datos relativos al clonazepam y a la etosuximida por tratarse de fármacos con un margen terapéutico muy amplio y poco definido. Como era de esperar, en líneas generales, el número de reacciones adversas tendió a aumentar conforme lo hicieron los niveles plasmáticos si bien, conviene resaltar una serie de peculiaridades que a continuación se enumeran. En el caso del fenobarbital y la difenilhidantoina pudo observarse un escalonamiento en el índice de aparición de reacciones indeseables que guardaba un notable grado de correlación con el nivel plasmático, llegando a presentarse hasta un 70% de dichas reacciones con la difenilhidantoina cuando se obtuvieron niveles superiores a los terapéuticos; la frecuencia de presentación de efectos indeseables cuando estos fármacos se hallaban en niveles terapéuticos y subterapéuticos ha de atribuirse a la existencia de diversas manifestaciones tóxicas escasamente relacionadas con la dosis (hiperplasia gingival, excitabilidad paradójica, etc.). La carbamazepina fue el único fármaco en el cual no se detectó relación entre el nivel plasmático y la frecuencia de aparición de efectos indeseables (χ^2= 0.13 n.s.). En el caso del ácido valproico fue manifiesta la diferencia entre efectos adversos con niveles tóxicos y efectos adversos con niveles terapéuticos o subterapéuticos, siendo en estos dos últimos el porcentaje de presen-

tación muy similar; igual que se hizo en apartados anteriores, se consideraron aparte las alteraciones digestivas producidas por este fármaco: de 20 casos de reacciones adscritas al grupo "otras" que se presentaron con con niveles terapéuticos o subterapéuticos, 11 fueron trastornos grastrointestinales (55%), mientras que de los 14 casos con niveles tóxicos, sólo en 2 se trató de este tipo de reacción (14%).

Tabla XIII: Descripción general de las reacciones adversas subdivididas por rangos

REACCIONES ADVERSAS	CASOS	%
NEUROLOGICAS (total)	455	65.0
Somnolencia	220	31.4
Sedación	87	12.4
Ataxia	55	7.9
Pérdida de memoria y concentración	42	6.0
Temblor	19	2.7
Disartria	19	2.7
Nistagmus	13	1.9
PSICOLOGICAS (total)	69	9.9
Excitabilidad paradójica	53	7.6
Alteraciones de conducta	16	2.3
OTRAS (total)	176	25.1
Alteraciones digestivas	63	9.0
Hiperplasia gingival	53	7.6
Hirsutismo	17	2.4
Alt. del apetito y/o peso	12	1.7
Alt. del cabello	2	0.3
Varias	29	4.1

Tabla XIV: Relación entre la incidencia de presentación de reacciones adversas y el número de visita

NUMERO DE VISITA	REACCIONES ADVERSAS	
	NO	SI
1	597	216 (26.6%)
2	226	110 (32.7%)
3	112	45 (28.7%)
4	47	27 (36.5%)
5 6.	53	45 (45.9%)

$\chi^2 = 19.21$ $P < 0.001$

Tabla XV: Relación entre la incidencia de presentación de reacciones adversas y el número de fármacos antiepilépticos administrados simultáneamente

NUMERO DE FARMACOS	REACCIONES ADVERSAS	
	NO	SI
1	482	120 (19.9%)
2	424	214 (33.5%)
3	109	88 (44.7%)
4 ó +	20	21 (51.2%)

$\chi^2 = 61.87$ $P < 0.001$

Tabla XVI: Relación entre la incidencia de presentación de reacciones adversas y las conclusiones farmacológicas

NIVELES PLASMATICOS	REACCIONES ADVERSAS	
	NO	SI
Ausentes	22	3 (12.0%)
Subterapéuticos	178	30 (14.4%)
Terapéuticos	466	158 (25.3%)
Irregulares	336	211 (38.6%)
Tóxicos	33	41 (55.4%)

$\chi^2 = 76.33$ $P < 0.001$

Tabla XVII: Relación entre la incidencia de presentación de reacciones adversas y el grado de control de la enfermedad

GRADO DE CONTROL	REACCIONES ADVERSAS	
	NO	SI
CONTROL TOTAL	343	132 (27.8%)
75% DE CONTROL	131	51 (28.0%)
50% DE CONTROL	92	51 (35.7%)
25% DE CONTROL	83	33 (28.5%)
ESTACIONARIO	171	91 (34.7%)
EMPEORAMIENTO	26	16 (38.1%)

$\chi^2 = 7.53$ n.s.

Tabla XVIII. Descripción de los efectos adversos producidos por cada fármaco según se trate de monoterapia (M) o politerapia (P)

	PB		DPH		CBZ		VPA		ETX		CNZ	
	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
SEDACION	2	68	4	53	2	19	1	18	-	7	1	13
SOMNOLENCIA	24	168	4	126	4	48	3	46	-	12	4	33
NISTAGMUS	-	5	4	9	-	2	-	2	-	-	-	-
TEMBLOR	-	12	2	14	-	8	1	4	-	-	-	-
ATAXIA	4	13	6	38	-	12	-	11	-	2	-	3
DISARTRIA	1	18	-	14	-	5	-	4	-	2	-	1
ALT. DE MEMORIA	8	27	1	16	2	9	-	8	-	2	-	6
ALT. DE CONDUCTA	9	5	1	4	-	1	1	1	-	-	-	-
EXCITABILIDAD	18	20	3	10	-	5	7	12	-	-	-	9
HIPERPLASIA GINGIVAL	-	43	7	45	-	5	-	12	-	2	-	2
HIRSUTISMO	-	12	2	15	-	3	-	4	-	-	-	1
ALT. DIGESTIVAS	2	25	3	27	-	10	13	24	1	13	-	6
ALT. CUTANEAS	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALT. DEL CABELLO	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
ALT. DEL APETITO Y/O PESO	-	2	-	2	-	-	5	5	-	3	1	2
OTRAS	2	15	4	15	-	7	2	7	-	-	-	1

Tabla XIX: Incidencia general de reacciones adversas según los distintos antiepilépticos utilizados en monoterapia

FARMACO	REACCIONES ADVERSAS	
	NO	SI
PB	206	53 (20.5%)
DPH	78	24 (23.5%)
VPA	103	30 (22.6%)
CBZ	52	7 (11.9%)
ETX	7	1 (12.5%)
CNZ	36	5 (12.2%)

$\chi^2 = 5.67$ n.s.

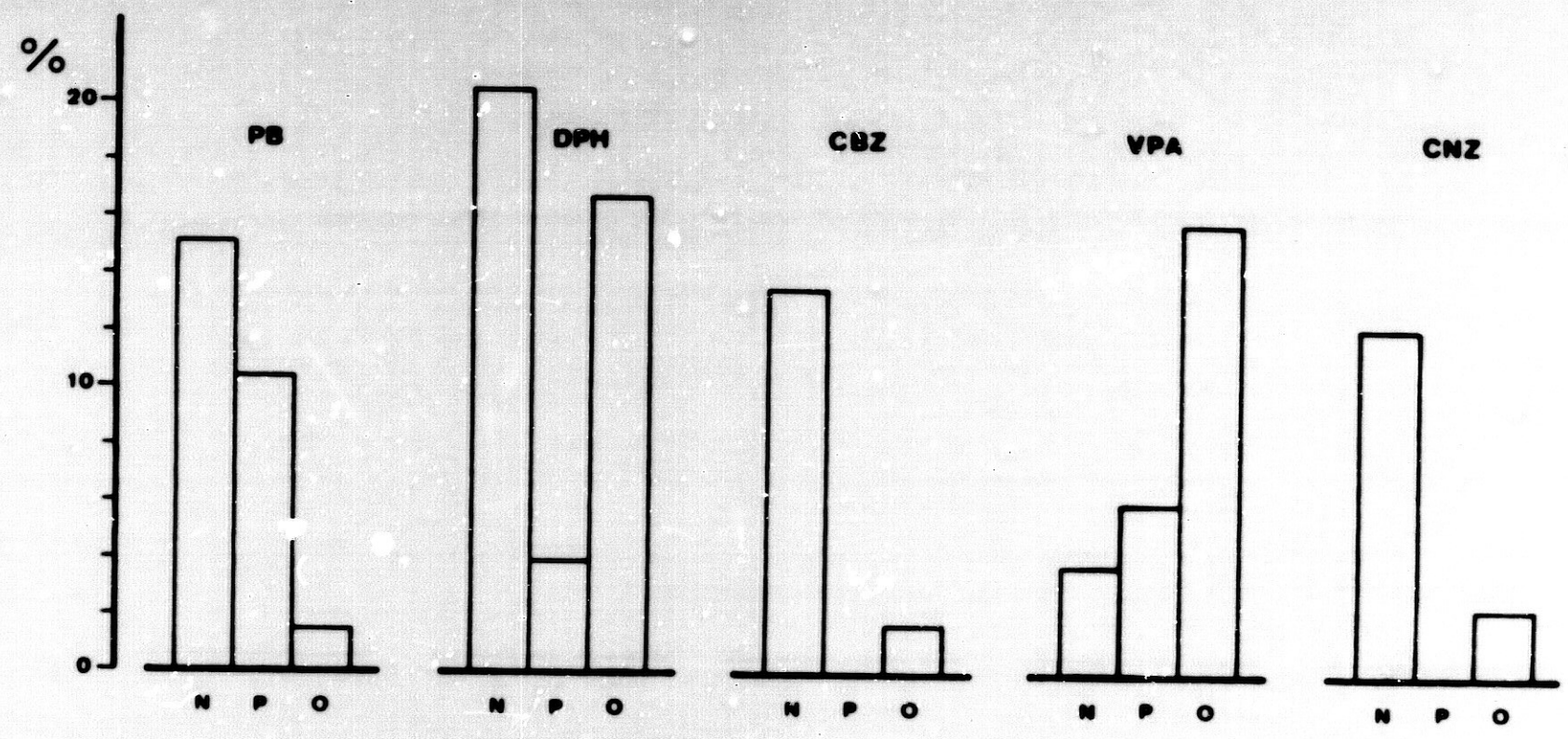


Figura 13: Distribución porcentual de las reacciones adversas producidas por cada fármaco administrado en forma de monoterapia según su entidad: N= neurológicas, P= psicológicas y O= otras

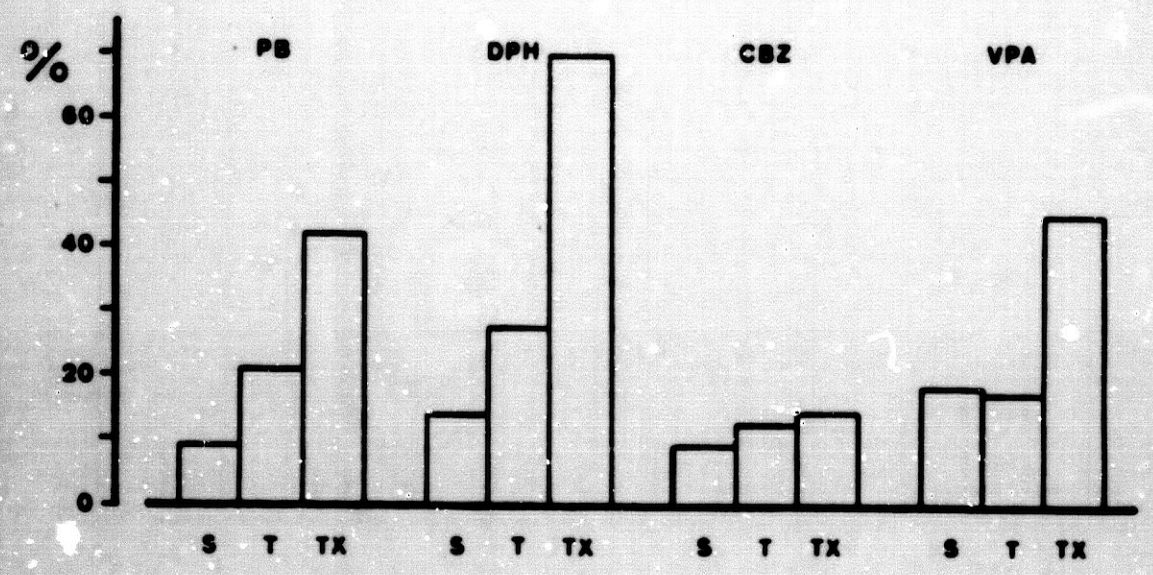


Figura 14: Distribución porcentual de las reacciones adversas en función de los niveles plasmáticos obtenidos (S= subterapéuticos; T= terapéuticos; TX= tóxicos)

3.2.3.- Cumplimiento

El grado de cumplimiento de la pauta prescrita referido por los enfermos se detalla en la tabla XX; predomina con gran diferencia los enfermos que tomaron regularmente la medicación (86.3%) mientras que aquellos que refirieron olvidos ocasionales o frecuentes suponen un 11.5%. Como el grado de cumplimiento que se anotaba en las historias era siempre el que refería el enfermo, para valorar el número de errores cometidos, se constató el tipo de ingesta referido por los 25 pacientes en los que se detectaron niveles plasmáticos ausentes; de estos pacientes, 17 refirieron tomas regulares, 2 olvidos ocasionales, 3 olvidos frecuentes, en 2 casos fue imposible de evaluar y 1 afirmó haber abandonado totalmente la medicación. A este respecto conviene precisar que,cuando los pacientes refieren abandono total de la medicación, no se extrae sangre para el análisis, lo que justifica el elevado grado de cumplimiento detectado en este estudio; el caso referido anteriormente fue una excepción,ya que el médico que solicitó la analítica insistió en que se realizara. De los resultados anteriormente expuestos puede afirmarse que el 1.3% de los enfermos que aseguraron tomar la medicación con regularidad no lo hacían en absoluto, siendo del 2.2% el porcentaje de aquellos que admi-

tieron olvidos ocasionales y del 3.8% el de aquellos que refirieron olvidos frecuentes.

Tras eliminar de este apartado del estudio a los 25 pacientes citados, se procedió a analizar las distintas variables que pudieran influir o caracterizar el cumplimiento del régimen terapéutico. Para no dispersar los datos y facilitar la labor se consideró cumplimiento bueno cuando la ingesta de la medicación era total (apartados 1 y 4 del impreso) y cumplimiento malo cuando se referían olvidos ocasionales o frecuentes (apartados 2 y 3).

La tabla XXI muestra cómo la ingesta regular de la medicación mejoró a medida que el enfermo acudió más veces a realizar la monitorización plasmática, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, no se encontró significatividad alguna cuando se analizó globalmente la relación existente con el grado de control (tabla XXII) si bien, el nivel de cumplimiento tendió a mejorar cuando se produjo mejoría incompleta o empeoramiento. No se observó relación entre el grado de cumplimiento y las siguientes variables: evolución clínica (tabla XXIII), número de especialidades prescritas (tabla XXIV) y presencia de reacciones adversas (tabla XXV).

Aunque no llegaron a alcanzar significatividad estadística, las diferencias observadas en el grado de cumplimiento en relación a la frecuencia de las crisis antes y después del tratamiento merecen ser comentadas (tablas XXVI y XXVII). En ambos casos se observó mejor nivel de cumplimiento cuando las crisis fueron frecuentes, mientras que empeoró conforme aumentaron los intervalos asintomáticos; a pesar de esto, en los casos en que hubo una frecuencia de crisis -tanto antes como después del tratamiento- diaria acumulativa o irregular, destacó un elevado índice de mal seguimiento de la posología, probablemente debido al cansancio que puede provocar la ingesta de una terapia inefectiva.

Pudo comprobarse la existencia de una relación clara entre el grado de cumplimiento y el tiempo de duración de la terapia prescrita; a medida que aumentaba éste, la ingesta tendía a hacerse más irregular. Así, el tiempo medio de duración de la terapia en enfermos con mal cumplimiento fue de 13.5 ± 20.2 meses, mientras que en enfermos que refirieron buen cumplimiento de la posología fue de 9.8 ± 19.1 meses (t_{exp}= 2.41 $P < 0.02$).

Tabla XX: Distribución del grado de cumplimiento de la pauta prescrita referido por los enfermos

CUMPLIMIENTO	n	%
Tomas regulares	1275	86.3
Olvidos ocasionales	90	6.1
Olvidos frecuentes	80	5.4
Tomas desordenadas	7	0.5
Desconocido	2	0.1
Imposible de evaluar	23	1.6
Abandono total	1	0.1

Tabla XXI: Relación entre el cumplimiento y el número de visita

Nº DE VISITA	CUMPLIMIENTO	
	BUENO	MALO
1	669	112 (14.3%)
2	293	34 (10.4%)
3	141	11 (7.2%)
4	67	5 (6.9%)
5 6 +	95	3 (3.1%)

$\chi^2 = 17.57$ $P < 0.01$

Tabla XXII: Relación entre el cumplimiento y el grado de control de la enfermedad

GRADO DE CONTROL	CUMPLIMIENTO	
	BUENO	MALO
0-75%	559	77 (12.1%)
50-25%	226	23 (9.2%)
Estacionario	219	35 (13.8%)
Empeoramiento	36	3 (7.7%)

$\chi^2 = 3.23$ n.s.

Tabla XXIII: Relación entre el cumplimiento y la evolución clínica

EVOLUCION	CUMPLIMIENTO	
	BUENO	MALO
Sigue controlado	155	14 (8.3%)
Alcanza control	66	5 (7.0%)
Mejoría	100	10 (9.1%)
Estacionario	117	10 (7.9%)
Empeoramiento	72	7 (8.9%)

$\chi^2 = 0.30$ n.s.

Tabla XXIV: Relación entre el cumplimiento y el número de especialidades prescritas

NUMERO DE ESPECIALIDADES	CUMPLIMIENTO	
	BUENO	MALO
1	638	93 (12.7%)
2	495	56 (10.2%)
3 ó +	132	16 (10.8%)

χ^2 = 2.10 n.s.

Tabla XXV: Relación entre el cumplimiento y la presencia de reacciones adversas a la medicación

REACCIONES ADVERSAS	CUMPLIMIENTO	
	BUENO	MALO
NO	878	122 (12.2%)
SI	387	43 (10.0%)

χ^2= 1.43 n.s.

Tabla XXVI: Relación entre el cumplimiento y la frecuencia de las crisis antes del tratamiento

FR. DE CRISIS ANTES DEL TRATAMIENTO	CUMPLIMIENTO	
	BUENO	MALO
Irregulares	47	10 (17.5%)
Diarias acum.	149	24 (13.9%)
Diarias	147	11 (7.0%)
Semanales	195	26 (11.8%)
Mensuales	249	35 (12.3%)
Anuales	208	31 (13.0%)
Int. largos	42	9 (17.6%)
Ninguna	173	14 (7.5%)
Crisis única	55	5 (8.3%)

$\chi^2 = 12.32$ n.s.

Tabla XXVII: Relación entre el cu .imiento y la frecuencia de las crisis después del tratamiento

FR. DE CRISIS DESPUES DEL TRATAMIENTO	CUMPLIMIENTO	
	BUENO	MALO
Irregulares	21	4 (16.0%)
Diarias acum.	68	13 (16.0%)
Diarias	75	5 (6.2%)
Semanales	144	12 (7.7%)
Mensuales	209	27 (11.4%)
Anuales	112	25 (18.2%)
Int. largos	12	3 (20.0%)
Ninguna	624	76 (10.9%)

$\chi^2 = 13.97$ $P < 0.10$

3.3.- DATOS SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS

3.3.1.- Conclusiones farmacológicas

En la figura 15 se expresa la distribución porcentual de los niveles plasmáticos valorados en conjunto; predominan los niveles terapéuticos con un 42% y le siguen, con poca diferencia, los niveles plasmáticos irregulares (37%); el resto de los apartados poseen porcentajes mucho menores que guardan el siguiente orden: subterapéuticos, tóxicos y ausentes.

Al estudiar la evolución que siguieron las conclusiones farmacológicas en el curso de los años, se observaron diferencias significativas (tabla XXVIII y figura 16); puede comprobarse la existencia de una clara tendencia a la obtención de un porcentaje superior de niveles terapéuticos, con disminución de los subterapéuticos e irregulares, entre 1980 y 1983.

La relación existente entre las conclusiones farmacológicas y el número de visitas realizadas se expone en la tabla XXIX; también aquí se observa una tendencia progresiva a obtener un mayor porcentaje

de niveles terapéuticos, que alcanza su máxima incidencia en la tercera visita, en tanto que los niveles plasmáticos irregulares se incrementan paulatinamente a medida que aumenta el número de visitas.

La relación existente entre las conclusiones farmacológicas y el número de fármacos prescritos es notable (tabla XXX). Evidentemente no hay niveles irregulares cuando se administra un sólo fármaco, predominando así, con marcada diferencia, las concentraciones terapéuticas; cuando se prescriben 2 fármacos disminuye el porcentaje de niveles terapéuticos y subterapéuticos a expensas de un notable incremento en el porcentaje de niveles irregulares; cuando se administran 3 ó más fármacos la situación empeora aún más ya que, mientras que los niveles terapéuticos suponen sólo un 12.2%, los irregulares aumentan hasta un 79%. Las diferencias detectadas son estadísticamente significativas.

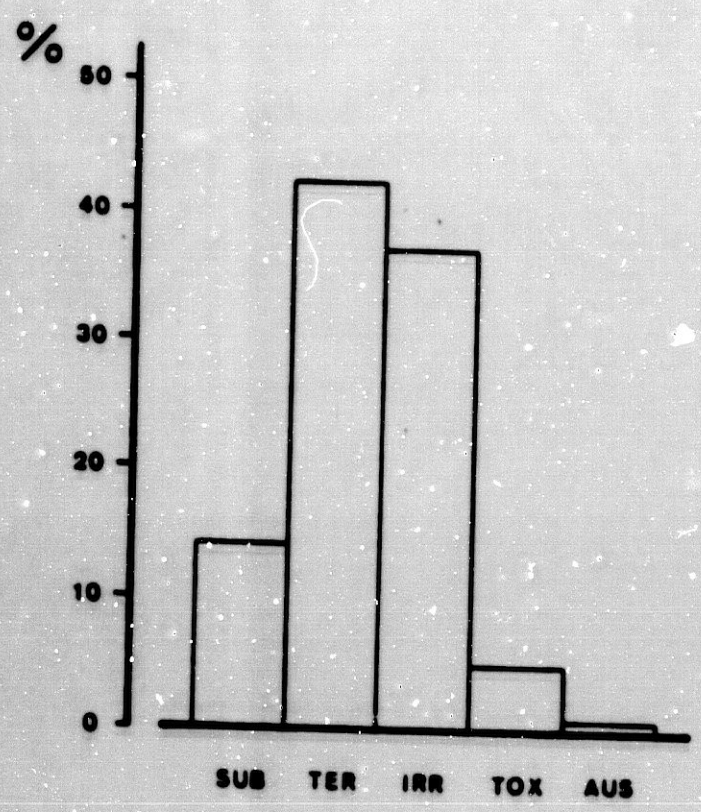


Figura 15: Distribución porcentual de los apartados que componen el item "conclusiones farmacológicas" de toda la casuística valorada

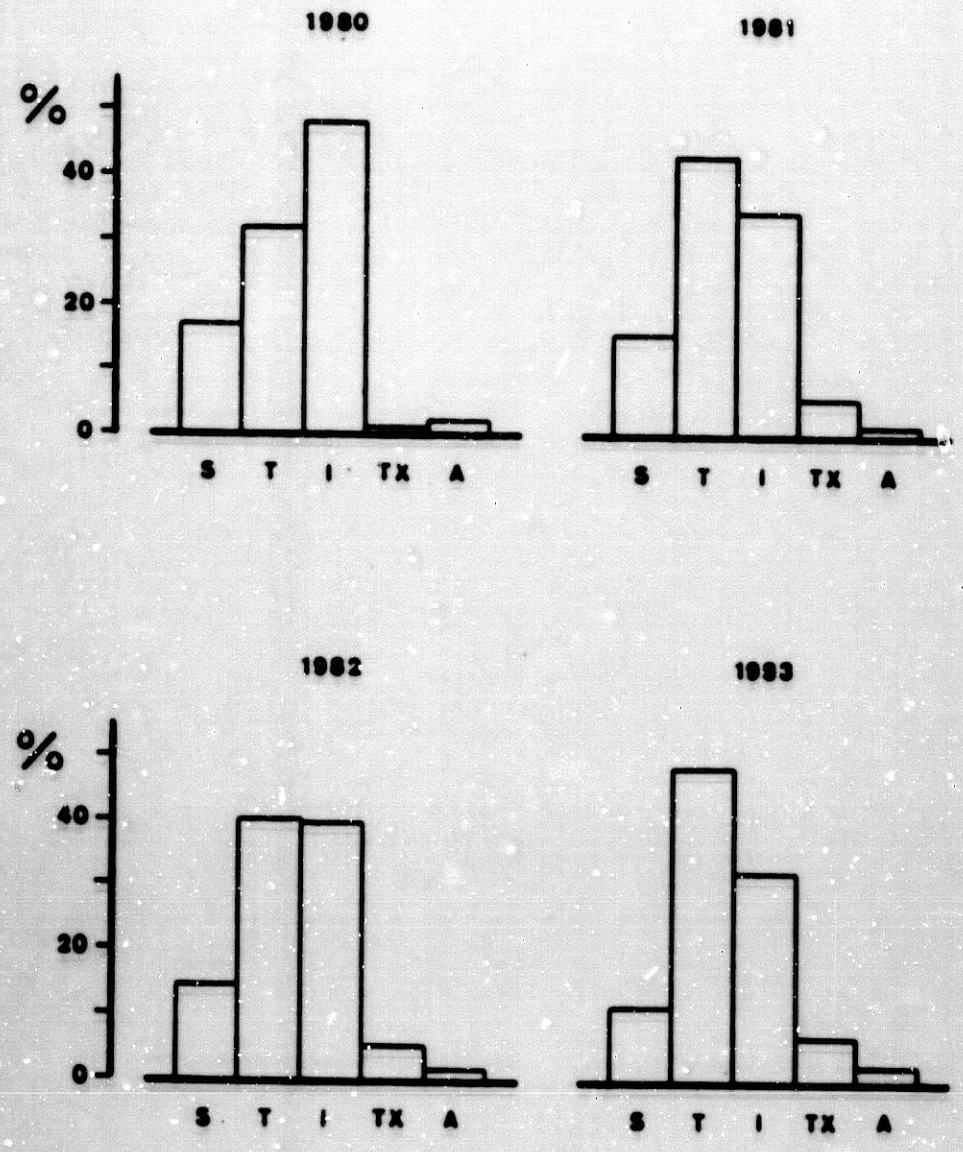


Figura 16: Distribución porcentual de los apartados que componen el item "conclusiones farmacológicas" en función de los años evaluados (S= subterapéuticos; T= terapéuticos; I= irregulares; TX= tóxicos; A= ausentes)

Tabla XXVIII: Distribución de las conclusiones farmacológicas según los cuatro años estudiados

AÑO	CONCLUSIONES FARMACOLOGICAS				
	SUBT	TER	IRR	TOX	AUS
1980	37 (17.1%)	69 (31.9%)	104 (48.2%)	2 (0.9%)	4 (1.9%)
1981	67 (15.6%)	185 (42.9%)	148 (34.3%)	24 (5.6%)	7 (1.6%)
1982	55 (14.3%)	155 (40.2%)	153 (39.6%)	18 (4.7%)	5 (1.3%)
1983	49 (11.0%)	215 (48.3%)	142 (31.9%)	30 (6.7%)	9 (2.0%)

$\chi^2 = 37.66$ $P < 0.001$

Tabla XXIX: Distribución de las conclusiones farmacológicas según el número de visita

NUMERO DE VISITA	CONCLUSIONES FARMACOLOGICAS				
	SUBT	TER	IRR	TOX	AUS
1	155 (19.1%)	320 (39.4%)	275 (33.8%)	44 (5.4%)	19 (2.3%)
2	40 (11.9%)	149 (44.4%)	128 (38.1%)	15 (4.5%)	4 (1.2%)
3	7 (4.5%)	76 (48.4%)	61 (38.9%)	11 (7.0%)	2 (1.3%)
4	2 (2.7%)	34 (46.0%)	35 (47.3%)	3 (4.1%)	0 -
5 6 •	4 (4.1%)	45 (45.9%)	48 (49.0%)	1 (1.0%)	0 -

χ^2= 62.43 P< 0.001

Tabla XXX: Relación existente entre el número de fármacos administrados y las conclusiones farmacológicas obtenidas

NUMERO DE FARMACOS	CONCLUSIONES FARMACOLOGICAS				
	SUBT	TER	IRR	TOX	AUS
1	120 (21.1%)	406 (68.0%)	-	56 (9.4%)	15 (2.5%)
2	69 (10.8%)	189 (29.6%)	354 (55.5%)	17 (2.7%)	9 (1.4%)
3 6 +	19 (8.0%)	29 (12.2%)	188 (79.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

$\chi^2 = 43.78$ $P < 0.001$

3.3.2.- Niveles plasmáticos de los fármacos

En la figura 17 se expresa la distribución porcentual de los niveles de cada fármaco, divididos en subterapéuticos, terapéuticos y tóxicos, para la totalidad de los datos. Como puede observarse, el fenobarbital es el medicamento que posee un índice mayor de concentraciones terapéuticas (70.4%), repartiéndose aproximadamente a partes iguales las concentraciones subterapéuticas y tóxicas; por el contrario, en el caso de la difenilhidantoina hay un gran predominio de niveles subterapéuticos (62.4%) mientras que los terapéuticos sólo alcanzan un 30.5% y los tóxicos aparecen en un porcentaje algo más bajo que en los otros fármacos; la distribución de los otros tres fármacos antiepilépticos es similar: predominan en ellos las concentraciones terapéuticas, presentando porcentajes que rondan el 50%, pero la incidencia de niveles subterapéuticos es importante ya que en todos es superior al 30%. No se analizaron los datos referentes al clonazepam, ya que no posee un rango terapéutico definido y el que se acepta actualmente es tan amplio que sólo en raras ocasiones se pueden encontrar concentraciones plasmáticas fuera de él.

Dado que la distribución anteriormente expuesta ofre-

ce un carácter estático, para analizar si los niveles plasmáticos mejoraron en relación al tiempo, se estudiaron éstos en los cuatro años que comprendió este trabajo (figs. 18 a 21). La distribución de los niveles plasmáticos de fenobarbital cambió progresivamente de forma estadísticamente significativa (χ^2= 23.69 P< 0.001); mientras los niveles plasmáticos terapéuticos (tras una ligera disminución en los años 1981 y 1982) se mantuvieron en 1983 en un porcentaje prácticamente igual al de 1980, se observó un aumento progresivo de las concentraciones tóxicas a costa de una disminución de las subterapéuticas. La distribución de la difenilhidantoina fue muy parecida en estos 4 años, con un ligero ascenso de los niveles terapéuticos y tóxicos en el año 1981, cuya magnitud no posee apenas valor ni alcanza significatividad estadística (χ^2= 10.04 n.s.). El porcentaje de niveles terapéuticos de carbamazepina aumentó a lo largo de los años, a expensas únicamente de una disminución de las concentraciones tóxicas, ya que el porcentaje de subterapéuticos fue similar en los años 1980, 1982 y 1983; llama la atención la distribución correspondiente al año 1981, que ofrece un perfil totalmente distinto al de los otros años evaluados; a pesar de todo esto, las diferencias no son estadísticamente significativas (χ^2= 9.31 n.s.), probablemente debido

a la similitud existente entre los tres años anteriormente mencionados y al tamaño relativamente escaso de la muestra (253 casos). En el caso del ácido valproico se encontraron diferencias significativas entre los 4 años (χ^2= 17.50 $P < 0.01$); si bien el porcentaje de niveles subterapéuticos se mantuvo constante, aumentaron los tóxicos a expensas de los terapéuticos de forma progresiva. Los datos referentes al clonazepam no se consideraron por las razones anteriormente expuestas y los de la etosuximida por tratarse de pocos casos que no permitieron una valoración fragmentada.

Con la finalidad de comprobar si al administrar un fármacos asociado a otros antiepilépticos se modificaba la distribución de los niveles plasmáticos del mismo, se analizó la distribución porcentual de las concentraciones en varios rangos que acogieran los valores subterapéuticos, terapéuticos y tóxicos; en el caso del fenobarbital y de la difenilhidantoina, éste último rango se dividió en 2, teniendo en cuenta que, para ambos fármacos, existe una gama de concentraciones tóxicas dentro de la cual la incidencia de reacciones adversas clínicamente relevantes es poco elevada (30-40 ug/ml y 20-30 ug/ml respectivamente), por lo que cabría considerar dichos niveles como un rango de toxicidad relativa. Las con-

centraciones plasmáticas terapéuticas de fenobarbital (fig. 22) disminuyeron cuando se administraron además uno o más fármacos, a la vez que aumentaron notablemente los niveles tóxicos. En el caso de la difenilhidantoina (fig. 23), el cambio producido cuando se administraron otros fármacos fue muy notorio: la incidencia de niveles subterapéuticos aumentó desde un 51% cuando se administró sola a un 63% cuando se hizo en forma de biterapia y a un 74% en politerapia. También los niveles subterapéuticos de carbamazepina (fig. 24) se incrementaron en relación al número de fármacos asociados, si bien se mantuvo un porcentaje de niveles terapéuticos superior al 40%, lo que no sucedió con la difenilhidantoina. Las concentraciones plasmáticas de ácido valproico (fig. 25) mostraron una distribución prácticamente idéntica a la de la carbamazepina, aumentando el porcentaje de niveles subterapéuticos con un mantenimiento de una proporción apreciable de concentraciones terapéuticas.

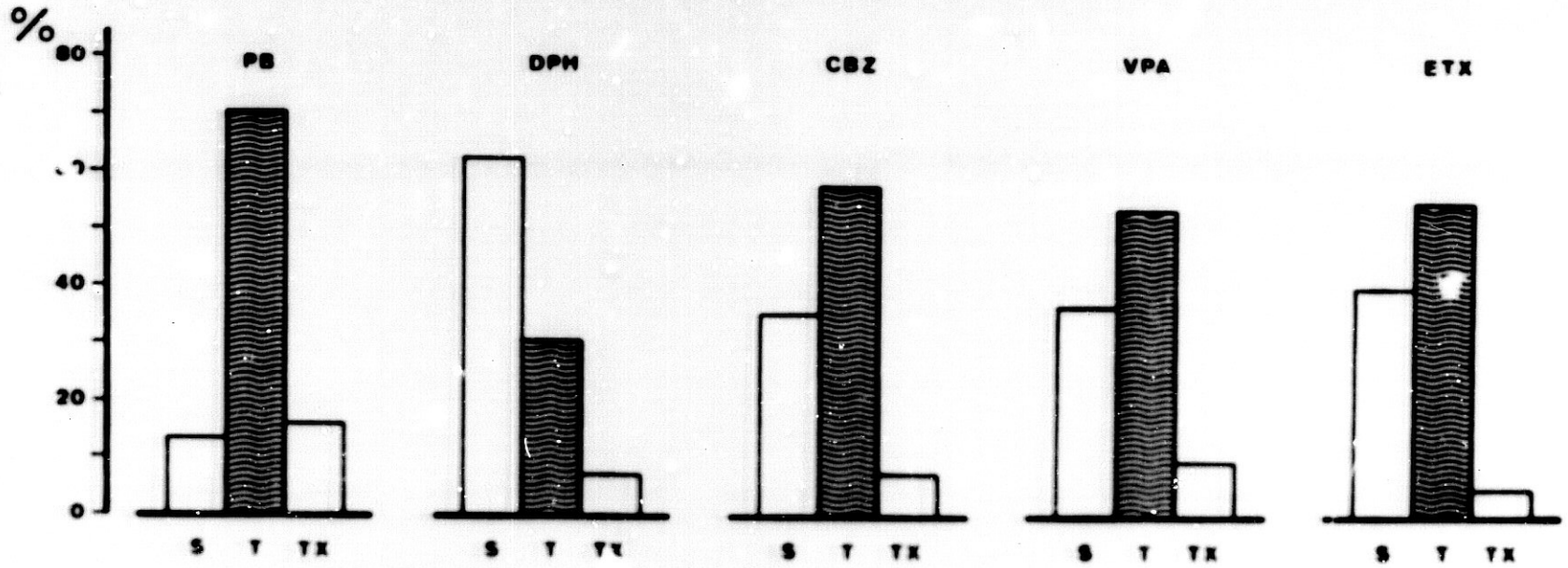


Figura 17: Distribución porcentual de los distintos anticomiciales en función de las concentraciones plasmáticas obtenidas (S= subterapéutico; T= terapéutico; TX= tóxico)

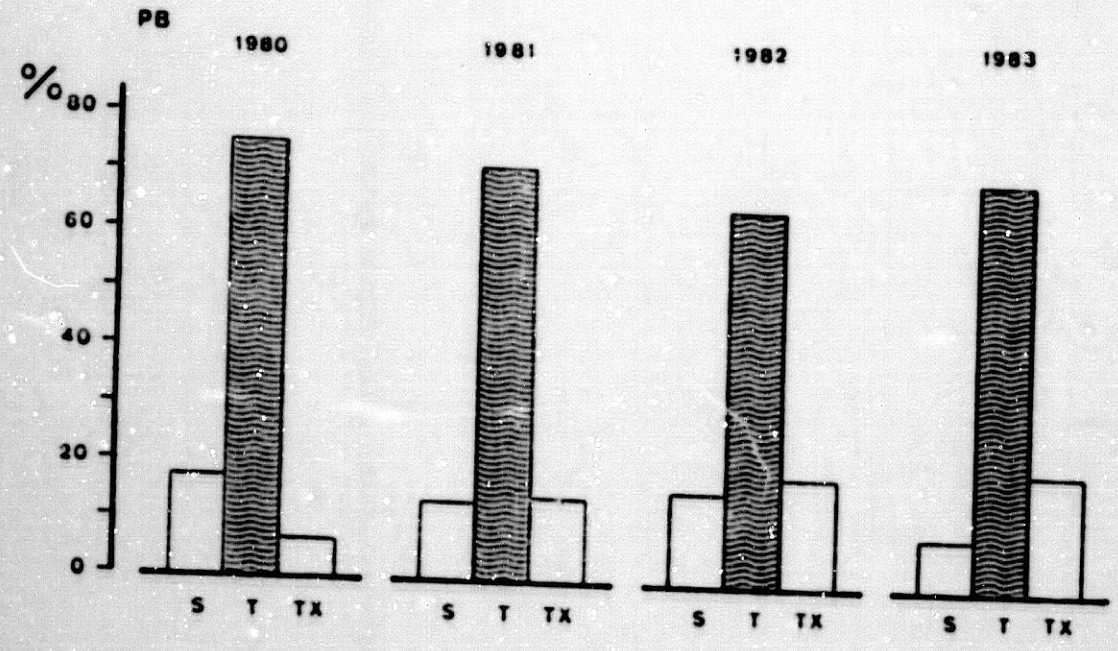
Figuras 18 a 21: Distribución porcentual de cada uno de los fármacos en relación a los distintos años y a las concentraciones plasmáticas obtenidas (S= subterapéutico; T= terapéutico; TX= tóxico)

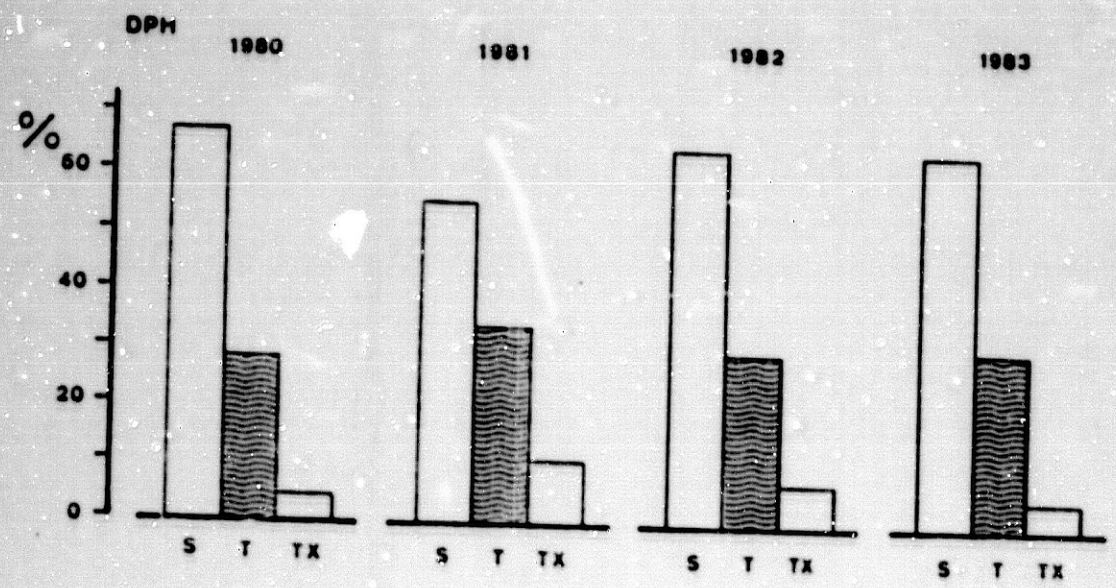
Fig. 18: Fenobarbital

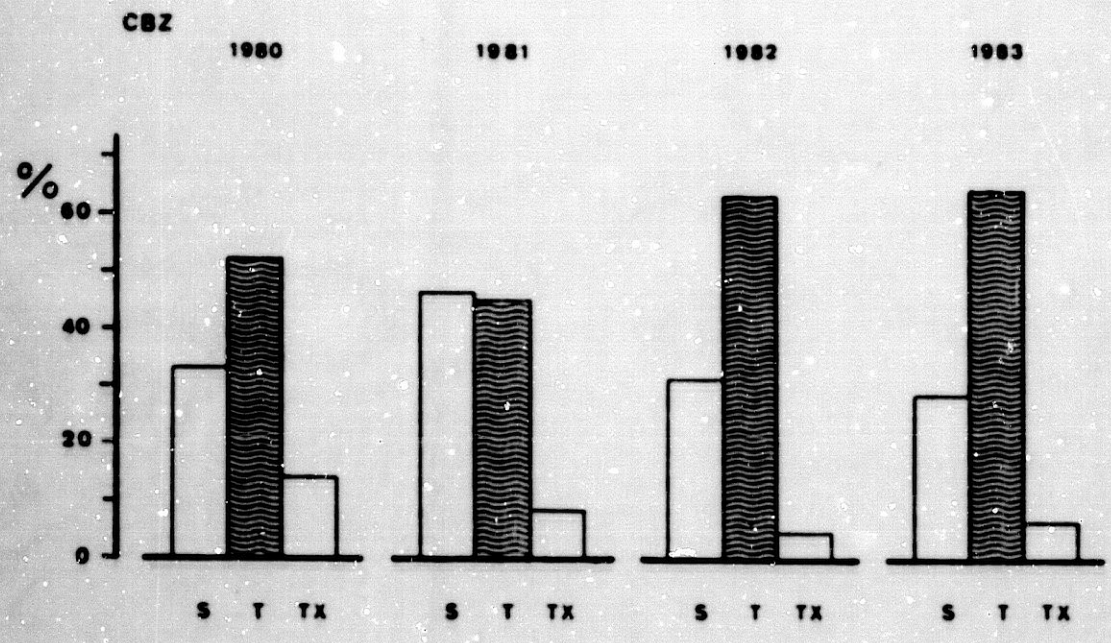
Fig. 19: Difenilhidantoina

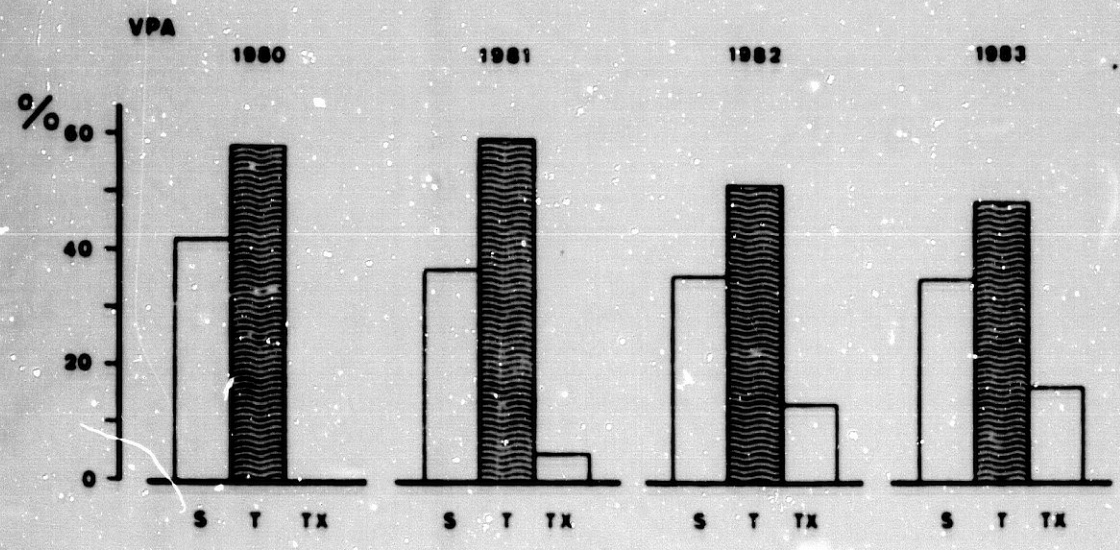
Fig. 20: Carbamazepina

Fig. 21: Acido valproico


PB
1980
1981
1982
1983
%
80
60
40
20
0
S T TX
S T TX
S T TX
S T TX


DPH
1980
1981
1982
1983
%
60
40
20
0
S T TX
S T TX
S T TX
S T TX


CBZ
1980
1981
1982
1983
%
60
40
20
0
S T TX
S T TX
S T TX
S T TX


VPA
1980
1981
1982
1983
%
60
40
20
0
S T TX
S T TX
S T TX
S T TX

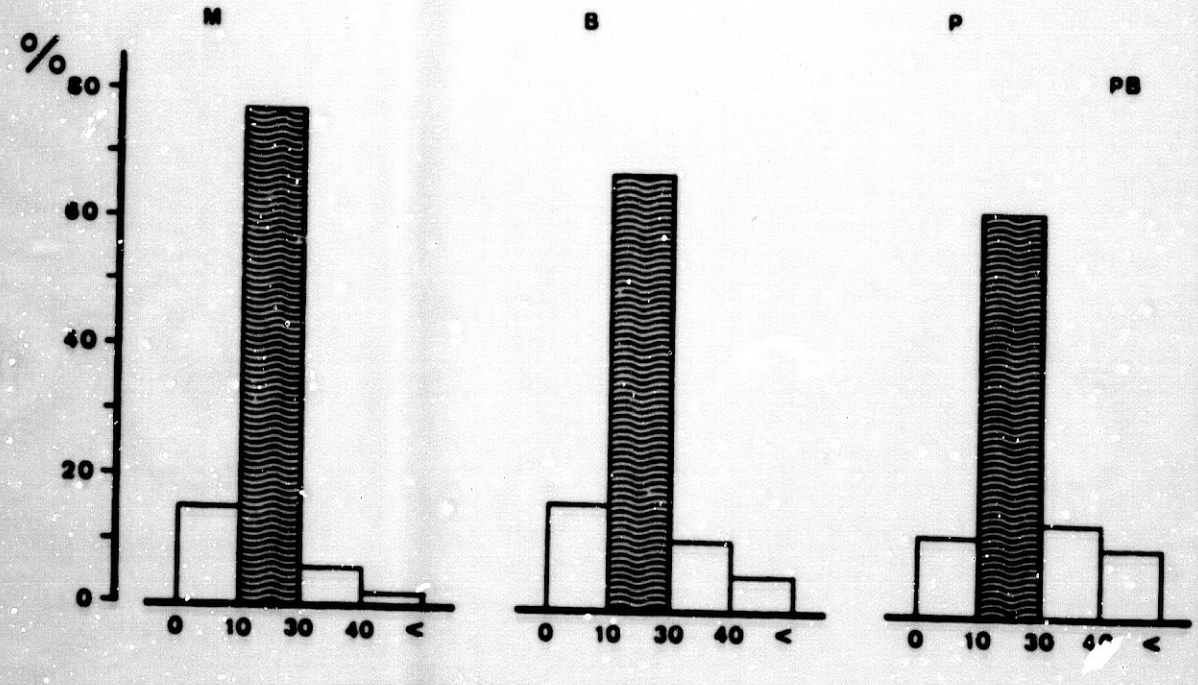
Figuras 22 a 25: Distribución de las concentraciones plasmáticas de cada uno de los fármacos estudiados en función del tipo de terapia (M= monoterapia; B= biterapia; P= politerapia)

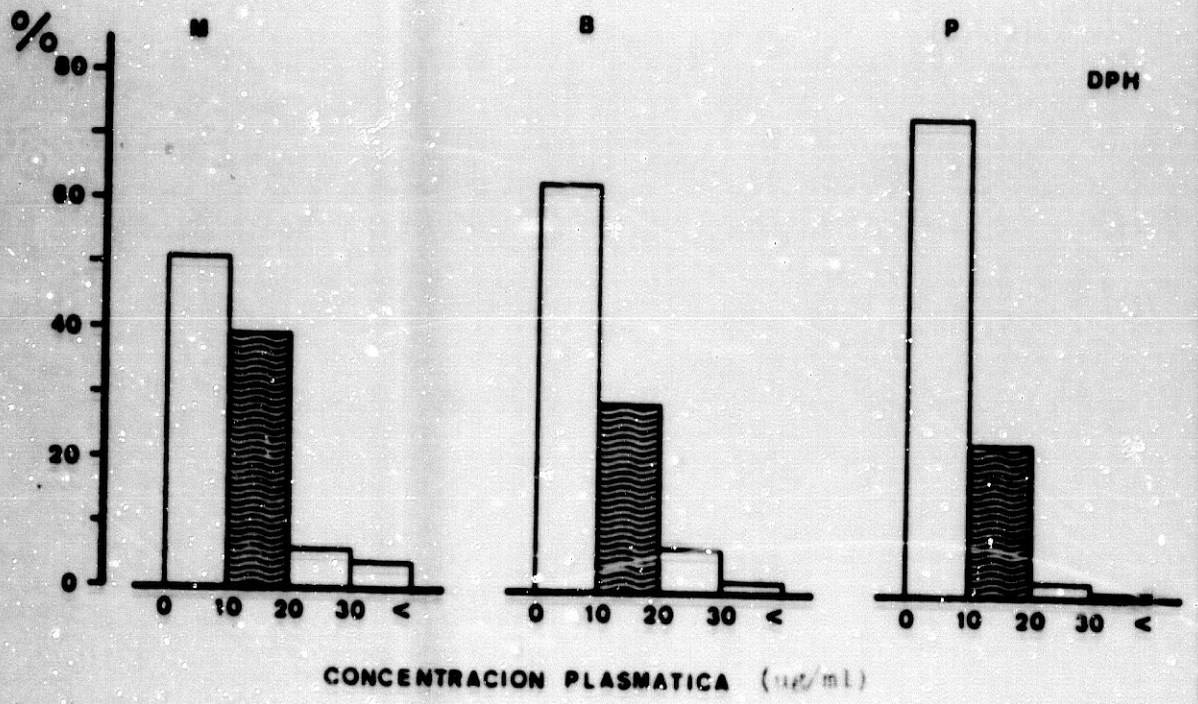
Fig. 22: Fenobarbital

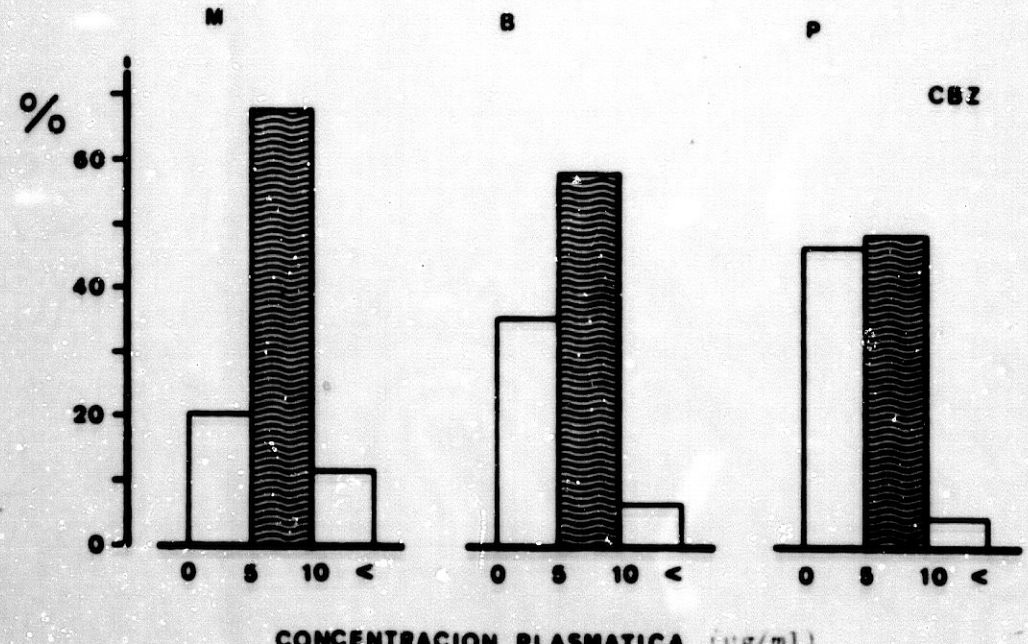
Fig. 23: Difenilhidantoina

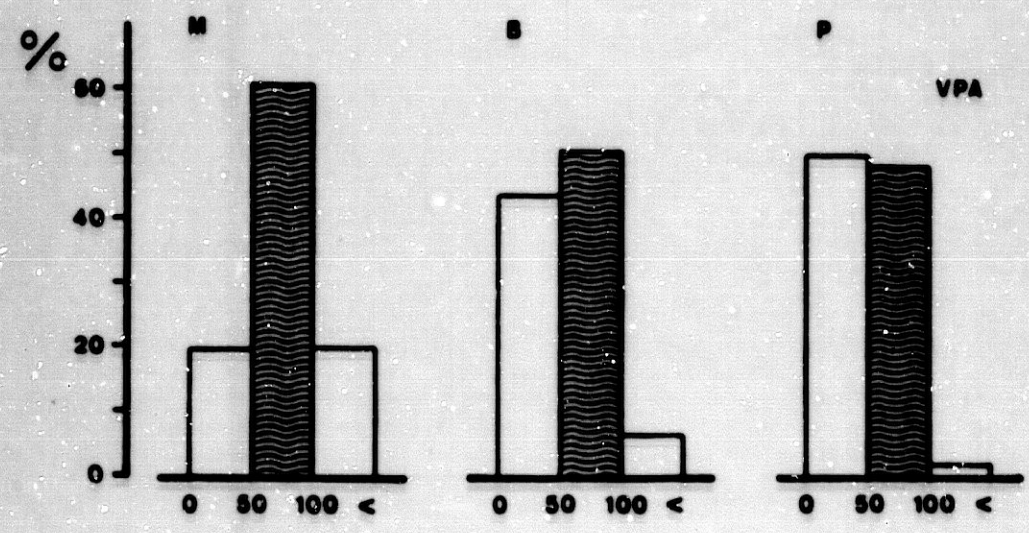
Fig. 24: Carbamazepina

Fig. 25: Acido valproico


M
B
P
PB
%
80
60
40
20
0
0 10 30 40 <
CONCENTRACION PLASMATICA (ug/ml)


M
B
P
DPH
%
80
60
40
20
0
0 10 20 30 <
CONCENTRACION PLASMATICA (ug/ml)


M
B
P
CBZ
%
60
40
20
0
0 5 10 <
0 5 10 <
0 5 10 <
CONCENTRACION PLASMATICA (ug/ml)


M
B
P
VPA
%
60
40
20
0
0 50 100 <
0 50 100 <
0 50 100 <
CONCENTRACION PLASMATICA (ug/ml)

3.3.3.- Interacciones entre fármacos antiepilépticos

Según se describió en el apartado 2.3, las interacciones entre fármacos antiepilépticos -cuando se administraban 2 ó más simultáneamente- se clasificaron atendiendo únicamente a los niveles plasmáticos de los mismos y no a las repercusiones clínicas producidas. De esta forma se consideró que no había interacción en 472 casos (53.9%), que ésta era sospechosa en 309 casos (35.3%) y que había evidencia de interacción en 95 casos (10.8%).

Puesto que las diferencias observadas en los niveles plasmáticos de los fármacos administrados en biterapia y politerapia con respecto a la monoterapia podrían ser fácilmente debidas a una tendencia, por parte del médico, a modificar las dosis prescritas al asociar otros anticomiciales, se decidió calcular la razón nivel plasmático/dosis (expresado en ug/ml por mg/kg/día). De esta forma se obtuvo la concentración plasmática correspondiente a la dosis de 1 mg/kg/día, con lo que se anulaban las variaciones que pudieran ser debidas al factor dosificación prescrita, lo que permitió la valoración cuantitativa de las posibles interacciones. Dicha razón se calculó para cada medicamento en monoterapia, biterapia y politerapia, seleccionándose aquellos pa-

cientes que referían una ingesta regular del tratamiento y en los que no se detectó ningún nivel plasmático ausente. Siendo un dato sobradamente conocido el que existen marcadas diferencias en la relación dosis-nivel dependiendo de la edad, se subdividió la casuística en dos grupos: mayores y menores de 12 años. Se analizaron únicamente los datos correspondientes al fenobarbital, la difenilhidantoina, la carbamazepina y el ácido valproico, por los mismos criterios expresados en el apartado anterior.

La razón nivel/dosis del fenobarbital (fig. 26) aumentó progresivamente conforme lo hizo el número de fármacos administrados, tanto en la población total como en adultos y en niños; dentro de cada uno de los grupos se observaron diferencias estadísticamente significativas para los tres tipos de terapia considerados (tablas XXXI a XXXIII); en general, la desviación standard aumentó con el número de fármacos, hecho que indica la dispersión producida en los niveles al administrar varios medicamentos, siendo ésta más marcada en el grupo de los niños.

En el caso de la difenilhidantoina, la razón nivel/dosis tendió a disminuir en los tres grupos, si bien dicha disminución varió notablemente dentro de cada uno de ellos (fig. 27). Tanto para la población to-

tal como para los adultos, las diferencias fueron mínimas y no llegaron a alcanzar relevancia estadística ni clínica; en los niños, por el contrario, los cambios fueron más acusados, apreciándose diferencias estadísticas cuando la difenilhidantoina se prescribía en politerapia (tablas XXXIV a XXXVI).

Los datos relativos a la carbamazepina se expresan en la figura 28 y en las tablas XXXVII a XXXIX. En los tres grupos la razón nivel/dosis disminuyó cuando el fármaco se administró en biterapia, volviendo a incrementarse ligeramente en las politerapias. En la población total únicamente se encontraron diferencias para las biterapias, mientras que entre los adultos las diferencias fueron significativas tanto para biterapias como para politerapias; las variaciones apreciadas en los niños no fueron significativas, probablemente debido a lo escaso de la casuística, si bien desde el punto de vista clínico, la disminución de la razón nivel/dosis observada con la carbamazepina en asociación suele ser relevante.

En lo que se refiere al ácido valproico, también decreció apreciablemente la razón nivel/dosis al asociar dicho fármaco con otros anticomiciales (fig. 29). Tanto en la población total como en am-

bos grupos de edad, las diferencias existentes respecto a la monoterapia fueron significativas; no obstante, es importante precisar que las mencionadas diferencias fueron notablemente superiores en los niños que en los adultos (tablas XL a XLII).

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que las interacciones exitentes entre los anticomiciales son responsables en gran parte de las modificaciones detectadas en las concentraciones plasmáticas de cada fármaco cuando se administra en asociación. Sin embargo, también ha de tenerse en cuenta el papel que puede jugar la variación de la dosis prescrita, ya que, en el caso de la difenilhidantoina, la fluctuación en la razón nivel/dosis fue mucho menor que la de los niveles plasmáticos.

Para valorar las diferencias entre los distintos grupos de edad, se comparó la razón nivel/dosis de cada fármaco sólo y en asociación, en los adultos y en los niños (tabla XLIII), observándose en todos los casos considerados un valor significativamente inferior de dicha razón en los niños respecto a los adultos (la única excepción a este respecto la constituyó la difenilhidantoina en monoterapia, si bien ello únicamente puede atribuirse al hecho de que el grupo infantil constaba sólo de 9 casos). Esto viene

a corroborar la idea de que la pauta de dosificación debe ser distinta para ambas poblaciones; en este sentido hay que tener en cuenta que, aunque para algunos fármacos antiepilépticos como el fenobarbital y la difenilhidantoina se recomiendan dosis por kilogramo de peso más elevadas para los niños, aún hay fármacos como la primidona, la carbamazepina y el ácido valproico en los que no suelen establecerse este tipo de diferencias (Dreifuss, 1979; Eadie, 1984).

Figuras 26 a 29: Valor medio y desviación típica de la razón nivel/dosis de cada uno de los fármacos valorados en función de la edad y del tipo de terapia (M= monoterapia; B= biterapia ; P= politerapia)

Tablas XXXI a XLII: Valoración estadística (ANOVA) de los datos presentados en las gráficas 26 a 29. (En diagonal valor medio y desviación típica de la razón nivel/dosis; entre paréntesis número de casos; en el resto de los casilleros comparación entre los distintos tipos de terapia)

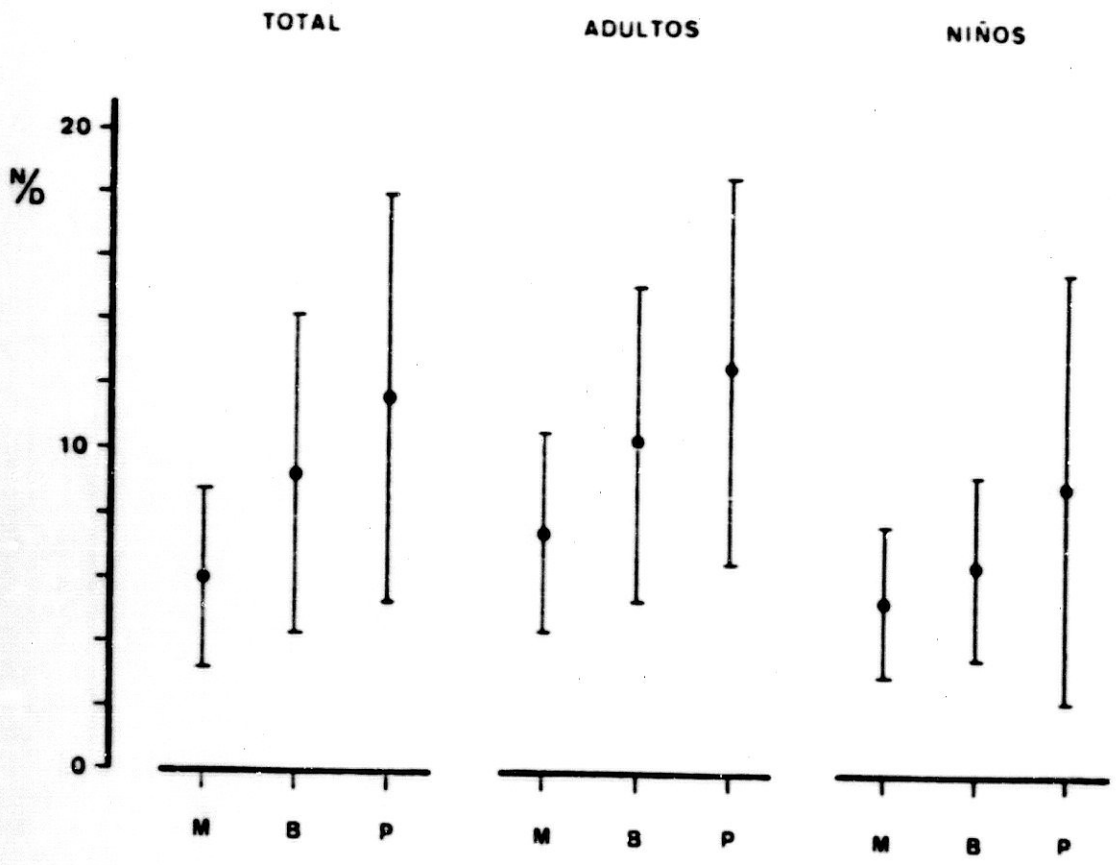


Figura 26: Fenobarbital

Tabla XXXI: Fenobarbital. Total

PB	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	6.0 ± 2.8 (205)	P < 0.01	P < 0.01
BITERAPIA		9.1 ± 5.1 (398)	P < 0.01
POLITERAPIA	Fexp= 52.0082 P < 0.01		11.6 ± 6.4 (125)

Tabla XXXII: Fenobarbital. Adultos

PB	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	7.5 ± 3.1 (63)	P< 0.01	P < 0.01
BITERAPIA		10.3 ± 4.9 (268)	P< 0.01
POLITERAPIA	Fexp= 18.7627 P< 0.01		12.6 ± 6.0 (90)

Tabla XXXIII: Fenobarbital. Niños

PB	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	5.4 ± 2.4 (142)	P < 0.01	P < 0.01
BITERAPIA		6.5 ± 2.6 (129)	P < 0.01
POLITERAPIA	Fexp= 17.2215 P < 0.01		9.0 ± 6.7 (35)

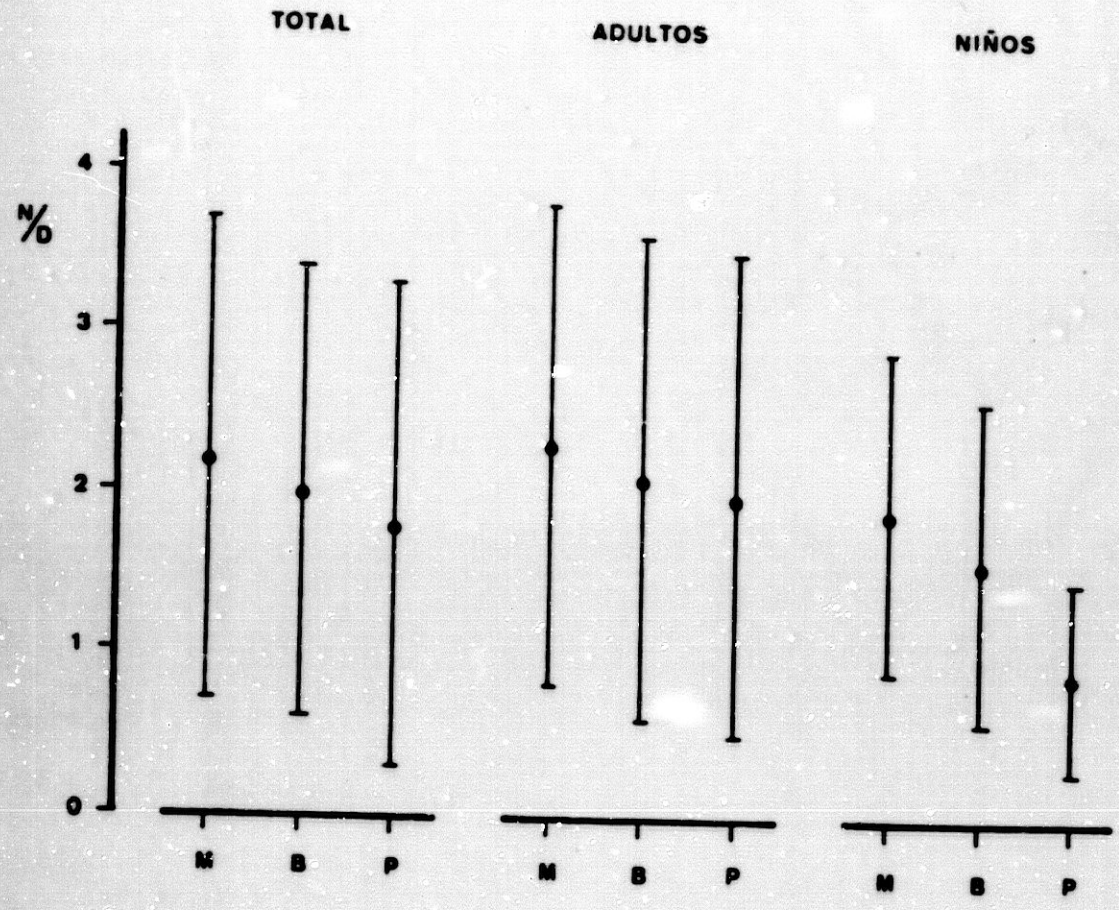


Figura 27: Difenilhidantoina

Tabla XXXIV: Difenilhidantoina. Total

DPH	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	2.2 ± 1.5 (84)	n.s.	n.s.
BITERAPIA		2.0 ± 1.4 (328)	n.s.
POLITERAPIA	Fexp= 2.4089 P< 0.1		1.8 ± 1.5 (163)

Tabla XXXV: Difenilhidantoina. Adultos

DPH	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	2.3 ± 1.5 (75)	n.s.	n.s.
BITERAPIA		2.1 ± 1.5 (269)	n.s.
POLITERAPIA	Fexp= 0.6669 n.s.		2.0 ± 1.5 (131)

Tabla XXXVI: Difenilhidantoina. Niños

DPH	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	1.9 ± 1.0 (9)	n.s.	P < 0.05
BITERAPIA		1.6 ± 1.0 (59)	P < 0.01
POLITERAPIA	Fexp= 5.8752 P < 0.01		0.9 ± 0.6 (32)

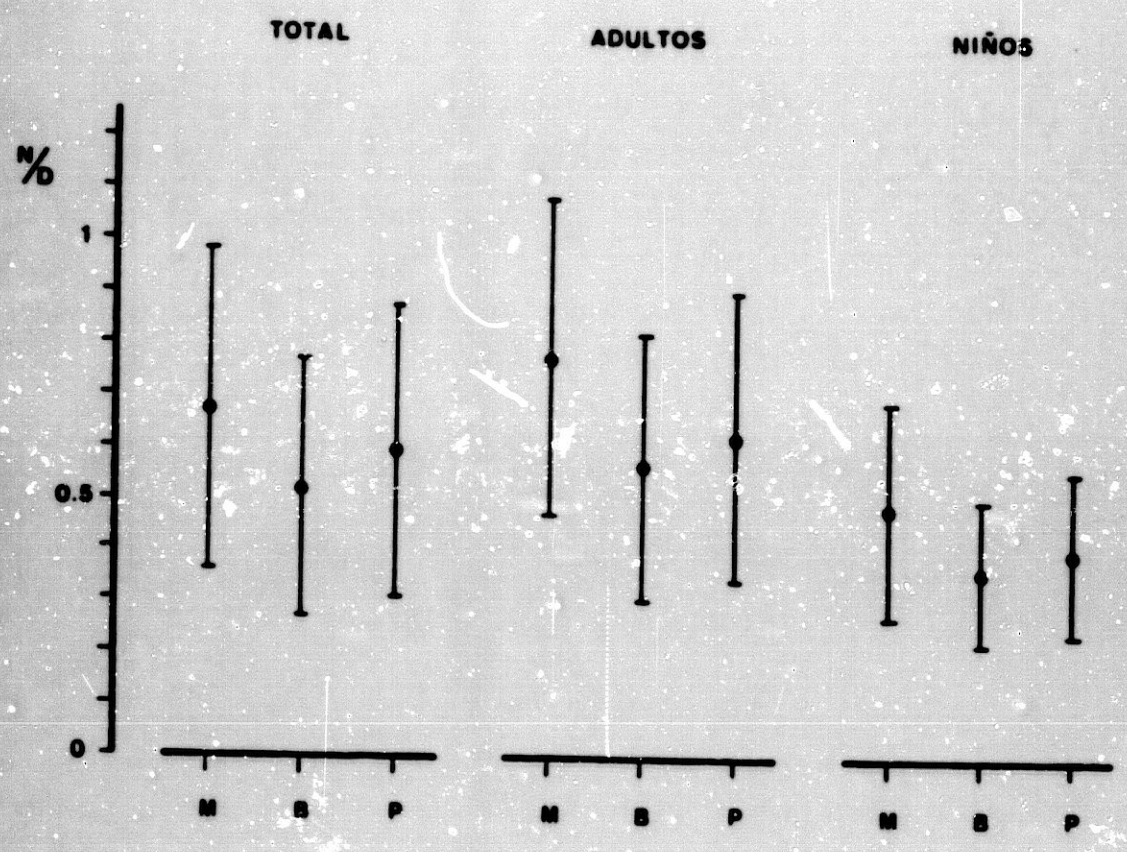


Figura 28: Carbamazepina

Tabla XXXVII: Carbamazepina. Total

CBZ	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	0.67 ± 0.31 (52)	P< 0.01	n.s.
BITERAPIA		0.52 ± 0.25 (94)	P< 0.1
POLITERAPIA	Fexp= 5.0178 P< 0.01		0.59 ± 0.28 (78)

Tabla XXXVIII: Carbamazepina. Adultos

CBZ	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	0.77 ± 0.30 (33)	P < 0.01	P < 0.05
BITERAPIA		0.56 ± 0.26 (75)	n.s.
POLITERAPIA	Fexp= 6.8220 P < 0.01		0.62 ± 0.28 (67)

Tabla XXXIX: Carbamazepina. Niños

CBZ	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	0.48 ± 0.21 (19)	n.s.	n.s.
BITERAPIA		0.36 ± 0.14 (19)	n.s.
POLITERAPIA	Fexp= 2.2844 n.s.		0.40 ± 0.16 (11)

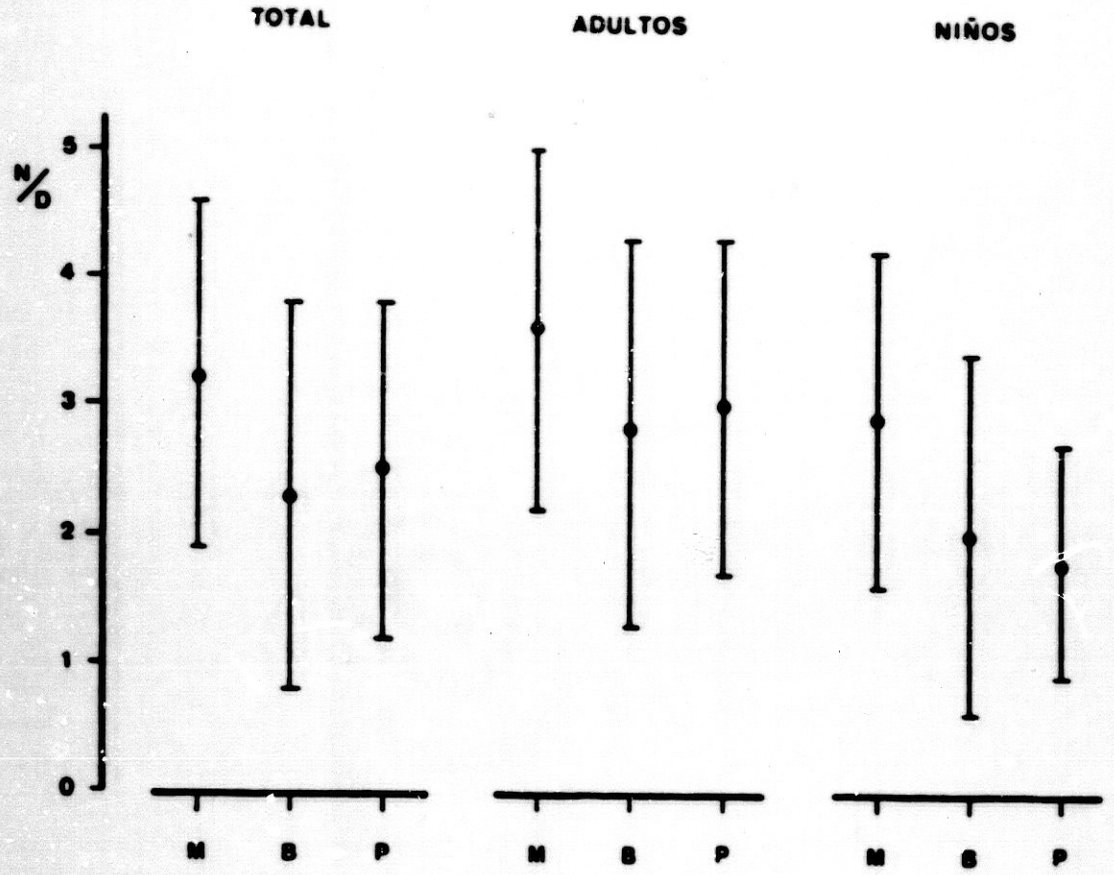


Figura 29: Acido valproico

Tabla XL: Acido valproico. Total

VPA	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	3.2 ± 1.4 (109)	P < 0.01	P < 0.01
BITERAPIA		2.3 ± 1.5 (128)	n.s.
POLITERAPIA	Fexp= 12.4751 P < 0.01		2.5 ± 1.3 (92)

Tabla XLI: Acido valproico. Adultos

VPA	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	3.6 ± 1.4 (53)	P< 0.05	P<0.05
BITERAPIA		2.8 ± 1.5 (54)	n.s.
POLITERAPIA	Fexp= 4.2462 P < 0.05		3.0 ± 1.3 (57)

Tabla XLII: Acido valproico. Niños

VPA	MONOTERAPIA	BITERAPIA	POLITERAPIA
MONOTERAPIA	2.9 ± 1.3 (56)	P < 0.01	P < 0.01
BITERAPIA		2.0 ± 1.4 (74)	n.s.
POLITERAPIA	Fexp= 11.0216 P < 0.01		1.8 ± 0.9 (35)

Tabla XLIII: Valor medio y desviación típica de la razón nivel/dosis de cada uno de los fármacos, comparando los dos grupos de edad. (entre paréntesis número de casos de cada muestra)

FARMACO		ADULTOS		NIÑOS		
	M	7.5 ± 3.1	(53)	5.4 ± 2.4	(142)	c
PB	B	10.3 ± 4.9	(268)	6.5 ± 2.6	(129)	c
	P	12.6 ± 6.0	(90)	9.0 ± 6.7	(35)	b
	M	2.3 ± 1.5	(75)	1.9 ± 1.0	(9)	ns
DPH	B	2.1 ± 1.5	(269)	1.6 ± 1.0	(59)	a
	P	2.0 ± 1.5	(131)	0.9 ± 0.6	(32)	c
	M	0.77 ± 0.30	(33)	0.48 ± 0.21	(19)	c
CBZ	B	0.56 ± 0.26	(75)	0.36 ± 0.14	(19)	b
	P	0.62 ± 0.28	(67)	0.40 ± 0.16	(11)	a
	M	3.6 ± 1.4	(53)	2.9 ± 1.3	(56)	b
VPA	B	2.8 ± 1.5	(54)	2.0 ± 1.4	(74)	b
	P	3.0 ± 1.3	(57)	1.8 ± 0.9	(35)	c

a: $P < 0.02$ b: $P < 0.01$ c: $P < 0.001$ ns: no significativo

3.4.- VALORACION CLINICA

3.4.1.- Datos generales sobre el grado de control

Aunque el item de conclusiones clínicas inicialmente estaba dividido en 8 apartados, para evitar la dispersión de los datos y facilitar su estudio, se agruparon en los siguientes:

1.- Control total o casi total (C-75%)
2.- Mejoría incompleta (50-25%)
3.- Estado estacionario (EST) y
4.- Empeoramiento (EMP).

Los restantes apartados no se tuvieron en cuenta pues, al no ser valorables, no aportaban ninguna información relevante.

En la figura 30 se expresa la distribución porcentual del grado de control alcanzado por los pacientes en la totalidad de las visitas; predominó claramente la situación de control total o casi total, mientras que,el estado estacionario y la mejoría mantuvieron un porcentaje muy similar y,los casos de empeoramiento supusieron únicamente un 3% de la totalidad. No se observaron diferencias relevantes en esta distribución cuando se analizó según los 4 años estudiados (tabla XLIV). Por el contrario, sí se

apreciaron diferencias significativas cuando se estudió la relación existente entre las conclusiones clínicas y las distintas visitas realizadas por los enfermos (tabla XLV); el máximo grado de control se obtuvo entre la 2ª y la 3ª visita, decayendo paulatinamente a partir de éstas.

Para evaluar las posibles diferencias existentes entre la situación clínica inicial y la final de cada enfermo se seleccionaron los datos de aquellos que habían llevado a cabo más de una visita y, se estudió la mejoría alcanzada en la primera y en la última (n= 336 pacientes); como puede observarse en la figura 31-A, en la primera determinación predominó el control total o casi total (42%), seguido de un 30% de pacientes con estado estacionario; en la última determinación efectuada (fig. 31-B) se observó un notable incremento de los pacientes con buena respuesta (68%) a expensas de una disminución acusada de los estacionarios y los empeoramientos; estos cambios fueron estdísticamente significativos (χ^2= 42.51 P<0.001). Con el fin de matizar las diferencias observadas en la figura 31 se procedió a estudiar la evolución clínica seguida por estos enfermos, dato que se refleja en la figura 32; en ésta puede observarse que un 24.3% de los pacientes se hallaban controlados y siguieron de esta forma,

un 25.0% lograron obtener un control completo de las crisis y un 24.3% mejoraron ostensiblemente con respecto a su estado inicial. Aunque, aparentemente, el porcentaje de pacientes que permanecieron estacionarios o sufrieron empeoramiento fue relativamente elevado, es necesario tener en cuenta que un estado estacionario puede darse con un buen grado de control de la enfermedad y que un empeoramiento eventual,en relación a la primera visita realizada,no implica necesariamente una descompensación manifiesta de la enfermedad.

La distribución de la frecuencia de las crisis referida antes del tratamiento antiepiléptico se detalla en la tabla XLVI. Para aportar mayor información sobre la evolución seguida por los enfermos, se compararon la frecuencia de las crisis referida después del primer tratamiento sometido a monitorización con la frecuencia observada después de la última determinación efectuada, pudiéndose evaluar de ese modo los cambios ocurridos durante el período en que cada enfermo realizó sus correspondientes visitas (tabla XLVII). Como era de esperar, según los datos expuestos en el párrafo anterior, el número de enfermos sin crisis aumentó de forma muy relevante, desde un 28.0% a un 55.8%, a expensas de una disminución en el resto de las frecuencias, princi-

palmente mensuales, diarias y diarias acumulativas.

Las conclusiones clínicas, clasificadas en función del tipo de epilepsia, se reflejan en la tabla XLVIII; las epilepsias mejor controladas fueron las pertenecientes al grupo de otras generalizadas, en tanto que las peores conclusiones clínicas se observaron en las mixtas e inclasificables y en aquellas que habitualmente se asocian a encefalopatía. Dentro del grupo de epilepsias parciales (único tipo de epilepsia que ofreció suficiente casuística para fragmentarse) no se detectaron diferencias globales significativas si bien,se pudo apreciar un mejor índice de control en las epilepsias parciales elementales y las secundariamente generalizadas (tabla XLIX).

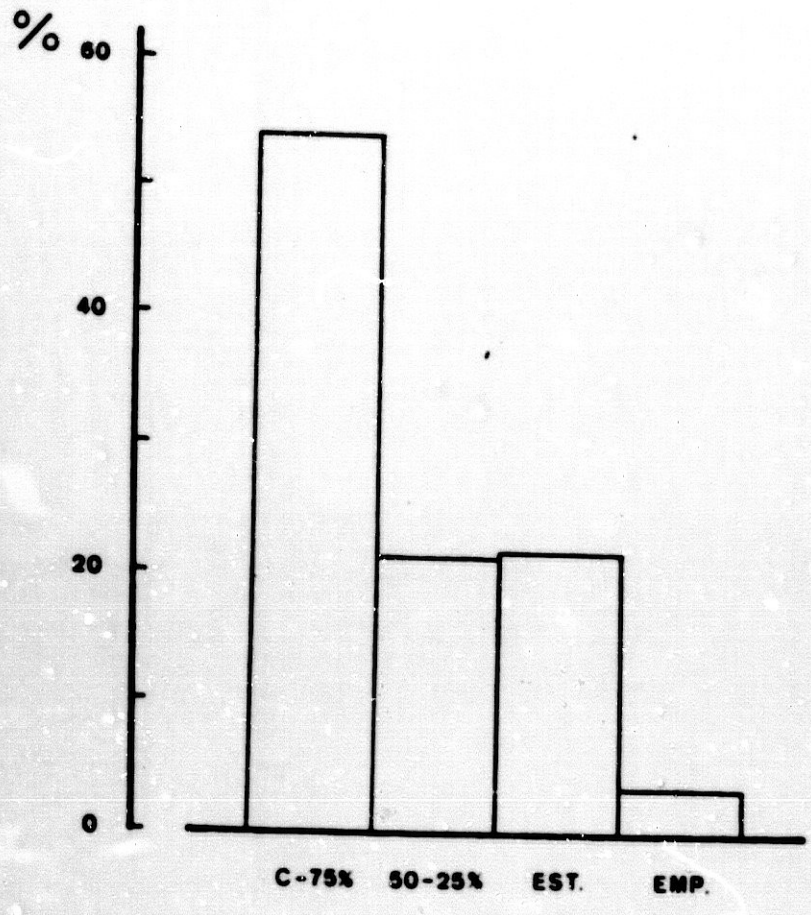


Figura 30: Distribución porcentual de las conclusiones clínicas en la totalidad de la casuística

Tabla XLIV: Distribución de las conclusiones clínicas a lo largo de los años valorados

AÑO	CONCLUSIONES CLINICAS			
	C-75%	50-25%	EST	EMP
1980	98 (53.6%)	45 (24.6%)	38 (20.8%)	2 (1.1%)
1981	193 (54.1%)	62 (17.4%)	87 (24.4%)	15 (4.2%)
1982	169 (52.8%)	73 (22.8%)	63 (19.7%)	15 (4.7%)
1983	197 (54.7%)	79 (21.9%)	74 (20.6%)	10 (2.8%)

χ^2 = 11.56 n.s.

Tabla XLV: Distribución de las conclusiones clínicas en las distintas visitas realizadas

NUMERO DE VISITA	CONCLUSIONES CLINICAS			
	C-75%	50-25%	EST	EMP
1	323 (50.6%)	133 (20.8%)	160 (25.0%)	23 (3.6%)
2	175 (61.8%)	57 (20.1%)	43 (15.2%)	8 (2.9%)
3	82 (59.4%)	19 (13.8%)	28 (20.3%)	9 (6.5%)
4	37 (54.4%)	19 (27.9%)	11 (16.2%)	1 (1.5%)
5 6 .	40 (43.5%)	31 (33.7%)	20 (21.7%)	1 (1.1%)

$\chi^2 = 35.66$ $P < 0.001$

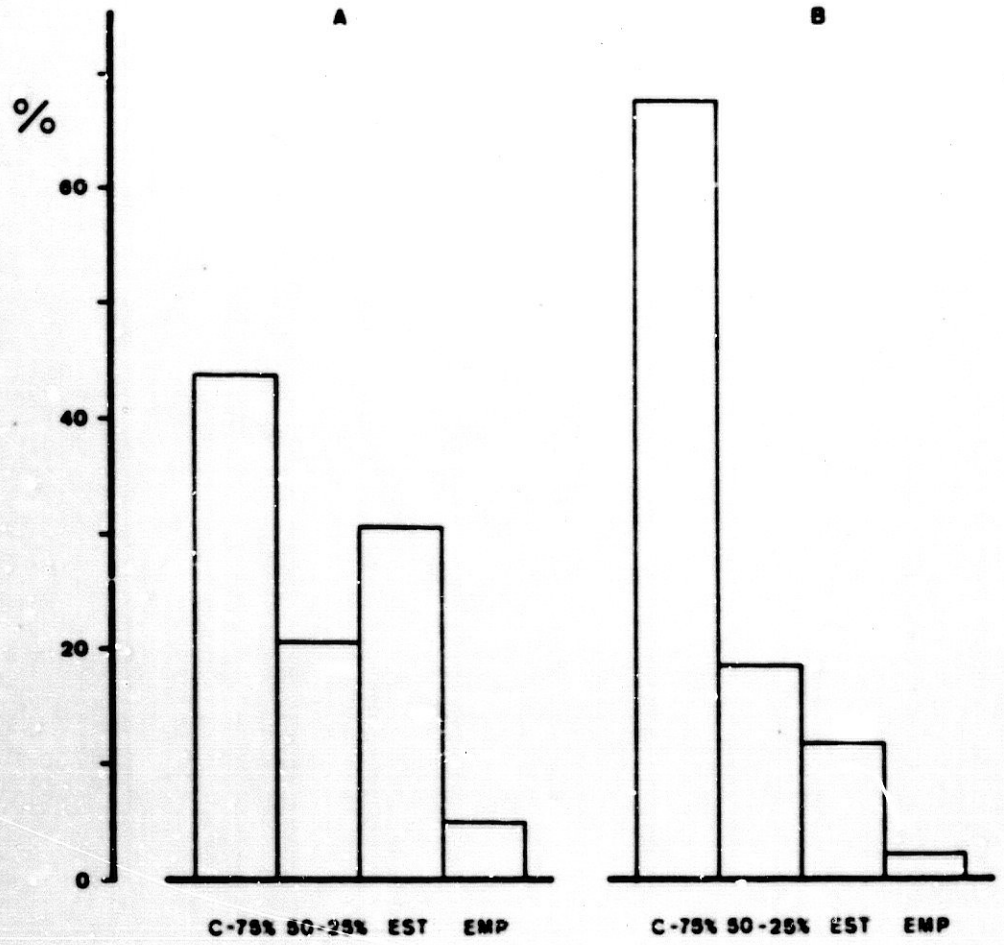


Figura 31: Distribución porcentual de las conclusiones clínicas en la primera (A) y en la última (B) determinación en aquellos pacientes que acudieron más de una vez

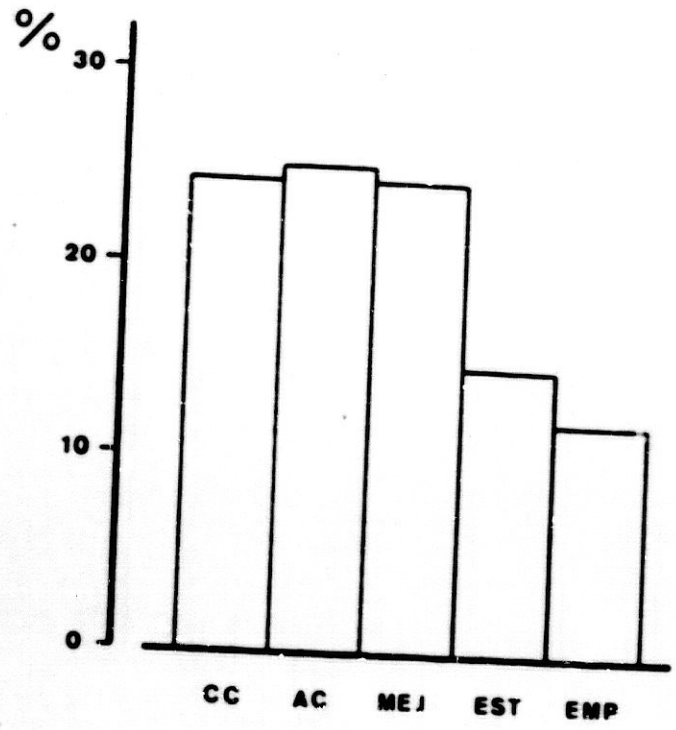


Figura 32: Distribución porcentual de la evolución clínica de los pacientes que realizaron más de una visita (CC= continúa controlado; AC= alcanza control; MEJ= mejoría; EST= estacionario; EMP= empeoramiento)

Tabla XLVI: Distribución de la frecuencia de crisis referida antes de que se instaurara el primer tratamiento antiepiléptico

FR. DE CRISIS	n	%
Diarias acumulativas	125	15.4
Diarias	97	11.9
Semanales	137	16.9
Mensuales	153	18.8
Anuales	155	19.1
Intervalos largos	47	5.8
Irregulares	42	5.2
Crisis única	57	7.0

Tabla XLVII: Distribución de la frecuencia de las crisis en la primera y última visita

FR. DE CRISIS DESPUES DEL TRATAMIENTO	NUMERO DE VISITA	
	PRIMERA	ULTIMA
Diarias acum.	33 (9.8%)	13 (3.9%)
Diarias	28 (8.3%)	14 (4.2%)
Semanales	43 (12.8%)	37 (11.0%)
Mensuales	78 (23.2%)	49 (14.6%)
Anuales	45 (13.4%)	31 (9.0%)
Int. largos	3 (0.9%)	1 (0.3%)
Irregulares	12 (3.6%)	4 (1.2%)
Ninguna	94 (28.0%)	187 (55.6%)

$\chi^2 = 58.79$ $P < 0.001$

Tabla XLVIII: Distribución de las conclusiones clínicas en función del tipo de epilepsia padecido

	CONCLUSIONES CLINICAS			
	C-75%	50-25%	EST	EMP
EP	252 (52.0%)	107 (22.1%)	111 (22.9%)	15 (3.1%)
EGtc	186 (57.1%)	43 (13.2%)	82 (25.2%)	15 (4.6%)
OG	112 (64.0%)	35 (20.0%)	25 (14.3%)	3 (1.7%)
EE	23 (41.8%)	19 (34.5%)	11 (20.0%)	2 (3.6%)
M • I	80 (45.7%)	56 (32.0%)	33 (18.9%)	6 (3.4%)

$\chi^2 = 42.43$ $P < 0.001$

EP= Epilepsia parcial
EGtc= Epilepsia Generalizada tónico-clónica
OG= Otras generalizadas
EE= Epilepsias asociadas a encefalopatía
M • I= Mixtas e inclasificables

Tabla XLIX: Distribución de las conclusiones clínicas dentro del grupo de las epilepsias parciales

	CONCLUSIONES CLINICAS			
	C-75%	50-25%	EST	EMP
EPE	51 (52.0%)	16 (16.3%)	27 (27.6%)	4 (4.1%)
EPC	41 (44.6%)	28 (30.4%)	21 (22.8%)	2 (2.2%)
EPSG	109 (59.9%)	37 (20.3%)	31 (17.0%)	5 (2.7%)
EP y SG	51 (44.3%)	26 (22.6%)	32 (27.8%)	4 (3.5%)

$\chi^2 = 14.68$ $P < 0.1$

EPE= Epilepsia parcial elemental

EPC= Epilepsia parcial compleja

EPSG= Epilepsia parcial secundariamente generalizada

EP y SG= Epilepsia parcial en ocasiones secundariamente generalizada

3.4.2.- Relación con los aspectos terapéuticos

En la tabla L se detallan las conclusiones clínicas, según los distintos años, en aquellos pacientes que recibían su primer tratamiento antiepiléptico; como sucedía con los datos globales no se detectaron diferencias significativas entre un año y otro.

La distribución de las conclusiones clínicas obtenidas por cada uno de los anticonvulsivantes administrados en monoterapia se expresan en la tabla LI; puede observarse que el mayor porcentaje de respuestas clínicas óptimas se dió en los enfermos tratados con ácido valproico y el más bajo en los que recibían carbamazepina.

Finalmente, se valoró la influencia del número de medicamentos sobre la situación clínica del paciente, cruzando el número de fármacos prescritos con las conclusiones clínicas obtenidas; se halló una manifiesta interrelación entre ambos parámetros, comprobándose que los enfermos mejor controlados recibían menor número de medicamentos (tabla LII y figura 33).

Tabla L: Distribución anual de las conclusiones clínicas de aquellos pacientes que recibían su primer tratamiento anticomicial

AÑO	CONCLUSIONES CLINICAS			
	C-75%	50-25%	EST	EMP
1980	12 (57.1%)	4 (19.0%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)
1981	36 (69.2%)	5 (9.6%)	10 (19.2%)	1 (1.9%)
1982	19 (57.6%)	6 (18.2%)	6 (18.2%)	2 (6.0%)
1983	31 (58.5%)	11 (20.8%)	9 (17.0%)	2 (3.8%)

$\chi^1 = 3.12$ n.s.

Tabla LI: Relación entre las conclusiones clínicas y los distintos antiepilépticos prescritos en monoterapia

FARMACO	CONCLUSIONES CLINICAS			
	C-75%	50-25%	EST	EMP
PB	119 (69.6%)	21 (12.3%)	28 (16.4%)	3 (1.8%)
DPH	48 (61.5%)	6 (7.7%)	19 (24.4%)	5 (6.4%)
CBZ	25 (49.0%)	15 (29.4%)	11 (21.6%)	0
VPA	69 (71.9%)	16 (16.7%)	9 (9.4%)	2 (2.1%)
CNZ	22 (62.9%)	10 (28.6%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)

$\chi^2 = 28.63$ $P < 0.001$

Tabla LII: Relación entre las conclusiones clínicas y el número de fármacos administrados

NUMERO DE FARMACOS	CONCLUSIONES CLINICAS			
	C-75%	50-25%	EST	EMP
1	289 (66.0%)	69 (15.8%)	68 (15.5%)	12 (2.7%)
2	274 (49.1%)	127 (22.8%)	131 (23.5%)	26 (4.6%)
3 ó +	94 (42.0%)	63 (28.1%)	63 (28.1%)	4 (1.8%)

χ^2 = 49.69 P< 0.001

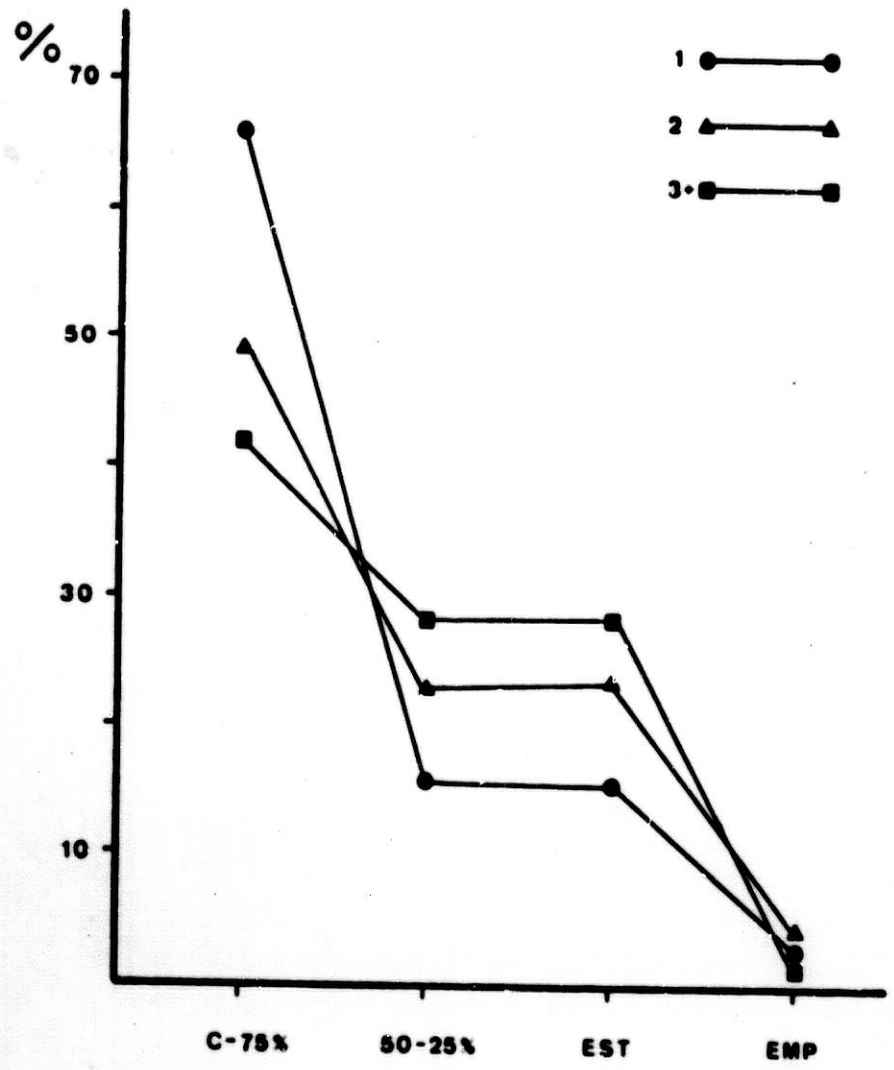


Figura 33: Representación gráfica de la relación entre el número de fármacos prescritos y el grado de control alcanzado

3.4.3.- Relación con los niveles plasmáticos

En la tabla LIII se valora la relación existente entre las conclusiones farmacológicas y las conclusiones clínicas para la totalidad de la población. El mejor índice de mejoría se consiguió con niveles terapéuticos y tóxicos, siendo sus correspondientes porcentajes muy similares; llama la atención el hecho de que, en aquellos casos en que los niveles se clasificaron como irregulares, el grado de control obtenido fue incluso menor que en los pacientes con niveles subterapéuticos; ello pone de manifiesto la importancia que reviste la obtención de concentraciones plasmáticas terapéuticas para la mejoría del enfermo epiléptico, a pesar de las mencionadas limitaciones que conlleva el concepto de rango terapéutico.

En la tabla LIV se analiza, para cada fármaco en monoterapia, el porcentaje de enfermos correspondientes a las distintas conclusiones clínicas obtenidas en función de la concentración plasmática alcanzada. Casi el 60% de los enfermos tratados con fenobarbital obtuvieron buena respuesta terapéutica y niveles plasmáticos superiores a 10 ug/ml; el porcentaje de enfermos que, a pesar de tener niveles subterapéuticos, alcanzaron un buen grado de control fue bajo, al igual que el de aquellos que, aunque

obtuvieron niveles óptimos, no cambiaron su estado clínico o empeoraron. En el caso de la difenilhidantoina el porcentaje de enfermos con buen grado de control y niveles superiores a 10 ug/ml fue menor, destacando notablemente un elevado porcentaje de enfermos que obtuvieron buena respuesta terapéutica con niveles subterapéuti os. En comparación a los otros antiepilépticos, destacó un elevado porcentaje de pacientes tratados con carbamazepina que obtuvieron un grado leve de mejoría con niveles terapéuticos o superiores. La distribución porcentual de los enfermos que tomaban ácido valproico fue similar a la del fenobarbital, destacando, igualmente, una elevada incidencia de pacientes con buena respuesta y niveles óptimos.

Tabla LIII: Relación existente entre las conclusiones clínicas y las conclusiones farmacológicas

CONCLUSIONES FARMACOLOGICAS	CONCLUSIONES CLINICAS			
	C-75%	50-25%	EST	EMP
N.P. SUB	88 (54.0%)	30 (18.4%)	38 (23.3%)	7 (4.3%)
N.P. TER	313 (63.2%)	87 (17.6%)	86 (17.4%)	9 (1.8%)
N.P. IRR	216 (44.4%)	129 (26.5%)	121 (24.8%)	21 (4.3%)
N.P. TOX	30 (56.6%)	8 (15.1%)	13 (24.5%)	2 (3.8%)

$\chi^2 = 39.61$ $P < 0.001$

N.P. SUB= Niveles plasmáticos subterapéuticos

N.P. TER= Niveles plasmáticos terapéuticos

N.P. IRR= Niveles plasmáticos irregulares

N.P. TOX= Niveles plasmáticos tóxicos

Tabla LIV: Distribución porcentual de los pacientes según el grado de control y el nivel plasmático alcanzado cuando se administraba una monoterapia

	NIVEL (ug/ml)	CONCLUSIONES CLINICAS		
		C-75%	50-25%	EST-EMP
PB	< 10	10.5%	2.3%	2.3%
n=171	⩾ 10	59.1%	9.9%	15.8%
DPH	< 10	25.6%	2.6%	12.8%
n= 78	⩾ 10	35.9%	5.1%	18.0%
CBZ	< 5	9.8%	3.9%	3.9%
n= 51	⩾ 5	39.2%	25.5%	17.7%
VPA	< 50	9.4%	5.2%	2.1%
n= 96	⩾ 50	62.5%	11.5%	9.4%

3.4.4.- Relación con el informe

Tal como se indicó en el apartado de material y métodos, en todas las historias de revisión se evaluó la respuesta del médico que solicitó la determinación ante el informe emitido por el Servicio de Farmacología Clínica. De un total de 665 revisiones, en 466 casos (70.1%) la respuesta al informe fue positiva, en 104 casos (15.6%) fue negativa y en 95 casos (14.3%) no pudo delimitarse con seguridad.

En la figura 34 se analiza la relación existente entre la respuesta ante el informe y las conclusiones clínicas; en ella puede observarse una tendencia a la obtención de un mejor grado de control cuando dicha respuesta fue positiva. Dado que este análisis podía estar condicionado por el grado de control obtenido en la revisión anterior, se procedió a evaluar la posible influencia que ejerciera esta variable sobre la evolución clínica, eliminando de esta forma el condicionamiento antes mencionado. Como puede observarse en la figura 35, la evolución en cada una de las tres situaciones fue notablemente distinta; mientras que en los casos en que hubo una respuesta positiva predominaron la mejoría y el mantenimiento del grado de control, la distribución de las conclusiones clínicas cuando ésta resultó negativa fue to-

talmente contraria, presentándose un elevado porcentaje de enfermos que no variaron su situación clínica y que empeoraron; la distribución en los casos en que la respuesta fue dudosa o no valorable siguió un curso intermedio entre las otras dos.

Aunque no se alcanzó significatividad estadística cuando se analizó la relación existente entre la presentación de reacciones adversas y la respuesta al informe, pudo observarse una mayor tendencia a la presentación de reacciones indeseables cuando dicha respuesta fue negativa (tabla LV).

Finalmente, se analizó la distribución de las conclusiones farmacológicas según la respuesta ante el informe (tabla LVI); cuando ésta fue positiva o dudosa la distribución fue similar con predominio de las concentraciones terapéuticas y, por el contrario, cuando la respuesta fue negativa predominaron las concentraciones irregulares.

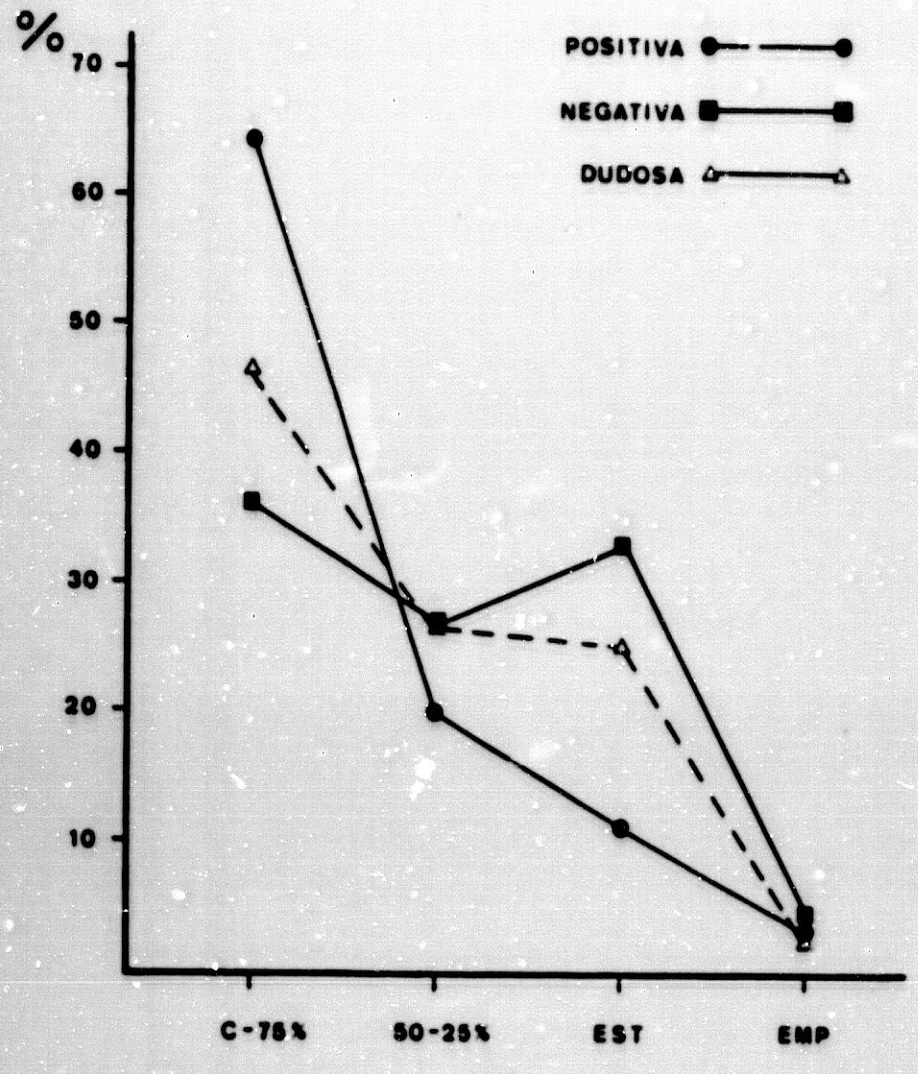


Figura 34: Representación gráfica de la relación entre la respuesta al informe y el grado de control alcanzado

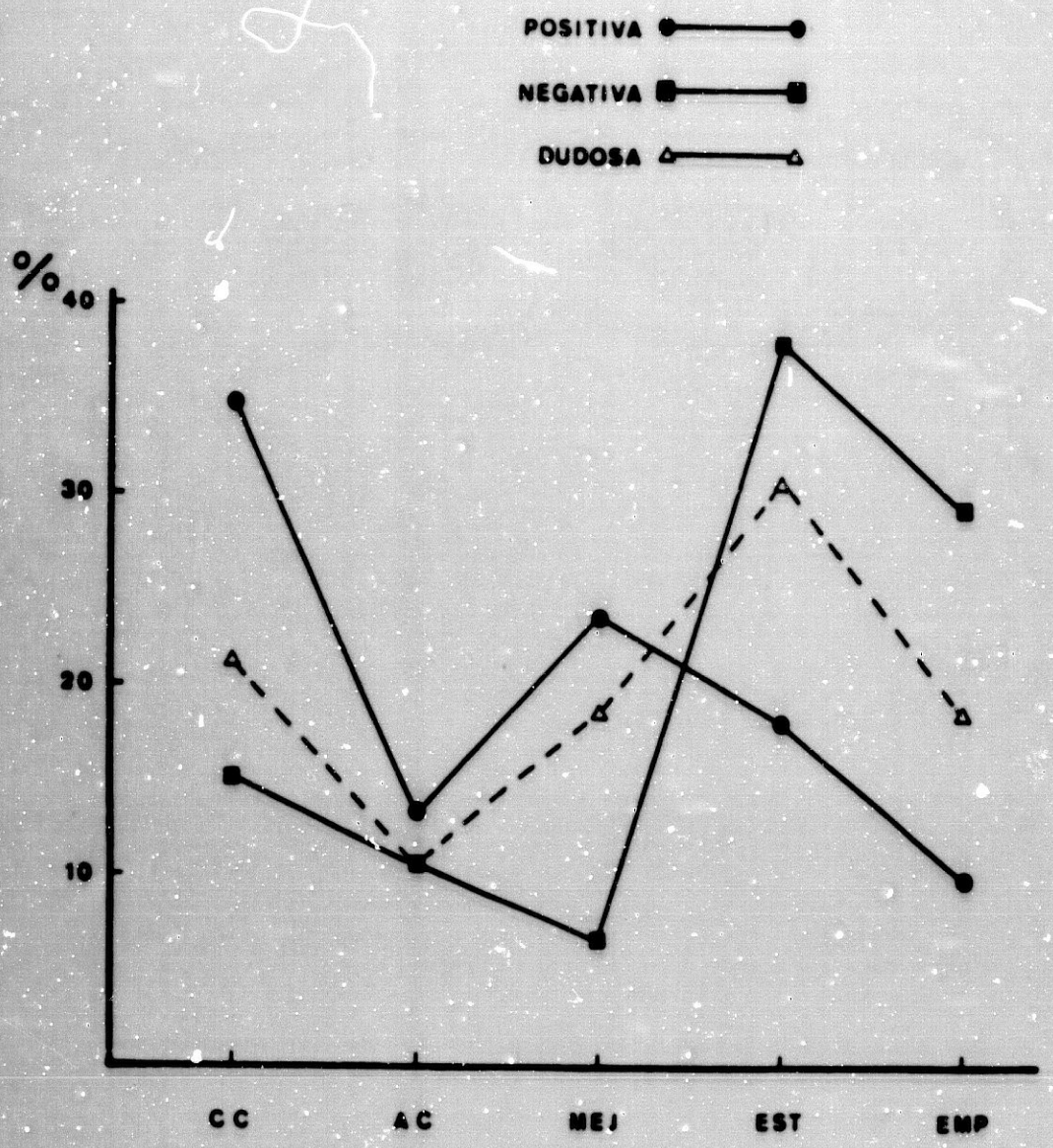


Figura 35: Representación gráfica de la relación entre la respuesta al informe y la evolución clínica del enfermo (CC= continúa controlado; AC= alcanza control; MEJ= mejoría; EST= estacionario; EMP= empeoramiento)

Tabla LV: Relación existente entre la respuesta del médico al informe y la presentación de reacciones adversas

RESPUESTA	REACCIONES ADVERSAS	
	NO	SI
Positiva	314	152 (32.6%)
Negativa	60	44 (42.3%)
Dudosa	66	29 (30.5%)

$\chi^2 = 4.11$ n.s.

Tabla LVI: Relación existente entre la respuesta del médico ante el informe y las conclusiones farmacológicas obtenidas

RESPUESTA	CONCLUSIONES FARMACOLOGICAS			
	SUBT	TER	IRR	TOX
Positiva	40 (8.6%)	226 (48.7%)	175 (37.7%)	23 (5.0%)
Negativa	8 (7.8%)	32 (31.1%)	57 (55.3%)	6 (5.8%)
Dudosa	5 (5.7%)	45 (51.1%)	37 (42.1%)	1 (1.1%)

$\chi^2 = 16.17$ $P < 0.025$

4.- DISCUSION

4.1.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS ENFERMOS

La población estudiada en este trabajo se componía en su totalidad de enfermos epilépticos remitidos de servicios hospitalarios para practicar la determinación de los niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos; la mayoría de ellos habían sido tratados previamente por el médico general y el especialista antes de ser remitidos al hospital y la evolución de la enfermedad superaba los cinco años en casi la mitad de los casos; ambos factores indican que gran parte de los enfermos padecían epilepsias difíciles de controlar; de ahí que nuestra casuística no sea globalmente comparable con la de estudios epidemiológicos encaminados a valorar la incidencia, prevalencia y características de la enfermedad en la población general, aunque para algunos datos específicos sí haya sido factible establecer dicha comparación.

El ligero predominio de la epilepsia en el sexo masculino detectado en nuestro estudio también ha sido puesto de manifiesto por otros autores; el cociente varones/hembras, que en nuestro caso tomó el valor de 1.17, es similar al referido por Juul-Jensen y Foldspang (1983) y por Granieri y colaboradores (1983).

La edad de comienzo de la epilepsia en nuestra muestra ofreció valores inferiores a los reseñados en otros trabajos; ello, probablemente ha de atribuirse a que la mayoría de los enfermos atendidos en nuestro Servicio padecían una epilepsia esencial. La incidencia de factores adquiridos, responsables de la gran mayoría de las crisis de aparición tardía, fue baja, ya que las epilepsias secundarias a otros procesos acudieron a nuestro hospital en muy escasa proporción, bien por ceder fácilmente al tratamiento (como suele ser el caso de las originadas por una insuficiencia vascular cerebral), bien por requerir atención en servicios altamente especializados (tal es el caso de los traumatismos craneoencefálicos e los tumores cerebrales, que acudían mayoritariamente a otros hospitales).

Como ya se mencionó anteriormente, el tiempo de evolución de la epilepsia puede considerarse bastante largo, lo que posiblemente sea debido a dos factores: por un lado, a las características de los pacientes subsidiarios de una atención a nivel terciario respaldada por la monitorización de niveles plasmáticos y, por otro, al predominio de los enfermos tratados en servicios de neurología que, aunque también incluyen en ocasiones pacientes de corta edad, atienden principalmente a epilépticos adultos.

Las variaciones observadas en la procedencia de los pacientes merecen ser comentadas pues, en gran parte, explican algunas oscilaciones detectadas en el curso de los cuatro años en la evolución de algunas de las variables estudiadas. Durante los últimos meses de 1981 y todo 1982 se produjo un trasvase de enfermos a otros hospitales de la Seguridad Social que en esa época iniciaron la determinación plasmática de niveles y aumentó el número de aquellos procedentes de los distintos servicios de nuestro hospital, principalmente Pediatría. Todo esto dió lugar a que la evolución de parámetros tales como el grado de control, el número de fármacos prescritos, etc., sufriera una ligera modificación durante estos dos años, en especial durante 1982, que se refleja claramente en muchas de las gráficas y tablas presentadas.

A pesar de haberse llegado a un acuerdo para catalogar los diferentes tipos de epilepsia utilizando la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) (Gastaut, 1970; Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy, 1981), no hemos encontrado ninguna distribución similar a la del presente estudio. El porcentaje de epilepsias parciales tanto elementales como complejas, con o sin generalización secun-

daria,hallado en este trabajo es superior al reseñado por otros autores (Beghi et al., 1982; Goodridge y Shorvon, 1983a) y únicamente se asemeja al referido por Granieri y colaboradores (1983). Ello viene condicionado en parte por el hecho, antes mencionado, de que nuestra casuística incluyó un gran número de enfermos refractarios al tratamiento, caso especialmente frecuente en las epilepsias parciales; por otra parte, el criterio diagnóstico seguido para clasificar una epilepsia como parcial dista mucho de ser unánime entre los distintos autores; así, tanto Gastaut y colaboradores (1975), Joshi y colaboradores (1977), Alving (1978) y Pazzaglia y colaboradores (1982), aplicando también la clasificación establecida por la ILAE, ofrecen un porcentaje de epilepsias parciales que oscila sobre el 60%; sin embargo, dichos autores consideran como epilepsia parcial toda aquella en la que existen dos o más EEG con focalidad definida, independientemente de la sintomatología clínica de la misma, en tanto que el criterio seguido por nosotros y por los restantes investigadores mencionados anteriormente se basó fundamentalmente en las características clínicas de las crisis. Las epilepsias inclasificables, que en el presente trabajo suponen un 3.3% de la totalidad, oscilaron en las publicaciones consultadas desde un 1.2% (Juul-Jensen y Foldspang, 1983) a un 15.8% (Beghi

et al., 1982).

Como puede deducirse a partir de todo lo expuesto, los criterios de clasificación no se encuentran lo suficientemente desarrollados como para aplicarlos de un modo uniforme; a este respecto, hay que tener en cuenta tres factores que pueden ser responsables de la falta de acuerdo que conduce a resultados tan diversos:

- En primer lugar, la clasificación de la ILAE se basa en criterios de diagnóstico clínicos y electroencefalográficos pero, según los distintos autores, se presta distinta relevancia a unos o a otros.

- También ha de tenerse en cuenta que la metodología disponible en cada centro de trabajo (electroencefalografía con técnicas de estimulación, scanner, telemetría, etc.) es distinta y, por tanto, la precisión del diagnóstico varía en función de ella.

- Finalmente, dentro de la evolución natural de cada paciente, es frecuente que se produzcan multiples variaciones clínicas y electroencefalográficas que dificultan notablemente la consecución de un diagnóstico seguro.

4.2.- ASPECTOS TERAPEUTICOS

4.2.1.- Fármacos y especialidades prescritos

La distribución de la utilización de los distintos anticomiciales es similar, en líneas muy generales, a la referida por otros autores, coincidiendo todos en la utilización preferente y mayoritaria del fenobarbital y la difenilhidantoina (Hopkins y Scambler, 1977; Guelen y Johannessen, 1977; Goodridge y Shorvon, 1983b). En cuanto a los restantes fármacos, las variaciones observadas son mayores y difieren principalmente según el año y el lugar en que se realizó el trabajo. Nuestra distribución es muy parecida a la referida por Beghi y colaboradores (1982) en Lombardía (Italia) si bien en nuestro caso, la prescripción de ácido valproico fue superior a la suya, ya que su estudio se realizó con datos de 1977, año en que dicho medicamento comenzaba a utilizarse. Otros autores ofrecen un elevado porcentaje de uso de mefobarbital y primidona (Guelen y van der Kleijn, 1978), medicamentos que en nuestra casuística apenas poseen relevancia aunque algunos investigadores consideran que ofrecen mayores ventajas que el fenobarbital: el primero por la mayor linearidad que presenta su relación dosis-nivel (Eadie, 1982) y el segun-

do por ser probablemente más activo que el fenobarbital (Oxley, 1979 y 1980). Finalmente debe destacarse que se ha demostrado que las pautas de prescripción de anticomiciales difieren notablemente según los países e incluso las ciudades en que se lleven a cabo, como ya pusieron de manifiesto Shorvon y Reynolds (1979 y 1981) quienes llegaron a expresar un claro asombro ante las discrepancias observadas que no podían justificarse por ningún criterio terapéutico racional.

En relación a la utilización de los distintos antiepilépticos a través de los años evaluados, la disminución de la utilización de difenilhidantoina debe probablemente atribuirse a la progresiva sustitución de este fármaco por la carbamazepina, que posee similares indicaciones, es más fácil de dosificar y parece producir menor incidencia de efectos adversos; ello explica, a su vez, el elevado incremento experimentado en la prescripción de esta sustancia entre los años 1980 y 1983. El aumento observado en el uso del clonazepam en los años 1982 y 1983 ha de relacionarse con la mayor proporción de enfermos pediátricos asistidos en dichos años, ya que la utilización de esta sustancia es mucho más relevante en los niños dadas sus indicaciones específicas. El ácido valproico es un fármaco que va adquiriendo mayor acep-

tación, principalmente en el campo pediátrico; su actividad, no sólo frente a las ausencias típicas sino también frente a las crisis febriles y a las epilepsias generalizadas primarias, junto con su relativamente escasa incidencia de efectos secundarios, hacen que su prescripción haya ido en aumento; en nuestra casuística, que ofrece el porcentaje de utilización más alto de todos los estudios consultados, éste se mantuvo constante, habiéndose producido el incremento del número de prescripciones con anterioridad a los años que abarcó esta investigación. A pesar de esto, los datos de 1984, no incluidos aquí, muestran una elevación en las prescripciones de este fármaco con respecto a los cuatro años estudiados. Ello no implica necesariamente, como podría deducirse interpretando estos resultados de forma un tanto apresurada, que el valproato sódico se utilice de forma extensiva en España (o, más concretamente, en Andalucía Oriental) en relación a otros paises, ya que casi todas las publicaciones consultadas a este respecto eran anteriores a 1980, no disponiéndose todavía de datos más modernos referentes a este tema; por el contrario, aún insistiendo en la carencia de estudios que proporcionen datos comparativos con otros medicamentos, se observa un notable incremento en la proporción de trabajos publicados recientemente dedicados de forma monográ-

fica a la farmacología clínica del ácido valproico (Covanis et al., 1982; Henriksen y Johannessen, 1982; Herrarz et al., 1982; Loiseau, 1984).

La disminución del número de fármacos administrados por paciente,a lo largo de los cuatro años, coincide con la tendencia actual a prescribir preferentemente monoterapias; la escasa utilidad de las politerapias en gran número de enfermos fue destacada inicialmente por Shorvon y Reynolds (1977, 1978, 1979, 1980, 1981), habiendo sido corroborada posterioemente por diversos autores (Beran y Sutton, 1982; Pischbacher, 1982; Schmidt, 1983 a y b; Zarranz et al., 1983; Callaghan et al., 1984). Puede afirmarse que esta tendencia ha sido seguida por los médicos de nuestro medio al observar la disminución progresiva del número de medicamentos prescritos como primer tratamiento de la enfermedad, que llegó a ser muy cercano a la unidad en 1983. También se ha constatado la utilidad de la monitorización plasmática en este sentido, ya que el número de fármacos administrados fue menor en la última revisión efectuada respecto a la primera, a pesar de que los enfermos que realizaron más visitas padecían epilepsias difíciles de tratar.

Paralelamente a la disminución del número de fárma-

cos, fue cada vez menor el número de especialidades prescritas, predominando en nuestro estudio aquellas que contenían un solo principio activo. La asociación de fármacos en dosis fijas constituye un tema actual de discusión (Weintraub, 1980; MacCannell y Giraud, 1980), opinando la mayoría de los autores que sólo deben utilizarse en situaciones muy específicas (Shenfield, 1982). En nuestro caso, la principal asociación contenida en numerosos preparados con dosis fija (fenobarbital más difenilhidantoina), no tuvo una gran utilización como tal, siendo más común prescribir cada principio activo mediante un preparado distinto, de forma que fuera posible variar la dosificación de uno de ellos sin afectar a la del otro para, de ese modo, ajustar con mayor exactitud los niveles plasmáticos. Evidentemente, una vez que parece indicado el uso de una biterapia, conviene reducir al mínimo el número de comprimidos o cápsulas que debe ingerir el enfermo, lo que, además de proporcionarle mayor comodidad, influirá indirectamente en un mayor cumplimiento del régimen terapéutico. Si la proporción de los principios activos contenidos en el preparado es adecuada, su administración resultará ventajosa y apenas se necesitarán modificaciones de la dosificación prescrita; este es el caso del preparado en asociación más utilizado en nuestra casuística, Epanutín con fenobar-

bitona (100 mg de fenitoina y 50 mg de fenobarbital por cápsula), que habitualmente origina niveles plasmáticos aceptables de ambos fármacos, siendo la prescripción de una dosis adicional de fenitoina el único reajuste que suele necesitarse cuando los niveles de ésta son insuficientes. Por el contrario, hay preparados que contienen una proporción inadecuada de sus componentes (vgr Comital y Comital L que poseen el doble de barbitúricos que de hidantoinas y sistemáticamente producen niveles claramente insuficientes de difenilhidantoina y/o intoxicación barbitúrica) y otros que incluyen en su composición, además de los anticomiciales, una serie de sustancias (anfetamina, clordiazepóxido, GABOB, etc.) que posiblemente el médico no utilizaría si no fuera porque "acompañan" a los fármacos antiepilépticos en el producto comercial. Afortunadamente, la prescripción de dichos productos en nuestro medio fue poco relevante, con tendencia a desaparecer progresivamente; ello se debió fundamentalmente a la presión ejercida por nuestro Servicio, al poner de manifiesto los problemas terapéuticos que plantean, siendo actualmente raro encontrar una prescripción de estas especialidades realizada por alguno de los médicos que habitualmente solicita la determinación plasmática y, si ello ocurre, se trata de enfermos que, tras un período de tratamiento en ambulatorio, son

remitidos a nuestro hospital, donde normalmente se solicita una determinación antes de reajustar la terapia existente.

La utilización de los distintos anticomiciales en monoterapia, biterapia y politerapia no fue uniforme para todos ellos. Los medicamentos que se administraron como biterapias de forma mayoritaria fueron el fenobarbital y la difenilhidantoina, tratándose en la gran mayoría de los casos de la asociación entre ambos fármacos; dicha asociación constituye una tendencia tradicional en todos los paises, basada tanto en el hecho de ser los dos primeros anticomiciales descubiertos como en la hipótesis de que pueda existir un sinergismo farmacodinámico entre ambos, si bien éste nunca se ha llegado a demostrar; ambos factores explican la mencionada tendencia, un tanto rutinaria, a continuar manteniendo este tipo de tratamiento. No obstante, también la etosuximida tendió a administrarse asociada a otros antiepilépticos en una proporción sustancial, probablemente debido a la capacidad que se le atribuye de favorecer la aparición de crisis generalizadas, por lo que suele aconsejarse asociarla a un anticomicial de amplio espectro.

Considerando el patrón de prescripción individual

de los medicamentos más comunmente utilizados (fenobarbital, difenilhidantoina, carbamazepina, ácido valproico y clonazepam), pudieron observarse distintas modificaciones en relación al tiempo. El incremento observado en el porcentaje de monoterapias con fenobarbital fue debido en gran parte a su utilización como uno de los fármacos de elección en la infancia, tanto en lo que respecta a las crisis febriles como a las epilepsias genuinas. Por el contrario, la forma de prescripción de la fenitoina no varió sustancialmente por ser un fármaco que se administra preferentemente a los adultos; muchos de ellos vienen, desde hace años, tomando un tratamiento compuesto por dos o más medicamentos asociados y, especialmente cuando el enfermo se encuentra controlado, puede considerarse arriesgado el intento de pasar a una monoterapia por temor a originar una descompensación de la enfermedad. No obstante, también para este fármaco puede apreciarse un moderado incremento en el porcentaje de monoterapias, lo que probablemente sea debido a aquellos tratamientos que se instauran por primera vez en las epilepsias del adulto. La forma de prescripción de la carbamazepina también mejoró ostensiblemente a lo largo de los cuatro años ya que, de no ser administrada en ningún caso como único fármaco en 1980, pasó a presentar un porcentaje apreciable de monoterapias en 1983; el elevado uso de este

medicamento asociado a otros puede explicarse en función de ser un fármaco de introducción relativamente reciente (en estos casos es habitual que el nuevo anticomicial siempre comienze utilizándose asociado a otros en epilepsias que no han respondido satisfactoriamente a éstos) y por hallarse preferentemente indicado en las epilepsias parciales que constituyen el grupo que con mayor frecuencia requiere politerapia. El ácido valproico, al igual que la carbamazepina, evolucionó de forma favorable en su patrón de administración, si bien ya en 1980 pudo apreciarse un porcentaje relevante de monoterapias que, en 1983 superaron a las biterapias y politerapias; a este respecto, conviene matizar que, aunque también se trata de un medicamento introducido hace pocos años, figura entre sus indicaciones preferentes las ausencias típicas, las crisis febriles y otras epilepsias benignas de la infancia que facilitan su prescripción como fármaco único. Las indicaciones precisas del clonazepam (entidades de muy difícil tratamiento como el síndrome de West y otras epilepsias asociadas a encefalopatías) probablemente sean responsables de su habitual administración en politerapia y, aunque aumentó ligeramente su índice de utilización en estos cuatro años, fue el único fármaco que tendió a prescribirse cada vez más en asociación.

Los fármacos que en nuestro protocolo fueron considerados como coadyuvantes de la terapia antiepiléptica se prescribieron en muy pocas ocasiones, siempre asociados a otros anticomiciales y yendo en la gran mayoría de los casos incluidos dentro de una especialidad farmacéutica cuyo componente principal lo constituía un antiepiléptico de amplio espectro, hecho que indica que se trata de sustancias consideradas poco útiles, cuya prescripción tiende a caer progresivamente en desuso. Un caso especial dentro de este grupo es el de la ACTH, cuya indicación específica son las epilepsias asociadas a encefalopatías, dado que no sólo contribuye a controlar las convulsiones sino que también, en algunos casos, es activa sobre el deterioro psicomotor; el hecho de que solamente se recogieran en nuestra casuística 14 prescripciones de esta hormona se debe a que, al administrarla en forma cíclica para evitar efectos indeseables, hubo muchos enfermos que no la recibían en el momento de acudir a nuestro Servicio, aunque habitualmente formara parte de su pauta terapéutica. La anfetamina, cuyo uso está indicado para aliviar la sedación en sujetos que requieren grandes dosis de fármacos depresores del SNC y en algunos casos de excitabilidad paradójica, se prescribió solamente en cuatro ocasiones como especialidad aparte, mientras que en las restantes formaba parte del pre-

parado "Episindrome" por lo que, en principio, no puede concluirse que se prescribiera con ninguna de estas finalidades de forma sistemática.

4.2.2.- Reacciones adversas

Como ya se indicó en el apartado de material y métodos, para realizar el análisis de las reacciones indeseables, éstas se dividieron en tres grupos en función de la distinta repercusión que tienen sobre el enfermo. Las reacciones neurológicas suelen ser graves e incapacitan al paciente para llevar una vida normal: la sedación, la somnolencia, la disartria, etc., inciden de una forma muy negativa en todos los aspectos del quehacer diario del enfermo y, aunque éste se encuentre controlado, las molestias que presenta supondrán un importante "handicap" para él. Las reacciones psicológicas, más frecuentes en niños, no ofrecen carácter de gravedad y no suelen ser dosis dependientes, pero pueden resultar francamente molestas e interferir de modo notable en el aprendizaje y en las relaciones familiares y sociales. Finalmente, el resto de efectos encuadrados en el capítulo "otros" suelen tolerarse con facilidad y, en general, no revisten gravedad; deben exceptuarse

a este respecto, las discrasias sanguíneas, las hepatitis y las pancreatitis agudas; no obstante, la incidencia de las mismas es muy escasa, lo que probablemente haya contribuido a que no se presentara ninguna de ellas en nuestra casuística.

No se encontraron estudios que trataran de forma exhaustiva el tema de las reacciones adversas inducidas por la terapia antiepiléptica. En unos, encaminados a dilucidar la capacidad de producción de efectos adversos por los fármacos anticomiciales, se informaba de éstas de forma cualitativa, mientras que en otros se proporcionaban datos sobre un sólo fármaco, sin poder obtener resultados generales procedentes del mismo estudio y, por tanto, realizados con la misma metodología. A pesar de esto, en la gran mayoría de los casos, se trataba este tema de forma marginal, lo que impidió una comparación efectiva con nuestros resultados.

Es un hecho sobradamente conocido que la incidencia de presentación de reacciones adversas aumenta en relación al número de medicamentos prescritos (Cluff, 1980). A este respecto, nuestro estudio corrobora que la polifarmacia es un importante factor de riesgo, principalmente en lo que se refiere a las reacciones de tipo neurológico y psicológico; ello se

debe a la existencia de interacciones de tipo farmacodinámico (por ejemplo, la excitabilidad paradójica es más frecuente cuando se asocian fenobarbital y clonazepam que cuando se administra uno sólo de estos fármacos), así como a interacciones de carácter farmacocinético, siendo uno de los casos más conocidos la impregnación barbitúrica subsecuente a la elevación de los niveles plasmáticos de fenobarbital cuando éste se asocia al ácido valproico. El hecho de que las reacciones encuadradas en el grupo "otras" no aumentara de forma tan notable al asociar varios antiepilépticos se debe fundamentalmente a que en este caso las interacciones de tipo farmacodinámico carecen de relevancia pues, al tratarse por lo general de efectos característicos de cada fármaco, no se potencian cuando se administran varios simultáneamente.

La importancia de las interacciones de tipo farmacocinético se puso de manifiesto en nuestro estudio puesto que, al valorar el item correspondiente a interacciones, sólo se tuvieron en cuenta los datos relativos a las concentraciones plasmáticas de los medicamentos. A pesar de que gran parte de las interacciones detectadas conllevaron un descenso de los niveles plasmáticos de los fármacos afectados, pudo observarse una mayor incidencia de presentación de

reacciones adversas cuando la interacción fue catalogada de sospechosa o evidente; no es improbable que esto fuera debido a que aumentara la distribución tisular del anticomicial afectado, lo que potenciaría la presentación de efectos tóxicos no relacionados con la concentración plasmática detectada, caso que ya ha sido demostrado en varias publicaciones en lo que respecta a la interacción ejercida por el ácido valproico sobre la fenitoina (Friel et al., 1979; Frigo et el., 1979).

La mayor incidencia de presentación de efectos indeseables detectada conforme aumentó el número de visitas se explica por el hecho de ser también superior el número de fármacos administrados a los enfermos difíciles de controlar, que son aquellos que más determinaciones plasmáticas requirieron.

En relación con las conclusiones farmacológicas, como es lógico, se halló una mayor proporción de reacciones adversas cuando los niveles plasmáticos eran tóxicos; su incidencia fue más baja de lo que cabría esperar, lo que probablemente fuera debido a aquellos casos en los que el nivel plasmático apenas sobrepasa ligeramente el límite superior del rango terapéutico establecido, al fenómeno de tolerancia desarrollado por algunos enfermos y a la baja incidencia de

efectos indeseables que algunos fármacos presentan aun cuando se administren en dosis elevadas como es el caso de la etosuximida. Aunque ha de tenerse en cuenta que los niveles plasmáticos irregulares, en gran número de casos, eran debidos a la asociación de un fármaco en concentraciones terapéuticas y otro en concentraciones subterapéuticas, la incidencia de presentación de reacciones adversas fue notablemente superior a la detectada con niveles plasmáticos terapéuticos; ello viene a confirmar la importancia de las interacciones en las politerapias y el hecho, mencionado anteriormente, de que pueden producirse efectos tóxicos por sobredosificación aparente en presencia de concentraciones plasmáticas bajas. El porcentaje de efectos indeseables observado con niveles plasmáticos ausentes no tiene una explicación clara. Podría, en principio, achacarse a un efecto placebo negativo, descrito también por otros autores, aunque el porcentaje referido por ellos es algo más elevado, oscilando desde un 8 a un 58% de los enfermos (Wolf y Pinsky, 1954; Beecher, 1955; Cattaneo et al., 1970); sin embargo, dado que en nuestro caso los pacientes no ingerían ningún medicamento o su ingesta era lo suficientemente errática como para no detectarse su presencia en el plasma, no puede atribuirse a este mecanismo; puesto que se trataba de individuos que afirmaban reiteradamen-

te tomar con regularidad el tratamiento, parece más bien un mecanismo de defensa del enfermo para justificar el abandono. Con los niveles plasmáticos subterapéuticos el porcentaje de presentación de reacciones adversas fue ligeramente más elevado que en el caso anterior, debiendo tenerse en cuenta, además del citado efecto placebo negativo, las reacciones de hipersensibilidad y la presencia de efectos adversos nula o escasamente relacionados con la concentración plasmática, como pueden ser la hiperplasia gingival o el hirsutismo. El hecho de que el efecto placebo negativo fuera tan poco relevante en nuestra casuística creemos que se debe principalmente a dos razones: por una parte, los enfermos asistidos en este Servicio suelen estar muy motivados y, por tanto restan importancia a ligeras manifestaciones indeseables con las cuales están acostumbrados a convivir y, por otro lado, a que la técnica de registro de reacciones adversas es realizada mediante anamnesis y no por medio de cuestionarios que, como ya han puesto de manifiesto otros autores (Herranz et al., 1982), pueden llegar a duplicar la incidencia de efectos adversos detectados.

Aunque se requerirán en el futuro controles minuciosos que permitan delimitar la incidencia de reacciones adversas de la carbamazepina y del ácido valproi-

co por ser los fármacos de introducción más reciente, en nuestro trabajo ambos mostraron una toxicidad sustancialmente inferior a la de la fenitoina y el fenobarbital. La carbamazepina exhibió el porcentaje más bajo de reacciones adversas entre los anticomiciales estudiados. Los efectos indeseables presentados no guardaron relación con los niveles plasmáticos detectados, pero el pequeño número de enfermos que tomaban este fármaco en monoterapia (59 casos) junto con el escaso porcentaje de los mismos que obtuvieron concentraciones tóxicas (5 casos) confieren escasa significatividad a este hallazgo.

La toxicidad del ácido valproico ha sido tema de numerosas publicaciones debido sobre todo a los casos de hepatitis y pancreatitis tóxica; las hepatitis fulminantes se presentan en una proporción extremadamente baja de pacientes, habiendose recogido en toda la literatura, hasta marzo de 1981, 43 casos de muerte por hepatopatía (Jeavons, 1982) que se han relacionado, casi siempre, con niños que padecían una epilepsia severa, asociada a retraso mental y a daños cerebrales estructurales, y que se encontraban en tratamiento con una politerapia (Lancet, 1980). Otro factor que contribuyó a limitar el uso de este fármaco fue la elevada incidencia de alteraciones gastrointestinales, cifrada aproximadamente en un

16% para los adultos y un 22% para los niños (Pita Calandre, 1981); ahora bien, éstas podían minimizarse al administrar la medicación después de las comidas en dosis repartidas y han disminuido sustancialmente desde que se introdujeron los comprimidos con recubrimiento entérico. En nuestro estudio el ácido valproico presentó el menor índice de reacciones de tipo neurológico y otros efectos adversos detectados, característicos de esta sustancia, carecieron generalmente de repercusiones clínicas relevantes; las alteraciones de conducta y la excitabilidad paradójica se presentaron únicamente en un 6% de los enfermos tratados con monoterapia y, en los casos leves, llegaron a ser interpretadas positivamente por parte de los familiares, principalmente en enfermos tratados previamente con depresores del SNC. Hasta ahora la relación con los niveles plasmáticos no se ha llegado a delimitar con precisión. Herranz y colaboradores (1982) pusieron de manifiesto una mayor incidencia de efectos adversos con dosis elevadas, pero no lograron establecer la relación con los niveles plasmáticos; Rawlins (1983) indicó que, midiendo la concentración media de los niveles plasmáticos a lo largo del día, podía observarse un aumento de la incidencia de efectos indeseables con concentraciones superiores a 90 ug/ml; en nuestra investigación, en la que durante los dos últimos años se lle-

varon a cabo como mínimo dos extracciones por enfermo, pudo observarse una relación bien definida, presentándose la mayoría de los efectos tóxicos relevantes por encima de 100 ug/ml. A pesar de esto, aún continúa siendo un problema importante la correcta definición de una metodología que permita valorar adecuadamente la influencia de los niveles plasmáticos de este fármaco, tanto sobre su actividad terapéutica como sobre la incidencia de presentación de reacciones adversas.

La difenilhidantoina mostró un índice elevado de efectos indeseables que produjeron serias repercusiones sobre el enfermo, lo que contribuye en gran parte a justificar el descenso de su prescripción a expensas del aumento en la de carbamazepina. Con el uso de la fenitoina la somnolencia fue menos frecuente que con el fenobarbital pero, en cambio, hubo un mayor porcentaje de reacciones neurológicas debido a que manifestaciones tales como el nistagmus, el temblor y la ataxia son efectos típicos de esta sustancia. La relación entre efectos adversos y niveles plasmáticos fue muy notoria, aumentando la incidencia de los primeros hasta un 70% en los enfermos con niveles tóxicos; este hecho, junto con su capacidad de seguir una cinética no linear que dificulta notablemente su dosificación, explica el elevado porcen-

taje de concentraciones subterapéuticas originadas por la prescripción de dosis bajas del medicamento, dato detectado tanto por nosotros como por otros autores (Guelen y van der Kleijn, 1978).

El fenobarbital también indujo un elevado porcentaje de reacciones adversas de tipo neurológico, siendo a su vez el que ofreció la frecuencia más alta de manifestaciones de tipo psicológico; este hecho explica la tendencia actual, principalmente en el campo pediátrico, a buscar una alternativa a su uso a través de la utilización del ácido valproico para el tratamiento de las crisis febriles y de las epilepsias de la infancia (Wallace y Smith, 1980). Algunos autores han cifrado el límite superior del rango terapéutico del fenobarbital en 40 ug/ml aduciendo que entre 30 y 40 ug/ml la incidencia de efectos adversos era escasa; nuestros resultados ofrecen un porcentaje de un 40% de enfermos que padecieron efectos indeseables con niveles superiores a 30 ug/ml que, aunque no tan elevado como el de la fenitoina, resulta lo suficientemente llamativo como para considerar que no debe sobrepasarse dicho límite, a no ser en casos muy concretos en los que el paciente tolere bien el medicamento y requiera concentraciones de este calibre para hallarse controlado.

4.2.3.- Cumplimiento

La importancia del grado de cumplimiento de la terapia prescrita en el marco de la monitorización plasmática de fármacos antiepilépticos tiene una doble vertiente. En primer lugar, debe resaltarse que la comprobación del cumplimiento es una de las indicaciones primordiales de la monitorización plasmática, hecho aceptado por unanimidad por todos los investigadores, ya que esta técnica permite evaluar de forma correcta si el enfermo toma o no la medicación. En segundo lugar, invirtiendo los términos, siempre es importante que el enfermo defina su adherencia al régimen terapéutico para, de esa forma, valorar correctamente el resultado de la determinación farmacológica; a este respecto, es frecuente encontrar que, para una dosis correcta e incluso elevada de un determinado antiepiléptico, el nivel plasmático sea bajo, sin que por ello podamos obtener la certeza de que el enfermo ingiera erráticamente su medicación, ya que diversos problemas de tipo farmacocinético (déficit de absorción, capacidad metabólica elevada, interacciones, etc.) pueden ser los responsables de la disminución de los niveles. Para evaluar correctamente estos casos, conviene insistir en delimitar, mediante la anamnesis, el nivel de colaboración del enfermo para poder tomar, dependiendo de cual sea la

causa, las medidas terapéuticas oportunas; en este sentido, el papel del farmacólogo clínico puede ser importante, ya que, como ha sido puesto de manifiesto por diversos autores (Peterson et al., 1982), el enfermo a menudo es reacio a confesar ante su médico las irregularidades cometidas en la ingesta del tratamiento, mostrando más facilidad para hacerlo ante un médico ajeno, que además comprobará mediante el análisis la veracidad de su palabra.

El grado de cumplimiento de la pauta prescrita referido por nuestros enfermos es bastante elevado en comparación con los datos reseñados por la mayoría de los autores (Sackett, 1980; Swinyard, 1980). Varios motivos, a nuestro entender, justifican este dato. Antes de hacerse el análisis, el enfermo pasa por dos personas que le interrogan sobre si toma o no la medicación con regularidad: su médico y el médico de Farmacología Clínica; de esta forma, se queda ya descartado un porcentaje de enfermos que, ante uno u otro médico, han reconocido no haber tomado el tratamiento o haberlo hecho de forma irregular; dado que en este caso no se lleva a cabo la determinación plasmática, este factor contribuye de forma manifiesta a que detectaramos un buen índice de colaboración. También ha de hacerse mención -siendo de hecho uno de los factores más importantes- a que la

motivación que poseen estos enfermos es grande debido a la gravedad de la sintomatología epiléptica y al control que sobre ellos se realiza.

En líneas generales los factores que determinan que el enfermo cumpla correctamente con su tratamiento son muy variados; éstos han sido descritos en general por Solomon (1980) y, refiriendose específicamente a la terapia antiepiléptica, por Peterson y colaboradores (1982). En nuestro estudio, la influencia de las distintas variables ha sido muy difusa y únicamente se han encontrado tendencias que no alcanzaron significatividad por sí mismas, pero que al presentarse conjuntamente en un individuo pudieran influir de forma relevante.

El que hubiera una relación significativa entre el nivel de colaboración y el número de visitas se explica en base a dos hechos: por una parte, el paciente es consciente del esfuerzo que se está realizando para conseguir una terapia eficaz y por otra, al tratarse de enfermos peor controlados, tienen mayor conciencia de su enfermedad y de la ayuda que les puede prestar el tratamiento farmacológico.

El tiempo de duración de la terapia de los pacientes que refirieron mal cumplimiento fue más elevado que

el de los que cumplían correctamente con su tratamiento, lo que está de acuerdo con los datos referidos por Sackett (1980). A pesar de ello, esta diferencia únicamente puede tomarse como una información de tipo orientativo ya que, aunque alcanzó significatividad estadística, la dispersión de los datos fue excesivamente elevada en ambos grupos, lo que resta interés clínico al hallazgo.

El hecho de que no se detectara relación alguna entre el cumplimiento y el número de especialidades prescritas puede explicarse en base a que, probablemente más que el número de éstas, influya el número de comprimidos o cápsulas que debe tomar el enfermo cada día, dato más representativo de la complejidad de la terapia y que, al no estar contemplado en el impreso utilizado, no se pudo valorar.

El grado de conciencia de la enfermedad y/o la sintomatología clínica presentada por el enfermo, factores que ya han sido reseñados por otros autores, parecen jugar un papel relevante en la caracterización del nivel de colaboración, ya que éste tendió a ser peor conforme las crisis eran más esporádicas; no obstante, la excepción que a este respecto presentaron los enfermos con crisis diarias acumulativas e irregulares, apunta en el sentido de que el cumpli-

miento del paciente tiende a decaer al observar la falta de efectividad del tratamiento prescrito.

4.3.- DATOS SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS

Al observar la evolución que siguieron las conclusiones farmacológicas entre 1980 y 1983 pudo detectarse un incremento notable de los niveles plasmáticos terapéuticos junto con un ligero aumento de los tóxicos, a expensas de la disminución de irregulares y subterapéuticos. Lógicamente, al disponer de la técnica de monitorización plasmática de los fármacos, éstos se pueden reajustar con mayor exactitud, elevándose el porcentaje de niveles terapéuticos y tóxicos, siendo estos últimos fáciles de revertir al realizar una nueva determinación. También debe tenerse en cuenta que al disminuir el número medio de fármacos prescritos se facilita la obtención de niveles plasmáticos terapéuticos, pudiendo observarse cierto paralelismo entre la disminución progresiva del número de fármacos prescritos a lo largo de los años estudiados y la mayor incidencia de niveles adecuados. La importancia de estos dos factores (disponibilidad de la monitorización plasmática de los fármacos y disminución del número de medicamentos administrados) se puso de nuevo de manifiesto cuando se evaluó la relación entre el número de visitas realizadas y las conclusiones farmacológicas; la disminución de los niveles subterapéuticos y el aumento de

los terapéuticos e irregulares resalta el hecho de que, aunque la monitorización ofrece una ayuda inestimable para la correcta dosificación de los medicamentos, el uso de una politerapia dificulta notablemente la obtención de niveles terapéuticos, hecho que también se evidenció al analizar la tabla XXX en la que se relacionaba el número de fármacos administrados con los niveles plasmáticos obtenidos.

El fenobarbital fue el fármaco que obtuvo la mayor proporción de niveles terapéuticos y tóxicos. El único cambio manifiesto observado a lo largo de los años fue el incremento de los niveles tóxicos a expensas de los subterapéuticos. Teniendo en cuenta que los niveles de este fármaco fueron superiores en asociación que en moncterapia, en tanto que la dosis prescrita fue más baja en los grupos de biterapia y politerapia, cabe concluir que el factor responsable del mencionado aumento sería la existencia de interacciones entre fármacos anticomiciales, conclusión corroborada por el hecho de que la relación nivel/dosis de fenobarbital se incrementara en relación al número de fármacos asociados. A este respecto, una de las interacciones descritas de mayor importancia la constituye el aumento del nivel plasmático de fenobarbital en presencia de ácido valproico, interacción que ha sido atribuida a una inhibición de la biotrans-

formación del barbitúrico por parte del valproato y que puede llegar a provocar serios cuadros de intoxicación (Patel et al., 1980; Kapetanovic et al., 1981). En lo que respecta a la carbamazepina, no parece que ésta afecte en forma alguna a la cinética del fenobarbital (Eadie et al., 1977). Los datos existentes en relación a la difenilhidantoina son poco concluyentes, ya que, por una parte, este fármaco compite por las mismas vías metabólicas que el fenobarbital, lo que conduciría a un incremento de los niveles plasmáticos de este último, pero, por otra parte, la fenitoina, aunque con menor intensidad que el fenobarbital, posee también capacidad inductora enzimática, lo que puede condicionar que la interacción anteriormente mencionada no se detecte en numerosos casos y que los resultados obtenidos por distintos investigadores a este respecto sean muy variados (Lambie et el., 1976; Eadie, 1976; Loiseau et al., 1980; Kutt y Paris-Kutt, 1982). Por lo tanto, parece probable que la elevación de la relación nivel/dosis del fenobarbital en politerapia, detectada en este estudio, fuera originada mayoritariamente por los casos de combinación ácido valproico-fenobarbital y, posiblemente, influyeran parcialmente algunos casos de asociación fenitoina-fenobarbital. Aunque no han sido investigadas otras asociaciones (como podrían ser la combinación con la eto-

suximida o el clonazepam) parece poco probable que éstas influyeran de forma manifiesta en nuestros resultados dada la escasa proporción de las mismas.

El uso de la difenilhidantoina se acompañó de un porcentaje notablemente elevado de concentraciones inferiores a 10 ug/ml, sin que el transcurso de los años incidiera de forma positiva en la obtención de niveles terapéuticos. Al contrario de lo que sucedió con el fenobarbital, los niveles terapéuticos fueron aún menores cuando la difenilhidantoina se hallaba asociada a otros fármacos antiepilépticos. Se ha descrito con frecuencia en la literatura el descenso de los niveles plasmáticos de la fenitoina al prescribirla conjuntamente con ácido valproico (Cramer y Mattson, 1979; Richens, 1980; Perucca et al., 1980), observándose que ello se debe a un incremento de la fracción libre de aquella, que condiciona un aumento tanto de su distribución tisular como de su ritmo de eliminación; no obstante, también se ha comprobado que dicha interacción suele ser transitoria, retornando las concentraciones plasmáticas a su valor inicial pasadas unas semanas (Mattson, 1982) por lo que únicamente en la fase inicial de la biterapia podría detectarse la disminución en la relación nivel/dosis. También han observado algunos autores un descenso en los niveles séricos de la difenilhidan-

toina asociada a fenobarbital, descenso atribuido a la intensa capacidad inductora del metabolismo propia de este último; no obstante, se trata de una interacción poco constante que únicamente llega a ser detectada en un escaso porcentaje de individuos, lo que ponen de manifiesto los distintos estudios publicados al respecto (Kutt et al., 1969; Kutt, 1982). Igualmente, el efecto de la carbamazepina sobre la concentración plasmática de la difenilhidantoina, aunque tiende a reducirla, es poco constante y de escasa magnitud (Hansen et al., 1971). Nuestros datos confirman todo lo anteriormente expuesto, ya que el descenso de la relación nivel/dosis en politerapia fue poco manifiesto y, únicamente, alcanzó significatividad estadística en los niños. Por lo tanto, cabe concluir que las interacciones con otros anticomiciales no jugaron un papel relevante en el descenso de los niveles plasmáticos de difenilhidantoina detectado cuando el fármaco se prescribió en asociación. Sí fue, por el contrario, muy manifiesta la importancia de la dosificación (tabla IXa) que fue sustancialmente más baja en las politerapias. Puesto que la fenitoina, como ya se ha recordado en otras ocasiones, puede seguir una cinética de orden 0, aún prescrita en dosis terapéuticas, y la asociación simultánea de varios antiepilépticos influye muy frecuentemente de forma negativa tanto en la re-

lación dosis-nivel como en el estado clínico del enfermo, resulta perfectamente explicable la tendencia del médico a prescribir dosis más bajas de difenilhidantoina en politerapia que en monoterapia, factor al que ha de hacerse responsable casi en su totalidad de la acentuada insuficiencia de niveles de este fármaco cuando se administró asociado a otros anticomiciales.

Las distribuciones de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y de ácido valproico mostraron un comportamiento muy similar. En lo que respecta a la primera, pudo observarse un aumento de la proporción de niveles plasmáticos terapéuticos a lo largo de los años, realizada principalmente a expensas de una disminución de los niveles tóxicos, llegando a producirse una estabilización en el patrón de la distribución de los años 1982 y 1983. Los niveles plasmáticos de carbamazepina disminuyeron de forma muy manifiesta cuando se asociaron otros fármacos antiepilépticos. Según los datos recogidos en la literatura, el metabolismo de la carbamazepina es estimulado por el fenobarbital y la difenilhidantoina (Rane et al., 1976; Battino et al., 1980) encontrándose cifras más elevadas de su metabolito el 10,11-epóxido. La interacción existente entre el ácido valproico y la carbamazepina es difícil de valorar,

ya que, mientras en unos estudios se ha puesto de manifiesto que el ácido valproico puede provocar un aumento de los niveles de carbamazepina (Jeavons y Clark, 1974), en otros se ha destacado un aumento del 10,11-epóxido (Gugler y von Unruh, 1980). Además de esto, también se ha invocado la posibilidad de que el desplazamiento de la unión de la carbamazepina a las proteínas plasmáticas inducido por el valproato pueda ser un factor responsable de dicha interacción (Mattson et al., 1982), pero estos datos, obtenidos in vitro, no parecen tener una gran relevancia clínica ya que anteriormente Pisani y colaboradores (1981b), en un estudio realizado en enfermos epilépticos, destacaron que el ácido valproico no producía el citado desplazamiento. Los resultados de nuestro trabajo no permiten obtener una idea clara de los factores que puedan afectar al descenso de las cifras de carbamazepina: la disminución de la dosis diaria prescrita parece influir de forma relevante, pero no se ha hallado una explicación satisfactoria al ligero aumento detectado de la relación nivel/dosis (significativo sólo en el grupo de adultos), cuando la carbamazepina se administró en forma de politerapia.

En lo que respecta al ácido valproico, la disminución observada de los niveles plasmáticos terapéuti-

cos se llevó a cabo a expensas de un aumento de los tóxicos. Como sucedió con la difenilhidantoina y la carbamazepina, las concentraciones de valproato disminuyeron de forma notoria al administrarlo en politerapia. En este caso dicha disminución se debe atribuir exclusivamente a la existencia de interacciones, ya que el aumento de concentraciones subterapéuticas no se encontraba condicionado por una disminución en la dosificación prescrita. Este descenso de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico en presencia de otros antiepilépticos ha sido puesto de manifiesto por otros autores (Johannessen y Henriksen, 1980; Reunanen et al., 1980; Hoffman et al., 1981; Sackellares et al., 1981; Covanis et al., 1982), debiendo resaltarse que, como también se desprende de nuestros datos, es suficiente que exista un sólo fármaco asociado independientemente de cual sea el mismo. Ello explicaría asimismo el que, a pesar de obtenerse en el trascurso de los años niveles más elevados debido al incremento progresivo de las monoterapias, se mantuviera constante el porcentaje de concentraciones subterapéuticas.

Las diferencias observadas para todos los fármacos en la relación nivel/dosis, cuando se compararon los dos grupos de edad, confirman el distinto patrón de eliminación de los mismos en función de la edad del

sujeto. Curiosamente, como se refirió anteriormente, este tema no se resalta lo suficiente en la literatura, ya que son pocos los autores que indican la necesidad de administrar dosis mayores por kilogramo de peso en los niños y, menos aún, los que establecen las pautas de dosificación en relación, no sólo a la edad, sino a los fármacos administrados concomitantemente, factor que, como ha podido observarse, influye notablemente a este respecto.

4.4.- VALORACION CLINICA

El pronóstico de la epilepsia es uno de los parámetros peor definidos de esta enfermedad. Este depende de una serie de variables entre las que cabe destacar la etiología, el tipo de crisis, la duración de la enfermedad, la historia familiar, las causas desencadenantes y otros muchos factores como, por ejemplo, la actitud del paciente y del medio en que vive respecto a la enfermedad que, si bien pueden parecer más sutiles, condicionan su correcta inserción en el entorno familiar y social. Todos estos motivos han dado lugar a que en la actualidad no se considere a la epilepsia como una entidad clínica unitaria sino que se hable de epilepsias en plural.

En lo que respecta al tipo de epilepsia, las ausencias típicas son consideradas las de mejor pronóstico, pues en muchos casos las crisis tienden a desaparecer al aumentar la edad del paciente; por el contrario, poseen mal pronóstico las epilepsias parciales (especialmente las de sintomatología compleja) y, sobre todo, las que comúnmente se asocian a una encefalopatía, ya que suelen responder mal al tratamiento y sólo pueden conseguirse remisiones parciales tras las que el enfermo vuelve a presentar de nuevo

las crisis con su frecuencia e intensidad habitual.

Por otra parte, resulta muy difícil valorar la incidencia real de curación espontánea de la epilepsia, ya que la mayoría de los enfermos que obtienen una remisión total de las crisis que persiste tras abandonar el tratamiento, no acuden al médico nuevamente; es probable, por tanto, que el porcentaje de curaciones sea superior al que puede detectarse a través de servicios de documentación hospitalaria, lo que indicaría que el pronóstico de muchos tipos de epilepsia sería mejor de lo que habitualmente se considera (Juul-Jensen y Poldspang, 1983).

Los datos de distintos autores son escasamente comparables por la dificultad que conlleva la valoración del grado de control, que al ser un parámetro de carácter cualitativo,obliga a adoptar criterios de evolución muy diversos. También dificulta esta comparación la distinta incidencia de enfermos que, como ya se ha citado, abandonan la asistencia regular, porcentaje variable según el tipo de población y el lugar en que se lleva a cabo el estudio.

En nuestra casuística las epilepsias que obtuvieron mejores resultados clínicos fueron las generalizadas, datos que concuerdan con los referidos por Gas-

taut y Broughton (1974), en especial aquellas pertenecientes al grupo "otras generalizadas" (ausencias, akinéticas y atónicas de larga duración). Las epilepsias parciales alcanzaron un grado de control intermedio y, al subdividirlas, el mejor pronóstico lo presentaron las elementales y las secundariamente generalizadas, mientras que, como también refieren otros autores (Pazzaglia et al., 1982; Juul-Jensen y Foldspang, 1983), las parciales complejas y las que sólo experimentaban una generalización secundaria ocasional fueron las más difíciles de controlar. Las epilepsias mixtas e inclasificables y las que habitualmente se asocian a encefalopatía (drop attacks, mioclonias masivas, espasmos de flexión, etc.) fueron las que alcanzaron peor grado de control. En líneas generales, el índice número de visitas/enfermo distribuido en función de la clasificación diagnóstica (tabla VI) guardó un paralelismo bastante acentuado con el grado de control conseguido para cada tipo de epilepsia, lo que no hace sino corroborar el hecho de que los epilépticos que más veces acuden a realizar revisiones en nuestro Servicio son aquellos difíciles de controlar y que necesitan diversos reajustes terapéuticos para lograr mayores beneficios.

La importancia de la monitorización plasmática pare-

ce manifiesta al comprobar que el grado de control observado en la última visita realizada fue muy superior al de la primera; en la última determinación aproximadamente el 50% de los pacientes se mantenían controlados totalmente, mientras que únicamente cerca del 15% permanecían estacionarios o empeoraron en relación a la situación clínica inicial (figura 31). El hecho de que el mayor grado de control se obtuviera entre la segunda y la tercera visita tiene a nuestro entender la siguiente explicación: los enfermos que controlan satisfactoriamente su enfermedad no necesitan realizar, por lo general, más de 3 ó 4 determinaciones en un período de 4 años, por lo que los que acuden más veces suelen ser aquellos con epilepsias difíciles de tratar.

Relacionando las conclusiones clínicas obtenidas con cada uno de los antiepilépticos administrados en monoterapia, el mayor grado de control pudo observarse en los enfermos que fueron tratados con fenobarbital y ácido valproico; el clonazepam y la fenitoina obtuvieron un porcentaje similar de buenas respuestas pero con el primero de ellos fue más frecuente conseguir una mejoría parcial, mientras que con la difenilhidantoina se detectó un porcentaje más elevado de estados estacionarios; finalmente, la carbamazepina fue la sustancia que, utilizada en monote-

rapia, obtuvo los peores resultados clínicos. Aunque no puede descartarse que existan diferencias en la actividad intrínseca de estos fármacos, las variaciones observadas se explican fundamentalmente en nuestra opinión en base a cómo y en qué tipos de epilepsia se administran preferentemente. El fenobarbital y el ácido valproico se utilizan frecuentemente en niños y en epilepsias que ofrecen buen pronóstico como son los distintos subtipos de crisis generalizadas. La difenilhidantoina se ha considerado siempre equipotente con el fenobarbital y, aunque quizá se debiera evaluar su actividad con más detenimiento, pensamos que la menor eficacia conseguida en nuestro estudio puede deberse a otros factores; el más importante de ellos sería el uso incorrecto de este fármaco, que condiciona la existencia de un gran porcentaje de enfermos infradosificados con niveles plasmáticos subterapéuticos; también influye su utilización preferente en adultos y que tiende a utilizarse con mayor frecuencia que los barbitúricos en el tratamiento de las epilepsias parciales. Habitualmente suele asumirse que el clonazepam es un fármaco poco potente, tendiendo a considerarse cada vez más su utilización en politerapia; por ello, en principio cabe extrañarse de que los resultados obtenidos con su uso sean tan favorables; a este respecto, debe tenerse en cuenta que en la gran mayoría de los

casos se asocia a la ACTH, responsable en gran número de ellos de la remisión parcial de la sintomatología que presenta el paciente; aunque la casuística valorada aquí fueran únicamente monoterapias, ya destacamos en un apartado anterior que sólo se consideraron casos de terapia asociada cuando la hormona se estaba administrando en el momento de llevarse a cabo la determinación, en tanto que su utilización reviste un carácter intermitente encaminado a minimizar la incidencia de reacciones adversas, persistiendo su efecto durante las épocas de deprivación. Finalmente, la carbamazepina es un fármaco cuya primordial indicación la constituyen las epilepsias parciales, en especial las que presentan sintomatología compleja; además, habitualmente se prescribe como segunda o tercera alternativa en gran número de casos que fueron refractarios al tratamiento con otros antiepilépticos; ello, junto con el mal pronóstico que posee este tipo de crisis, justifica que los resultados obtenidos con esta sustancia fueran los peores de la casuística.

La relación observada entre el número de fármacos prescritos y las conclusiones clínicas obtenidas resulta difícil de analizar. En principio cabría interpretarla en el sentido de que con menos fármacos se obtienen mejores resultados, pero también podría

argumentarse que los enfermos mejor controlados necesitan menor número de medicamentos. En nuestra opinión la relación es recíproca, pues los enfermos mal controlados son los que requieren, o al menos a los que se les administran, mayor número de fármacos, pero incluso estos enfermos pueden beneficiarse de una reducción de los antiepilépticos prescritos. Así, en 1979 Shorvon y Reynolds consiguieron reducir a uno el número de anticomiciales en 29 enfermos de un grupo de 40 epilépticos refractarios al tratamiento, llegando a presentar una mejoría manifiesta sobre su grado de control previo 16 de ellos, tras el reajuste efectuado. Realizando una experiencia similar con 36 pacientes, Schmidt (1983a) obtuvo resultados equiparables e incluso dos enfermos alcanzaron un control completo de las crisis. Nuestro estudio, al no estar encaminado a analizar este problema de forma específica, carece de la metodología necesaria para valorarlo con exactitud. Unicamente, puede argumentarse que probablemente muchas politerapias (en especial las que obtienen niveles plasmáticos irregulares) sean innecesarias y sólo un pequeño porcentaje de enfermos se vea realmente beneficiado con el uso de una asociación medicamentosa; dos hechos justifican esta aseveración: en primer lugar, el número de fármacos prescritos en los enfermos que realizaron más de una visita disminuyó de forma signi-

ficativa entre la primera y la última determinación, a la vez que se consiguió un mejor grado de control; en segundo lugar, también disminuyó el número de fármacos prescritos a lo largo de los años en los enfermos que acudían con su primer tratamiento, mientras que no se encontraron en ellos diferencias significativas en el grado de control alcanzado. También se pudo demostrar que con un sólo fármaco las reacciones adversas fueron menos frecuentes y se obtuvo mayor proporción de niveles plasmáticos terapéuticos, por lo que, si bien no se puede llegar a la conclusión de que las monoterapias son sistemáticamente más efectivas, sí es posible asegurar que en un gran número de casos son igualmente eficaces y producen menor incidencia de efectos indeseables.

La relación existente entre los niveles plasmáticos y el grado de control se hizo patente al observar un índice superior de mejoría con niveles terapéuticos o tóxicos; de nuevo en este caso se pusieron de manifiesto los inconvenientes del uso de varios fármacos asociados, ya que con niveles plasmáticos irregulares se obtuvo, incluso, menor grado de control que con niveles subterapéuticos.

La metodología para analizar o delimitar el rango terapéutico de un fármaco es compleja ya que exige

un ensayo clínico bien diseñado que, por lo general, suele ser de dos tipos:

1) Seleccionar un grupo de pacientes al que se comienza a tratar con un fármaco en dosis progresivamente crecientes, de forma que sus niveles plasmáticos pasen por diferentes rangos preestablecidos y se evalúe el control obtenido en cada uno de ellos.

2) Tratar a un grupo de pacientes con un medicamento que se reajusta según la evolución clínica, tomando nota de las concentraciones plasmáticas necesarias para alcanzar el control total de la sintomatología.

En nuestro estudio, obviamente, la única forma de valoración posible era la segunda de las reseñadas, pero la escasa proporción de enfermos que cumplían los requisitos mencionados impidió realizarla. De ahí que no se pudiera llevar a cabo una investigación detallada de la relación existente entre concentración plasmática detectada y grado de mejoría obtenido. Unicamente pudo analizarse la distribución de los pacientes sometidos a distintas monoterapias en función del nivel plasmático alcanzado y el grado de control de la enfermedad. A este respecto destaca que un elevado porcentaje de enfermos con niveles de fenitoina menores de 10 ug/ml obtuvie-

ron un elevado grado de mejoría clínica; es posible que el límite inferior del rango terapéutico de este fármaco sea más bajo que el que habitualmente se considera, hipótesis que ya ha sido apuntada por otros autores (Shorvon et al., 1980; Martínez et al., 1982). Un elevado porcentaje de enfermos con concentraciones terapéuticas de fenobarbital y de ácido valproico obtuvieron un manifiesto grado de control, en tanto que un notable porcentaje de pacientes con niveles adecuados de carbamazepina mejoró sólo parcialmente; estas conclusiones vienen a confirmar las que anteriormente se comentaban respecto al grado de efectividad de los distintos anticomiciales.

Desde que se inició la monitorización plasmática de fármacos antiepilépticos han sido muy diversas las opiniones expresadas sobre la utilidad clínica de dicha técnica. En este sentido, Loiseau y colaboradores (1980) evaluaron su influencia en 242 pacientes asistidos en régimen ambulatorio durante un período que osciló entre 1 y 5 años; el 44% de los pacientes que al inicio no estaban controlados mejoraron su situación de forma sustancial, lo que fue atribuido a la ayuda prestada por la técnica de determinación de niveles plasmáticos ya que todos ellos habían sido asistidos previamente por los mis-

mos médicos durante un largo período de tiempo. Froescher y colaboradores (1980) llevaron a cabo un estudio prospectivo y aleatorio, en el que dividieron a los enfermos epilépticos en dos grupos, de los cuales, solamente uno era asistido con el concurso de la determinación plasmática; los resultados finales fueron similares en ambos grupos, concluyendo que la mejoría no podía ser achacada exclusivamente a la monitorización rutinaria de niveles plasmáticos, pero que ésta indudablemente podía contribuir a ello cuando existieran indicaciones específicas para realizarla. En general, la gran mayoría de los investigadores coincide en admitir el interés del análisis de los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos, especialmente ante determinadas situaciones clínicas que así lo exigen (Sherwin et al., 1973; Sheiner, 1980; Lasagna, 1980; Sjöqvist, 1984). En pacientes que se encuentran controlados sin reacciones adversas manifiestas, el análisis de las concentraciones plasmáticas reviste poco interés, pudiendo considerarse incluso en algunos casos como absolutamente innecesario; por el contrario, en aquellos enfermos que no obtienen mejoría a pesar de ser tratados con fármacos y dosis, en principio, adecuadas, la información proporcionada por los niveles plasmáticos de dichos medicamentos puede resultar esencial.

Beardsley y colaboradores (1983) publicaron un artículo cuya finalidad consistía en comprobar la veracidad de dos hipótesis: 1ª) Que la disponibilidad de la técnica de determinación de niveles plasmáticos de los anticomiciales serviría para mejorar la prescripción por parte del médico y el grado de control de los enfermos y 2ª) Que la evolución de los pacientes sería más favorable en los casos en los que el médico utilizara correctamente los datos proporcionados por la determinación. Los resultados indicaron que la disponibilidad del análisis no mejoraba directamente las pautas terapéuticas prescritas ni el estado de los enfermos, en tanto que sí se apreciaba una evolución significativamente más favorable en aquellos pacientes cuyos médicos utilizaron correctamente los resultados de la determinación. Nosotros hemos podido confirmar la segunda hipótesis al comprobar que los resultados clínicos fueron superiores en aquellos casos en que el médico seguía la indicación de los niveles plasmáticos y del informe, pero también se ha puesto de manifiesto que la monitorización es capaz de mejorar el grado de control en líneas generales. Esta diferencia existente con respecto a los datos de Beardsley y colaboradores pueden tener su explicación en la diferente metodología empleada, ya que estos autores sólo dan la cifra de las concentraciones plasmáticas de

los fármacos mientras que, en nuestro Servicio, al citado dato se acompaña un informe clínico-terapéutico que facilita al médico la comprensión del resultado analítico. De esa forma, se establece una comunicación entre el farmacólogo clínico y el médico, que evidentemente en muchos casos es necesaria, como recientemente ha resaltado Sjöqvist (1984), y que posiblemente juegue un papel importante en la mejoría del enfermo epiléptico.

CONCLUSIONES

1.- Nuestra casuística, compuesta por 813 enfermos, en su mayoría procedentes de servicios de neurología y pediatría, abarcó todas las variedades de epilepsia predominando las crisis generalizadas (52%); se detectaron antecedentes familiares en el 30.5% de los pacientes y factores adquiridos, potencialmente etiológicos, en el 15.6%; predominó ligeramente la incidencia de varones sobre las hembras.

2.- Los antiepilépticos de mayor utilización fueron el fenobarbital (35%), la difenilhidantoina (26%), el ácido valproico (15%) y la carbamazepina (10%); en menor proporción se prescribieron el clonazepam, el mefobarbital y la etosuximida, siendo inferior al 2% la prescripción global de otros anticomiciales.

3.- La utilización de monoterapias aumentó de forma progresiva a lo largo de los cuatro años evaluados. El número medio de fármacos antiepilépticos prescritos por enfermo fue de 1.75, oscilando desde 2.02 en 1980 a 1.68 en 1983. Con la única excepción del clonazepam, dicho incremento afectó a todos los anticomiciales de primera línea, aunque fue poco manifiesto en el caso de la fenitoina.

4.- En la disminución del número de fármacos admi-

nistrados simultáneamente influyeron dos variables: la tendencia actual a prescribir una monoterapia siempre que sea posible y la disponibilidad de la técnica de determinación plasmática.

5.- La incidencia de presentación de reacciones adversas fue del 30%, predominando aquellas que afectaban al sistema nervioso central. Considerando de forma individual los distintos anticomiciales, el mayor porcentaje de efectos indeseables correspondió a la fenitoina (24%) y el menor a la carbamazepina (12%).

6.- Pudo detectarse la existencia de una relación directamente proporcional entre la incidencia de reacciones adversas y el número de fármacos prescritos simultáneamente, así como entre la frecuencia de dichas reacciones y el valor de los niveles plasmáticos alcanzados por cada fármaco en monoterapia.

7.- La metodología altamente selectiva requerida para realizar este trabajo condicionó que los factores determinantes del grado de cumplimiento de los enfermos no pudieran analizarse con precisión.

8.- El porcentaje de niveles plasmáticos terapéuti-

cos aumentó en el trasncurso de los años desde un 32% en 1980 a un 48% en 1983. El fármaco que obtuvo mayor proporción de concentraciones terapéuticas fue el fenobarbital (70%), seguido del ácido valproico, la carbamazepina y la etosuximida (50-60%) y, en último lugar, la difenilhidantoina (30%).

9.- El porcentaje de concentraciones plasmáticas terapéuticas de todos los fármacos que se valoraron de forma individualizada fue siempre sustancialmente superior cuando éstos se administraron en forma de monoterapia.

10.- A través del estudio de la relación nivel/dosis pudo detectarse la existencia de interacciones farmacocinéticas entre los distintos anticomiciales, tanto para el fenobarbital, cuyas concentraciones plasmáticas aumentaron sustancialmente administrado en asociación, como para la carbamazepina y el ácido valproico, cuyos niveles séricos disminuyeron notablemente en presencia de otros anticomiciales; no se detectaron interacciones relevantes que afectaran a la difenilhidantoina.

11.- Alrededor de un 54% de los enfermos alcanzaron un control completo o casi completo de sus crisis; este porcentaje no varió a lo largo de los años,

siendo, por el contrario, significativamente más elevado en la última visita realizada por cada uno de los pacientes en relación a la primera.

12.- La mejoría clínica más evidente se dió en el grupo de las epilepsias generalizadas no tónico-clónicas, obteniendo los peores resultados las epilepsias asociadas a encefalopatía junto con las mixtas e inclasificables. Dentro de las epilepsias parciales los mejores resultados se obtuvieron en aquellas que se acompañaron de generalización secundaria sistemática.

13.- Examinadas las monoterapias más frecuentes, el porcentaje de mejoría más elevado se obtuvo con el fenobarbital y el ácido valproico (70%), seguido por la difenilhidantoina y el clonazepam (62%) y, finalmente, por la carbamazepina (49%), lo que probablemente sea debido a la forma de prescripción y a las indicaciones específicas de cada uno de ellos.

14.- Los enfermos que recibían un sólo fármaco alcanzaron un grado de control sustancialmente superior a aquellos que recibían dos o más en combinación.

15.- El porcentaje más elevado de mejoría lo exhi-

bieron aquellos pacientes que, recibiendo uno o varios anticomiciales simultáneamente, obtuvieron niveles plasmáticos terapéuticos; por el contrario, los peores resultados a este respecto se obtuvieron en los enfermos sometidos a politerapia con niveles plasmáticos irregulares.

16.- En aquellos casos en que el médico siguió las sugerencias contenidas en el informe terapéutico se alcanzó el porcentaje más elevado de evolución clínica favorable, detectándose asimismo una tendencia a la disminución en la frecuencia de presentación de efectos indeseables, lo que confirma el interés que reviste la monitorización plasmática de los medicamentos antiepilépticos.

BIBLIOGRAFIA

Referencias citadas en el texto:

Albani F., Riva R., Procaccianti G., Baruzzi A., Perucca E. (1983). Free fraction of valproic acid: in vitro time-dependent increase and correlation with free fatty acid concentration in human plasma and serum. Epilepsia 24: 65-73.

Alving J. (1978). Classification of the epilepsies. An investigation of 1508 consecutive adult patients. Acta Neurol Scand 58: 205-212.

Andrewes D.G., Tomlinson L., Elwes R.D.C., Reynolds E.H. (1984). The influence of carbamazepine and phenytoin on memory and other aspects of cognitive function in new referrals with epilepsy. Acta Neurol Scand 99 (suppl): 23-29.

Aronson J.K. (1983). Indications for the measurement of plasma digoxin concentrations. Drugs 26: 230-242.

Barzaghi F., Fournex R., Mantegazz P. (1973). Pharmacological and toxicological properties of clobazam (1-Phenil-5-methyl-8-chloro-1,2,4,5-tetrahydro-2,4-diketo-3H-1,5-benzodiazepine), a new psychotherapeutic agent. Arzneim-Forsch (Drug Res) 23: 683-686.

Battino D., Bossi L., Croci D., Franceschetti S., Gomeni C., Moise A., Vitali A. (1980). Carbamazepine plasma levels in children and adults: Influence of age, dose and associated therapy. Ther Drug Monit 2: 315-324.

Beardsley R.S., Freeman J.M. Appel F.A. (1983). Anticonvulsant serum levels are useful only if the physician appropriately uses them: an assessment of the impact of providing serum level data to physicians. Epilepsia 24: 330-335.

Beecher H.K. (1955). The powerful placebo. JAMA 159: 1602-1606.

Beghi E., Sasanelli F., Spagnoli A., Tognoni G. (1982). Quality of care of epilepsy in Italy: a multi-hospital survey of diagnosis and treatment of 1104 epileptic patients. Epilepsia 23: 133-148.

Beran R.G., Sutton C. (1982). Treatment of epilepsy. Monotherapy versus polytherapy. Med J Aust 2: 135-138.

Booker H.E., Tormey A., Toussaint J. (1971). Concurrent administration of phenobarbital and diphenylhydantoin: lack of an interference effect. Neurology (Minneap) 21: 383-385.

Barton B.S. (1882). On the propyl derivatives and decomposition products of ethyl acetoacetate. Am Chem J 3: 385-395.

Calvo R., Sasiain J.M.R., Carlos R. (1982). Efecto del ácido oléico sobre la fijación de benzodiacepinas a las proteinas plasmáticas. "VII Reunión Nacional de la Asociación Española de Farmacólogos". Salamanca. p 47

Callaghan N., O'Dwyer R., Keating J. (1984). Unnecesary polypharmacy in patients with frequent seizures. Acta Neurol Scand 69: 15-19.

Cattaneo A.D., Lucchelli P.E., Pillippucci G. (1970). Sedative effects of placebo treatment. Eur J Clin Pharmacol 3: 43-45.

Cluff L.E. (1980). Is drug toxicity a problem of great magnitude? Yes!. En: Lasagna L. ed. "Controversies in therapeutics". W.B. Saunders Co. Philadelphia. 44-50.

Chapman A.G., Horton R.W., Meldrum B.S. (1978). Anticonvulsant action of a 1,5-benzodiazepine, clobazam, in reflex epilepsy. Epilepsia 19: 293-299.

Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. (1981). Proposal

for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22: 489-501.

Covanis A., Gupta A.K., Jeavons P.M. (1982). Sodium valproate: monotherapy and politherapy. Epilepsia 23: 693-720.

Cramer J.A., Mattson R.H. (1979). Valproic acid: in vitro plasma protein binding and interaction with phenytoin. Ther Drug Monit 1: 105-116.

Curry S.H. (1980). Methodological pitfalls: the influence of experimental design on results. Ciba Found Symp 74: 35-49.

Dawson K.P., Jamieson A. (1971). Value of blood phenytoin estimation in management of childhood epilepsy. Arch Dis Child 46: 386.

De Silva J.A.F., Puglisi C.V. Munno N. (1974). Determination of clonazepam and flunitrazepam in blood and urine by electron-capture GLC. J Pharm Sci 63: 520-527.

De Silva J.A.F., Bekersky I., Puglisi C.V., Brooks M.A., Weinfeld R.E. (1976). Determination of 1,4-benzodiazepines and -diazepine-2-ones in blood by electron-capture gas-liquid chromatography. Anal Chem 48: 10-19.

Dreifuss F.E. (1979). Use of anticonvulsant drugs. JAMA 241: 607-609.

Dreifuss F.E. (1982). Ethosuximide: toxicity. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 647-653.

Dreifuss F.E., Sato S. (1982). Clonazepam. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 737-752.

Eadie M.J., Lander C.M., Hooper W.D., Tyrer J.H. (1977). Factors influencing plasma phenobarbitone levels in epileptic patients. Br J Clin Pharmacol 4: 541-547.

Eadie M.J. (1979). Which anticonvulsant drug?. Drugs 17: 213-218.

Eadie M.J. (1982). Other barbiturates: methylphenobarbital and metharbital. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 377-393.

Eadie M.J. (1984). Anticonvulsant drugs. An update. Drugs 27: 323-363.

Everett G.M., Richards R.K. (1944). Comparative anticonvulsive action of 3,5,5-trimethyloxazolidine-2,4-dione

(tridione), Dilantin and phenobarbital. J Pharmacol Exp Ther 81: 402-407.

Fedrick J. (1973). Epilepsy and pregnancy: a report from the Oxford record linkage study. Br Med J 1: 442-448.

Feldman R.G., Pippenger C.E. (1976). The relation of anticonvulsant drug level to complete seizure control. J Clin Pharmacol 16: 51-59.

Fincham R.W., Schottelius D.D. (1982). Primidone: relation of plasma concentration to seizure control. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 429-440.

Fischbacher E. (1982). Effect of reduction of anticonvulsants on wellbeing. Br Med J (Clin Res) 285: 423-424.

Friel P.N., Leal K.W., Wilensky A.J. (1979). Valproic acid-phenytoin interaction. Ther Drug Monit 1: 243-248.

Frigo G.M.,Lecchini S., Gatti G., Perucca E., Crema A. (1979). Modification of phenytoin clearance by valproic acid in normal subjects. Br J Clin Pharmacol 8: 553-556.

Froescher W., Eichelbaum M., Gugler R., Hildenbrand G., Penin H. (1980). Report on a controlled trial on the

significance of plasma antiepileptic drug monitoring. En: Johannessen et al., eds. "Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring". Raven Press. New York. 263-268.

Gallagher B.B. (1982). Clinical pharmacology and rational prescribing. Epilepsia 23 (Suppl 1): S19-S28.

Gastaut H. (1970). Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia 11: 102-113.

Gastaut H. (1973). "Dictionary of epilepsy, part I". World Health Organization. Geneve.

Gastaut H, Broughton R. (1974). "Ataques epilépticos. Clínica, electroencefalografía, diagnóstico y tratamiento". Toray S.A. Barcelona.

Gastaut H., Gastaut J.L., Gonçalves e Silva G.E., Fernández Sánchez G.R. (1975). Relative frequency of different types of epilepsy: a study employing the classification of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 16: 457-461.

Gastaut H., Low M.D. (1979). Antiepileptic properties of clobazam, a 1-5 benzodiazepine, in man. Epilepsia

20: 437-446.

Goodman L., Manuel C. (1945). The anticonvulsant properties of dimethyl-N-methyl barbituric acid and 3,5,5-trimethyloxazolidine-2,4-dione (tridione). Fed Proc 4: 119.

Goodman L.S., Swinyard E.A., Toman J.E.P. (1945). Laboratory technics for the identification of potentially antiepileptic drugs. Proc Am Fed Clin Res 2: 100-101.

Goodman L.S., Swinyard E.A., Tomen J.E.P. (1946). Studies on the anticonvulsant properties of diphenylhydantoin. Fed Proc 5: 180.

Goodridge D.M.G., Shorvon S.D. (1983a). Epileptic seizures in a population of 6000. I. Demography, diagnosis and classification, and the role of the hospital services. Br Med J 287: 641-644.

Goodridge D.M.G., Shorvon S.D. (1983b). Epileptic seizures in a population of 6000. II. Treatment and prognosis. Br Med J 287: 645-647.

Granieri E., Rosati G., Tola R., Pavoni M., Paolino E., Pinna L., Monetti V.C. (1983). A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy, 1964-1978. Epilepsia 24: 502-514.

Guelen P.J.M., Johannessen S.I. (1977). Prescription pattern of antiepileptic drugs to epileptic patients: a comparison between The Netherlands and Norway. En: Gardner-Thorpe et al., eds. "Antiepileptic drug monitoring". Pitman Medical. Tunbridge Wells, U.K. 345-350.

Guelen P.J.M., van der Kleijn E. (1978). "Rational anti-epileptic drug therapy". Elsevier/North-Holland Biomedical Press. Amsterdam.

Gugler R., Unruh G.E. von (1980). Clinical pharmacokinetics of valproic acid. Clin Pharmacokinet 5: 67-83.

Hansen J.M., Siersbaek-Nielsen K., Skovsted L. (1971). Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin metabolism in man. Clin Pharmacol Ther 12: 539-543.

Hauptmann A. (1912). Luminal bei epilepsie. Munch Med Wochenschr 59: 1907-1909.

Henriksen O., Johannessen S.I. (1980). Clinical observations of sodium valproate in children: an evaluation of therapeutic serum levels. En: Johannessen et al.,eds. "Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring". Raven Press. New York. 253-262.

Henriksen O., Johannessen S.I. (1982). Clinical and pharmacokinetic observations on sodium valproate. A 5-year follow-up study in 100 children with epilepsy. Acta Neurol Scand 65: 504-523.

Herranz J.L., Arteaga R., Armijo J.A. (1982). Side effects of sodium valproate in monotherapy controlled by plasma levels: a study in 88 pediatric patients. Epilepsia 23: 203-214.

Hoffmann F., von Unruh G.E., Jancik B.C. (1981). Valproic acid disposition in epileptic patients during combined antiepileptic maintenance therapy. Eur J Clin Pharmacol 19: 383-385.

Hopkins A., Scambler G. (1977). How doctors deal with epilepsy. Lancet 1: 183-186.

Jeavons P.M. (1982). Valproic acid: toxocity. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 601-610.

Jeavons P.M., Clark J.E. (1974). Sodium valproate in treatment of epilepsy. Br Med J 2: 584-586.

Johannessen S.I., Henriksen O. (1980). Pharmacokinetic observations of sodium valproate in healthy subjects

and in patients with epilepsy. En Johannessen et al., eds. "Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring". Raven Press. New York. 131-137.

Joshi V., Katiyar B.C., Mohan P.K., Misra S., Shukla G.D. (1977). Profile of epilepsy in a developing country. A study of 1000 patients based on the international classification. Epilepsia 18: 549-554.

Juul-Jensen P., Foldspang A. (1983). Natural history of epileptic seizures. Epilepsia 24: 297-312.

Kapetanovic I.M., Kupferberg H.J., Porter R.J., Theodore W., Schulman E., Penry J.K. (1981). Mechanism of valproate-phenobarbital interaction in epileptic patients. Clin Pharmacol Ther 29: 480-486.

Ko- Chin Khoo, Mendels J., Rothbart M. (1980). Influence of phenytoin and phenobarbital on the disposition of a single oral dose of clonazepam. Clin Pharmacol Ther 28: 368-375.

Koch-Weser J. (1972). Serum drug concentrations as therapeutics guides. N Eng J Med 287: 227-231.

Kutt H. (1982). Phenytoin: interactions with other drugs. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs".

Raven Press. New York. 227-240.

Kutt H., Haynes J., Verebely K., McDowell F. (1969). The effect of phenobarbital on plasma diphenylhydantoin level and metabolism in man and in rat liver cromosomes. Neurology (Minneap) 19: 611-616.

Kutt K., Penry J.K. (1974). Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. Arch Neurol 31: 283-288.

Kutt H., Paris-Kutt H. (1982). Phenobarbital. Interactions with other drugs. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 329-340.

Lambie D.G., Nanda R.N., Johnson R.H., Shakir R.A. (1976). Therapeutic and pharmacokinetic effects of increasing phenytoin in chronic epileptics on multiple drug therapy. Lancet 2: 386-389.

Lancet (1980). Sodium valproate and the liver (editorial) Lancet 2: 1119-1120.

Lasagna L. (1980). The rational use of plasma drug level in clinical medicine. Ciba Found Symp 74: 1-12.

Lennox W.G. (1945). The petit mal epilepsies. Their treatment with Tridione. JAMA 129: 1069-1074.

Levy R.H., Cenraud B., Loiseau P. et al. (1980). Meal-dependent absortion of enteric-coated sodium valproate. Epilepsia 21: 275-280.

Livingston S., Berman W., Pauli L.L. (1975). Anticonvulsant drug blood levels: practical applications based on 12 years' experience. JAMA 232: 60.

Livingston S., Bruce I. (1980). Clinical response is more important than measurement of blood levels in managing epileptic patients. En: Lasagna L. ed. "Controversies in therapeutics". W.B. Saunders Co. Philadelphia. 118-130.

Loiseau P., Battellocchi S., Brachet-Liermain A., Cenraud B., Orgogozo J.M., Morselli P.L. (1980). Evaluation of the role of plasma level monitoring and its consequence in the therapeutic management of epileptics: a longitudinal study with phenobarbitone and phenytoin in 242 patients. En: Johannessen et al., eds. "Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring". Raven Press. New York. 271-276.

Loiseau P., Cenraud B., Levy R.H., Akbaraly R., Brachet-Liermain A., Guyot M. Morselli P.L. (1982). Diurnal variations in steady-state plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. Clin Pharmacokinet 7: 544-552.

Loiseau P. (1984). Rational use of valproate: indications and drug regimen in epilepsy. Epilepsia 25 (Suppl. 1): S65-S72.

Lund L. (1974). Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. Arch Neurol 31: 289-294.

MacCannell K.L., Giraud G. (1980). Fixed ratio drug combinations. Sense and nonsense. En: Lasagna L. ed. "Controversies in therapeutics". W.B. Saunders Co. Philadelphia. 172-179.

Martínez P., Sinués B., Chueca P., Mateo M., Larrosa A. (1982). Contribución al estudio de la efectividad de la monoterapia con fenitoina en relación a los niveles plasmáticos. "VII Reunión Nacional de la Asociación Española de Farmacólogos". Salamanca. p 246.

Mattson R.H. (1982). Valproate: interactions with other drugs. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 579-589.

Mattson G.P., Mattson R.H., Cramer J.A. (1982). Interaction between valproic acid and carbamazepine: an in vitro study of protein binding. Ther Drug Monit 4: 181-184.

Meldrum B.S., Chapman A.G., Horton R.W. (1979). Clobazam:

anticonvulsant action in animal models of epilepsy. Br J Clin Pharmac 7: 59S-60S.

Merritt H.H., Putnam T.J. (1938). Sodium diphenylhydantoinate in treatment of convulsive disorders. JAMA 111: 1068-1073.

Meunier G., Carraz G., Meunier Y., Eyrnard P., Amard M. (1963). Proprietés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacetique. Thèrapie 18: 435-438.

Monks A., Richens A. (1980). Effect of single doses of sodium valproate on serum phenytoin levels and protein binding in epileptic patients. Clin Pharmacol Ther 27: 89-95.

Morselli P.L., Rizzo M., Garattinni S. (1971). Interaction between phenobarbital and diphenylhydantoin in animals and in epileptic patients. Ann N Y Acad Sci 179: 88-107.

Morselli P.L. (1975). Carbamazepine: absorption, distribution and excretion. Adv Neurol 11: 279-293.

Morselli P.L., Bossi L. (1982). Carbamazepine: absorption, distribution and excretion. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 465-482.

Müller W., Wollert U. (1973). Characterization of the binding of benzodiazepines to human serum albumin. Naunyn-Schniedeberg's Arch Pharmacol 280: 229-237.

Oxley J., Hebdige S., Richens A. (1979). A comparison of phenobarbitone and primidone in the control of seizures in chronic epilepsy. Br J Clin Pharmacol 7: 414.

Oxley J., Hebdige S., Laidlaw J., Wadsworth J., Richens A. (1980). A comparative study of phenobarbitone and primidone in the treatment of epilepsy. En: Johannessen et al., eds. "Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring". Raven Press. New York. 237-242.

Pacifici G.M., Taddeucci-Brunelli G., Rane A. (1984). Clonazepam serum protein binding during development. Clin Pharmacol Ther 35: 354-359.

Patel I.H., Levy R.H., Cutler R.E. (1980). Phenobarbital-valproic acid interaction in normal man. Clin Pharmacol Ther 27: 515-521.

Patel I.H., Venkataramanan R., Levy R.H., Viswanathan C.T., Ojemann L.M. (1982). Diurnal oscillations in plasma protein binding of valproic acid. Epilepsia 23: 283-290.

Pazzaglia P., D'Alessandro R., Lozito A., Lugaresi E.

(1982). Classification of partial epilepsies according to the symptomatology of seizures: practical value and prognostic implications. Epilepsia 23: 343-350.

Pérez Alférez N. (1980). Determinación de niveles plasmáticos de medicamentos como guía terapéutica. Medicine 2ª serie nº 60: 3786-3797.

Perucca E., Hebdige S., Frigo G.M., Gatti G., Lecchini S., Crema A. (1980). Interaction between phenytoin and valproic acid: plasma protein binding and metabolic effects. Clin Pharmacol Ther 28: 779-789.

Perucca E., Richens A. (1981). Drug interactions with phenytoin. Drugs 21: 120-137.

Peterson G.M., McLean S., Millingen K.S. (1982). Determinants of patient compliance with anticonvulsant therapy. Epilepsia 23: 607-613.

Pisani F., Fazio A., Oteri G., di Perry R. (1981a). Dipropylacetic acid plasma levels; diurnal fluctuations during chronic treatment with dipropylacetamide. Ther Drug Monit 3: 297-301.

Pisani F., Oteri G., di Perry R. (1981b). Valproic acid fails to displace phenobarbitone and carbamazepine from

plasma protein binding sites in epileptic patients. Br J Clin Pharmac 12: 81-83.

Pita Calandre E. (1981). Actualización de la terapia antiepiléptica. MIR Medicina del Posgraduado 3: 367-372.

Putnam T.J., Merritt H.H. (1937). Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. Science 85: 525-526.

Rall T.W., Schleifer L.S. (1980). Drug effective in the therapy of the epilepsies. En: Goodman et al., eds. "The pharmacological basis of therapeutics". Macmillan Publishing. New York. 449-474.

Rane A., Hojer B., Wilson J.T. (1976). Kinetics of carbamazepine and 10,11-epóxide metabolite in children. Clin Pharmacol Ther 19: 276-283.

Rawlins M.D. (1983). The correlation between dose, serum level and clinical effect during sodium valproate monotherapy. "The Third International Symposium on sodium valproate". Guernsey. p 10.

Reunanen M.I., Luoma P., Myllyla V.V., Hokkanen E. (1980) Low serum valproic acid concentrations in epileptic patients on combination therapy. Curr Ther Res Clin Exp 28: 456-462.

Reynolds E.H. (1978). Drug treatment of epilepsy. Lancet 2: 721-725.

Reynolds E.H., Shorvon S.D. (1981). Single drug or combination therapy for epilepsy?. Drugs 21: 374-382.

Richards R.K., Everett G.M. (1944). Analgesic and anticonvulsive properties of 3,5,5-trimethyloxazolidine-2,4-dione (tridione). Fed Proc 3: 39.

Riva R., Albani F., Cortelli P et al. (1983) Diurnal fluctuations in free and total plasma concentrations of valproic acid at steady-state in epileptic patients Ther Drug Monit 5: 191-196.

Sackellares J.C., Sato S., Dreifuss F.E., Penry J.K. (1981). Reduction of steady-state valproate levels by other antiepileptic drugs. Epilepsia 22: 437-441.

Sackett D.L. (1980). Is there a patient compliance problem ? If so, what do we do about it?. En: Lasagna L. ed. "Controversies in therapeutics". W.B. Saunders Co. Philadelphia. 552-558.

Saunders G.H., Penry J.K. (1981). Phenobarbital/Primidone. Therapeutic use and serum concentration monitoring. En: Taylor et al., eds. "Individualizing drug therapy.

Practical applications of drug monitoring". Gross, Townsend, Frank, Inc. New York. 49-62.

Schmidt D. (1983a). Reduction of two-drug thrapy in intractable epilepsy. Epilepsia 24: 368-376.

Schmidt D. (1983b). Single drug therapy for intractable epilepsy. J Neurol 229: 221-226.

Schobben F., van der Kleijn E. (1982). Valproate: biotransformation. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 567-578.

Shapiro S., Hartz S.C., Siskind V., et al. (1976). Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. Lancet 1: 272-275.

Sheiner L.B. (1980). Intelligent use of drug blood level data is hepful in managing patients. En: Lasagna L. ed. "Controversies in therapeutics". W.B. Saunders Co. Philadelphia. 100-105.

Sherwin A.L., Robb J.P., Letcher M. (1973). Improved control of epilepsy by monitoring plasma ethosuximide. Arch Neurol 28: 178-181.

Sherwin A.L. (1982). Ethosuximide: relation of plasma

concentration to seizure control. En: Woodbury et al., eds. "Antiepileptic drugs". Raven Press. New York. 637-645.

Shenfield G.M. (1982). Fixed combination drug therapy. Drugs 23: 462-480.

Shorvon S.D., Reynolds E.H. (1977). Unnecessary polypharmacy for epilepsy. Br Med J 1: 1635-1637.

Shorvon S.D., Chadwick D., Galbraith A.W., Reynolds E.H. (1978). One drug for epilepsy. Br Med J 1: 474-476.

Shorvon S.D., Reynolds E.H. (1979). Reduction in polypharmacy for epilepsy. Br Med J 2: 1023-1025.

Shorvon S.D., Galbraith A.W., Laundy M., Vydelingum L., Reynolds E.H. (1980). Monotherapy for epilepsy. En: Johannessen et al., eds. "Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring". Raven Press. New York. 213-220.

Simonsen N., Olsen P.Z., Kűehl V., Lund M., Wendelboe J. (1976). A comparative controlled study between carbamazepine and diphenylhydantoin in psicomotor epilepsy. Epilepsia 17: 169-176.

Sjöqvist F. (1984). Therapeutic drug monitoring. Twenty

years' experience. En: Lemberger et al., eds. "Proceedings of the Second World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics". CPT American Society. Maryland. 38-63.

Solomon H.S. (1980). How to improve patient compliance. En: Lasagna L. ed. "Controversies in therapeutics". W.B. Saunders Co. Philadelphia. 567-571.

Speidel B.D., Meadow S.R. (1972). Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. Lancet 2: 839-843.

Stockley I. (1981). Drug interactions. A source book of adverse interactions, their clinical importance, mechanism and management. Blackwell Scientific Publications. Oxford.

Strandjord R.E., Johannessen S.I. (1980). Carbamazepine as the only drug in patients with epilepsy: serum levels and clinical effect. En: Johannessen et al., eds. "Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring". Raven Press. New York. 229-233.

Swinyard E.A. (1980). Principles of prescription order writing and patient compliance instruction. En: Goodman et al. eds. "The pharmacological basis of therapeutics". Macmillan Publishing. New York. 1660-1674.

Toman J.E.P., Goodman L.S. (1946). Conditions modifying convulsions in animals. Proc Asoc Res Nerv Ment Dis 26: 141-163.

Troupin A., Ojemann L.M., Halpern L., et al. (1977). Carbamazepine. A double blind comparison with phenytoin. Neurology 27: 511-519.

Wallace S.J., Smith J.A. (1980). The effectiveness of dipropylacetate compared with phenobarbitone or no therapy in the prevention of convulsion with fever. En: Johannessen et al., eds. "Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring". Raven Press. New York. 63-69.

Weintraub M. (1980). Fixed ratio combinations. Proposition. En: Lasagna L. ed. "Controversies in therapeutics". W.B. Saunders Co. Philadelphia. 166-171.

Wolf S., Pinsky R.H. (1954). Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. JAMA 155: 339-341.

Zarranz J.J., Blanco J., Caro C., et al. (1983). Reducción y racionalización del tratamiento antiepiléptico en un hospital psiquiatrico. Arch Neurobiol (Madr) 46: 31-36.

Otras referencias de interés:

Ama Drug Evaluations (1983). 5th Edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia.

Bochner F., Carruthers G., Kampmann J., Steiner J. (1978). "Handbook of Clinical Pharmacology". Little, Brown and Company. Boston.

Dukes M.N.G. (1983). "Side Effects of Drugs. Annual 7". Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam.

Girdwood R.H. (1984)."Clinical Pharmacology". 25th Edition. Baillière Tindall. London.

Goodman A., Goodman L.S., Gilman A. (1980). "The Pharmacological basis of Therapeutics". 6th Edition. Macmillan Publishing Co. New York.

Hvidberg E.F., Dam M. (1976). Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants. Clin Pharmacokinet 1: 161-188.

Johannessen S.I., Pippenger C.E., Schmidt D., Morselli P.L., Richens A., Meinardi H. (1980). "Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring". Raven Press. New York.

Martín Andrés A., Luna del Castillo J., Sánchez-Cantalejo E., Bolaños Carmona J. (1984) "Bioestadística". Ed. Luz. Granada.

Perucca E. (1982). Pharmacokinetic interactions with antiepileptic drugs. Clin Pharmacokinet 7: 57-84.

Richens A. (1977). Interactions with antiepileptic drugs. Drugs 13: 266-275.

Taylor W.J., Finn A.L. (1981). "Individualizing Drug Therapy. Practical Applications of Drug Monitoring". Gross, Townsend, Frank, Inc. New York.

Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E. (1982). "Antiepileptic Drugs". 2nd Edition. Raven Press. New York.