionales. 3. Olvidos frecuentes. 4. Tomas desordenadas. 5. Desconocido. 6. Imposible de evaluar. 7. Abandono total. ⌊⌋ 64

RESULTADOS CLINICOS:

FRECUENCIA DE LA CRISIS (antes del tratamiento):

1. Diarias. 2. Diarias acumulativas. 3. Semanales. 4. Mensuales. 5. Anuales. 6. Intervalos largos. 7. Muy irregulares. 8 Crisis única. ⌊⌋ 65

FRECUENCIA DE LA CRISIS (después del tratamiento):

1. Ninguna. 2. Diaria. 3. Diaria acumulativa. 4. Semanal. 5. Mensual. 6. Anual. 7. Intervalos largos. 8. Muy irregular. ⌊⌋ 66

CONDUCTA DESPUES DEL TRATAMIENTO:

1. Mejoría. 2. Empeoramiento. 3. Estacionaria. ⌊⌋ 67

CLASIFICACION CLINICA DE NIVELES:

CONTESTAR: 1. Terapeúticos. 2. Subterapeúticos. 3. Tóxicos. 4. Ausentes.

Fenobarbital. ⌊⌋ 68

DPH. ⌊⌋ 69

CBZ. ⌊⌋ 70

Acido valproico. ⌊⌋ 71

Etosuximida. ⌊⌋ 72

Clonazepam. ⌊⌋ 73

CONCLUSIONES FARMACOLOGICAS:

1. Niveles plasmáticos terapeúticos. 2. Niveles plasmáticos subterapeúticos. 3. Niveles plasmáticos irregulares-politerapia. 4. Niveles plasmáticos tóxicos. 5. Niveles plasmáticos ausentes. ⌊⌋ 74

CONCLUSIONES CLINICAS:

1. Control completo. 2. 75% reducción de crisis. 3. 50% reducción de crisis. 4. 25% reducción de crisis. 5. E. estacionario. 6. Empeoramiento. 7. Alta por curación (6 años sin crisis). ⌊⌋ 75

2.4. DETERMINACIONES PLASMATICAS

Las muestras de sangre, recogidas en tubos heparinizados, se centrifugaban a 2500 rpm durante 10 minutos, extrayéndose posteriormente el plasma. Cuando éste no se utilizaba de momento se almacenaba a -20 grados centígrados hasta su posterior análisis, para evitar la degradación de los fármacos a cuantificar.

Las determinaciones plasmáticas se realizaron mediante ensayo inmunoenzimático (EMIT, Syva Co) para el fenobarbital, la difenilhidantoina, la carbamazepina, el ácido valproico y la etosuximida.
El clonazepam se determinó por cromatografía gas-líquido con detector de captura de electrones (ECD).

2.4.1.- Análisis inmunoenzimático (EMIT)

Se trata de una técnica de inmunoanálisis homogéneo utilizada para la cuantificación de compuestos específicos en fluidos biológicos. Para ello se dispone de tres elementos:
- Un fluido biológico con el fármaco a determinar.

- Un reactivo A que contiene anticuerpos específicos contra el fármaco y un substrato sobre el que actuará una enzima.
- Un reactivo B que contiene una cantidad fija de fármaco marcado con Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

La muestra a analizar se mezcla con el reactivo A de forma que se produzca la reacción fármaco-anticuerpo, quedando una cantidad de anticuerpo inversamente proporcional a la concentración del fármaco. Posteriormente se añade el reactivo B y el anticuerpo sobrante se unirá al fármaco marcado, inactivando parte de la enzima G6PDH. El resto de la enzima activa (proporcional a la cantidad de fármaco existente en la muestra) actua sobre el substrato convirtiendo el dinucleótido de adenin-nicotinamida (NAD) en NADH, lo que da por resultado un cambio de absorbancia que se mide espectrofotométricamente; este cambio de absorbancia, que es proporcional a la cantidad de fármaco problema, se traslada a una escala realizada previamente con unos calibradores, para determinar la concentración del fármaco.

Para llevar a cabo la técnica se utilizan los siguientes reactivos e instrumentos:

- Calibradores: 6 calibradores de suero liofilizado con concentraciones conocidas de cada fármaco.

- Solución amortiguadora Emit-aed 0.055 M de Tris-ClH a pH 8.0 que contiene un agente tensoactivo.

- Espectrofotómetro Gilford Stasar III de medida digital.

- Pipeteador-dilutor Syva modelo 1500 con limitador de volumen de reactivo a 50% y limitador de amortiguador a 25%. Volumen de muestra 50 ul y volumen de suministro 300 ul (50 ul de muestra o reactivo más 250 ul de amortiguador).

- Procesador clínico Syva CP-5000 regulado a 15 segundos de retardo y 30 segundos de tiempo de medida.

2.4.2.- Cromatografía gas-líquido

La cromatografía es una técnica de resolución basada en la distinta afinidad que las sustancias poseen por dos fases, una estacionaria y otra móvil; dichas fases dependen del tipo de cromatografía utilizado, pudiendo ser: sólido-líquido, líquido-

líquido, gas-líquido, etc. En la cromatografía gas-líquido la fase estacionaria, introducida en una columna de acero o vidrio, es un líquido que tiene por soporte tierra de diatomea de variable grosor; la fase móvil es un gas, normalmente nitrógeno o helio, en flujo constante a través de la columna. Dependiendo de la distinta afinidad que posean las sustancias por el gas o por el líquido, éstas saldrán a diferentes tiempos en el flujo de gas, separándose de esa forma los compuestos de una mezcla. La salida de cada sustancia es captada por un detector que transforma la señal en una respuesta de tipo eléctrico, proporcional a la cantidad de sustancia existente; los detectores son de diversos tipos (de conducción térmica, de densidad de gases, etc.), pero los más utilizados para fármacos antiepilépticos son los detectores de ionización de llama (FID) y de captura de electrones (ECD).

Aunque la cromatografía es una técnica esencialmente cualitativa, las sustancias pueden cuantificarse mediante la adición de una cantidad conocida de otro compuesto, al que se denomina marcador, ya que la relación existente entre las áreas del marcador y de la sustancia a valorar es llevada a una escala que permite determinar con precisión la cantidad de esta última.

Antes de proceder a la introducción de la muestra en la columna es necesario extraer previamente el fármaco del plasma mediante procesos químicos. La técnica utilizada para la extracción y determinación del clonazepam se basó en una modificación de la descrita por De Silva y colaboradores (1974 y 1976): a 0.5 ml de plasma se añade 1 ml de una solución 0.5 M de bifosfato de sodio ajustada previamente a pH= 9 con hidróxido de sodio. Posteriormente, se añaden 5 ml de éter y 250 ng de 2-amino-5-clorobenzofenona (marcador interno). Esta solución se agita en vortex y se centrifuga a 2500 rpm durante 20 minutos. Se trasvasa el éter (que ya ha extraido el fármaco junto con el 2-amino-5-clorobenzofenona) y se evapora. Posteriormente el residuo se redisuelve en 50-100 ul de acetona y se inyecta con una temperatura de columna de 280º C. Las concentraciones patrones de clonazepam son 10, 20, 40 y 80 ng/ml, añadiendo siempre 250 ng de 2-amino-5-clorobenzofenona.

El cromatógrafo utilizado fue un Carlo Erba Instrumentazione modelo 2350 con detector de captura de electrones.

2.5.- PROCESO DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO

La información recogida en los impresos HC 359 fue procesada en un ordenador "Eclipse s/140", de la firma Data General, dotado de 750 KB de memoria central, ampliada en 95 MB por dos unidades de disco, perteneciente al Servicio de Documentación Clínica del Hospital Clínico de Granada.

El programa de tratamiento de los datos, realizado en lenguaje Fortran V, sigue un modelo de encuesta general apto para cualquier tipo de trabajo, si bien, para extraer algunos datos, fue necesario diseñar nuevos programas que se adaptaran a las condiciones de la información requerida. En general se dispone de 4 tipos de funciones:

- Distribución global de los datos
- Distribución de variables de hasta 3 dígitos
- Cruces de variables para realizar tablas de contingencia, y
- Asociación de campos.

Cualquiera de estas funciones puede llevarse a cabo fijando las variables que se desee a un determinado valor para, de esa forma, poder obtener resultados con todas las condiciones deseadas.

El manejo de los datos para realizar el análisis estadístico se llevó a cabo con la ayuda de un microordenador "Oric 1" de 48 KB de memoria y un "Commodore Serie 2001" con memoria ampliada a 2 KB mediante una unidad de disco. Los programas utilizados se basaron en la aplicación de los cálculos teóricos de los distintos test de hipótesis.

Para analizar los datos cuantitativos en los casos en que intervenían varias muestras, se aplicó el análisis de varianza de una vía (ANOVA). Cuando este test resultó significativo se analizaron las diferencias mediante el método secuencial de Newman y Keuls. Para desarrollar este método se ordenan las k medias y se comparan los dos valores extremos; si el test es significativo, se procede a comparar dos medias extremas entre las k-1 resultantes de eliminar una de las extremas; posteriormente, se establece la misma comparación eliminando la otra que intervino en la primera comparación y así sucesivamente. Cuando entre dos medias no se aprecia significatividad estadística se considera que ninguna de las comprendidas entre ellas es significativamente diferente. La t_{exp} se calculó según la siguiente fórmula:

$$t_{exp} = \frac{\left|\bar{x}_i - \bar{x}_j\right|}{S_D^2 \sqrt{\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j}}}$$

donde: S_D= varianza dentro de muestras

$\bar{x}$ = media

n = número de datos de la muestra

Cuando los tamaños de la muestra son desiguales, como sucedió con toda nuestra casuística, el valor de la t_{exp} se compara con un valor teórico obtenido según el método de Scheffé, que se calcula según la siguiente expresión:

$$t_{\alpha}(f;k) = \sqrt{(k-1)\, F_{\alpha}(k-1;f)}$$

donde: $f = \sum n_i - k$

k = número de muestras que intervienen en la comparación

F_{α} = valor hallado en la tabla de la F de Snedecor con k-1, f grados de libertad.

Cuando en la comparación de medias entraban a formar parte únicamente dos muestras independientes se aplicó el test de Student en su forma clásica o el método de Welch en el caso de que las varianzas fueran desiguales. Las fórmulas utilizadas son las siguientes:

- Método clásico

$$t_{exp} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

donde: $s^2 = \frac{(n_1 - 1)\cdot s_1^2 + (n_2 - 1)\cdot s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$

La t_{exp} se compara con una t_α de la t de Student con $n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad.

- Método de Welch

$$t_{exp} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

donde : s_1^2 y s_2^2 son la estimación de la varianza de cada muestra.

El valor experimental se compara con un valor teórico hallado en la tabla t de Student con f grados de libertad.

$$f = \frac{(A + B)^2}{\frac{A^2}{n_1 - 1} + \frac{B^2}{n_2 - 1}}$$

donde: $A = \frac{s_1^2}{n_1}$ y $B = \frac{s_2^2}{n_2}$

Cuando las dos muestras comparadas fueron apareadas (caso del número medio de fármacos en primera y última visita), se calcularon las diferencias entre los valores muestrales y la media ($\bar{d}$) y varianza (s_d^2)

de dichas diferencias. La t_{exp} se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$t_{exp} = \frac{|\bar{d}|}{s_d / \sqrt{n}}$$

La t_{exp} se comparó con un valor teórico hallado en la tabla de Student con n-1 grados de libertad.

Para valorar el grado de correlación entre dos variables cualitativas (grado de control, presentación de reacciones adversas, cumplimiento, etc.) se utilizó el test de la chi-cuadrado mediante la siguiente fórmula:

$$\chi^2_{exp} = \sum_{i=1}^{k} \frac{O_i^2}{E_i^2} - n$$

donde: O_i = valor observado
E_i = valor esperado
n = número de datos

Siguiendo las directrices generales, se consideró que existía significatividad estadística cuando la probabilidad de error de rechazar la hipótesis (error α) era menor del 5%; en aquellos casos en que el error α fue del 10% se indicó dicho valor en el

texto, por considerar que las diferencias se acercaban a la significatividad y que, probablemente, ésta se hubiera detectado plenamente si el tamaño de las muestras hubiera sido superior y/o menor la dispersión de los datos.

3.- RESULTADOS

3.1.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS ENFERMOS

Una vez excluidos los pacientes que acudieron por primera vez en los años 1979-80, quedaron 1060 enfermos que fueron asistidos durante el período establecido de enero de 1980 a diciembre de 1983. Según los criterios de selección referidos en el punto 2.2, fueron descartados 247 enfermos por diversas razones expuestas en la tabla I. Por tanto, se incluyeron en el estudio 813 pacientes que totalizaron 1478 visitas. El número de visitas realizado por cada paciente es variable, encontrándose 477 con una sola visita, 177 con 2 visitas, 83 con 3 visitas, 35 con 4 visitas y 39 con 5 ó más visitas, habiendo sido el número máximo de visitas realizadas de 12 (1 paciente); no se observaron diferencias en cuanto al sexo, repartiéndose el número de visitas de forma proporcional entre hembras (49.3%) y varones (50.7%).

La edad de los enfermos en el momento en que acudieron por primera vez osciló desde 3 meses a 79 años, distribuyéndose del siguiente modo (fig. 1-A): 0-6 años 154 (18.9%), 7-13 años 241 (29.6%), 14-20 años 110 (13.5%), mayores de 20 años 308 (37.9%), con manifiesto predominio de la infancia y comienzo de la pubertad. La edad de comienzo de la epilepsia ofre-

ce una distribución totalmente distinta a la anterior (fig. 1-B); en prácticamente la mitad de los enfermos la epilepsia se manifestó antes de los 7 años (48.1%), disminuyendo los porcentajes conforme avanza la edad (de 7-13: 21.4%; de 14-20: 12.4%) y siendo muy escasa la presentación por encima de los 20 años (18.1%). En lo que se refiere al tiempo de evolución de la epilepsia desde las primeras manifestaciones de la misma hasta que se realizó la determinación plasmática, fue menor de 1 año en 125 pacientes (15.4%), entre 1 y 5 años en 317 pacientes (39.0%) y superior a 5 años en 371 (45.6%), siendo la media de 8.4 ± 9.6 años.

Atendiendo al año en que se realizaron las distintas visitas (tabla II), en 1980 puede observarse un claro predominio de las primeras visitas, que progresivamente va decreciendo hasta encontrar en 1983 una proporción prácticamente igual entre enfermos nuevos y revisiones.

En cuanto a la procedencia, Neurología fue la especialidad de donde vinieron la mayoría de los enfermos (1095 visitas que suponen un 74.1% del total); en segundo lugar se encuentra Pediatría con 178 visitas (12.0%) y finalmente Psiquiatría y Otras, con un número similar de visitas -102 y 103 respectiva-

mente- cuyo porcentaje oscila alrededor del 7%. No se observaron diferencias de procedencia según se tratara de primera visita o de revisión, pero sí las hubo al analizar la procedencia según los distintos años (tabla III); mientras Psiquiatría y otras especialidades se mantuvieron en un porcentaje similar, los enfermos procedentes de Neurología decrecieron desde un 86.6% en 1980 a un 55.7% en 1983, a la vez que se produjo un incremento progresivo de los pacientes pediátricos, que comenzaron a acudir por primera vez en el año 1981 y llegan a representar un 31.5% del total atendido en 1983.

Los diversos factores etiológicos relacionados con la presentación de las crisis se detallan en la tabla IV. Es de destacar la elevada incidencia de antecedentes familiares (30.5% del total) en comparación con los antecedentes personales o factores adquiridos (15.6% del total); mientras que los distintos grupos en que se divide la herencia familiar ofrecen porcentajes similares, en torno al 6-8%, las alteraciones adquiridas muestran 3 grupos con mayor incidencia: patología connatal, tumoraciones del SNC y traumatismos craneoencefálicos; el resto de los grupos suponen, por separado, menos del 2% de la población.

Se detectaron alteraciones psíquicas en 154 pacientes (18.9% del total), siendo la oligofrenia (59 casos- 7.3%) y el deterioro mental (62 casos- 7.6%) las alteraciones más frecuentes; los trastornos de la conducta, principalmente caracteropatías y, en menos casos, neurosis del carácter, se observaron en el 4.3% de la población (35 casos); finalmente, se presentaron 20 casos de hiperkinesia (2.5%).

Las alteraciones neurológicas fueron más frecuentes que las anteriores, presentando una incidencia de un 26.8% (218 casos). Las cefaleas, el grupo más frecuente, se presentaron en 110 casos (13 5%); también se observó una elevada incidencia de retraso psicomotor de cualquier grado (80 casos- 9.8%), mientras que la alteración motora de origen central se dió en un porcentaje del 4.2% (34 casos); dentro de este grupo se incluyeron los síndromes del tono muscular que acompañan a muchas encefalopatías, por lo que no es de extrañar que presente este porcentaje relativamente alto. Otros trastornos (microcefalia, hidrocefalia, retraso en el lenguaje, etc.) se detectaron en 42 casos (5.2%), sin que ninguno de estos procesos presentara una frecuencia elevada y mereciera considerarse aparte.

La clasificación diagnóstica se expresa en la ta-

bla V. El grupo predominante lo constituyen las epilepsias generalizadas (51.8%) seguido de las parciales, que representan un 38.1% de la población, en tanto que las epilepsias mixtas e inclasificables totalizan un 10.0%; dentro de las primeras, predominan claramente las epilepsias generalizadas tónico-clónicas y, entre las segundas, destaca la incidencia de epilepsias parciales secundariamente generalizadas.

En la tabla VI se representa el índice medio número de visitas/enfermo para cada diagnóstico. Atendiendo a los grupos generales, el índice más elevado lo presentan las epilepsias mixtas e inclasificables junto con las epilepsias asociadas a encefalopatía, tipos de crisis que, por lo general, requieren muchas revisiones debido a su mal pronóstico. Los tipos de epilepsia que más difieren del índice medio general (1.82) son las epilepsias mixtas, las epilepsias parciales asociadas a generalización secundaria ocasional, las crisis akinéticas y las crisis atónicas de corta duración, todas ellas con índices superiores a 2; por el contrario, necesitaron pocas revisiones las ausencias típicas, las crisis atónicas de larga duración, las epilepsias parciales elementales y las epilepsias inclasificables. Los restantes tipos de epilepsia presentaron un índice similar al del valor medio general.

Tabla I: Relación del número de enfermos incluidos en este estudio y criterios de exclusión de aquellas historias clínicas que no se consideraron adecuadas

NUMERO TOTAL DE PACIENTES ASISTIDOS DURANTE LOS AÑOS 1980-1983: 1060

PACIENTES DESCARTADOS:	247
- Sin historia	142
- Tratan foco	5
- Cefalea más alteración del EEG	13
- Dudosa epilepsia	5
- No es epilepsia	82

NUMERO DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL PRESENTE ESTUDIO: 813

Hembras: 375 (46.1%)
Varones: 438 (53.9%)

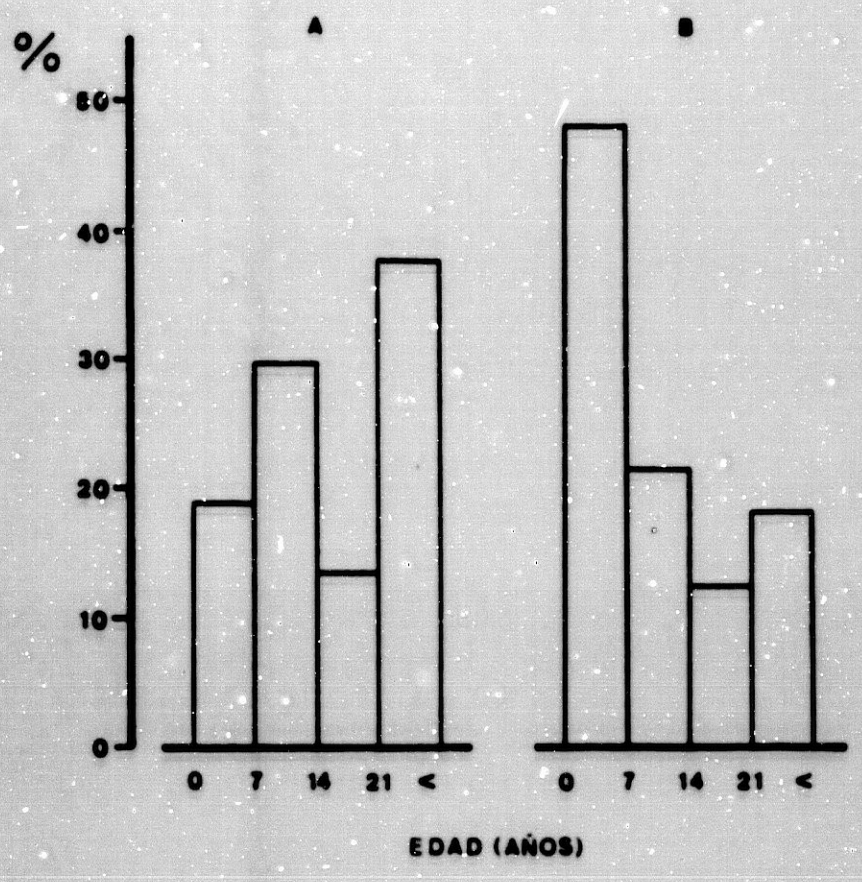


Figura 1: Representación gráfica, expresada en porcentaje, de la edad de los pacientes en la primera visita (A) y de la edad de comienzo de su epilepsia (B)

Tabla II: Comparación, establecida por años, entre la proporción de pacientes que acuden por primera vez y aquellos que habían acudido ya anteriormente

AÑO	Nº DE ENFERMOS	
	1ª VISITA	REVISION
1980	168 (77.8%)	48 (22.2%)
1981	256 (59.4%)	175 (40.6%)
1982	185 (54.0%)	201 (40.6%)
1983	204 (45.8%)	241 (54.2%)

Tabla III: Relación de visitas agrupadas en función del año y la procedencia. (N: Neurología; P: Pediatría; Ps: Psiquiatría; O: Otras)

AÑO	N	P	Ps	O
1980	187 (86.6%)	0	17 (7.9%)	12 (5.6%)
1981	372 (86.3%)	5 (1.2%)	20 (4.6%)	34 (7.9%)
1982	288 (74.6%)	33 (8.6%)	36 (9.3%)	29 (7.5%)
1983	248 (55.7%)	140 (31.5%)	29 (6.5%)	28 (6.3%)

Tabla IV: Incidencia de factores etiológicos relacionados con la presentación de las crisis

Herencia familiar conocida	248 casos	30.5% del total
Padre y/o madre epilépticos	57 "	7.0% "
Hermanos	51 "	6.3% "
Familiares rama materna	57 "	7.0% "
Familiares rama paterna	54 "	6.6% "
Consanguinidad	69 "	8.5% "
Alteraciones adquiridas	127 casos	15.6% del total
Patología connatal	64 "	7.9% "
Tumoraciones del SNC	30 "	3.7% "
Traumatismo craneoencefálico	26 "	3.2% "
Accidente vascular cerebral	14 "	1.7% "
Meningoencefalitis	12 "	1.5% "
Otros	13 "	1.6% "

Tabla V. Clasificación diagnóstica

E. Parciales: 310 (38.1%)		E.P. elemental: 70 (8.61%)
		E.P. Compleja: 52 (6.4%)
		E.P. secundariamente generalizada: 137 (16.9%)
		EP y EP secundariamente generalizada: (6.3%) 51
E. Generalizadas: 421 (51.8%)	E.G. tonico-clonica: 263 (32.3%)	
	Otras generalizadas 130 (16%)	Ausencias típicas: 29 (3.6%)
		Ausencias atípicas: 11 (1.4%)
		Atónicas de larga duración: 49 (6.0%)
		Akinéticas: 41 (5.0%)
	E. asociadas a encefalopatía 28 (3.5%)	Atonicas de corta duración: 7 (0.9%)
		Espasmos infantiles: 20 (2.5%)
		Mioclonias masivas: 1 (0.1%)
E. Mixtas e inclasificables: 81(10.0%)	E. Mixtas: 54 (6.6%)	
	E. inclasificables: 27 (3.3%)	

Tabla VI: Indice número de visitas/enfermo distribuido en función de la clasificación diagnóstica

- E. Parciales: 1.83
  - E.P. elemental: 1.56
  - E.P. compleja: 1.88
  - E.P. secundariamente generalizada: 1.75
  - E.P. y E.P. secundariamente generalizada: 2.39
- E. Generalizadas: 1.69
  - E.G. tónico-clónica: 1.64
  - Otras generalizadas: 1.72
    - Ausencias típicas: 1.31
    - Ausencias atípicas: 1.82
    - Atónicas de larga duración: 1.39
    - Akinéticas: 2.39
  - E. asociadas a encefalopatía: 1.93
    - Atónicas de corta duración: 2.14
    - Espasmos infantiles: 1.90
    - Mioclonias masivas: 1
- E. Mixtas e inclasificables: 2.44
  - E. mixtas: 2.87
  - E. inclasificables: 1.59

3.2.- ASPECTOS TERAPEUTICOS

3.2.1.- Fármacos y especialidades prescritos

En la figura 2 se expresa el porcentaje de prescripción de los distintos fármacos anticomiciales; los dos más antiguos -el fenobarbital y la difenilhidantoina- fueron los más frecuentemente utilizados (34.9 y 26.4% respectivamente), siguiendo el ácido valproico (15%), la carbamazepina (9.7%) y el clonazepam (6.6%); la incidencia de uso de la etosuximida, el mefobarbital y la primidona fue muy baja, ya que ninguno de ellos alcanzó el 4%.

Las especialidades farmacéuticas más utilizadas se enumeran en la tabla VII. Llama la atención el hecho de que de las 8 especialidades que superaron las 100 prescripciones, 7 correspondieron a preparados que contenían un solo fármaco, mientras que sólo una de ellas -Epamutín con fenobarbitona- incluía dos medicamentos (fenobarbital y difenilhidantoina). De las restantes especialidades consideradas, ninguna de ellas superó un porcentaje de utilización del 2%, siendo las que a continuación se enumeran:

- Bonifén H (difenilhidantoina y piritinol)
- Comital (difenilhidantoina y mefobarbital)

- Comital L (difenilhidantoina, mefobarbital y fenobarbital)
- Depamide (dipropilacetamida)
- Disfil (fenobarbital, difenilhidantoina, ectilurea y GABOB)
- Epilantín (difenilhidantoina y fenobarbital)
- Episíndrome (difenilhidantoina, fenobarbital, anfetamina y clordiazepóxido)
- Ethosuximida (etosuximida)
- Gaboril complex (fenobarbital, difenilhidantoina y GABOB)
- Gardenal (fenobarbital)
- Mysoline (primidona)
- Mysoline H (primidona y difenilhidantoina)
- Necosidantoina compuesta (difenilhidantoina, fenobarbital y ácido ascórbico)
- Prominal (mefobarbital)
- Redutona (difenilhidantoina, fenobarbital, piridoxina y GABOB)
- Lumcalcio (fenobarbital)
- Sinergina (difenilhidantoina, fenobarbital y ácido ascórbico)
- Sinergina S (difenilhidantoina y fenobarbital)
- Trinuride H forte (difenilhidantoina, fenobarbital y fenacemida)
- Zarontín (etosuximida)

En la tabla VIII se detalla la utilización de los ocho antiepilépticos considerados de mayor relevancia, a lo largo de cada uno de los años que comprendió el estudio. Unicamente 3 de ellos mostraron variaciones significativas en cuanto a la incidencia de su prescripción. El uso de difenilhidantoina disminuyó desde un 32.3% en 1980 a un 23.2% en 1983; la carbamazepina duplicó su porcentaje, ascendiendo de un 4.8% en 1980 a un 10.4% en 1983; aunque no de forma tan relevante como la carbamazepina, también la prescripción de clonazepam aumentó, pasando de un 5.0% en 1980 a un 8.1% en 1983.

La utilización simultánea de uno o varios fármacos a lo largo de los distintos años se refleja en la tabla IX. El número de fármacos prescritos descendió, predominando progresivamente las prescripciones de un solo fármaco, a la vez que disminuyeron las biterapias y politerapias (χ^2= 54.06 P<0.001). La media osciló desde 2.02 0.77 en el año 1980 a 1.68 0.82 en el año 1983; los años 1981 y 1982 presentan valores similares (1.76 ± 0.75 y 1.80 ± 0.76 respectivamente), si bien llama la atención el ligero incremento producido en 1982 cuando, en principio, cabría esperar una continuación del descenso iniciado. Como puede observarse en la figura 3, se pasó de una distribución gaussiana en el año 1980

a una curva totalmente desplazada a la izquierda, con un porcentaje de monoterapias del 51.2%, en el año 1983.

La dosis media prescrita de cada fármaco, según se administrara en monoterapia, biterapia o politerapia, se expresa en las tablas IXa a IXe. No se observaron variaciones en la dosis de ácido valproico, mientras que con el resto de los anticomiciales las diferencias detectadas resultaron clínica y estadísticamente significativas; la dosis prescrita de fenobarbital disminuyó progresivamente conforme aumentó el número de fármacos asociados; igualmente, las dosis de difenilhidantoina disminuyeron pero, sólo se observó significatividad estadística entre el grupo de politerapias y los otros dos; finalmente, la carbamazepina y el clonazepam se prescribieron en dosis más elevadas en el grupo de biterapias con respecto a los otros, entre los cuales no se apreciaron diferencias relevantes.

La evolución de la prescripción del número de especialidades farmacéuticas presentó un descenso similar al observado con el número de fármacos, con la particularidad de que ya en principio dicha distribución se hallaba desplazada hacia la izquierda (fig. 4), acentuándose progresivamente hasta cons-

tituir un 60.2% las prescripciones de una sola especialidad en 1983 (tabla X).

Cuando la utilización de monoterapias, biterapias o politerapias se subdividió en función de los distintos anticomiciales, se encontraron grandes diferencias según el fármaco de que se tratara (tabla XI). El fenobarbital, la difenilhidantoina, la etosuximida y el clonazepam tendieron a usarse preferentemente asociados a otro anticomicial; el mefobarbital y la primidona se prescribieron con especial frecuencia asociados a dos o más antiepilépticos simultáneamente; finalmente, el porcentaje de utilización de la carbamazepina y el ácido valproico fue muy similar en cada uno de los tres casos considerados.

Mayor interés reviste el estudio de la distribución de la forma de utilización de cada fármaco (monoterapia, biterapia o politerapia) en función de los años (figs. 5 a 13). El modo de prescrpción del fenobarbital se modificó de forma significativa (χ^2=43.84 P < 0.001), disminuyendo las biterapias y politerapias a la vez que aumentaron las monoterapias. No sucedió lo mismo con la difenilhidantoina ya que, aunque se modificó ligeramente el patrón de prescripción, no llegaron a alcanzar significatividad estadística las diferencias observadas (χ^2= 10.16 n.s.). La carbama-

zepina y el ácido valproico ofrecieron una dinámica similar: de ser considerados fármacos de segunda línea en el año 1980 y utilizarse casi siempre en combinación con otros agentes antiepilépticos (obsérvese que en el año 1980 no hubo ningún caso de monoterapia con carbamazepina y que en los dos fármacos predominan los casos de politerapia), pasaron a prescribirse en una proporción notable en forma de monoterapia, siendo el ácido valproico el único de los cinco antiepilépticos examinados a este respecto en que la proporción de monoterapias superó a la de biterapias y politerapias; para ambos fármacos el cambio fue estadísticamente significativo (CBZ: $\chi^2 = 20.96$ $P < 0.01$; VPA: $\chi^2 = 15.51$ $P < 0.025$). El clonazepam exhibió modificaciones contrarias a las reseñadas para los otros fármacos pero, probablemente por tratarse de pocos casos (174), no llegó a alcanzar significatividad estadística ($\chi^2 = 7.76$ n.s.); con el paso de los años tendió a utilizarse asociado a otros anticomiciales en situaciones clínicas bastante delimitadas. Los datos referentes a la primidona, el mefobarbital y la etosuximida no se analizaron debido a la escasez de la casuística disponible en relación a los mismos.

Para discernir las posibles causas condicionantes de la disminución progresiva del número de fármacos por

enfermo, se analizó la prescripción de éstos en tres vertientes:

A) Primero se estudió el número medio de fármacos prescritos en aquellos pacientes que acudieron con su primer tratamiento anticomicial (fig. 10); como puede observarse, éste decreció paulatinamente de forma significativa, llegando a alcanzar en 1983 un valor cercano a la unidad, lo que indica que cada vez se va aceptando más la idea de prescribir un sólo fármaco por enfermo.

B) En segundo lugar se analizó el número medio de fármacos prescritos a cada enfermo, en las diferentes visitas que realizaron a este Servicio (fig. 11); dicha cifra se mantuvo estable en las dos primeras visitas (1.73 ± 0.80), ascendiendo progresivamente a partir de la tercera hasta alcanzar un valor de 2.17 ± 0.80. Este aumento era de esperar teniendo en cuenta que los enfermos que realizan visitas reiteradas son aquellos difíciles de tratar y que habitualmente reciben más medicamentos.

C) Para comprobar si, a pesar de tratarse de enfermos difícilmente controlables, llegaba a producirse alguna reducción en el número de fármacos prescritos, se estableció una comparación entre los que re-

cibía cada enfermo en su primera y última visita (fig. 12); como puede observarse, el valor decrece desde 1.87 ± 0.80 a 1.72 ± 0.73 ($P < 0.001$), siendo la diferencia altamente significativa por tratarse de datos apareados.

Dado que la biterapia es una forma de administración muy frecuente, se procedió a analizar las distintas asociaciones dividiéndolas en tres grupos según el índice de utilización (tabla XII). En el primer grupo se encuentran 4 biterapias que superaron el 5% de prescripciones; en todas ellas entra a formar parte el fenobarbital, llamando la atención la elevadísima incidencia de utilización simultánea de fenobarbital con difenilhidantoina, que representó la mitad de todas las biterapias. En el segundo grupo entran a formar parte casi todas las asociaciones posibles entre difenilhidantoina , carbamazepina, ácido valproico y clonazepam, mientras que en el tercero, o biterapias excepcionales, se encuentran casi todas las asociaciones en que uno de los fármacos es el mefobarbital o la primidona, que como se vió anteriormente, se administraron con mayor frecuencia en forma de politerapia.

Además de los fármacos antiepilépticos mencionados, hubo 7 prescripciones de clobazam, 4 de nitrazepam

y 1 de trimetadiona; éstos se utilizaron siempre asociados a otros anticomiciales.

De las 1478 visitas realizadas, en 445 casos (30.1%) el enfermo tomaba otros fármacos además de la terapia antiepiléptica. Estos fármacos eran conocidos en la mayoría de los casos y se trataba principalmente de antibióticos, analgésicos, antimigrañosos, vitaminas y fármacos que actúan sobre los diversos órganos y aparatos (cardiovascular, digestivo, etc.). Como se indicó en el apartado de material y métodos, se tomó nota de los fármacos considerados coadyuvantes de la terapia antiepiléptica, exponiéndose a continuación sus datos: benzodiazepinas 54 casos, anfetamina 14 casos, ACTH 14 casos, fenacemida 13 casos, octilurea 9 casos, acetazolamida 9 casos y sultiamo 3 casos.

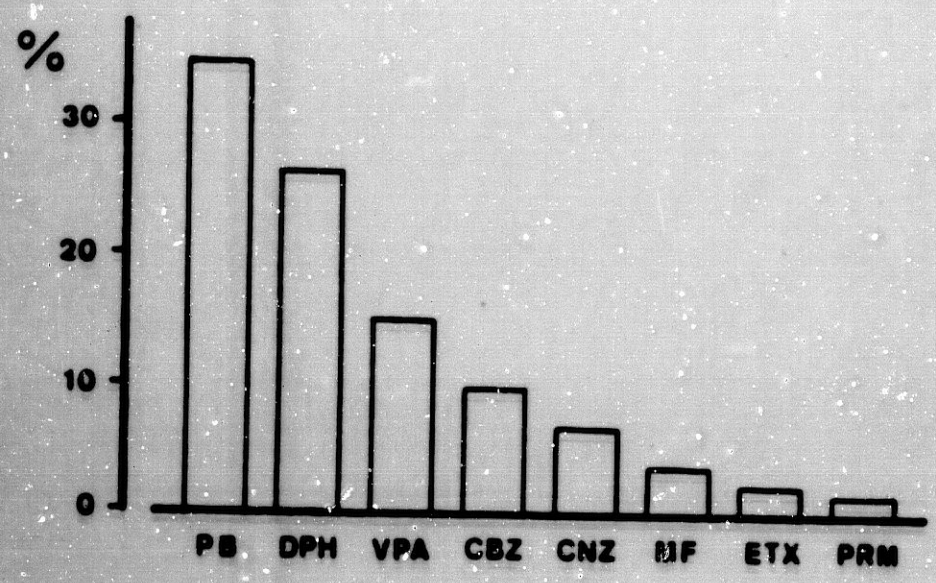


Figura 2: Distribución porcentual de la utilización de los distintos fármacos antiepilépticos

Tabla VII: Relación de las especialidades farmacéuticas más utilizadas (número de prescripciones y porcentaje de la totalidad)

PREPARADO COMERCIAL	n	%
Luminal	530	22.5
Depakine	390	16.6
Tegretol	257	10.9
Neosidantoina	255	10.8
Rivotril	174	7.4
Epanutin	172	7.3
Epanutin fenobarbitona	132	5.6
Luminaletas	116	4.9
Otros	327	13.9

Tabla VIII: Número de prescripciones de cada fármaco en los años estudiados (entre paréntesis porcentaje de prescripción en cada año)

	1980	1981	1982	1983	TOTAL
PB	154 (35.3)	262 (34.7)	229 (33.0)	271 (36.6)	916
DPH	141 (32.3)	206 (27.2)	174 (25.1)	172 (23.2)	693
VPA	62 (14.2)	111 (14.7)	107 (15.4)	114 (15.4)	394
CBZ	21 (4.8)	72 (9.5)	86 (12.4)	77 (10.4)	256
CNZ	22 (5.0)	42 (5.6)	50 (7.2)	60 (8.1)	174
MP	16 (3.7)	34 (4.5)	21 (3.0)	22 (3.0)	93
ESX	12 (2.8)	21 (2.8)	15 (2.2)	12 (1.6)	60
PRM	8 (1.8)	8 (1.1)	11 (1.6)	13 (1.8)	40

$\chi^2 = 40.53$ $P < 0.01$

Tabla IX: Monoterapias, biterapias y politerapias a lo largo de los cuatro años estudiados (número total y porcentaje)

AÑO	NUMERO DE FARMACOS PRESCRITOS		
	1	2	3 6 más
1980	52 (24.1%)	117 (54.2%)	47 (21.7%)
1981	175 (40.6%)	196 (45.5%)	60 (13.9%)
1982	147 (38.1%)	182 (47.1%)	57 (14.8%)
1983	228 (51.2%)	143 (32.1%)	74 (16.7%)

$\chi^2 = 54.06$ $P < 0.001$

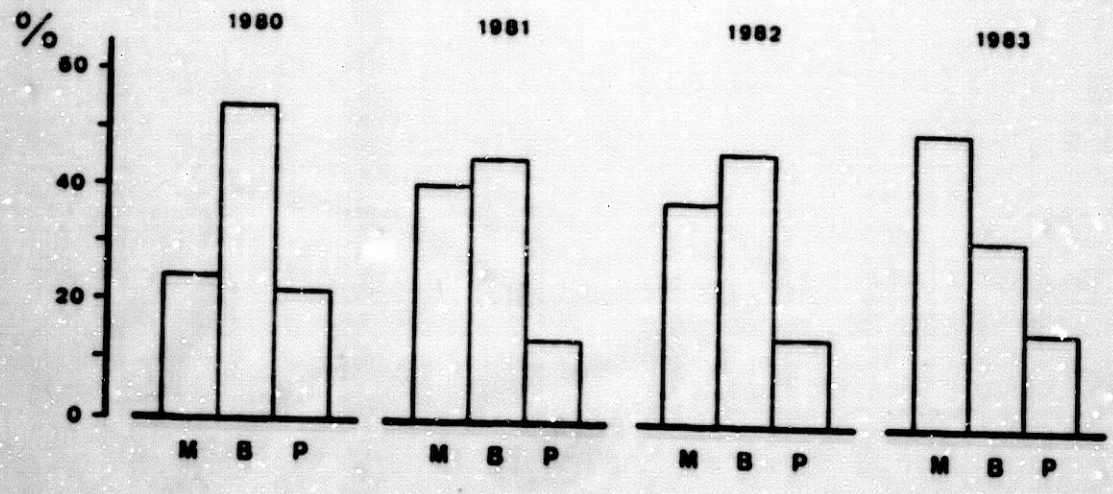


Figura 3: Distribución porcentual del número de fármacos prescritos detallada por años (M= monoterapia; B= biterapia; P= politerapia)

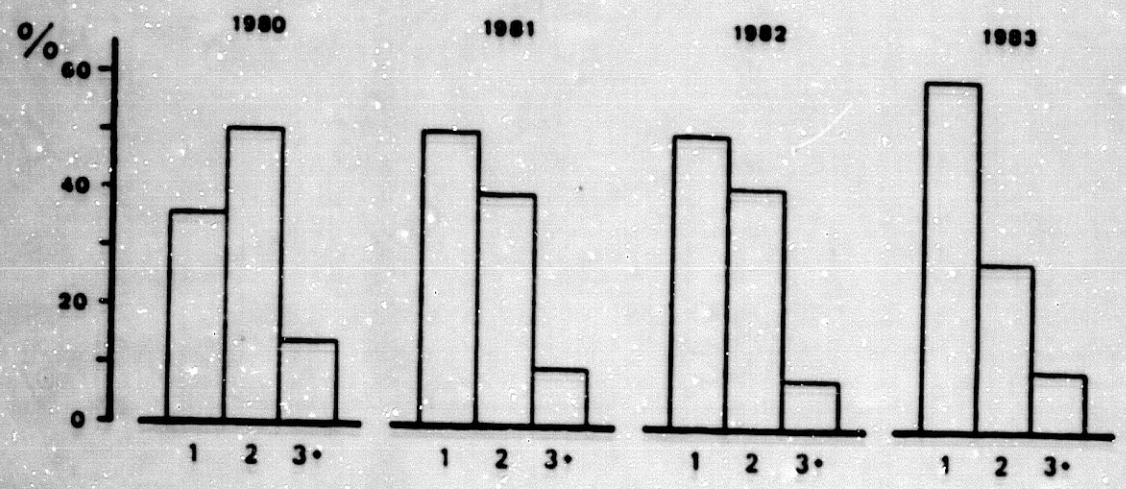


Figura 4: Distribución porcentual del número de especialidades prescritas detallada por años

Tablas IXa a IXc: Media, desviación standard y rango de las dosis prescritas de cada uno de los fármacos según se administraran en monoterapia, biterapia o politerapia. (Al pie de tabla se expresan los resultados del ANOVA y comparaciones entre grupos)

Tabla IXa: Fenobarbital

PB	DOSIS (mg/kg/día)		
	$\bar{x}$ ± S.D.	n	Rango
Monoterapia	3.15 ± 1.29	234	0.8 - 9.1
Biterapia	2.64 ± 1.57	475	0.3 - 9.5
Politerapia	2.30 ± 1.40	203	0.2 - 8.7

F_{exp} = 16.1936 $P < 0.01$

M --- B $P < 0.01$

B --- P $P < 0.01$

M --- P $P < 0.01$

Tabla IXb: Difenilhidantoina

DPH	DOSIS (mg/kg/día)		
	$\bar{x} \pm$ S.D.	n	Rango
Monoterapia	5.24 ± 1.79	102	0.8 - 14.7
Biterapia	5.04 ± 2.01	396	0.6 - 12.5
Politerapia	4.27 ± 2.23	195	0.4 - 14.5

F_{exp} = 11.4348 $P < 0.01$

M --- B n.s.
B --- P $P < 0.01$
M --- P $P < 0.01$

Tabla IXc: Carbamazepina

CBZ	DOSIS (mg/kg/día)		
	$\bar{x} \pm$ S.D.	n	Rango
Monoterapia	11.23 ± 4.01	59	4.3 - 19.6
Biterapia	12.15 ± 4.24	105	3.1 - 25.0
Politerapia	10.31 ± 4.00	92	2.6 - 24.0

F_{exp} = 4.9152 P<0.01

M --- B n.s.
B --- P P<0.01
M --- P n.s.

Tabla IXd: Acido Valproico

VPA	DOSIS (mg/kg/día)		
	$\bar{x}$ ± S.D.	n	Rango
Monoterapia	26.68 ± 10.27	133	10.0 - 70.6
Biterapia	27.67 ± 12.64	147	5.1 - 68.6
Politerapia	25.04 ± 14.83	114	7.0 - 83.3

F_{exp} = 1.3993 n.s.

Tabla IXe: Clonazepam

CNZ	DOSIS (mg/kg/día)		
	$\bar{x} \pm$ S.D.	n	Rango
Monoterapia	0.087 ± 0.063	41	0.010-0.026
Biterapia	0.136 ± 0.081	84	0.010-0.040
Politerapia	0.097 ± 0.078	49	0.010-0.033

$F_{exp} = 7.3541$ $P < 0.01$

M --- B $P < 0.01$
B --- P $P < 0.01$
M --- P n.s.

Tabla X: Número de especialidades prescritas simultáneamente a lo largo de los cuatro años estudiados (número total y porcentaje)

AÑO	NUMERO DE ESPECIALIDADES					
	1		2		3 ó más	
1980	77	(33.6%)	109	(50.5%)	30	(13.9%)
1981	218	(50.6%)	171	(39.7%)	42	(9.7%)
1982	194	(50.3%)	159	(41.2%)	33	(8.6%)
1983	268	(60.2%)	129	(29.0%)	48	(10.8%)

$\chi^2 = 40.83$ $P < 0.001$

Tabla XI: Distribución de los distintos fármacos anticomiciales según su utilización como monoterapia, biterapia y politerapia (número total y porcentaje)

	NUMERO DE FARMACOS		
	1	2	3 ó más
PB	238 (26.0%)	475 (51.8%)	203 (22.2%)
DPH	102 (14.7%)	396 (57.1%)	195 (28.1%)
VPA	133 (33.8%)	147 (37.3%)	114 (28.9%)
CBZ	59 (23.0%)	105 (41.0%)	92 (36.0%)
CNZ	41 (23.6%)	84 (48.3%)	49 (28.1%)
MP	20 (21.5%)	19 (20.4%)	54 (58.1%)
ETX	8 (13.3%)	30 (50.0%)	22 (36.7%)
PRM	1 (2.5%)	18 (45.0%)	21 (52.5%)

$\chi^2 = 151.05$ $P < 0.001$

Figuras 5 a 9: Distribución porcentual por años y tipos de terapia de los distintos anticomiciales estudiados (M= monoterapia; B= biterapia; P= politerapia)

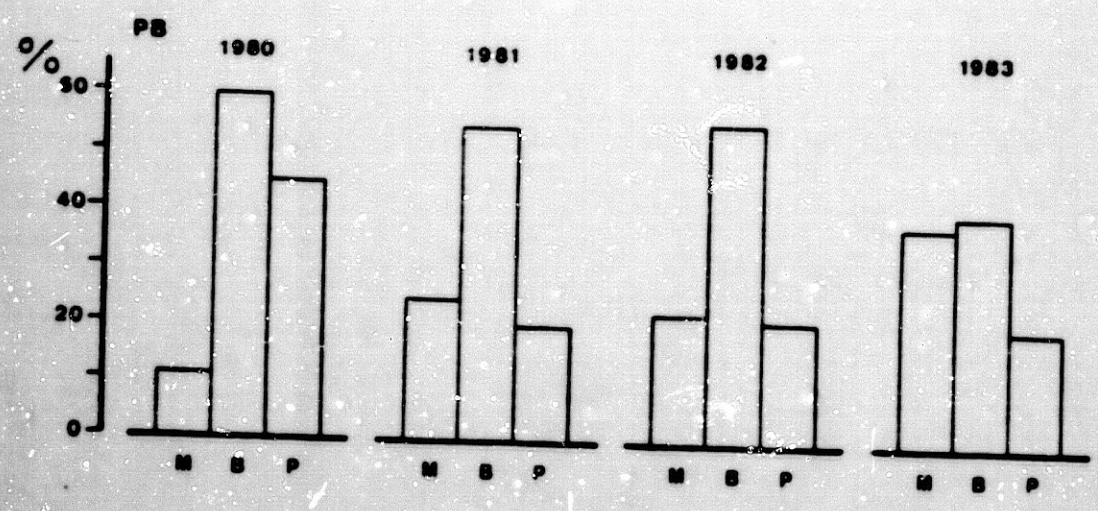
Fig. 5: Fenobarbital

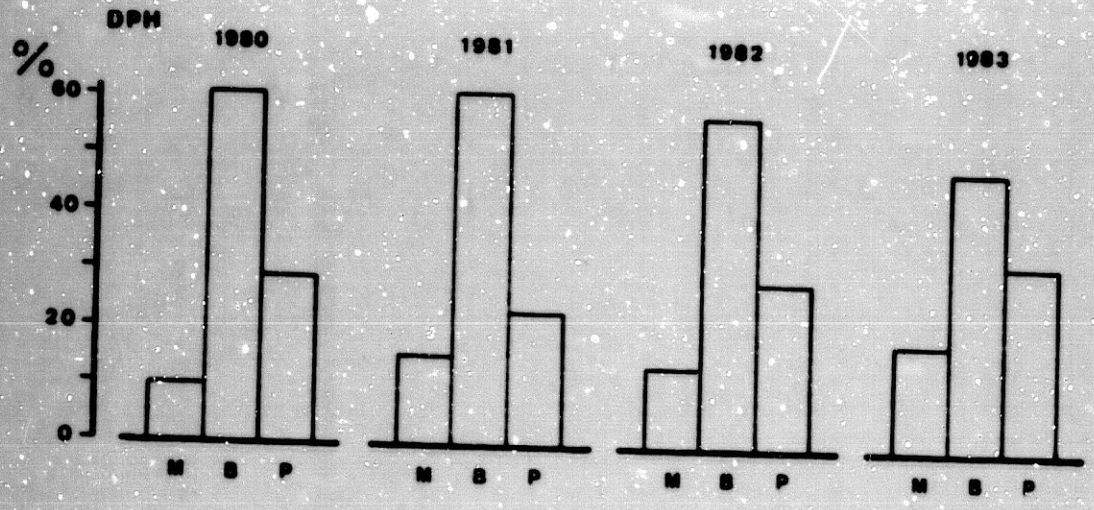
Fig. 6: Difenilhidantoina

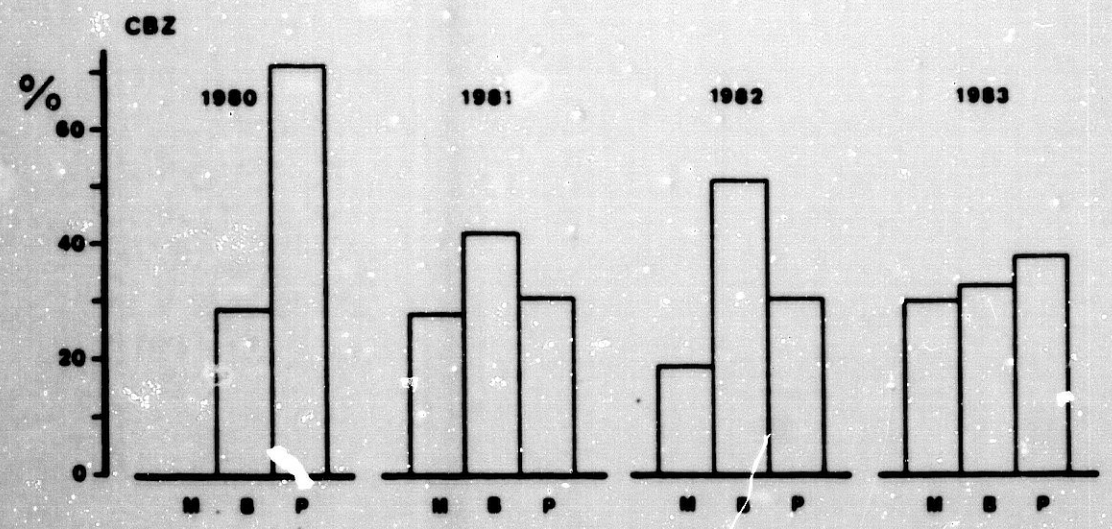
Fig. 7: Carbamazepina

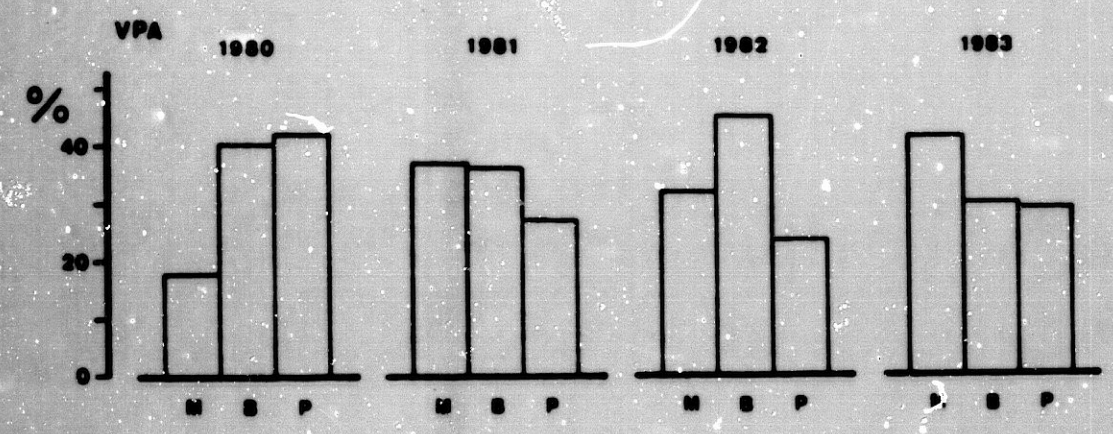
Fig. 8: Acido valproico

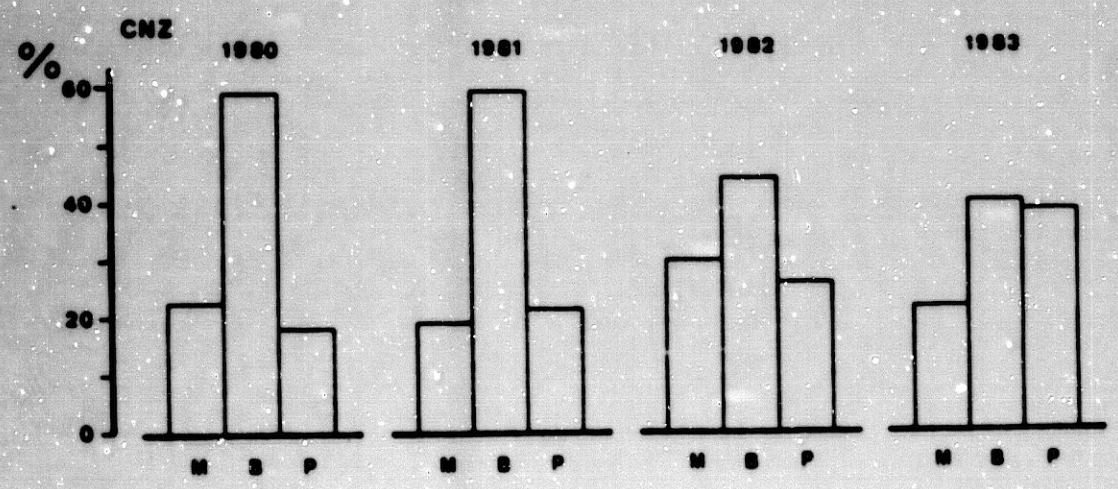
Fig. 9: Clonazepam


PB
%
50
40
20
0
1980
1981
1982
1983
M B P
M B P
M B P
M B P


DPH
%
60
40
20
0
1980
1981
1982
1983
M B P
M B P
M B P
M B P


CBZ
%
60
40
20
0
1980
1981
1982
1983
M B P


VPA
%
40
20
0
1980
1981
1982
1983
M B P


CNZ
%
60
40
20
0
1980
1981
1982
1983
M B P

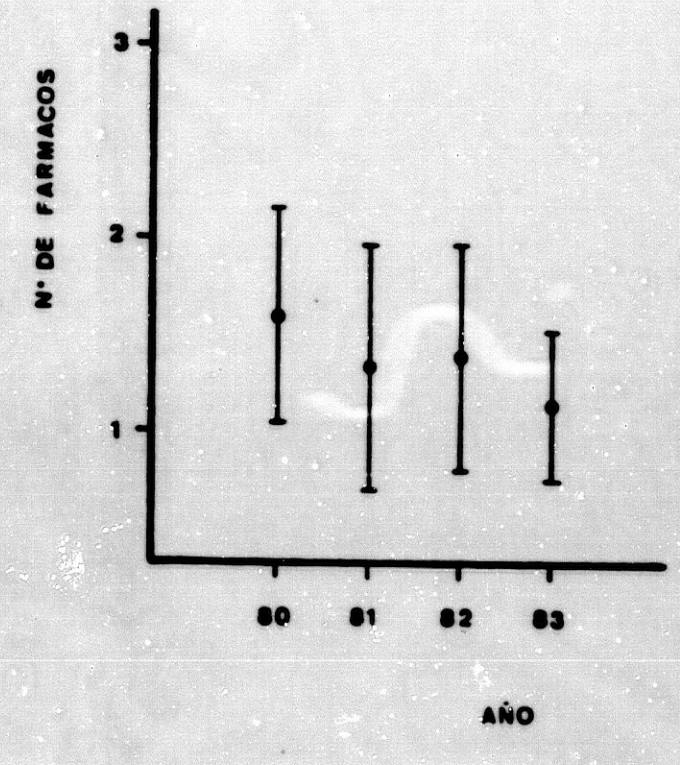


Figura 10: Media y desviación típica del número de fármacos prescritos a cada enfermo, en relación con los años, en aquellos que recibían su primer tratamiento anticomicial

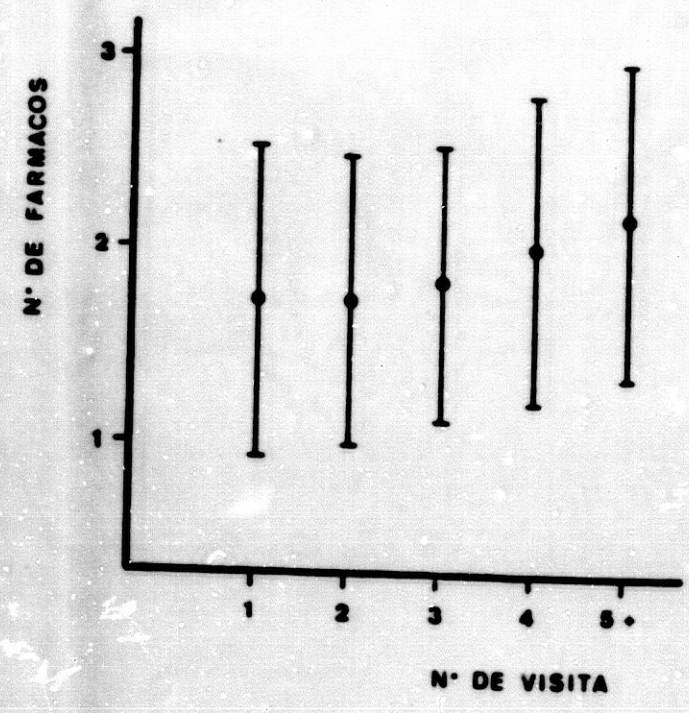


Figura 11: Media y desviación típica del número de fármacos prescritos a cada enfermo en relación con el número de visitas realizadas

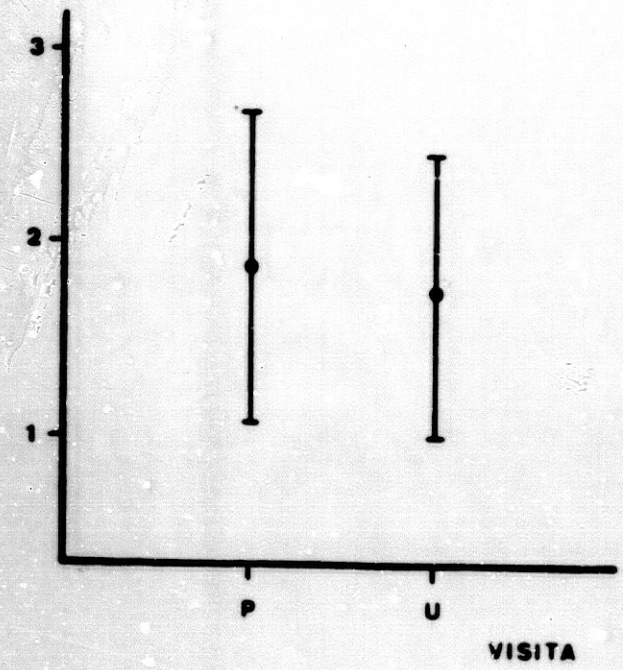


Figura 12: Diferencia existente entre el número de fármacos prescrito a cada enfermo entre la primera y la última determinación plasmática realizada durante el período de evaluación (P= primera; U= última)

Tabla XII: Clasificación de las biterapias según su índice de utilización

MUY FRECUENTES (> 5%)	POCO FRECUENTES (1-5%)	EXCEPCIONALES (< 1%)
PB-DPH (49.8%)	DPH-CBZ	PB-PRM
PB-VPA (9.9%)	DPH-VPA	PRM-MP
PB-CBZ (7.1%)	VPA-CNZ	CBZ-MP
PB-CNZ (6.0%)	VPA-ETX	VPA-MP
	DPH-MP	ETX-MP
	PB-ETX	DPH-PRM
	DPH-CNZ	VPA-PRM
	VPA-CBZ	CBZ-PRM
	CBZ-CNZ	CBZ-ETX

3.2.2.- Reacciones adversas

Se detectaron reacciones adversas en 443 casos, lo que supone, sobre el total de 1478 visitas, un 30%. En la tabla XIII se hace una relación de las distintas reacciones adversas divididas en tres grupos: neurológicas, psicológicas y otras. Predominaron aquellas que afectaban al SNC, especialmente sedación y somnolencia; dentro del grupo de las que afectaban a los procesos psicodinámicos destacó la excitabilidad paradójica; la hiperplasia gingival y las alteraciones digestivas fueron los dos efectos indeseables más frecuentes dentro del tercer grupo.

Analizando la incidencia de presentación de efectos adversos según el sexo, pudo observarse una diferencia estadísticamente significativa, pero de escasa relevancia clínica ($\chi^2 = 6.53$ $P < 0.025$); el 27% de los hombres presentaron dichos efectos, mientras que en las mujeres el porcentaje fue ligeramente superior (32.1%).

En la tabla XIV se detalla la aparición de reacciones adversas en las distintas visitas que realizaron los enfermos; mientras que en la primera historia sólo un 26.6% de los enfermos refirieron este tipo de reacciones, a partir de la 5ª visita la inciden-

cia prácticamente se duplicó, llegando a un 45.9%.

El número de fármacos antiepilépticos administrados simultáneamente (tabla XV) fue un factor importante en la incidencia de efectos indeseables, ya que aumentaron desde un 19.9%, en los enfermos tratados con un sólo fármaco, hasta un 51.2%, en aquellos que tomaban 4 ó 5 medicamentos. Por el contrario, no influyó en absoluto la existencia de medicación concomitante (χ^2= 0.01 n.s.); ello se debe a que la mayoría de las terapias coexistentes, tal como se explicó en el punto 3.2.1., se componían de fármacos con escasa capacidad de interacción y prescritos, en la gran mayoría de los casos, como tratamientos agudos transitorios.

Las interacciones entre fármacos antiepilépticos parecen revestir gran importancia; en aquellos casos en que no pudo detectarse interacción, el porcentaje de presentación de reacciones adversas fue del 30.9% (similar al porcentaje general); cuando la interacción fue catalogada de sospechosa los efectos indeseables aumentaron a un 41.1% y cuando ésta se consideró evidente el porcentaje fue aún más elevado (51.6%), siendo las diferencias observadas estadísticamente significativas (χ^2= 18.37 P<0.01).

La relación entre la presentación de efectos indeseables y las conclusiones farmacológicas se detalla en la tabla XVI; como podía esperarse, la incidencia más elevada se presentó en sujetos con niveles plasmáticos tóxicos; llama la atención el elevado porcentaje que exhiben aquellos cuyos niveles fueron clasificados como irregulares, lo que viene a recalcar la importancia que tiene la prescripción de una politerapia en relación con los efectos adversos. El hecho de que un 25% de los enfermos con niveles terapéuticos refirieran reacciones indeseables se explica por cuanto muchas de ellas (vg. hiperplasia gingival, reacciones paradójicas, alteraciones digestivas, etc.) carecen de relación directa con el nivel plasmático obtenido. Finalmente, merece la pena destacar que se detectó un porcentaje muy similar de efectos negativos en los enfermos con niveles plasmáticos ausentes y subterapéuticos, lo que, casi con total certeza, debe atribuirse a un efecto placebo negativo.

Al analizar la relación existente entre la presentación de efectos indeseables y el grado de control de la epilepsia no se encontraron diferencias significativas ($\chi^2 = 7.53$ n.s.); no obstante, como puede observarse en la tabla XVII, se presentaron con mayor incidencia en los grupos 50% de control, es-

tacionario y empeoramiento.

En la tabla XVIII se hace un balance general de las distintas reacciones adversas, especificando los casos detectados con cada fármaco según se prescribiera éste en monoterapia o politerapia. La incidencia de presentación de dichas reacciones en monoterapia (tabla XIX) osciló entre un 11.9% para la carbamazepina y un 23.5% para la difenilhidantoina; aunque en la comparación global de los distintos porcentajes no se observaron diferencias estadísticamente significativas, cuando se englobaron los fármacos que las presentaron con mayor incidencia (fenobarbital, difenilhidantoina y ácido valproico) y se compararon con aquellos que las exhibían con escasa frecuencia (carbamazepina, etosuximida y clonazepam), se detectó una diferencia significativa entre ambos grupos ($\chi^2 = 5.14$ $P < 0.025$).

Para profundizar más en el problema se dividieron las reacciones indeseables detectadas en tres grupos (neurológicas, psicológicas y otras), de forma que, además de la incidencia, se evaluaran los tipos de efectos que presentó cada fármaco (fig. 13). Las reacciones adversas neurológicas predominaron en todos los fármacos menos en el ácido valproico. Destacó la presencia de dos fármacos con un índice de

efectos adversos característicos elevado: hiperplasia gingival e hirsutismo con el uso de la difenilhidantoina y alteraciones digestivas, modificación del apetito y/o peso y caída del cabello en el caso del ácido valproico; en este último caso, teniendo en cuenta que las alteraciones digestivas se presentan cada vez menos desde que se introdujeron los comprimidos con recubrimiento entérico, se procedió a analizar su incidencia por separado; de un total de 21 casos de reacciones adversas pertenecientes a este grupo, 11 de ellas correspondieron a manifestaciones de intolerancia gastrointestinal, por lo que si se eliminaran éstas, la incidencia de efectos adversos propios del ácido valproico disminuiría a un 6.0%. En lo que se refiere a las reacciones de tipo psicológico, no se detectaron con la carbamazepina ni con el clonazepam en monoterapia, se presentó un porcentaje bajo con la difenilhidantoina y el ácido valproico y fueron notablemente elevadas con el uso de fenobarbital. Los datos referentes a la etosuximida no se valoraron dado que sólo había 8 casos de monoterapia.

Se estudió asimismo la relación existente entre la incidencia de efectos indeseables y los niveles plasmáticos de los distintos fármacos cuando se administraban en monoterapia (fig. 14), no incluyéndose los