INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO SOBRE LA FUNCION COGNITIVA Y EL RENDIMIENTO ESCOLAR EN LA INFANCIA

ROSA MARIA DOMINGUEZ Y GRANADOS

Granada, Septiembre, 1987

DOÑA ELENA PITA CALANDRE, Profesora Titular de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

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

E. P. C.

Fdo. Dra. E. PITA CALANDRE

Granada, 8 de Septiembre de 1987.

DON JUAN ANTONIO MOLINA FONT, Catedrático de Pediatría y Puericultura y Jefe del Departamento de Pediatría y Radiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

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

Fdo. Dr. J.A. MOLINA FONT

Granada, 8 de Septiembre de 1987.

A MIS PADRES

A MARIANO

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi gratitud a todas las personas que han contribuido con su ayuda desinteresada a la culminación de esta Tesis Doctoral.

A la Profesora Elena Pita Calandre quien, además de ser la promotora del trabajo, me ofreció inestimable amistad y estímulo en todo momento.

Al Profesor Juan Antonio Molina Font que me permitió realizar el estudio con los niños del Departamento de Pediatría que él dirige y con quien recibí la formación pediátrica que poseo.

A Dª Mercedes Medina Esteo, Dª Carmen Montilla de los Rios Rojas y Don Jose Antonio Montero Ponferrada, psicólogos responsables del cuestionario que se envió a los profesores, que además me instruyeron en el manejo de la Escala de Wechsler y me asesoraron en múltiples detalles.

Al personal de la Unidad de Seguimiento y Estimulación Precoz, especialmente a Doña Mª Luisa Cantero Reyes, que me facilitó el material necesario para la aplicación del WISC.

Al Dr. Jesús Moreno Martín, Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Materno-infantil de Granada, gracias al cual pude aumentar la casuística de enfer--

mos epilépticos.

Al Dr. Francisco Girón Caro quien, al frente de la Unidad de Alergia Infantil, me permitió recoger entre sus pacientes a los niños que formaron el grupo control.

A las Srtas. Purificación Samaniego Muñoz, Purificación Estévez Salamanca y Mª Dolores Sánchez Fernández-Bravo quienes con su habitual interés y ayuda hicieron más fácil la realización del trabajo.

Finalmente, mi más sincero agradecimiento a todos los que de una manera u otra colaboraron para que este estudio fuera una realidad.

INDICE

1.- INTRODUCCION 1

1.1. Aspectos generales de la epilepsia 2

1.2. Fármacos antiepilépticos 17

1.2. 1. Fenobarbital 17

1.2. 2. Mefobarbital 21

1.2. 3. Primidona 22

1.2. 4. Fenitoina 22

1.2. 5. Etosuximida 27

1.2. 6. Carbamazepina 29

1.2. 7. Acido valproico 34

1.2. 8. Clonazepam 40

1.2. 9. Otras benzodiazepinas 43

1.2.10. Otros fármacos antiepilépticos 44

1.2.11. Nuevas perspectivas en el tratamiento antiepiléptico 45

1.3. Aspectos psicosociales de la epilepsia 46

1.4. Objetivos 57

2.- MATERIAL Y METODOS 58

3.- RESULTADOS 88

3.1. Primera evaluación 89

3.1.1. Aspectos generales 89

3.1.2. Datos del test 90

3.1.3. Escolaridad 95

3.2. Segunda evaluación 140

3.2.1. Aspectos generales 140

3.2.2. Datos del test 141

3.2.3. Aspectos comparativos entre el primer y el - segundo test 147

4.- DISCUSION 191

CONCLUSIONES 210

BIBLIOGRAFIA 213

1. INTRODUCCION

1.1. ASPECTOS GENERALES DE LA EPILEPSIA

Los autores de la antigüedad utilizaban la palabra epilepsia cuando una persona perdía bruscamente el conocimiento. En la actualidad la epilepsia se define como una enfermedad neurológica caracterizada por la repetición de crisis paroxísticas (convulsivas o no) en ausencia de estímulos desencadenantes específicos (O´Donohoe, 1982). En un principio se consideró a la epilepsia como una enfermedad sagrada, pero ya matizó Hipócrates en su tiempo, que no debería de atribuírsele un caracter más divino que a otras muchas entre las conocidas en la época (por ejemplo la lepra) y, por tanto, no era susceptible de ser tratada con fórmulas mágicas sino mediante la dieta y los fármacos. Fue Galeno quien por primera vez dijo que su causa residía en el cerebro (se trataría de una inundación cerebral de flema superflua). Durante la Edad Media la enfermedad epiléptica adquiere una connotación claramente negativa, considerándose al epiléptico como un poseso del diablo o como un loco. La ilustración del siglo XVIII y los avances de la neurología en el XIX condujeron a un mejor conocimiento y comprensión de la epilepsia. El descubrimiento del electroencefalograma y la publicación de los estudios que Hans Berger realizó sobre éste facilitaron la distinción entre la epilepsia y otros procesos (Swinyard, 1982).

Las convulsiones constituyen el problema más común de

la neuropediatría, estimándose que alrededor del 90% de los individuos que presentan convulsiones lo hacen antes de los 20 años de edad. La epilepsia es una enfermedad que requiere un tratamiento preventivo que se ha de administrar como mínimo varios años y, en algunos casos, durante toda la vida del enfermo (Oller-Daurella y Ferrer-Vidal, 1987).

Se estima que la incidencia anual de la enfermedad es del orden de 35 a 50 casos por 100.000 habitantes y la prevalencia de 300 a 800 casos por 100.000 habitantes (Liga Francesa contra la Epilepsia, 1982); estos datos indican que se trata de una enfermedad con tendencia a la curación espontánea en muchos casos.

En la mayor parte de las epilepsias la etiología es desconocida. Por una parte, han de tenerse en cuenta los factores genéticos: según Brown (1976), el riesgo total de que un niño desarrolle epilepsia cuando uno de los padres es epiléptico oscila entre el 2 y el 3% y, si ambos progenitores sufren la enfermedad, la probabilidad se eleva hasta el 25%. En estudios realizados con gemelos univitelinos se ha demostrado que cuando uno de ellos es epiléptico el otro tambien lo es en un elevado porcentaje de los casos. Algunas epilepsias se deben a lesiones cerebrales adquiridas durante un parto dificil o un periodo neonatal complicado; éstas suelen ir asociadas a anomalías neurológicas, especialmente cuadros clínicos de enferme -

dad motora cerebral unidos a menudo a retraso mental. La existencia de un tumor cerebral también puede dar lugar a un cuadro de epilepsia y hay que pensar en esta posibilidad etiológica sobre todo cuando las crisis empiezan entre los 30 y 45 años. Las epilepsias postraumáticas representan el 5% de las del adulto; en un 50% de los casos aparece en el curso del primer año tras el traumatismo, aunque son posibles periodos de latencia superiores. Entre las causas más frecuentes de las epilepsias tardías no traumáticas, se encuentran el alcoholismo y la insuficiencia vascular cerebral; sólo cuando se han descartado ambos factores puede catalogarse una epilepsia como idiopática.

La epilepsia se puede presentar bajo aspectos clínicos muy diferentes, lo que ha propiciado que se tarde mucho tiempo en aceptar una clasificación que se adecue a las exigencias de cualquier estudio sobre la enfermedad. Inicialmente se estableció una clasificación elemental en la que se diferenciaban tres tipos de crisis: "grand mal", "petit mal" y epilepsia psicomotora. Posteriormente se hicieron clasificaciones basadas en la etiología, fisiopatología, electroencefalografía y clínica de la epilepsia, produciéndose una gran confusión ya que no se podían comparar dos trabajos ni dos estadísticas por falta de acuerdo en la metodología. Dos organismos internacionales, la OMS y la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), reunieron el esfuerzo de varios especialistas de todo el

mundo para unificar criterios, disponiéndose en la actualidad de un Diccionario de Epilepsia editado por la OMS y una clasificación clínica de las epilepsias realizada por la ILAE.

La clasificación más utilizada por el momento es la establecida por la Liga Internacional contra la Epilepsia en 1970 (Gastaut, 1970), en la que se presta especial atención a la clínica, constituyendo el patrón electroencefalográfico unicamente una ayuda complementaria. Dicha clasificación es la siguiente:

A) Epilepsias Parciales.
   - E. Parcial Elemental.
   - E. Parcial Compleja.
   - E. Parcial Secundariamente Generalizada.

B) Epilepsias Generalizadas.
   - Ausencias Simples.
   - Ausencias Complejas o Elaboradas.
   - E. Generalizada Tónica.
   - E. Generalizada Clónica.
   - E. Generalizada Tonico-clónica.
   - Mioclonias masivas.
   - Espasmos Infantiles.
   - Crisis Atónicas.
   - Crisis Akinéticas.

C) Epilepsias Hemigeneralizadas.

D) Epilepsias Inclasificables.

A) Epilepsias parciales.

Las crisis se caracterizan por no afectar a la totalidad del organismo (así, pueden ser unicamente motoras, sensoriales, psíquicas o vegetativas) lo que implica la activación de un grupo neuronal limitado y que suele traducirse electroencefalográficamente por una descarga localizada en el área afectada. Tambien se denominan focales o locales, pero quedan mejor definidas como parciales ya que con ello se destaca - que el sistema neuronal participante puede distribuirse en una extensión variable del cerebro, sin que tenga que ser un foco propiamente dicho.

- E. parcial elemental. Se caracteriza por síntomas motores, sensoriales o autonómicos localizados, permaneciendo intacta la conciencia del enfermo. Las más frecuentes son de sintomatología motora.

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

- E. parcial secundariamente generalizada. En ocasiones, la descarga cerebral localizada se propaga a la región diencefálica y se manifiesta como una crisis generalizada, en la mayoría de los casos tónico-

clónica. Se diferencia de las epilepsias generalizadas primarias por la presentación de un aura de duración variable cuya sintomatología puede corresponder tanto a la de una epilepsia parcial elemental, como a la de una epilepsia parcial compleja.

B) Epilepsias generalizadas.

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

- Ausencias simples. Los episodios se caracterizan por una pérdida fugaz de la conciencia; si la duración es muy breve y el comienzo y final bruscos se denominan ausencias típicas, acompañándose normalmente de un patrón electroencefalográfico característico consistente en una descarga punta-onda a una frecuencia de tres ciclos por segundo. En otras ocasiones, el trastorno de conciencia es más duradero, menos intenso y tiene un comienzo y final poco delimitados, se denomina entonces ausencia atípica.

- Ausencias complejas o elaboradas. Se caracterizan porque a la suspensión de la conciencia se aso--

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

- E. generalizada tónico-clónica. Se presentan crisis caracterizadas por pérdida brusca de conciencia, no precedida de pródromos, que se acompaña de una fase tónica breve seguida de una fase clónica cuya duración es de escasos segundos. Conjuntamente puede producirse sialorrea, mordedura de la lengua y/o relajación de esfínteres, terminando la crisis con un periodo de somnolencia de duración muy variable. Dependiendo de que predomine el componente tónico o el clónico de la convulsión, se habla de epilepsia generalizada tónica y de epilepsia generalizada clónica respectivamente.

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

- Espasmos infantiles. Son característicos del Síndrome de West y se trata de una contracción brusca, - generalizada y relativamente lenta de los músculos de la cabeza y tronco hacia las piernas y que, habitual-

mente, se acompañan de encefalopatía con retraso psi--comotor completo o casi completo y trazado electroen--cefalográfico interictal de hipsarritmia.

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

- Crisis akinéticas. Al igual que ocurre con las anteriores, el sujeto no presenta convulsiones, el tono muscular se mantiene o se incrementa de forma manifiesta dando lugar a una rigidez generalizada.

C) Epilepsias hemigeneralizadas.

Son similares a las epilepsias generalizadas, se caracterizan porque las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas aparecen en un solo lado del cuerpo y en el hemisferio contralateral respectivamente.

D) Epilepsias inclasificables.

Aquí se incluyen aquellas crisis que, por falta de datos, no pueden adscribirse a un determinado grupo y - aquellas que, aún perfectamente delimitadas, no pueden llegar a clasificarse con precisión.

Recientemente se ha reunido la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia que ha elaborado una propuesta para una nueva clasificación, en un intento de suministrar un esquema que fuese compatible con la opinión de la mayoría de los epileptólogos y para facilitar un adecuado intercambio de ideas (Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia, 1986). Dicha clasificación es la que sigue:

1. Epilepsias y Síndromes Relacionados con la Localización (focales, locales, parciales).

1.1. Idiopáticos con instauración relacionada con la edad.

- Epilepsia Infantil Benigna con Puntas Centrotemporales.
- Epilepsia Infantil con Paroxismos Occipitales.

1.2. Sintomáticos.

2. Epilepsias y Síndromes Generalizados.

2.1. Idiopáticos, con instauración relacionada con la edad, reseñados según dicha edad.

- Convulsiones Neonatales Familiares Benignas.
- Convulsiones Neonatales Benignas.
- Epilepsia Mioclónica Benigna de la Infancia.
- Epilepsia con Ausencias de la Infancia (Picnolepsia.
- Epilepsia con Ausencias del Adolescente.

- Epilepsia Mioclónica Juvenil (Petit Mal Impulsivo).
- Epilepsia con Crisis de Grand Mal al Despertar.

2.2. Idiopáticos y/o Sintomáticos, reseñados según la edad de aparición.

- Síndrome de West (espasmos infantiles, "Blitz-Nick-Salaam-Krmpfe").
- Síndrome de Lennox-Gastaut.
- Epilepsia con Crisis Mioclónico-Astáticas.

2.3, Sintomáticos.

2.3.1. Etiología Inespecífica.

- Encefalopatía Mioclónica Precoz.

2.3.2. Síndromes Específicos.

3. Epilepsias y Síndromes Indeterminados en cuanto a Focales o Generalizados.

3.1. Con crisis tanto focales como generalizadas.

- Crisis Neonatales.
- Epilepsia Mioclónica Grave en la Infancia.
- Epilepsia con Puntas-ondas Continuas durante el Sueño de Ondas Lentas.
- Afasia Epiléptica Adquirida (Síndrome de Landau Kleffner).

3.2. Sin características generalizadas o focales inequívocas.

4. Síndromes Especiales.

4.1. Crisis relacionadas con la situación (Gelegenheitsanflle).

- Crisis Febriles.
- Crisis relacionadas con otras situaciones identificables, tales como stress, modificaciones hormonales, drogas, alcohol o deprivación del sueño.

4.2. Eventos epilépticos aislados, aparentemente sin provocación.

4.3. Epilepsias caracterizadas por modalidades específicas de desencadenamiento de crisis,

4.4. Epilepsia parcial continua progresiva crónica de la infancia.

El diagnóstico de epilepsia debe hacerse fundamentalmente atendiendo a la historia clínica en la que han de existir dos o más crisis que no presenten un agente desencadenante inmediato. La historia clínica debe incluir la descripción de todas las sensaciones subjetivas previas a la crisis, las características y duración de la crisis en sí misma, la presentación de fenómenos postictales (confusión, cefaleas, sueño, etc.). Debe realizarse una exploración neurológica completa del paciente.

Entre las técnicas complementarias para la evaluación de la epilepsia la más básica es el electroencefalograma, que mide las diferencias de potencial eléctrico entre diversas partes de la cabeza originadas por la actividad espontánea del cerebro subyacente. Las ventajas del examen electroencefalográfico son: es -

indoloro, breve, relativamente barato y no es una técnica agresiva. Puede registrarse en reposo, durante el sueño y bajo estados de atención, ya que las alteraciones recogidas pueden variar al pasar de una circunstancia a otra. Un error común relacionado con el electroencefalograma es considerarlo como un instrumento que valora la evolución de la epilepsia del paciente dependiendo de que el trazado aparezca más o menos organizado; la evaluación de la mejoría ha de basarse fundamentalmente en la clínica (O'Donohoe, 1982).

Otra técnica de interés en el diagnóstico de la epilepsia es la tomografía axial computarizada, que proporciona lecturas cuantitativas de densidad hística con una resolución suficiente para distinguir entre los diversos tejidos blandos intracraneales. Es una técnica indolora y segura (la exposición a radiaciones es relativamente baja). Gastaut y Gastaut (1977) comunicaron que este método proporciona información precisa en pacientes con diversos tipos de epilepsia sobre la frecuencia, topografía y gravedad de las lesiones morfológicas y es un instrumento que aumenta de forma importante la posibilidad de aclarar la etiología.

En la práctica clínica existe un gran número de procesos paroxísticos que hay que diferenciar de las crisis epilépticas, ya que algunos de ellos son suscepti

bles de tratamiento específico y en ocasiones empeoran con la medicación anticonvulsivante. Según Oliveros Juste (1986), los principales procesos con los que se debe realizar el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas son:

1. Trastornos metabólicos:
   - Hipoglucemia.
   - Hipocalcemia.
   - Piridoxin-dependencia o deficiencia.
   - Delirio febril.

2. Anomalías circulatorias:
   - Síncopes vasovagales.
   - Síndrome de Stokes-Adams.
   - Síndrome de desvanecimiento o fallecimiento repentino.
   - Isquemia cerebral transitoria.
   - Migraña.

3. Trastornos inicialmente respiratorios:
   - Crisis de hiperventilación.
   - Espasmos de sollozo y otras apneas.
   - "Broma del desmayo".

4. Trastornos del comportamiento:
   - Crisis histéricas.
   - Movimientos rituales infantiles.
   - Estereotipias masturbatorias.

5. Anomalías del sueño:
   - Narcolepsia-Cataplejia.

- Terrores nocturnos.
- Contracciones del sueño.

6. Trastornos de etiopatogenia diversa:
   - Drop attacks.
   - Vértigo paroxístico.
   - Amnesia global transitoria.

El tratamiento de la epilepsia es fundamentalmente - farmacológico puesto que son pocos los casos que se- pueden resolver con técnicas neuroquirúrgicas. Dicha terapia tiene dos vertientes: de una parte, se encuentra el tratamiento anticonvulsivante, que va dirigido a yugular las crisis en el momento en el que se - presentan; en la mayoría de los casos los ataques - epilépticos ceden espontáneamente sin necesidad de - medicamentos, pero en algunas ocasiones como es el - caso de las crisis recurrentes, el status epiléptico o las crisis de larga duración, es conveniente administrar fármacos capaces de interrumpir las convulsiones; de otra parte, está el tratamiento antiepiléptico cuya finalidad es prevenir la aparición de - las crisis, aunque no corrige la alteración funcional causante de la enfermedad. Casi todos los medicamentos antiepilépticos poseen actividad anticonvulsivante aunque no todos los fármacos anticonvulsivantes pueden utilizarse como antiepilépticos.

El empleo de fármacos en el tratamiento de la epilepsia comenzó con el descubrimiento, en 1826, de las -

propiedades sedantes de los bromuros, seguido por la introducción del fenobarbital en 1912 y de la fenitoina en 1937. Desde entonces ha sido incesante la búsqueda de nuevas sustancias capaces de controlar la enfermedad y de producir el menor porcentaje posible de reacciones adversas. Entre los factores que han contribuido a caracterizar mejor a los fármacos con propiedades antiepilépticas destacan el desarrollo de técnicas que permiten cuantificar las concentraciones plasmáticas de estas sustancias, dando lugar así a un ajuste más preciso de la dosis necesaria para cada paciente, y la investigación más exhaustiva de sus propiedades farmacocinéticas. Una consecuencia importante de todos estos avances ha sido el abandono progresivo de la politerapia, siendo actualmente la administración de un sólo fármaco la medida terapéutica más frecuente.

1.2. FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

1.2.1. Fenobarbital.

Es el ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico y deriva de la malonil urea. Fue introducido en el tratamiento de la epilepsia en 1912 por Hauptmann. Es un fármaco muy utilizado ya que su actividad anticonvulsivante se consigue con dosis inferiores a las hipnóticas.

La mayor parte de los autores están de acuerdo al afirmar que la absorción oral del fenobarbital es lenta pero completa (Maynert, 1982; Tokola y Neuvonen, 1983). Por vía intravenosa, alcanza concentraciones terapéuticas a los 20-60 minutos de su administración. Pasa a la leche materna, refiriéndose una relación de 0.4 a 0.6 entre la concentración en leche y sangre maternas (Kaneko y cols., 1981). Se une a las proteinas plasmáticas aproximadamente un 45-50%, siendo este porcentaje algo inferior en el neonato (32%) y aún más bajo (20 a 30%) en el caso de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia (Nau y cols., 1982).

La vida media de eliminación del fenobarbital es muy variable dependiendo de las diferentes edades; en el adulto es de unas 96 horas, mientras que en el niño es de aproximadamente 37 horas; en el neonato la vida media de eliminación duplica la del adulto y si

el recién nacido es prematuro puede llegar a las 500 - horas. La relación nivel/dosis sufre también amplias - variaciones con la edad, siendo mucho más baja en los niños que en los adultos (Pita Calandre y cols., 1987).

Se elimina fundamentalmente por biotransformación hepática a través de procesos de hidroxilación y glucuronoconjugación, excretándose por vía renal sin modificar- unicamente un 25% de la dosis administrada. La excre-- ción renal depende del pH urinario y se incrementa -- cuando la orina es alcalina.

El fenobarbital es un potente inductor de las enzimas- microsomales hepáticas, pudiendo estimular el metabo-- lismo de otros medicamentos y sustancias fisiológicas- (recordemos su utilización en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia del recién nacido) además del suyo - propio (Kutt y cols., 1982). Entre los fármacos cuyo - metabolismo se ve alterado al administrarlos conjuntamente con el fenobarbital se encuentran los anticoagulantes orales, los analgésicos antipiréticos (antipirina y amidopirina), algunos antibióticos (cloranfenicol y doxiciclina), los contraceptivos orales, ciertos fármacos psicotropos (clorpromacina y antidepresivos tricíclicos) y otros anticonvulsivantes como son la fenitoína, la carbamazepina y el ácido valproico. De otra- parte, algunos fármacos pueden actuar alterando las -- concentraciones de fenobarbital, tal es el caso del -- propoxifeno, del cloranfenicol y del ácido valproico,-

siendo esta última una de las interacciones más importantes ya que, cuando se prescriben conjuntamente, se se puede llegar a detectar una duplicación de las concentraciones plasmáticas de fenobarbital.

La dosis diaria habitualmente recomendada es de 1.5 a 3 mg/kg/día para los adultos y de 3 a 5 mg/kg/día para los niños (Pita Calandre, 1981; Pastor Cruz y cols., 1983). Con estas dosis se pueden conseguir concentraciones plasmáticas terapéuticas aunque no existe un acuerdo absoluto entre los diferentes autores al precisar los límites del rango terapéutico; así, Pita Calandre (1981) lo sitúa entre 10 y 30 ug/ml, Pastor Cruz y colaboradores (1983) entre 20 y 40 ug/ml y Eadie (1984) el comprendido entre 10 y 25 ug/ml.

Por tratarse de un fármaco depresor del sistema nervioso central puede dar lugar a enlentecimiento de las funciones mentales, sedación, somnolencia e incluso coma en los casos de intoxicación manifiesta. A lo largo del tratamiento crónico, cuando la dosificación diaria prescrita es elevada, tiende a desarrollarse un notable grado de tolerancia ante estos efectos. En los niños no son raras las reacciones paradójicas: excitabilidad, agresividad e incluso hiperkinesia manifiesta que puede obligar a suspender el tratamiento.

Entre los efectos indeseables no relacionados con la dosis se encuentran la deficiencia de vitamina D, vi-

tamina K y ácido fólico, si bien rara vez llegan a - presentarse raquitismo, hemorragias o anemia megaloblástica clínicamente relevantes. Puede dar lugar -- también a reacciones cutáneas escarlatiniformes, morbiliformes o dermatitis exfoliativa.

El fenobarbital atraviesa la barrera placentaria, exponiendo al feto a sus efectos. Se han descrito casos de paladar hendido, labio leporino, fístula traqueoesofágica, atresia ileal, lesiones cardíacas con microcefalia, etc. (Spiedel y Meadow, 1972). Fedrick (1973) encontró que el 4.9% de recién nacidos de madres que tomaban fenobarbital durante el embarazo -- presentaron malformaciones, mientras que en un grupo control la incidencia de malformaciones fue mayor -- (10.5%). Shapiro y colaboradores (1976), no detectaron malformaciones en madres no epilépticas tratadas con fenobarbital durante el embarazo, en tanto que - sí las hallaron en embarazadas epilépticas sometidas también a tratamiento con fenobarbital.

Al igual que ocurre con los demás fármacos antiepi-- lépticos, no se conoce con exactitud el mecanismo por el que el fenobarbital es eficaz en el tratamiento - de la epilepsia. Se han postulado diferentes vías - (Prichard, 1982):

- Alteración del metabolismo de los folatos por la actividad inductora del fármaco (Reynolds, 1973).

- Inhibición del ácido gamma-aminobutírico (GABA).
- Cambio del metabolismo de los transmisores y alteración del intercambio de calcio libre.
- Disminución del metabolismo energético del cerebro.
- Alteración de la producción de acetilcolina libre.

Su espectro de actividad es amplio y poco selectivo, siendo su principal indicación la epilepsia generalizada y en menor grado la parcial elemental o compleja. No suele ser efectivo en las ausencias típicas, en los espasmos infantiles ni en las mioclonias infantiles.

1.2.2. Mefobarbital

Esta sustancia difiere unicamente del fenobarbital por incorporar un grupo CH_3 en su estructura. Sus efectos farmacológicos, indicaciones terapéuticas, reacciones adversas e indicaciones son practicamente idénticas a las del fenobarbital, consistiendo su principal diferencia respecto a éste que la relación dosis/nivel es más lineal. A nivel hepático es metabolizado a fenobarbital; algunos autores dudan que el mefobarbital posea una actividad antiepiléptica propia, siendo la tendencia actual a considerarlo como un profármaco. Se recomiendan dosis de 5 mg/kg/día para los adultos y de 7 mg/kg/día para los niños.

1.2.3. Primidona.

Está relacionada estructuralmente con los barbitúri-- cos, diferenciándose de ellos por su total ausencia-- de efecto hipnótico. Sus indicaciones en el tratamien to de la epilepsia son similar s a las del fenobarbi- tal, aunque puede resultar efectiva en pacientes que- no han respondido al tratamiento previo con dicho fár maco; en este sentido, existen referencias aportadas- por algunos autores en relación a que la primidona po seería mayor eficacia que el fenobarbital (Painter, - 1983; Herranz y cols., 1987).

Se transforma en el hígado en fenobarbital y feniletil malonamida (PEMA) que también posee actividad anticon vulsivante. Su vida media de eliminación es de unas - 15 horas. Su toxicidad es similar a la del fenobarbi- tal. Se recomiendan dosis diarias de 16 mg/kg cualquie ra que sea la edad del enfermo.

1.2.4. Fenitoina.

Fue el segundo antiepiléptico introducido en la prác- tica clínica. Fenitoina es el nombre genérico para la 5-5 difenilhidantoína.

Su absorción por vía oral es buena en tanto que por - vía intramuscular es escasa y además origina dolor e- irritación intensos. Se une a las proteínas plasmáti-

cas en un 90-95%, pudiendo dar lugar a interacciones - por desplazamiento. En los neonatos el porcentaje de - unión a las proteinas es menor, viéndose aún más dismi nuido cuando existe hiperbilirrubinemia. Se metaboliza a nivel hepático por parahidroxilación y conjugación - con el ácido glucurónico y apenas se excreta por la - orina sin biotransformar. Su vida media en adultos es- de unas 22 horas y en niños oscila entre 11.6 y 31.5 - horas (Woodbury, 1982). Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Posee, como el fenobarbital, capacidad inductora enzimática.

Existen varias teorías para explicar el mecanismo de - acción de este fármaco:

- Estabilización de la membrana por la alteración de los mecanismos de transporte, tanto activos como - pasivos, del calcio y el sodio.
- Inhibición, en los tejidos hiperexcitables, de la- entrada de sodio, dando lugar a un bloqueo de la - trasmisión (Woodbury, 1982).
- Incremento de los niveles endógenos de ácido gamma aminobutírico (GABA) y de la captación de su pre-- cursor, el ácido glutámico, en las terminaciones - sinápticas (Woodbury, 1982).

Las indicaciones de la fenitoina son similares a las - del fenobarbital y, al igual que éste, no muestra ninguna actividad sobre las ausencias, espasmos y mioclonias infantiles.

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

La dosis media diaria calculada para los adultos es - de 5-6 mg/kg y de hasta 8-9 mg/kg para los niños. Esta dosis es orientativa ya que, al no existir una buena relación dosis/nivel y presentar un perfil farmacocinético interindividual muy variable, es necesario - el control de las concentraciones plasmáticas. Se consideran óptimos los niveles séricos comprendidos entre 10 y 20 ug/ml. En el status epiléptico se recomienda la administración intravenosa de 15 mg/kg, sin superar la dosis total de 1 gramo, a un ritmo de 50 mg/minuto. La posología adecuada para tratar las convulsiones neonatales es de unos 20 mg/kg (Dodson, 1984).

Entre los efectos secundarios producidos por la fenitoina y relacionados con la dosis destacan las manifestaciones neurológicas que suelen aparecer con concentraciones plasmáticas superiores a 20 ug/ml; entre ellas las más frecuentes son el nistagmo, la ataxia y la disartria. Se ha descrito también la aparición de enlentecimiento psicomotor y deterioro de las funcio-

nes cognitivas relacionados con los niveles séricos - del medicamento (Idestrom y cols., 1972). En los pa-- cientes con daño cerebral o retraso mental puede de-- sencadenar psicósis o encefalopatías (Dam, 1982).

Otros efectos adversos que puede producir la fenitoi- na son: aumento de la frecuencia de las crisis epilép ticas, hipotonía muscular, movimientos coreoatetósi-- cos y diskinesias orofaciales relacionados con las - propiedades antagonistas de la dopamina que posee la- fenitoina (Dam, 1982).

Se han descrito pocos casos de hepatotoxicidad con el fármaco, aparecen tras un periodo de latencia de 1 a- 5 semanas tras el inicio del tratamiento y no guardan una relación aparente con la dosis ni con los niveles plasmáticos. Entre las manifestaciones propias de la- hepatotoxicidad se encuentran la aparición de rash pa recido al de la rubeola (90%), fiebre (90%), linfade- nopatías (75%), hepatomegalia (65%), esplenomegalia - (35%) y tendencia a las hemorragias. La biopsia de--- muestra una hepatitis con necrosis celular y eosinofi lia con o sin colestasis. Los mecanismos patogénicos- no están aclarados aunque se postula la posibilidad - de un mecanismo de hipersensibilidad (Gram y Bentsen, 1983; Livanainen y Savolainen, 1983).

El efecto de la fenitoina sobre la función adrenal se manifiesta por un incremento del metabolismo de los -

corticosteroides; sobre la función tiroidea produce - una disminución del yodo unido a proteinas, de la tri yodotironina y de la tiroxina; sobre las hormonas - sexuales da lugar a un aumento de la concentración - plasmática de testosterona (Livanainen y Savolainen,- 1983; Mattson y Cramer, 1985). Se ha detectado también descenso de la hormona folículo estimulante y de la - motilidad de los espermatozoides (Dam, 1982).

Al igual que ocurre con el fenobarbital, la fenitoina altera el metabolismo de la vitamina D pudiendo llegar a dar lugar a casos de raquitismo u osteomalacia. Reduce los niveles de inmunoglogulina A en suero, secreción nasal y saliva.

En pacientes que reciben el fármaco durante largos periodos de tiempo pueden aparecer polineuropatías periféricas resistentes al tratamiento con ácido fólico.- Son importantes, por su frecuencia, la hiperplasia - gingival, el hirsutismo y las alteraciones de los rasgos faciales; por ello, su administración en niños y- adolescentes está practicamente restringida a aquellos casos en los que no es posible la prescripción de los restantes fármacos antiepilépticos.

Atraviesa la barrera placentaria, siendo sus acciones similares a las del fenobarbital. Se ha demostrado - una mayor incidencia de malformaciones congénitas cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.

1.2.5. Etosuximida.

Fue introducida en 1958 como tratamiento del pequeño - mal (Zimmerman y Burgermeister, 1958). Químicamente - pertenece al grupo de las succinimidas, siendo la 2 - etil-2 metil succinimida.

Se absorbe completa y rápidamente por vía oral. Su porcentaje de unión a proteinas plasmáticas es bajo, siendo buena su difusión por todos los tejidos. Se elimina por biotransformación en un 80%, si bien el ritmo metabólico tiende a sufrir profundas variaciones según la- edad del individuo; así, la vida media de este fármaco es de 30 ± 6 horas en niños, en tanto que se alarga - hasta unas 60 horas en los adultos. Pasa al feto a través de la barrera placentaria y también a la leche materna.

El mecanismo exacto por el que la etosuximida es eficaz en las ausencias no está aún dilucidado aunque se- han postulado los siguientes (Ferrendelli y Klunk, - 1982):

- Alteración específica de las membranas que daría - lugar a una interrupción del intercambio iónico.
- Bloqueo específico de los canales del calcio y - del sodio.
- Activación de la bomba de sodio.
- Aumento del transporte (conductance) iónico del - cloro y/o del potasio.

Su única aplicación terapéutica son las ausencias típicas; el hecho de poseer un espectro de acción tan - restringido, junto con su capacidad potencial de de-- sencadenar crisis convulsivas generalizadas (lo que - requiere que habitualmente se administre asociada a - otro anticomicial), ha condicionado una tendencia progresiva hacia su sustitución por el ácido valproico.

Existen pocas referencias de las interacciones de la- etosuximida con otros fármacos. Se han descrito casos de incremento de su concentración plasmática en individuos que tomaban simultaneamente mefobarbital o ácido valproico (Mattson y Cramer, 1980; Stokley, 1981)- y disminución de la misma y de su vida media en pacientes en tratamiento con carbamazepina y primidona (Battino y cols., 1982). Por otra parte, existen datos -- aislados de intoxicaciones por fenitoina al administrar etosuximida conjuntamente (Dreifuss, 1982).

La dosis media recomendada es de 30 mg/kg/día, pudiendo ser administrada en una sola toma, aunque se suele fraccionar para evitar la intolerancia gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas se- consideran comprendidas entre 40 y 120 ug/ml.

La mayoría de los efectos indeseables de la etosuximida son dependientes de la dosis administrada y consisten sobre todo en intolerancia gastrointestinal, cefaleas, hipo, vértigo y fatigabilidad; el más frecuente

es la sensación nauseosa que suele ceder al disminuir la dosis.

La etosuximida, como se mencionó anteriormente, puede dar lugar a la exacerbación o a la aparición de las - crisis convulsivas. Como efectos no relacionados con- la dosis administrada se han referido casos de psicosis o encefalopatía (Wolf, 1980), de alteraciones de- la memoria y del habla (Guey y cols., 1967) y, excepcionalmente, de aparición de alucinaciones e ideas de persecución en niños (Soulayrol y Rogers, 1970).

Pueden aparecer reacciones adversas cutáneas como eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson, que ceden al retirar el tratamiento, y ciertas discrasias - sanguíneas como pancitopenia, agranulocitosis o aplasia de médula ósea (Dreifuss, 1982).

Existen pocos datos sobre la teratogenicidad de la -- etosuximida, aunque algunos estudios experimentales - parecen indicar que este fármaco posee menos capaci-- dad teratogenica que la fenitoina, la carbamazepina,- el fenobarbital o la primidona.

1.2.6. Carbamazepina.

Empleada desde la década de los 60 en el tratamiento- de la neuralgia del trigémino, a partir de 1974 comenzó a usarse en el tratamiento de la epilepsia. Quími-

camente está relacionada con los antidepresivos tricíclicos, siendo derivada del iminoestilbeno con un grupo carbonilo en posición 5, al parecer responsable de su actividad antiepiléptica.

La absorción por vía oral es relativamente lenta, obteniéndose las concentraciones máximas entre las 7 y 13 horas tras su administración. No se puede administrar por otras vías y no se absorbe por vía rectal. Se une en un 80% a las proteinas plasmáticas y difunde facilmente al sistema nervioso central. Aunque en voluntarios sanos, tras dosis única, se ha detectado una vida media de eliminación que varía entre 8 y 55 horas, cuando el tratamiento se administra de forma continuada, estos valores decrecen por un mecanismo de autoinducción enzimática, llegando a ser de 12 ± 4 horas (Morselli y Bosi, 1982). La carbamazepina se biotransforma a nivel hepático en un 99%, originándose un metabolito, carbamazepina 10, 11 epóxido, con propiedades antiepilépticas reconocidas; menos del 1% se recupera en la orina en forma de compuesto original.

Atraviesa la barrera placentaria alcanzando en el feto concentraciones similares a las maternas. Se excreta en la leche materna en una proporción del 40 - 60% de los niveles plasmáticos.

Como ocurre con los demás fármacos antiepilépticos,

se desconoce su mecanismo preciso de acción. Se han - postulado diferentes hipótesis:

- Alteración del gradiente iónico intra/extracelu-- lar.
- Actuación como agonista parcial a nivel de receptores de adenosina.
- Modificación del metabolismo del ácido gamma-aminobutírico (GABA).
- Modificación de la trasmisión catecolaminérgica.

Su espectro de acción es en principio idéntico al defenitoina y el fenobarbital; no obstante, se le atribuye cierto efecto psicotropo que contribuiría a mejorar las alteraciones del caracter que acompañan a algunos tipos de epilepsia; puesto que estas caracteropatías se presentan preferentemente en las epilepsias parciales, es en esta variedad clínica donde se utiliza con mayor frecuencia. No es útil en el pequeño mal dado que la tasa de control es inferior al 50%, situandose muy por debajo de la obtenida con la etosuximida o ácido valproico. Su utilización como tratamiento - preventivo de las crisis febriles es un punto poco - claro en la actualidad ya que, aunque algunos autores la consideran como tratamiento de elección tras el - ácido valproico y el fenobarbital (Rall y Schleifer,- 1985), otros afirman que no es útil en este tipo de - convulsiones (Mónaco y cols., 1980).

Como ya se ha indicado anteriormente, la carbamazepi-

na estimula su propio metabolismo, originando tolerancia por autoinducción enzimática; dicho efecto inductor, aunque moderado, puede afectar a otros medicamentos, habiéndose producido gestaciones en mujeres que tomaban simultáneamente carbamazepina y anticonceptivos orales a dosis bajas. Da lugar también a disminución de la vida media del clonazepam, el ácido valproico, la etosuximida, la primidona, el diazepam, la doxiciclina y la warfarina. Apenas altera la cinética de la fenitoina y parece aumentar los niveles de fenobarbital. Fármacos como la fenitoina, el fenobarbital, el ácido valproico y la primidona disminuyen los niveles plasmáticos de carbamazepina.

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

Clasicamente se han venido considerando como concentraciones plasmáticas terapéuticas las comprendidas entre 6 y 12 ug/ml; pero, debido a que con niveles plasmáticos entre 10 y 12 ug/ml se presentan reacciones adversas con relativa frecuencia, en la actualidad se tiende a estimar como rango terapéutico de la carbamazepina al comprendido entre 6 y 10 ug/ml. Se ha comprobado que en los niños suelen ser eficaces

los niveles de 4 a 6 ug/ml, tal vez por una mayor metabolización del fármaco hacia carbamazepina- 10-11-- epóxido.

Los efectos adversos son poco frecuentes, aunque suelen ser importantes. Habitualmente están relacionados con la dosis y ocurren sobre todo al iniciar el tratamiento y cuando no se instaura de forma progresiva. - Las que más comunmente aparecen se encuadran dentro - de alteraciones neurológicas; destaca sobre todo la - sensación de inestabilidad con una incidencia del 50% (Redpath y Gayford, 1968), seguida de diplopia, ataxia, cefalea, trastornos de la acomodación visual y del - equilibrio. Puede aparecer también somnolencia, astenia y anorexia, efectos relacionados con la dosis.

Las reacciones adversas gastointestinales son infre-- cuentes, consistiendo en vómitos, nauseas, epigastralgias y estomatitis. La leucopenia es el más frecuente de los efectos secundarios hematológicos y suele ser- reversible. También se han descrito cuadros cutáneos- (erupciones, dermatitis exfoliativas, eritrodremia),- cardiovasculares (hipertensión transitoria, hipoten-- sión, bradicardia), renales (retención acuosa), hepáticos (aumento de las enzimas hepáticas, hepatitis, - ictericia), endocrinológicos y mutágenos.

Se acepta que la carbamazepina posee una escasa capacidad teratogénica, aunque se ha encontrado un aumen-

to de la frecuencia de paladar hendido en los hijos de madres que seguían tratamiento con ella.

1.2.7. Acido valproico.

El ácido valproico se introdujo por primera vez en Francia en 1967, siendo su descubrimiento como antiepiléptico un hecho fortuito, ya que se usaba como vehículo de otros compuestos que se estaban seleccionando como antiepilépticos potenciales. Estructuralmente es un ácido graso, lo que explica gran parte de sus propiedades. Aunque en la actualidad el nombre de ácido valproico es la Denominación Común Internacional (DCI) aceptada , también ha sido llamado ácido propilpentanoico y ácido dipropilacético.

Su absorción se considera rápida y completa; los primeros preparados galénicos utilizados fueron los comprimidos simples y la suspensión, que originaban una incidencia relativamente elevada de intolerancia gastrointestinal (alrededor del 20%); posteriormente, ha pasado a utilizarse en grageas con recubrimiento entérico, cuya tolerancia es superior pero da lugar a mayores fluctuaciones interindividuales en la velocidad de absorción. Por vía rectal, la absorción es de suficiente entidad como para ser de utilidad clínica; en niños se pueden obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas a las tres horas de la administración rectal de la presentación en suspensión diluida a la mitad en agua.

Al igual que otros ácidos grasos, se une en gran proporción a las proteinas plasmáticas (90%), siendo este porcentaje de unión concentración dependiente (Gugler y Hunruh, 1980). Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna, alcanzando en esta última una concentración del 10% respecto al nivel plasmático. Se elimina por biotransformación a nivel hepático a través de procesos oxidativos. Su vida media de eliminación en el adulto oscila entre 8 y 15 horas; en el recién nacido es muy prolongada (10 a 67 horas) y ya en el lactante mayor de dos meses es similar a la que se observa en el adulto (Levy y Lai, 1982).

El estudio de los mecanismos de acción del ácido valproico se ha centrado desde el principio sobre la modificación del sistema del ácido gamma-aminobutírico, dadas las similitudes químicas entre el fármaco y el neurotransmisor. Inicialmente se propuso que incrementaba la acción gabérgica debido a la inhibición de la enzima responsable de la inactivación del ácido gamma aminobutírico (GABA aminotransferasa), pero se sabe en la actualidad que inhibe también a otras enzimas implicadas en el metabolismo de este aminoácido (Flórez, 1983). En estudios in vitro con preparaciones de sinaptosomas se ha demostrado que el ácido valproico aumenta los niveles de ácido gamma-aminobutírico por activación de la enzima que interviene en su síntesis (GAD) (Lőscher, 1981).

Posee una gran actividad sobre diversos tipos de epilepsia, siendo particularmente efectivo en las crisis de ausencias tanto típicas como atípicas y en las crisis convulsivas generalizadas (Henriksen y Johannessen, 1980). En el tratamiento del Síndrome de West reviste utilidad en cuanto al control de las convulsiones se refiere, si bien no afecta al curso de la encefalopatía. Dado que inicialmente comenzó utilizándose asociado a otro fármaco, unicamente en los últimos años se ha podido observar que posee también actividad sobre las crisis parciales y secundariamente generalizadas.

El ácido valproico es uno de los pocos anticomiciales que carece de actividad inductora enzimática sobre otros medicamentos, aunque induce en cierta proporción su propio metabolismo; por el contrario, se le atribuye un efecto inhibidor enzimático sobre el metabolismo del fenobarbital, ya que las tasas de éste pueden incrementarse de un 15 a un 70% sobre las concentraciones plasmáticas previas cuando se añade ácido valproico al tratamiento. En el caso de que se asocie con fenitoina no se produce un aumento de los niveles de ésta sino de su fracción libre, lo que puede conducir a la aparición de efecto tóxicos transitorios y recurrentes coincidiendo con los picos de absorción del fármaco. Cuando se administra conjuntamente con carbamazepina se produce un descenso de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos (Bowdle y

cols., 1979; Moreno Carretero y Pita Calandre, 1987). Da lugar, por otra parte, a incrementos de las tasas plasmáticas de etosuximida (Mattson y Cramer, 1980) y se ha descrito la aparición de un status de ausencias en pacientes que tomaban conjuntamente ácido valproico y clonazepam (Jeavons y Clark, 1974).

Como ya se indicó anteriormente, tanto el fenobarbital como la fenitoina o la carbamazepina pueden dar lugar a un descenso de las concentraciones de ácido valproico cuando se administran simultáneamente con él. Entre los medicamentos antiepilépticos que son capaces de desplazarlo de su unión a la albúmina y, como consecuencia, acelerar su aclaramiento, destacan la aspirina y la fenibutazona (Fleitman y cols., 1980).

Inicialmente se recomendaron dosis de ácido valproico comprendidas entre 30 y 40 mg/kg/día debido a que se prescribía conjuntamente con otros anticomiciales. En la actualidad se considera suficiente la administración de 15 a 25 mg/kg/día (Eadie, 1984), aunque gracias a la disponibilidad de las técnicas de monitorización plasmática de fármacos es posible realizar un ajuste individual más minucioso de la posología necesaria para cada paciente. A pesar de que se suele fraccionar la dosis en dos o tres tomas diarias, se ha referido recientemente que en las epilepsias generalizadas primarias sería posible prescribir una única ingesta nocturna sin que se produjera un incremen-

to de las reacciones adversas ni una disminución del efecto (Stefan y cols., 1984). Las concentraciones plasmáticas que se consideran terapéuticas son las comprendidas entre 50 y 100 ug/ml (Pita Calandre, 1981; Eadie, 1984).

La incidencia de reacciones adversas durante el tratamiento con ácido valproico parece ser significativamente inferior a la de otros fármacos antiepilépticos. Inicialmente el problema más común era la intolerancia gastrointestinal (nauseas, pirosis, vómitos y epigastralgias) que en la actualidad se ha solventado en gran parte por la introducción de grageas con recubrimiento entérico.

Un efecto indeseable curioso es la pérdida del cabello y/o el cambio de textura del mismo (más grueso y rizado). La alopecia suele estar relacionada con concentraciones plasmáticas del fármaco elevadas. Estas alteraciones son transitorias y más frecuentes en las mujeres que en los hombres, oscilando su incidencia entre el 2 y el 8% (Keränen y Sivenius, 1983). Por otra parte, se ha demostrado la existencia de alteraciones del apetito y/o del peso, tanto en el sentido de su incremento como de su disminución, presentándose un alto porcentaje de pacientes (57%) con aumento de peso (Dinesen y cols., 1984). Tanto los trastornos del cabello como del apetito son más frecuentes en niños y adolescentes que en los adultos

(Pita Calandre y cols., 1987). En varios casos se ha detectado sedación, somnolencia, estupor y temblor - como únicas manifestaciones tóxicas sobre el sistema nervioso central. El temblor aparece con concentra-- ciones plasmáticas terapéuticas.

En cuanto a la toxicidad hepática del ácido valproico hay que hacer algunas consideraciones ya que ésta puede asumir diferentes formas; una de ellas es una- disfunción hepática caracterizada por hipofibrinogenemia y por elevación de la fosfatasa alcalina, la - GOT, la GPT, la LDH y la bilirrubina, que suele ser- transitoria y reversible y parece estar relacionada- con la dosis (Gram y Bentsen, 1983); la otra es un - coma hepático de evolución fatal para el que no se - ha podido establecer relación con la dosis adminis-- trada ni con el sexo del paciente, aunque parece ser más frecuente en niños y adultos jóvenes. Suele tratarse de pacientes que reciben más de un fármaco antiepiléptico y que padecen alteraciones neurológicas concomitantes (Green, 1984); afortunadamente, su incidencia es baja.

Se ha descrito también la aparición de plaquetopenia con médula ósea normal, defectos en la función pla-- quetaria y alteración de los factores de la coagulación con prolongación del tiempo de hemorragia (Kerä nen y Sivenius, 1983). El ácido valproico parece ser un fármaco relativamente seguro para ser utilizado -

durante el embarazo, aunque su uso se ha relacionado con una mayor incidencia de espina bífida.

1.2.8. Clonazepam.

Es un fármaco que pertenece al grupo de las benzodiazepinas pero que posee escasa actividad sedante y ansiolítica.

Administrado por vía oral se absorbe bien, apareciendo los picos máximos de concentración entre 1 y 4 horas después de la ingesta (Dreifuss y Sato, 1982); - por vía intramuscular no ha sido bien estudiado; Rylance y colaboradores (1986) han demostrado que por-vía rectal su absorción es rápida y puede ser una alternativa al diazepam en el tratamiento de las con-- vulsiones. Los datos referentes a su grado de unión- a las proteinas plasmáticas son conflictivos ya que- existen profundas discrepancias entre los distintos- autores; así, se encuentran valores del 47% (Müller- y Wollert, 1973), 86% (Pacifici y cols., 1984), 87%- (Khoo y cols., 1980) y 98% (Calvo y cols., 1982); lo más probable es que su porcentaje de unión sea alto- ya que es un rasgo común a las otras benzodiazepinas. Se elimina por biotransformación hepática en un 99%, oscilando su vida media entre 20 y 40 horas en adultos y de 22 a 33 horas en niños (Tokola y Neuvonen,- 1983).

El mecanismo por el que el clonazepam es eficaz en el tratamiento de la epilepsia es desconocido, aunque parece ser debido a una facilitación de la fijación del ácido gamma-aminobutírico a su receptor, probablemente porque interactúa con una molécula proteica que tiene la capacidad de inhibir la fijación del aminoácido (Flórez, 1983).

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

No se han descrito apenas interacciones clínicamente significativas, tanto en lo referente a otros antiepilépticos como a otros tipos de fármacos. Existen datos contradictorios, habiéndose referido tanto disminución como incremento de los niveles de fenitoina y de carbamazepina (Armijo, 1983). Como se indicó anteriormente, se ha descrito la aparición de un status de ausencias en enfermos en tratamiento conjunto con-

ácido valproico (Jeavons y Clark, 1974). Se recomienda también no asociar anfetaminas o metilfenidato con clonazepam ante la posibilidad de producir depresión del sistema nervioso y alteraciones respiratorias (Dreifuss y Sato, 1982).

Aunque habitualmente se recomiendan dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg/día, muchos enfermos alcanzan un buen control de las crisis con dosis diarias inferiores a las referidas. No existe una correlación clara entre las concentraciones plasmáticas de clonazepam y su eficacia clínica (Dreifuss y Sato, 1982), aunque Engel y colaboradores (1982) postulan como rango terapéutico del fármaco el comprendido entre 0.005 y 0.05 ug/ml.

Los efectos indeseables producidos por el clonazepam presentan un amplio margen de variabilidad individual y no parecen guardar relación con la dosis administrada ni con los niveles plasmáticos alcanzados. La más frecuente de ellas y la que en mayor número de casos impide la continuación de la terapia es la sedación ante la que no siempre se desarrolla tolerancia. Se presentan también muy a menudo somnolencia, obnubilación, hipotonía y debilidad muscular, fatigabilidad y otras reacciones características de las sustancias depresoras del sistema nervioso central; las reacciones paradójicas de los niños son bastante frecuentes (20%) y de características superponibles a las producidas por los barbitúricos (Dreifuss y Sato, 1982). Otros efec--

tos indeseables poco frecuentes son: leucopenia, púrpura trombocitopénica, pigmentaciones cutáneas y pérdida transitoria del cabello. Según Dreifuss y Sato - (1982), hasta el momento no se han descrito efectos - teratogénicos de este fármaco.

1.2.9. Otras benzodiazepinas.

El nitrazepam es un fármaco al que se le ha atribuido una eficacia notable en varios tipos de epilepsia, como son los espasmos infantiles, las mioclonias, el - Síndrome de Lennox-Gastaut y las crisis reflejas. Su utilización, sin embargo, es limitada y viene condicionada por la elevada frecuencia con que se produce tolerancia a sus efectos (Baruzzi y cols., 1982). Entre sus reacciones adversas destacan la sedación, la hipersecreción bronquial, la ataxia y la disartria.

El clobazam comenzó utilizándose unicamente como agente ansiolítico y ha sido en los últimos años cuando - se ha descubierto su actividad antiepiléptica en el - ser humano. Según los estudios realizados hasta el momento, cuando se asocia a otros anticomiciales en el tratamiento de las epilepsias refractarias, puede producir mejorías apreciables (Feely, 1982; Aucamp, 1985). Su principal efecto adverso es la aparición de taquifilaxia.

El diazepam es uno de los fármacos de elección del -

tratamiento de urgencia de las convulsiones, siendo su utilización limitada como terapia de mantenimiento.

1.2.10. Otros fármacos antiepilépticos.

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

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

Otro anticomicial que ha caido en desuso es el sultiamo; inicialmente se pensó que poseía actividad antiepiléptica propia, aunque parece ser que su único mecanismo de acción radica en elevar la concentración plasmática de otros antiepilépticos.

La acetazolamida es un medicamento inhibidor de la anhidrasa carbónica que se utiliza en algunos casos, conjuntamente con otros anticomiciales, en el tratamiento de crisis de asociación catamenial.

La indicación específica de la ACTH es el tratamiento del espasmo infantil masivo y de otras crisis epilépticas asociadas a encefalopatías connatales. Parece ser que su administración además de contribuir al control de las crisis, enlentece el desarrollo de la encefalopatía acompañante (Eadie, 1979).

1.2.11. Nuevas perspectivas en el tratamiento antiepiléptico.

En la actualidad se encuentran en fase de estudio clínico algunos fármacos agonistas de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) como el progabide, el gamma-vinil-GABA, el muscimol y ciertos antagonistas del calcio como la flunarizina. Existen referencias de que tanto el progabide como la flunarizina poseen efectividad clínica demostrada (Martínez-Lage y cols., 1984; Binnie y cols., 1985) y que, por lo general, son bien tolerados.

Otras sustancias que se están utilizando en este momento son el stiripentol (Levy y cols., 1983) y la zonisamida (Flórez y cols., 1987).

1.3. ASPECTOS PSICOSOCIALES DE LA EPILEPSIA

Un problema de gran importancia y muy debatido es la asociación existente entre la epilepsia y los estados de deterioro intelectual. A este respecto ha de recordarse que algunos tipos de epilepsia, como el síndrome de West y el síndrome de Lennox-Gastaut, se asocian con diferentes grados de retraso mental; por otra parte, se sabe que las crisis convulsivas son más frecuentes en los niños con parálisis cerebral y que cuanto más grave es ésta más profunda es la alteración de las funciones mentales y mayor la incidencia de epilepsia (O'Donohoe, 1982). Se ha establecido igualmente una relación entre la función mental y la zona o zonas del cerebro implicadas en la producción de las crisis, habiéndose descrito, tanto en los niños como en los adultos, que los episodios que se originan en el lóbulo temporal dan lugar a un mayor porcentaje de trastornos intelectivos y conductuales. En este sentido son clásicas las definiciones sobre el caracter del epiléptico que suele calificarse de minucioso, obsesivo, prolijo, perseverante y con tendencia a arrebatos de violencia que se presentan de forma explosiva (Marañón, 1946; Weitbrech, 1970; Bohm, 1973); en este contexto hasta hace pocos años se consideraba al paciente que padecía epilepsia "psicomotora" como una persona potencialmente peligrosa para la sociedad, habiéndose demos -

trado que esto sería válido unicamente para un número muy reducido de individuos incluso dentro del campo de la propia epilepsia temporal y, ciertamente, no implica la existencia de un estado de enajenación mental (Booker y cols., 1981).

Según Trimble (1985) existen evidencias de que los trastornos psicopatológicos inciden con mayor frecuencia en los pacientes epilépticos que en la población normal, siendo los más predispuestos aquellos que padecen epilepsia con focalidad temporal, aunque no debe olvidarse la influencia que la medicación anticomicial puede ejercer en este campo.

Por otra parte, se ha asociado la epilepsia con ciertas alteraciones psiquiátricas; así, Flor-Henry (1969) sugirió que las lesiones del lóbulo temporal izquierdo daban lugar a manifestaciones esquizofreniformes, en tanto que las del lóbulo derecho coincidían con una conducta maníaco-depresiva. La entidad psiquiátrica que con más frecuencia se asocia a la epilepsia es la depresión (Trimble, 1985). En un estudio de 72 pacientes epilépticos se encontró depresión en un 31% de ellos, correspondiendo un 17% a formas endógenas y y el 14% restante a formas reactivas (Betts, 1974). También se ha descrito mayor riesgo de suicidio en los enfermos epilépticos (unas cinco veces superior al esperado) y que sería especialmente frecuente en aquellos pacientes que padeciesen una epilepsia del

lóbulo temporal (Barraclough, 1981).

Finalmente, algunos autores han referido una serie de déficits en la capacidad intelectual relacionados con la localización de las zonas responsables de las crisis; así, Fedio y Mirsky (1969), Ladavas y colaboradores,(1979) y Delaney y colaboradores (1980) entre otros, encontraron que los niños con lesión en el lóbulo temporal izquierdo presentaban peores resultados en las pruebas verbales de inteligencia que los niños sanos, en tanto que las pruebas manipulativas permanecían intactas; en los pacientes cuya lesión radicaba en el lóbulo temporal derecho, por el contrario, se observó que era la parte manipulativa del cociente intelectual la que se hallaba alterada, mientras que la parte verbal no se veía afectada. También es un hecho conocido que algunos tipos de crisis, sobre todo aquellas que se inician en etapas precoces de la vida, las que se repiten con mucha frecuencia y/o son de larga duración, pueden alterar el desarrollo psicomotor del sujeto (Ajuriaguerra, 1977; Trimble, 1985). En este contexto ha de tenerse en cuenta que los estados de sobredosificación absoluta y/o relativa de los fármacos antiepilépticos pueden influir notablemente sobre los procesos cognitivos y la conducta; ya en 1943 Lennox apuntó dicha posibilidad. Se sabe que los efectos adversos de los anticomiciales resultan especialmente manifiestos cuando la dosis y/o la concentración plasmática del medicamento se encuentran en

un rango tóxico así como cuando se administran varios antiepilépticos simultáneamente (Schmidt y Richter, - 1986; Pita Calandre y cols., 1987).

Soulayrol y Rogers (1970) afirmaron que los anticomiciales ejercen un efecto nocivo sobre el rendimiento-intelectual y pueden jugar un papel importante en la-aparición de trastornos mentales. O'Donohoe (1982) resalta a la fenitoina como causante de una encefalopatía progresiva debida a una intoxicación crónica, pero no olvida ciertas anomalías del comportamiento, como obstinación, agresividad, destructividad, etc., - que pueden ser consecuencia de otros anticomiciales.

Según Trimble (1985), se han referido efectos negativos para la mayoría de los fármacos antiepilépticos y, aunque los déficits observados varían según los estudios, puede decirse que cuando se administran estos - medicamentos cabe esperar interferencias en la capacidad individual y en el rendimiento en el trabajo, en-la escuela y en las actividades diarias. Por otra parte, la hiperexcitabilidad paradójica inducida por los barbitúricos y las benzodiazepinas, especialmente en-la infancia, es un efecto farmacológico bien caracterizado (Rall y Schleifer, 1985). Matthews y Harley -- (1975) comprobaron como los pacientes que exhibían - concentraciones plasmáticas de los anticomiciales por encima del límite superior del rango terapéutico obtuvieron peores resultados en los tests de inteligencia

que aquellos cuyos niveles plasmáticos se encontraban dentro de los considerados como terapéuticos. Por suparte, Lasagna (1980) describió el caso de varios niños epilépticos considerados como retrasados mentales, en los que un reajuste en la dosis y la concentración plasmática del fenobarbital que se les había prescrito permitió que pudieran posteriormente incorporarsea un nivel de escolaridad normal.

A lo largo de los últimos años ha aumentado progresivamente el interés por conocer hasta qué punto los anticomiciales, correctamente dosificados, podrían sercapaces de alterar las funciones intelectivas. Aunque los resultados obtenidos hasta la fecha no son absolutamente concluyentes, existen datos indicativos de - que la administración continuada de antiepilépticos - puede originar cierto grado de interferencias sobre - los procesos cognitivos. Dado que la importancia de - estas perturbaciones alcanza su máximo exponente en - la infancia, por tratarse de seres en desarrollo, y - teniendo en cuenta que la epilepsia es una enfermedad de elevada incidencia infantil, la mayoría de los trabajos publicados se han llevado a cabo en niños.

Algunos de estos estudios se realizaron en sujetos sanos sin considerar el posible efecto deletéreo que pudiera deberse a la propia enfermedad, problema que había sido puesto de manifiesto por diversos investigadores (Loiseau y cols., 1980; Stores, 1981; Scheffer-

Weber, 1981; Bennet-Levy y Stores, 1984); así, Hutt y colaboradores (1968), que estudiaron dos grupos de voluntarios a los que habían administrado fenobarbital- durante cuatro semanas o fenobarbital dos semanas y - otras dos un placebo respectivamente, observaron como disminuía el rendimiento en la mayor parte de los - tests aplicados en relación al incremento de las concentraciones de fenobarbital; Thompson y Trimble en - 1980 realizaron un estudio doble cruzado con fenitoina, carbamazepina, ácido valproico y placebo concluyendo que los medicamentos antiepilépticos ejercen - efectos importantes sobre los tests de memoria; estos mismos autores, (Thompson y Trimble, 1981a), aplicaron una serie de pruebas a voluntarios sanos que venían tomando ácido valproico diariamente durante dos- semanas, los resultados que obtuvieron indicaban que- esta sustancia producía una influencia negativa sobre algunas partes del test empleado.

En otros casos los efectos de los medicamentos se evaluaron tras su administración durante un periodo de - tiempo breve, situación que no permite extrapolar los resultados obtenidos a la situación real del enfermo, que ha de mantener el tratamiento prescrito a lo largo de varios años. Como ejemplos de este tipo de estudios pueden citarse los de Wapner y colaboradores - (1962) que administraron fenobarbital durante seis semanas, Dodrill y Troupin (1977) con fenitoina y carbamazepina durante ocho semanas, Özdirum y colaborado--

ias (1978) con fenitoina durante tres meses, Thompson y colaboradores (1980) con fenitoina y carbamazepina- durante dos semanas y Betts y colaboradores (1982) - con ácido valproico durante trece días.

Otros autores no han detectado ningún tipo de afectación en la capacidad intelectiva relacionada con la - medicación antiepiléptica; así, Gordon y colaboradores (1968) estudiaron a voluntarios sanos a los que - se les administró fenitoina o placebo durante una semana no encontrando diferencias entre las dos situaciones; Salzman y Sharder (1973) comprobaron la ausencia de efectos nocivos del diazepam, el fenobarbital y el metilfenidato, administrados durante una semana, sobre diversas pruebas de la Escala de Wechsler; Sommerbeck y colaboradores (1977) administraron ácido - valproico y placebo durante dos semanas no hallando - variaciones significativas en los resultados; Wolf y colaboradores (1981) no observaron diferencia alguna en las escalas de valoración de la función cognitiva entre niños que padecían crisis febriles tratadas con fenobarbital y niños con crisis febriles que no recibían tratamiento. Es posible que estos autores no encontraran ningún tipo de alteración en la función cognitiva por el hecho de que, exceptuando el estudio de Wolf y colaboradores, administraron los fármacos por espacios de tiempo muy limitados.

En el estudio realizado por Dekaban y Lehman (1975) -

en quince pacientes epilépticos tratados cronicamente con fenobarbital, fenitoina o primidona o dos de estos fármacos asociados, las mejores puntuaciones de los tests de vigilancia y de tiempo de reacción fueron alcanzadas por los sujetos que recibían las dosis más bajas de anticomiciales. En este mismo sentido apuntan los datos de Matthews y Harley (1975) que ya han sido referidos anteriormente.

Loiseau y colaboradores (1980) estudiaron los resultados en una serie de tests de un grupo de cien epilépticos y setenta y tres individuos sanos; las peores puntuaciones correspondieron a los pacientes epilépticos y estos autores no pudieron encontrar una relación entre estos hallazgos y una serie de factores como pueden ser el tipo de crisis o su frecuencia, la dosis o la concentración plasmática de los anticomiciales.

Nolte y colaboradores (1980) llevaron a cabo un trabajo sobre cuatro grupos de niños epilépticos: los dos primeros estaban formados por pacientes a los que se les pasó una batería de tests antes y seis meses después de iniciar el tratamiento con fenitoina, constituyendo el primer grupo aquellos que presentaban concentraciones plasmáticas elevadas del medicamento y el segundo aquellos en los que éstas eran normales o bajas; los grupos tercero y cuarto se hallaban integrados por niños a los que se les pasó la misma bate-

ría de tests justo antes y seis meses después de finalizar la terapia con fenitoina o primidona respectivamente; los peores resultados se detectaron entre los niños del primer grupo.

Thompson y Trimble (1981b) estudiaron tres grupos de pacientes epilépticos adultos: el primero lo formaban aquellos a los que se les había reducido el número de antiepilépticos prescritos y se les había añadido carbamazepina o en los que el tratamiento original había sido sustituido por este fármaco, el segundo lo componían enfermos a los que se les redujo el número de anticomiciales administrados sin que recibieran carbamazepina y el tercero lo constituían los sujetos que no experimentaron cambio alguno en su pauta terapéutica; los enfermos fueron entrevistados justo antes, tres y seis meses después del reajuste terapéutico cuando lo hubo; en el primer grupo se apreció una notable mejoría en la memoria inmediata, en el segundo grupo mejoró unicamente la capacidad de memoria remota y en el tercero no se detectaron cambios significativos.

En el estudio de Tomlinson y colaboradores (1982) con cuatro grupos de adultos, compuesto por individuos sanos el primero, epilépticos sin tratamiento el segundo, epilépticos tratados con un anticomicial el tercero y epilépticos que recibían más de un fármaco el cuarto, estos últimos fueron los que mayor dificultad de aprendizaje presentaron.

Andrewes y colaboradores (1984), trabajando con dos grupos homogéneos de niños epilépticos en tratamiento crónico con carbamazepina o con fenitoina, observaron que los resultados de las pruebas de memoria y de coordinación motora fueron sustancialmente superiores en los niños que recibían carbamazepina.

Precisamente se ha suscitado bastante controversia tanto en relación a la carbamazepina como al ácido valproico, ya que se les han atribuido efectos beneficiosos sobre la conducta, la memoria, la vigilancia, la capacidad de concentración y el rendimiento intelectual. No obstante, la mayoría de los autores coinciden en afirmar que dichos efectos, detectados al comparar ambos fármacos con otros anticomiciales o en pacientes previamente tratados con éstos, no reflejarían una acción psicotropa real por parte de la carbamazepina o el ácido valproico sino su menor capacidad para afectar negativamente la esfera cognitiva respecto al fenobarbital, la fenitoína, la primidona o las benzodiazepinas (Schain y cols., 1977; Parnas y cols., 1979; Thompson y Trimble, 1981a; Schain, 1983; Trimble y Thompson, 1984; Dam, 1984).

De todo lo anteriormente expuesto puede deducirse que tanto la propia epilepsia como los medicamentos antiepilépticos son susceptibles de entorpecer la función intelectiva del individuo, siendo el efecto de los fármacos tanto más acusado cuanto más altas son sus dosis

y sus concentraciones plasmáticas; aunque la toxicidad de la carbamazepina y del ácido valproico a este respecto parece ser inferior a la de otros anticomiciales, la casuística disponible en relación a este tema es todavía relativamente escasa, por lo que sería deseable disponer de mayor número de trabajos de investigación en este área (Stores, 1981; Trimble, - 1983; Reynolds y Trimble, 1985).

1.4. OBJETIVOS

En la experiencia acumulada en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Granada durante diez años de monitorización de enfermos epilépticos, existían evidencias de que algunos niños presentaban un rendimiento escolar inferior al de otros y que los pacientes más afectados parecían ser aquellos que seguían tratamiento con fenobarbital y/o benzodiazepinas, aún cuando las concentraciones plasmáticas de los fármacos se encontraran dentro de los límites considerados como terapéuticos. Por otra parte, algunos profesores habían referido interferencias en la escolaridad directamente relacionadas con la instauración del tratamiento anticomicial. Por todo ello y ante la limitada cantidad de trabajos publicados sobre este tema, surgió la idea de realizar este estudio para valorar la influencia que los fármacos anticomiciales pudieran ejercer sobre la capacidad intelectual y la actividad escolar en la infancia.

2. MATERIAL Y METODOS

En el estudio participaron aquellos niños que acudieron a la Policlínica de Pediatría del Hospital Universitario de Granada. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1.- Padecer crisis epilépticas o crisis febriles clínicamente relevantes que hicieran necesaria la administración de un tratamiento profiláctico anticomicial.

2.- Que dicho tratamiento, sin modificación de los fármacos y dosis prescritos, se hubiera establecido como mínimo seis meses antes, de modo que pudiera considerarse la terapia como crónica.

3.- Que se dispusiera de los niveles plasmáticos de los medicamentos administrados.

4.- Que su edad estuviera comprendida entre los 5 y los 15 años, por ser el periodo recomendado para aplicar la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC).

Entre los niños que cumplían los requisitos anteriormente mencionados se excluyeron los siguientes:

1.- Aquellos que presentaban un retraso psicomotor evidente, estuviera o no relacionado con la epilepsia.

2.- Los que presentaban alteraciones psicológicas y/o conductuales.

3.- Aquellos cuyo entorno ambiental era conflictivo,- como es el caso de los padres alcohólicos o drogadictos, etc.

4.- Los que, por un motivo u otro, no estaban escolarizados o no habían comenzado el primer curso de la - Enseñanza General Básica, ya que en estos casos no se obtenían datos fiables al aplicar el test.

5.- Aquellos en los que las concentraciones plasmáticas de los anticomiciales administrados fueran claramente tóxicas o subterapéuticas.

6.- Los que, a pesar de exhibir niveles plasmáticos - de antiepilépticos considerados como terapéuticos, - presentaban reacciones adversas relacionadas con el - sistema nervioso central, ya fuese somnolencia, sedación o hiperexcitabilidad paradójica.

7.- Aquellos que recibían alguna medicación asociada, excluyendo los preparados polivitamínicos.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa prestando especial interés a los datos- referentes al comienzo de la enfermedad, las características y la evolución de la misma, los tratamientos seguidos y los resultados obtenidos con ellos, la posible existencia de reacciones adversas a la medicación, el cumplimiento del tratamiento por parte del - niño y la presencia de antecedentes familiares de epi

lepsia y/o antecedentes personales de anomalías en el parto o traumatismos craneoencefálicos. Asimismo, se recogieron datos referentes a las edades de los padres, su profesión, número de hijos y nivel socioeconómico familiar. A cada niño se le aplicó individualmente la escala de Wechsler para niños y se entregó a los padres un cuestionario para que fuera cumplimentado por el profesor del enfermo (vease el mismo al final de este capítulo).

Los pacientes fueron citados a revisión en un plazo de tiempo comprendido entre los 6 y los 9 meses posteriores a la realización del test, período mínimo para poder repetir la prueba y valorar la evolución clínica y psicológica. En esa cita, a parte de pasarles de nuevo la escala de inteligencia y hacer una breve historia clínica, se les volvió a entregar el cuestionario para los profesores.

Para poder contrastar los resultados de los pacientes epilépticos se contó con la colaboración de 60 niños que formaron el grupo control. Treinta de éstos presentaban alguna enfermedad crónica, estando diagnosticados 23 de ellos de asma bronquial crónica, 2 de síndrome nefrótico, 1 de artritis reumatoide, 1 de diabetes, 1 de leucemia linfoblástica aguda, uno de colagenosis y 1 de escoliosis. Se creyó interesante incluir estos 30 niños con una enfermedad crónica para poder conocer la influencia que pueden ejercer sobre los -

procesos intelectivos y cognitivos factores como el - hecho de estar y sentirse enfermo, la necesidad de seguir un tratamiento crónico y las visitas repetidas - al hospital; no se debe olvidar tampoco el efecto que puede ejercer la actitud de los padres hacia el pa--- ciente (de sobreprotección, de preocupación, etc.). - Los otros 30 niños que se incluyeron en el grupo control fueron los considerados como "normales" que acudieron al hospital para consultar por procesos agudos eventuales (neumonías, traumatismos, quemaduras, apendicitis, etc.). Se procuró que los niños de estos dos grupos fueran de edades y procedencia sociocultural - similares a los epilépticos. A los componentes del - grupo control se les aplicó el mismo protocolo que a- los pacientes.

Las crisis epilépticas se clasificaron de acuerdo con las normas establecidas por la Liga Internacional contra la Epilepsia en 1970 (Gastaut, 1970); no obstante, dado que la Liga realizó un nuevo tipo de clasifica-- provisional recientemente (Comisión de Clasificación- y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia, 1986), también se agruparon las crisis de - acuerdo con estas nuevas categorías diagnósticas. Los datos correspondientes a ambos tipos de clasificación se exponen en las tablas I y II respectivamente.

Se eligió la escala de Wechsler por ser una batería - que explora una muestra muy amplia de funciones cogni

tivas. Se compone de dos tipos fundamentales de pruebas, unas verbales y otras manipulativas, obteniéndose el Cociente Intelectual Verbal (CIV), el Cociente Intelectual Manipilativo (CIM) y el Cociente Intelectual Total (CIT). La parte verbal posee seis subtests: Información, Comprensión, Aritmética, Semejanzas, Vocabulario y Dígitos y la manipulativa cinco pruebas:- Figuras Incompletas, Historietas, Cubos, Rompecabezas y Claves. En la tabla III se exponen las facetas que valora cada uno de ellos. De cada subtest se obtiene una puntuación directa que se tipifica en unas tablas dependiendo de la edad del sujeto a partir de las cuales se establece la puntuación típica. La suma de las puntuaciones típicas verbales, de las manipulativas y del conjunto de ambas se tabula dando lugar a la obtención del CIV, del CIM y del CIT respectivamente - (Glasser y Zimmerman, 1985).

La prueba de Información consiste en 30 preguntas que se presentan en orden de dificultad creciente y que - requieren una respuesta tomada de la experiencia diaria. Las preguntas cubren un campo muy amplio, permitiendo una exploración adecuada de la información que posee el individuo y que es índice de su capacidad intelectual asi como de su bagaje cultural. Esta prueba determina las operaciones de la memoria remota, de la capacidad de comprensión, de la capacidad de pensamiento asociativo, asi como el fondo de intereses y - ambiciones intelectuales del sujeto (los niños más in

teligentes tienen mayor curiosidad y buscan más estímulos intelectuales).

El subtest de Comprensión está constituido por 14 preguntas-problema, ideadas para explorar la capacidad de comprensión y asimilación de situaciones de comportamiento social. Estas preguntas son subsidiarias de una respuesta tomada de la experiencia habitual de los niños y dan una idea del nivel de destreza que poseen para utilizar el juicio práctico en los actos de cada día, el grado de asimilación de la cultura social y hasta qué punto se ha desarrollado en él una conciencia madura.

La parte de Aritmética consta de 16 problemas con tiempo limitado y evalúa la agilidad o viveza mental para razonar utilizando operaciones numéricas simples (sumas, restas, multiplicaciones y divisiones). Esta prueba se basa en el supuesto de que la habilidad para manejar los conceptos numéricos es un índice de inteligencia. Los problemas de aritmética requieren una capacidad de enfocar la atención en una dirección determinada y constituyen una medida de la aptitud del niño para utilizar conceptos numéricos abstractos y operaciones, que a su vez son medida del desarrollo cognitivo. Puesto que la atención y la concentración son fundamentalmente funciones no-cognitivas en tanto que la manipulación de operaciones numéricas es cognitiva, esta prueba proporciona un medio para conocer

como relaciona el niño los factores cognitivos y no-- cognitivos en término de pensamiento y ejecución.

El subtest de Semejanzas posee una primera parte sencilla, formada por cuatro frases incompletas que re-- quieren asociaciones previamente aprendidas y que se- aplican solo a los niños menores de 8 años o a los mayores en los que se sospeche un retraso mental, y una segunda parte constituida por doce pares de palabras- que denominan objetos, sustancias, hechos o ideas que requieren la identificación de la semejanza esencial- o superficial existente entre ellas. Se cree que la - capacidad de un individuo para captar las similitudes está correlacionada con su inteligencia general. Cuanto más inteligente es una persona, más amplios serán- sus intereses, tendrá mayor creatividad e imaginación y será capaz de percibir más facilmente las relacio-- nes esenciales. La facilidad para establecer relaciones clasificatorias se desarrolla en el niño a través del contacto de la realidad y de la información recibida en la casa y en el medio escolar. Con esta parte del WISC se pueden determinar los aspectos cualitativos de las relaciones que el sujeto ha recogido de su ambiente y exige utilizar las operaciones de la memoria remota, de la capacidad de comprensión, de la capacidad de pensamiento asociativo y de la posibilidad de seleccionar y verbalizar la conexión apropiada entre dos objetos o conceptos aparentemente distintos.- Por otra parte, permite apreciar las preocupaciones -

personales a través de las respuestas específicas a - ciertos elementos.

La prueba de Vocabulario consta de 40 palabras que el niño ha de definir y que se le presentan en orden de- dificultad creciente; las nueve primeras se aplican - solamente a los pacientes menores de 8 años o a los - mayores en los que se sospeche un retraso mental. Es- probablemente la mejor medida aislada del nivel de in teligencia general. Proporciona una excelente imagen- de conjunto de la capacidad de aprendizaje del niño,- de su fondo de información, de la riqueza de sus -- ideas, del tipo y calidad del lenguaje, del grado de- pensamiento abstracto y del caracter de los procesos- de pensamiento, reflejando también su nivel de educa- ción y el ambiente que lo rodea.

Una prueba complementaria de la escala verbal es la - de Dígitos, cuya puntuación no se tiene en cuenta pa- ra obtener el CIV ni para el CIT. Consta de dos par-- tes: series de dígitos para repetir en el orden en el que se presentan (Dígitos en orden directo) y series- de números para repetir al revés de como se han enun- ciado (Dígitos en orden inverso). La primera contiene elementos de 3 a 9 dígitos; la segunda, series de 2 a 8 números. Todas ellas se presentan oralmente, al rit mo de un dígito por segundo. Esta parte del WISC cons tituye un intento de determinar el nivel de atención- y sirve también para explorar la memoria auditiva in-

mediata.

El subtest de Figuras Incompletas consta de 20 representaciones de objetos a cada una de las cuales le falta una parte importante. El niño debe indicar en cada dibujo lo que falta, en un tiempo límite de 15 segundos, estando los elementos dispuestos en orden de dificultad creciente. Esta prueba requiere la identificación visual de los objetos, formas y utensilios familiares, junto con la consiguiente capacidad para valorar y aislar las características esenciales de las no-esenciales. La atención y la concentración son factores muy importantes en este ejercicio.

La prueba de Historietas está formada por 11 secuencias representadas en tarjetas con dibujos que el niño ha de ordenar, colocadas de forma que la dificultad es creciente. Las primeras se presentan solo a los pacientes menores de 8 años o a los mayores en los que se sospecha retraso mental; tres de éstos no son en realidad historietas sino más bien un rompecabezas que el niño ha de construir; las ocho restantes son secuencias de imágenes que, colocadas unas tras otras en el debido orden, cuentan una historia lógica; en algunas ocasiones existen soluciones alternativas a la principal. El tiempo está limitado, concediéndose una puntuación suplementaria según la rapidez de la ejecución. Permite explorar factores como la percepción, la comprensión visual y el planteamiento y

la resolución de situaciones.

Cubos es una prueba formada por 10 dibujos que el niño ha de reproducir con unos cubos multicolores en un tiempo limitado. El paciente ha de copiar los primeros elementos a partir de un modelo hecho por el examinador, aplicándose éstos a los niños menores de 8 años o a los mayores en los que se sospecha retraso mental; los siguientes elementos han de copiarse de unos dibujos realizados en dos colores. Esta parte del WISC permite explorar la percepción, el análisis y la reproducción de dibujos abstractos, interviniendo además aspectos lógicos y de razonamiento aplicados a las relaciones espaciales; también puede ser una medida de la coordinación visomotora. Es tal vez la parte de la escala que está menos sujeta a la influencia cultural del individuo.

El subtest de Rompecabezas está formado por cuatro dibujos (un niño, un caballo, una cara de un adulto y un coche) cortados y desmontados que han de ser ensamblados en un tiempo limitado, dándose bonificaciones en función de la rapidez con que se realizan. Esta prueba requiere una percepción adecuada, una buena coordinación visomotora y capacidad para realizar yuxtaposiciones sencillas.

En Claves, el niño ha de asociar y copiar símbolos con figuras simples (Clave A) o con números (Clave B)

en un tiempo determinado, dándose bonificaciones a - aquellos pacientes que consigan completar la prueba - sin fallos en el tiempo previsto. La Clave A es para- los niños menores de 8 años y está formada por 45 elementos. La Clave B es para los niños mayores de 8 - años y consta de 93 elementos. Esta prueba explora - principalmente la destreza visomotora.

El manejo de los datos para realizar el análisis estadístico se llevó a cabo con la ayuda de un ordenador- Casio PB-100. Los programas utilizados se basaron en- la aplicación de los cálculos teóricos de los distintos tests de hipótesis (Martín Andrés y cols., 1984).

Para analizar los datos cuantitativos en los casos en los que intervenían varias muestras cuyos elementos - variaban dentro de límites amplios, como es el caso - del CIV, del CIM y del CIT, se aplicó el análisis de- varianza de una vía. Cuando este test resultó significativo se analizaron las diferencias mediante el método secuencial de Newman y Keuls. Para llevar a cabo - este método se ordenan las k medias y se comparan los valores extremos; si el test es significativo, se procede a comparar dos medias extremas entre las k-1 resultantes de eliminar una de las extremas, posteriormente se establece la misma comparación eliminando la otra que intervino en la primera confrontación y así- sucesivamente. Cuando entre dos medias no se aprecia- significatividad estadística, se considera que ningu-

na de las comprendidas entre ellas es significativa-- mente diferente. La t experimental se calcula mediante la siguiente fórmula:

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

donde: S_D = varianza dentro de las muestras.

$\bar{x}$ = media.

n = número de datos de la muestra.

Cuando los tamaños de muestra son desiguales (lo que- sucedió en nuestra casuística), el valor de la t experimental se compara con un valor teórico obtenido según el método de Scheffé, que se calcula por la si--- guiente expresión:

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

donde: $t = \Sigma n_i - k$.

k = número de muestras que intervienen en la- comparación.

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

Cuando en la comparación de medias entraron a formar- parte unicamente dos muestras independientes, se apli

có el test de Student en su forma clásica o según el método de Welch en el caso de que las varianzas fueran desiguales. Las fórmulas utilizadas fueron las siguientes:

- Método clásico:

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

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

La t experimental se compara con una t de la t de Student con $n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad.

- Método de Welch:

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

donde s_1^2 y s_2^2 son la estimación de la varianza de cada muestra. El valor experimental se compara con un valor teórico hallado en la tabla t de Student con f grados de libertad.

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

donde $A = \frac{S_1^2}{n_1}$ y $B = \frac{S_2^2}{n_2}$

Para comparar las diferencias existentes entre los resultados del primer y segundo tests de inteligencia se aplicó el método de Student para datos apareados, calculándose las diferencias entre los valores muestrales y la media ($\bar{d}$) y la varianza (S_d^2) de tales diferencias. La t experimental se calculó mediante la siguiente ecuación:

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

y se comparó el valor con uno teórico hallado en la tabla de Student con n-1 grados de libertad.

Para estudiar las diferencias existentes en los diferentes subtests entre los grupos de niños con diversos tratamientos y los componentes del grupo control se utilizó el test de Kruskal-Wallis, de caracter noparamétrico. Para realizarlo, se agrupan y ordenan de menor a mayor los elementos de las muestras y se les asigna un rango, se obtiene la suma de rangos R_i para

cada una de las muestras; se calcula el estadístico - W' según la siguiente fórmula:

$$W' = \frac{W}{1 - \frac{\sum_{i=1}^{k} T_i}{(N-1)N(N+1)}}$$

donde k = número de grupos de empates.

$T_i = (t_i - 1)t_i(t_i + 1)$.

t_i = número de empates del grupo i.

$$W = \frac{12}{(N+1)N} \sum \frac{R_i^2}{n_i} - 3\,(N+1)$$ siendo:

R_i = suma de los rangos de cada muestra.

N = número total de elementos.

La W' resultante se compara con una X_α^2 con r-1 grados de libertad.

Cuando se analizaron las diferencias en los resultados de los subtests entre dos grupos de niños, se aplicó el test de Wilcoxon para muestras independientes, que es de caracter no paramétrico. Al igual que ocurre con el test de Kruskal-Wallis, se agrupan y ordenan de menor a mayor los elementos de las muestras, asignándoles un rango. Se calcula la t experimental de la siguiente forma:

$$t_{exp} = \frac{\left| R_{exp} - E(R) \right| - 0.5}{\sqrt{V(R)}}$$

donde R_{exp} = suma de los rangos de la muestra menos numerosa.

$$E(R) = \frac{n_1 + n_2 + 1}{2} n_1$$

$$V(R) = \frac{(n_1 + n_2)\left[(n_1 + n_2)^2 - 1\right] - \sum_{i=i}^{r} T_i}{12\,(n_1 + n_2)} \times \frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2 - 1}$$

$$T_i = (t_i - 1)\, t_i\, (t_i + 1).$$

La t experimental se compara con una t teórica en la tabla de la distribución Normal.

Para valorar la evolución de las puntuaciones de los subtests de cada grupo de niños entre la primera y la segunda visita se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas. Para ello se calculan las diferencias (d_i) en valor absoluto de cada par de datos, se ordenan de menor a mayor asignándosele rangos; se obtiene la t experimental de la siguiente fórmula:

$$t_{exp} = \frac{\left| R(+) - E(R) \right| - 0.5}{\sqrt{V(R)}}$$

donde $E(R) = n\,(n-1)/4$.

$$V(R) = \frac{2n(n-1)(2n-1) - \sum_{i=1}^{r} T_i}{48}$$

$$T_i = (t_1-1)t_1(t_1+1).$$

La t experimental se compara con una t teórica en la tabla de la distribución Normal.

Siguiendo las directrices habituales se consideró que había significatividad estadística cuando la probabilidad de error de rechazar la hipótesis (error α) era menor del 5%; en aquellos casos en que el error α fue del 10% se indicó dicho valor en el texto, por considerar que los datos se aproximaban a la significatividad y que probablemente ésta se hubiera detectado plenamente si el tamaño de las muestras hubiera sido superior y/o menor la dispersión de los datos.

ESCALA DE OBSERVACION PARA LA EVALUACION DEL RENDIMIENTO, HABITOS DE ESTUDIO Y RASGOS DE LA PERSONALIDAD

CENTRO..... LOCALIDAD.....FECHA.....

PROFESOR..... ALUMNO.....

A continuación le ofrecemos una serie de items en los que se reflejan comportamientos personales, sociales, intelectivos- y actitudinales del alumno causa del estudio.

En algunos casos, le pediremos que subraye aquellos aspectos que están más de acuerdo con la forma general en que se manifiesta el alumno, en otras marque con una X la casilla correspondiente al grado en que posee esa característica.

Le rogamos sea preciso y se tome todo el tiempo necesario para contestar. GRACIAS.

1. HABITOS DE TRABAJO

Subraye la actividad de entre las que aparecen a continuación que se ajuste a la que ejerce el alumno.

1.1. CUIDADO DEL AMBIENTE: a) Interrumpe continuamente el tra

bajo de los demás hablando, moviendose, haciendo ruidos. b) Le cuesta mantener el ambiente de silencio pero lo intenta. c) Se mueve y habla cuando es necesario, sin interrumpir el trabajo de los demás. d) Se preocupa excesivamente de su trabajo sin permitir que lo molesten.

1.2. ACTITUD HACIA EL TRABAJO: a) Normalmente no estudia. b) Estudia porque se le obliga, pero no tiene interés ninguno. c) Trabaja por amor propio, pero no le interesa el estudio. d) Se muestra interesado por el estudio. e) El estudio es lo único que tiene interés para él.

1.3. RITMO DE TRABAJO: a) Generalmente no termina los planes de trabajo porque pierde mucho tiempo. b) No termina los planes de trabajo por su lentitud. c) Suele terminar los planes de trabajo en la fecha señalada, pero no profundiza. d) termina los planes de trabajo en la fecha señalada y su trabajo es reflexivo y profundo.

1.4. ORGANIZACION: a) Trabaja sin ninguna previsión, siguiendo lo que hacen sus compañeros. b) Trabaja solamente para preparar los controles. c) Organiza su plan dando prioridad a las materias que le interesan. d) Sabe organizar

con eficacia su plan de trabajo. e) Es esclavo de su plan de trabajo.

1.5. CREATIVIDAD: a) Copia de sus compañeros. b) Repite en los trabajos libres contenidos y técnicas que ya conoce bien. c) Tiende al automatismo, aunque a veces toma decisiones originales. d) Es personal en sus trabajos, aunque no posee una gran imaginación. e) Es muy original, soluciona los problemas de forma eficaz y distinta a los demás compañeros.

1.6. COMUNICACION CON LOS COMPAÑEROS: a) trabaja normalmente solo, sin relacionarse con sus compañeros. b) Prefiere trabajar solo, pero acepta trabajar con sus compañeros. c) Se adapta al trabajo individual y de equipo, según la situación. d) Necesita comunicarse con sus compañeros. e) No sabe trabajar sin la ayuda de un compañero.

2. RENDIMIENTO ESCOLAR

Redondee con un círculo aquella alternativa que crea se ajusta al rendimiento de su alumno.

2.1. A su juicio, el rendimiento de este alumno puede conside-

rarse:

a) Muy inferior al esperado

b) Algo inferior al esperado

c) El esperado

d) Superior al esperado

e) Muy superior al esperado

2.2. Teniendo en cuenta la capacidad media de su clase, este alumno rinde:

a) Mucho menos que los demás

b) Menos que los demás

c) Como la media

d) Algo más que la media

e) Mucho más que la media

2.3. Puntue de 0 a 5 las siguientes <u>técnicas de base</u>

a) Lectura.....

b) Escritura.....

c) Ortografía.....

d) Vocabulario.....

e) Cálculo.....

3. EMOTIVIDAD

En las bipolaridades que a continuación le presentamos, marque con un círculo el número del conjunto que se identifique con - el comportamiento del alumno.

3.1. Se ruboriza facilmente. Tímido ..... 5 ..... 4 ..... 3 ..... 2 ..... 1 ..... Desenvuelto o atrevido.

3.2. Colérico o desasosegado..... 5 ..... 4 ..... 3 ..... 2 ..... 1 ..... Frío o indiferente.

ESCALA VALORATIVA DE LA AGRESIVIDAD EN LA ESCUELA

CENTRO ..... LOCALIDAD ..... FECHA .....

PROFESOR..... ALUMNO .....

Instrucciones: Por favor, evalúe al alumno en cada uno de los comportamientos que se describen a continuación. Ponga una X en la casilla que indique su apreciación de la conducta del alumno comparado con otros de su misma edad.

Frecuencia de las agresiones:	Nunca	Alguna vez	A menudo	Constante	Siempre
a) Verbales: insultos, gritos, amenazas a sus iguales o adultos					
b) Físicas: empujones, golpes, puñetazos y otros semejantes, a sí mismo o a los demás					

ESCALA VALORATIVA DE LOS PROCESOS COGNITIVOS

1. PERCEPCIÓN

1.1. Percepción estática: Interpretación correcta de figuras/formas .....

a) Muy deficitaria

b) Deficitaria

c) Adecuada

d) Superior a la media

e) Muy superior a la media

1.2. Percepción dinámica: Interpretación correcta de objetos y personas en movimiento.

a) Muy deficitaria

b) Deficitaria

c) Adecuada

d) Superior a los demás

e) Muy superior a la media

1.3. Representación pictórica bidimensional. Por ejemplo, copia correcta de un triángulo en la pizarra

a) Muy deficitaria

b) Deficitaria

c) Adecuada

d) Superior a la media

e) Muy superior a la media

1.4. Representación simbólica codificada: Interpretación correcta de letras, números, palabras escritas....

a) Muy deficitaria

b) Deficitaria

c) Adecuada

d) Superior a la media

e) Muy superior a la media

2. MEMORIA

2.1. Memoria de reconocimiento: Reconocimiento de objetos personas, situaciones que han sido vistas anterior-- mente.

a) Muy deficitaria

b) Deficitaria

c) Adecuada

d) Superior a la media

e) Muy superior a la media

2.2. Memoria de rememoración: respuestas correctas a preguntas tales como ¿Qúé hiciste ayer?, ¿Qué - comiste esta mañana?.

a) Muy deficitaria

b) Deficitaria

c) Adecuada

d) Superior a la media

e) Muy superior a la media

4. IMPULSIVIDAD

El alumno se toma poco tiempo entre la presentación del - problema y la hipótesis

a) Esto le ocurre a menudo

b) Le ocurre siempre

c) No le ocurre nunca

d) Se toma el tiempo necesario

e) Se toma el tiempo necesario y a veces más

Tabla III: Areas que valora cada uno de los subtests del WISC.

Información: Conocimientos generales; acumulación de experiencias; memoria remota.

Comprensión: Juicio práctico; adaptación a situaciones sociales; comportamiento social.

Aritmética: Concentración; razonamiento y cálculo numérico; manejo automático de símbolos.

Semejanzas: Comprensión; relaciones conceptuales; pensamiento abstracto y asociativo.

Vocabulario: Riqueza y tipo de lenguaje; comprensión y fluidez verbales.

Dígitos: Atención concentrada; memoria auditiva inmediata.

Figuras Incompletas: Memoria y agudez visuales.

Historietas: Percepción y comprensión de situaciones sociales.

Cubos: Percepción visual; relaciones espaciales; coordinación visomotora.

Rompecabezas: Memoria de formas; orientación y estructuración espaciales.

Claves: Memoria visual inmediata; previsión asociativa; rapidez motora.

---

3. RESULTADOS

3.1. PRIMERA EVALUACION

3.1.1. Aspectos generales.

En el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Septiembre de 1984 y el 31 de Diciembre de 1986 se realizaron 462 determinaciones plasmáticas de antiepilépticos a niños de 5 a 15 años de edad; se tomaron en cuenta unicamente 224 de las 462 determinaciones, ya que las restantes correspondían a revisiones de los mismos pacientes. Debido a los criterios de exclusión establecidos fueron descartados del estudio 115 niños (Tabla IV), participando en el mismo 109 enfermos, de los que 42 recibían fenobarbital, 41 recibían ácido valproico, 11 recibían estos dos fármacos simultaneamente, 8 recibían carbamazepina, 1 recibía etosuximida, 1 recibía fenobarbital y carbamazepina, 1 recibía fenobarbital y clonazepam y 1 recibía ácido valproico y clonazepam; estos 4 últimos pacientes no fueron valorados posteriormente porque no constituían un grupo homogéneo de tratamiento; por idéntico motivo se descartaron también tres niños que tomaban simultaneamente tres anticomiciales; en consecuencia, el número total de epilépticos evaluados fue 102.

No se apreciaron diferencias relevantes relativas a la edad o al nivel socioeconómico de los distintos grupos estudiados (Tabla V), ni tampoco al tipo o a la gravedad de las crisis entre los subgrupos de ni--

ños epilépticos.

La edad de los padres osciló entre 24 y 62 años ($\bar{x}$: 40.4± 7.5) y la de las madres entre 23 y 54 años ($\bar{x}$: 36.9±7.2); el número de hijos varió entre 1 y 8 ($\bar{x}$: 3.1±1.4), sin - que se detectaran diferencias relevantes entre los grupos. En relación a la profesión de los padres 91 de ellos eran obreros no cualificados, 62 eran técincos cualificados y- 9 eran profesionales con titulación superior; la gran mayoría de las madres eran amas de casa, siendo 45 las que- trabajaban fuera del hogar: 24 obreras no cualificadas, - 18 técnicas cualificadas y 3 profesionales con titulación superior.

3.1.2. Datos del test.

En la figura 1 se presentan las puntuaciones obtenidas en el CIT por los niños controles y los cuatro subgrupos de- niños epilépticos; puede observarse que la puntuación media alcanzada por los primeros es superior a la de las - restantes muestras; dentro de éstas, la media más elevada correspondió a los pacientes tratados con ácido valproico y la más baja a los que recibían ácido valproico y feno-- barbital asociados; al analizar estadísticamente los re-- sultados (Tabla VI), las diferencias fueron significati-- vas tanto globalmente como entre fenobarbital, carbamaze- pina y fenobarbital más ácido valproico respecto a los - controles, así como entre el ácido valproico y la bitera- pia.

La figura 2 expone los resultados correspondientes a las puntuaciones del CIV; como sucedía con el CIT, las más elevadas se dieron en el grupo control y las más deficientes en los niños tratados con ácido valproico y fenobarbital, si bien en este caso las diferencias entre los grupos fueron menos acusadas y, por lo tanto, la significatividad estadística menor (Tabla VII).

En la figura 3 se exhiben los datos referentes al CIM; la gradación de puntuaciones entre los grupos fue muy similar a las anteriores, con la distinción de que en esta parte del test fue donde se detectaron las mayores diferencias entre los grupos (Tabla VIII).

Cuando se valoraron los resultados del CIT, el CIV y el CIM de los controles sanos respecto a los controles con enfermedad crónica no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla IX).

En las figuras 4 a 14 se representan los resultados obtenidos por cada uno de los cinco grupos de niños en los distintos subtests que componen el WISC. Tal y como se hace habitualmente al corregir el test, las puntuaciones se dividieron en bajas (inferiores a 8), normales (entre 8 y 12) y altas (superiores a 12) de acuerdo con los criterios de Glasser y Zimmerman (1985).

En el subtest de Información (Figura 4) se observó un desplazamiento hacia la izquierda de las puntuaciones-

alcanzadas por los controles; dicho desplazamiento fue mucho más acusado en los pacientes epilépticos, especialmente entre aquellos que recibían fenobarbital y ácido valproico; a este respecto, resulta llamativo el hecho de que ningún niño de este grupo ni de los tratados con carbamazepina obtuviera una puntuación superior a 12. Analizando los datos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre controles, ácido-valproico y fenobarbital en relación a la biterapia y a la carbamazepina (Tabla X).

En la prueba de Comprensión los resultados obtenidos fueron muy similares a los del subtest de Información en lo que respecta a la desviación hacia la izquierda observada en todos los grupos (Figura 5); sin embargo, en este caso unicamente se detectaron diferencias entre los niños control y los tratados con ácido valproico frente a la biterapia (Tabla XI); tampoco en esta prueba alcanzó una puntuación superior a 12 ningún niño tratado con carbamazepina ni con ácido valproico y fenobarbital.

En el subtest de Aritmética (Figura 6) las puntuaciones del grupo control y del ácido valproico mostraron una distribución normal, en tanto que en las de los tres grupos restantes se apreció una ligera tendencia hacia la desviación a la izquierda que fue especialmente marcada entre los que recibían ácido valproico y fenobarbital, ninguno de los cuales alcanzó una puntuación supe-

rior a la normal. Como puede verse en la tabla XII, las diferencias fueron significativas entre los controles y los niños tratados con carbamazepina o biterapia, así como entre estos últimos y los tratados con ácido valproico.

En la prueba de Semejanzas (Figura 7) también se desviaron hacia la izquierda las puntuaciones de los grupos de fenobarbital, carbamazepina y biterapia que fueron estadísticamente distintas en relación al grupo control (Tabla XIII).

La desviación hacia la izquierda detectada en el subtest de Vocabulario (Figura 8) entre los niños tratados con carbamazepina o con biterapia fue muy acentuada; ambos grupos difirieron significativamente de los controles, del grupo de ácido valproico y del grupo de fenobarbital (Tabla XIV).

En los resultados de la prueba de Dígitos (Figura 9) se observó una distribución normal en las puntuaciones alcanzadas por los grupos control, ácido valproico, fenobarbital y carbamazepina y una acentuada desviación a la izquierda de las del grupo de biterapia, que mostró diferencias relevantes respecto a los anteriores (Tabla XV).

En el subtest de Figuras Incompletas (Figura 10) todos los grupos estudiados tendieron a presentar un predomi-

nio relativo de puntuaciones bajas y un bajo porcentaje de puntuaciones altas, sin que se detectaran diferencias entre los grupos (Tabla XVI).

En la prueba de Historietas (Figura 11) tanto los controles como los niños tratados con ácido valproico alcanzaron más de un 30% de puntuaciones altas, en tanto que en los que recibían fenobarbital, ácido valproico y fenobarbital o carbamazepina predominaron las puntuaciones medias o bajas, siendo las diferencias observadas muy significativas entre la biterapia y los demás grupos (Tabla XVII), ya que en la primera se obtuvo un 45% de puntuaciones inferiores a 8.

Los resultados del subtest de Cubos (Figura 12) fueron cualitativa y cuantitativamente muy similares a los de la prueba de Semejanzas, si bien la incidencia de puntuaciones bajas en los grupos de fenobarbital y fenobarbital con ácido valproico fue mayor que en éstas, lo que se reflejó igualmente en el grado de significatividad alcanzado (Tabla XVIII).

En los datos correspondientes al subtest de Rompecabezas (Figura 13) destacó la elevada proporción de puntuaciones medias y bajas obtenidas por el grupo de carbamazepina y de ácido valproico con fenobarbital frente a los otros tres grupos evaluados, siendo muy llamativas las diferencias detectadas en relación al grupo control (Tabla XIX).

La prueba de Claves (Figura 14) fue la que puso de manifiesto las mayores diferencias entre los controles y los grupos de epilépticos en tratamiento ya que, con la única excepción de la carbamazepina, predominaron los porcentajes de puntuaciones bajas sobre los de las medias y altas; de hecho, fue el único subtest en el que los niños que recibían ácido valproico obtuvieron una puntuación media sensiblemente inferior a los del grupo control (Tabla XX).

Como cabía esperar, dados los resultados observados en el CIT, el CIV y el CIM, en ninguno de los subtests se apreciaron diferencias ostensibles entre los controles sanos y los controles crónicos (Tabla XXI).

3.1.3. Escolaridad.

La respuesta proporcionada por los profesores respecto a los cuestionarios que se les remitieron para valorar la escolaridad de los niños fue muy variable; el porcentaje de devolución de los mismos más bajo se dió en el grupo control, donde únicamente alcanzó un 50%. Se evaluaron en total 104 cuestionarios, de los que 26 correspondieron al grupo de fenobarbital, 32 al grupo de ácido valproico, 8 al grupo de biterapia, 8 al grupo de carbamazepina y 30 al grupo control; en algunos casos las escalas no se habían completado por alegar los profesores que no sabían o no podían valorar determinados aspectos sobre la capacidad y/o la

la conducta del niño en la escuela.

Entre los items que recogía el cuestionario se apreciaron diferencias significativas entre los epilépticos y los controles en relación a 10 de ellos: cuidado del ambiente, capacidad de organización, rendimiento escolar respecto a las expectativas del maestro y a los demás alumnos, ortografía, vocabulario, emotividad 2, percepción dinámica, memoria remota e impulsividad (Tablas XXII a XXXI); en muchos casos dichas diferencias se detectaron al analizar los datos de forma global, pero no al realizar la comparación entre parejas, si bien siempre se encontraban a favor del grupo control que, como puede observarse en las tablas, obtuvo en todos los items la puntuación más elevada. Como sucedió con los tests y los subtests, las calificaciones más bajas correspondieron al grupo que recibía ácido valproico y fenobarbital. Como cabía esperar, no hubo diferencias entre los dos subgrupos de controles.

En líneas generales y dentro de las consideraciones expuestas en el párrafo anterior, puede afirmarse que el comportamiento escolar de los niños epilépticos frente al de los controles mostró las siguientes tendencias: interrumpían con mayor frecuencia las actividades; su rendimiento era inferior a lo que el maestro esperaba y a la media de la clase; su vocabulario era más pobre y tenían más dificultad con la escritura; eran más inquietos, aunque no llegaban a presentar una agresivi--

dad franca y tenían peor memoria, exhibiendo asimismo una conducta más impulsiva.

Tabla IV: Relación de pacientes excluidos del estudio en función de la causa condicionante de la exclusión.

Encefalopatía	33
Retraso psicomotor	32
Edad insuficiente*	12
Reacciones adversas evidentes	11
Concentraciones plasmáticas subterapéuticas	9
Concentraciones plasmáticas tóxicas	6
Problemas familiares	5
Negativa a realizar el test	4
Ausencia de escolarización	2
Medicación asociada	1
Total	115

*= Niños que acababan de cumplir los 5 años y que no fueron capaces de realizar adecuadamente el test.

Tabla V : Edad y nivel socioeconómico familiar de los niños incluidos en el estudio.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
EDAD:	(6-14)	(6-15)	(5-14)	(6-12)	(8-13)
	9.98±2.05	8.91±2.09	8.90±2.50	9.00±2.16	9.86±1.95
N.SOCIOECONOMICO:					
Alto	0	0	0	0	0
Medio	33	20	21	8	5
Bajo	21	17	16	3	2
Deficitario	6	4	5	0	1

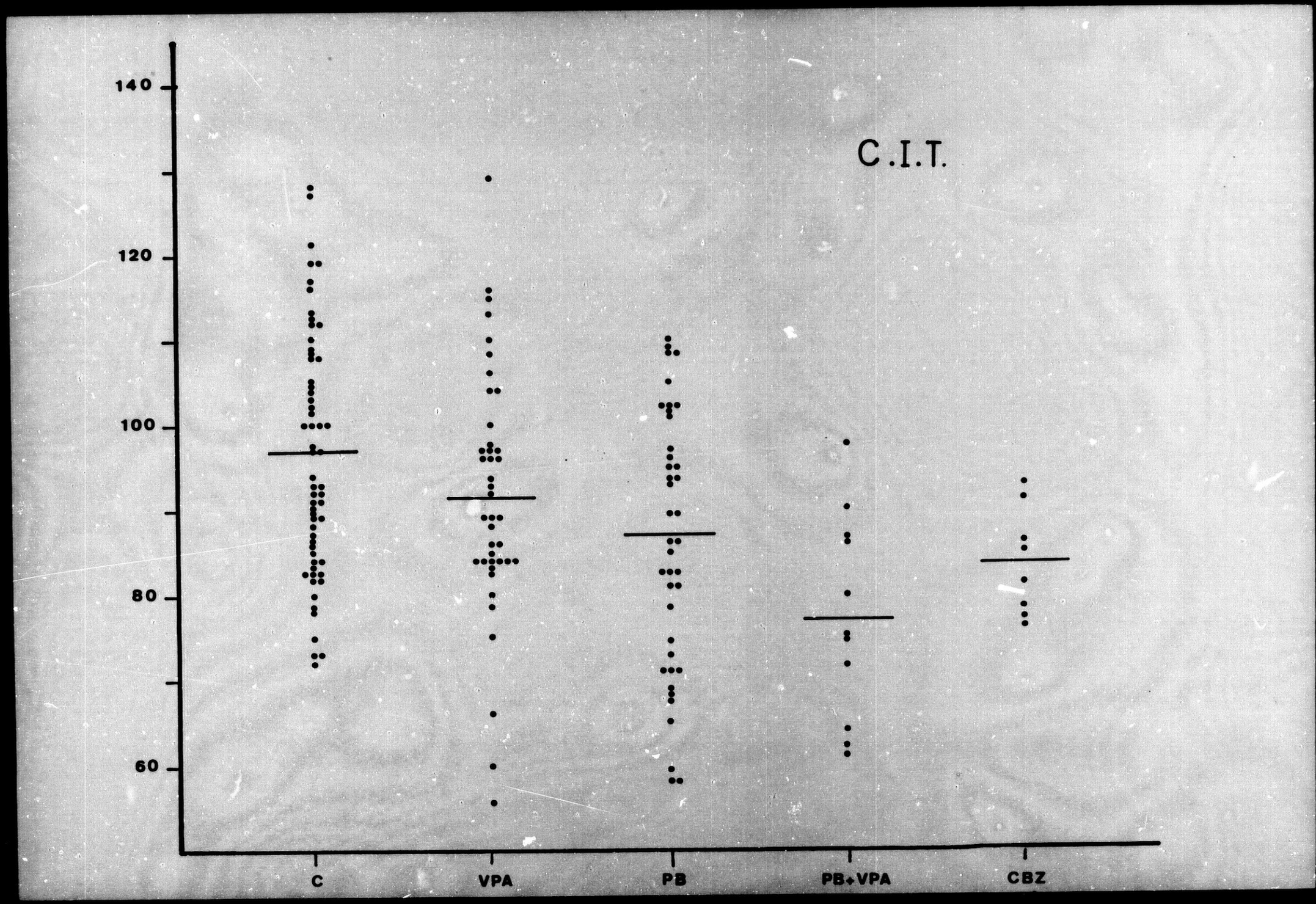

C.I.T.
140
120
100
80
60
C
VPA
PB
PB+VPA
CBZ

Tabla VI: Media, desviación típica y análisis estadístico (Anova) de los valores del cociente de inteligencia total (CIT) en todos los grupos estudiados.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
CONTROLES	96.3±14.2	n.s.	P< 0.05	P< 0.01	P< 0.01
VPA		91.7±14.6	n.s.	P< 0.05	n.s.
PB			87.3±14.8	n.s.	n.s.
PB+VPA				77.1±12.1	n.s.
CBZ					83.4±6.4

F = 6.11
P<0.01

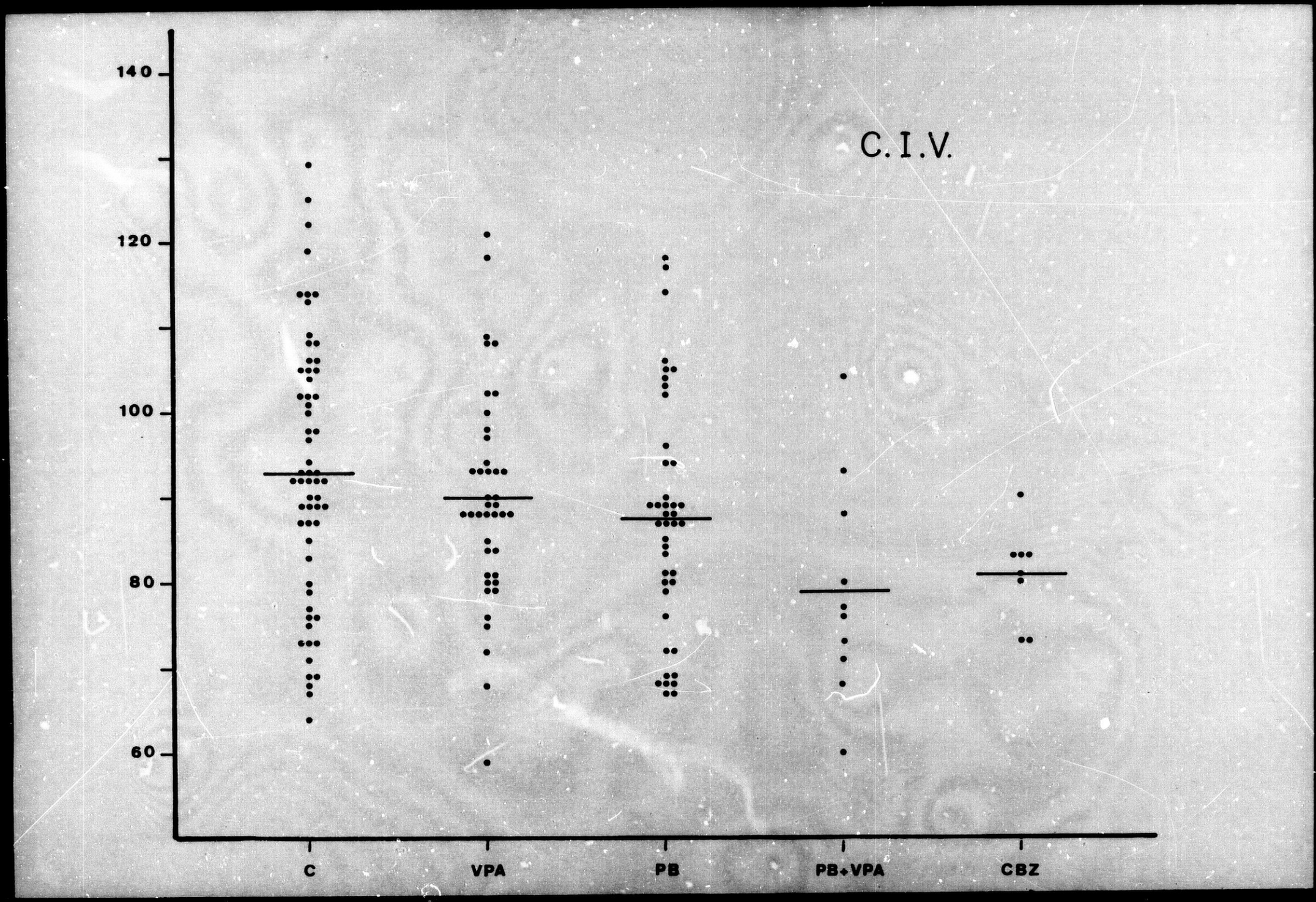

C.I.V.
140
120
100
80
60
C
VPA
PB
PB+VPA
CBZ

Tabla VII: Media, desviación típica y análisis estadístico (Anova) de los valores del cociente de inteligencia verbal (CIV) en todos los grupos estudiados.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
CONTROLES	93.2±15.6	n.s.	n.s.	P<0.05	P<0.01
VPA		89.9±12,8	n.s.	n.s.	P<0.05
PB			87.5±14.3	n.s.	n.s.
PB+VPA				79.0±12.2	n.s.
CBZ		F = 3.57 P<0.05			80.7±5.6

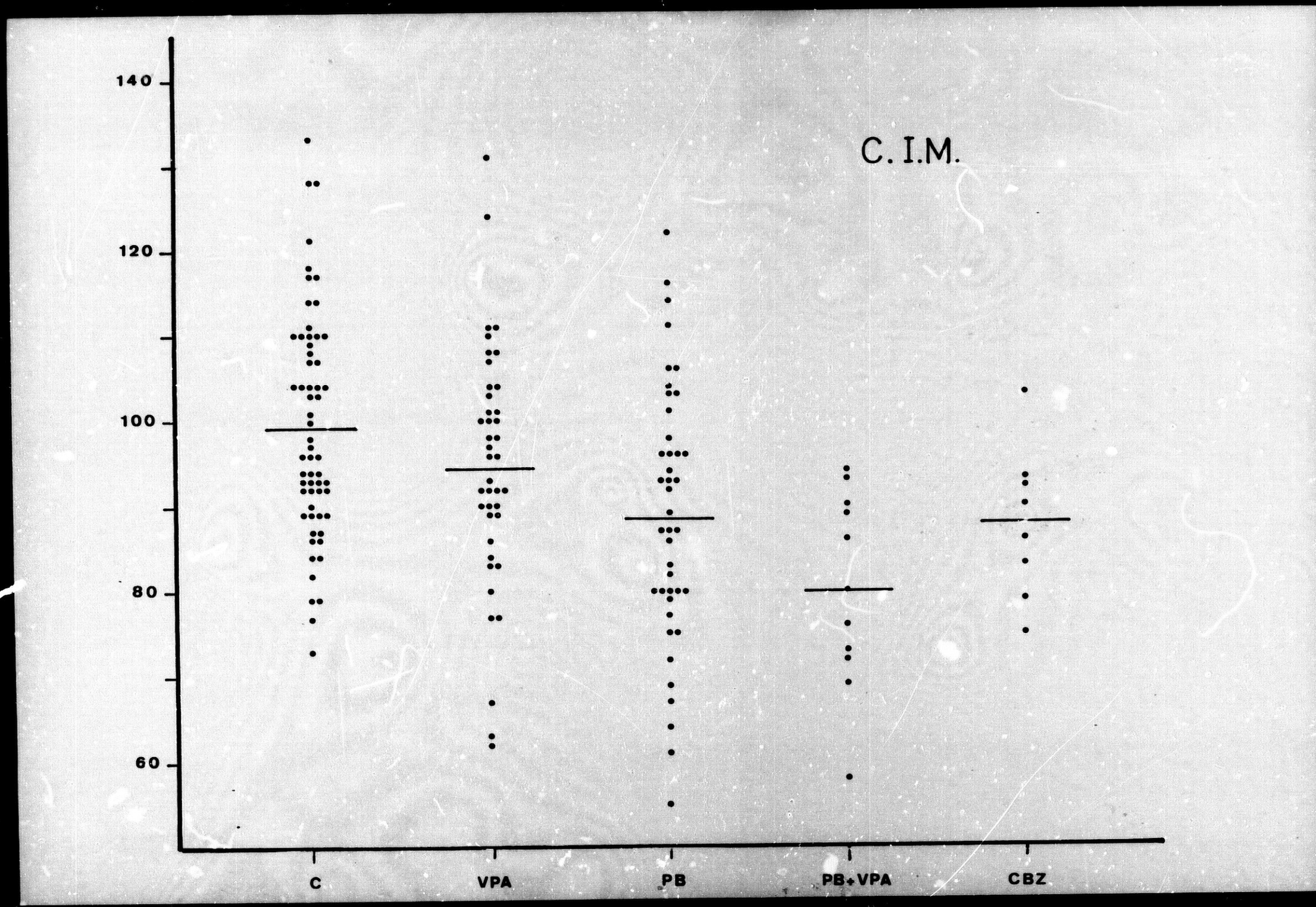

C. I.M.
140
120
100
80
60
C
VPA
PB
PB+VPA
CBZ

Tabla VIII: Media, desviación típica y análisis estadístico (Anova) de los valores del cociente de inteligencia manipulativo (CIM) en todos los grupos estudiados.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
CONTROLES	99.3±13.2	n.s.	P<0.01	P<0.01	P<0.05
VPA		94.6±14.3	n.s.	P<0.01	n.s.
PB			88.6±15.2	n.s.	n.s.
PB+VPA				80.0±11.5	n.s.
CBZ		F = 7.11 P <0.01			87.6±8.8

Tabla IX: Rango, media y desviación típica de las puntuaciones obtenidas en los cocientes intelectuales total, verbal y manipulativo por los dos subgrupos de niños control.

TEST	C. SANOS	C. CRONICOS
CIT	(73-128)	(72-116)
	97.93±15.7	94.72±12.5
CIV.	(67-129)	(64-114)
	95.40±17.3	91.07±13.7
CIM	(79-133)	(73-114)
	99.87±14.1	99.80±12.5

Tabla X: Información.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA*	CBZ*
CONTROLES	8.76±2.72	n.s.	n.s.	P<0.01	P<0.01
VPA		8.00±2.58	n.s.	P<0.03	P<0.03
PB			8.20±2.93	P<0.02	P<0.03
PB+VPA*				6.18±2.27	n.s.
CBZ*	Kruskal-Wallis W'=2.11 n.s.			* Wilcoxon	6.50±1.77

Tabla XI: Comprensión.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA*	CBZ*
CONTROLES	8.90±4.05	n.s.	n.s.	n.s.	P<0.01
VPA		9.09±2.46	n.s.	n.s.	P<0.03
PB			8.39±2.13	n.s.	n.s.
PB+VPA*				8.64±2.87	n.s.
CBZ*	Kruskal-Wallis W'=3.12 n.s.			* Wilcoxon	7.38±1.30

Tabla XII: Aritmética

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA*	CBZ*
CONTROLES	10.38±3.02	n.s.	n.s.	P<0.01	P<0.01
VPA		10.02±2.72	n.s.	P<0.03	n.s.
PB			9.10±2.84	n.s.	n.s.
PB+VPA*				7.82±2.09	n.s.
CBZ*	Kruskal-Wallis W'=3.56 n.s.			* Wilcoxon	9.00±2.27

Tabla XIII: Semejanzas.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA *	CBZ*
CONTROLES	10.60±2.87	n.s.	P<0.05	P<0.01	P<0.01
VPA		9.93±3.00	n.s.	n.s.	n.s.
PB			9.22±3.19	n.s.	n.s.
PB+VPA*				8.46±2.54	n.s.
CBZ*	Kruskal-Wallis W'=6.38 P<0.05			* Wilcoxon	8.63±1.51

Tabla XIV: Vocabulario.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA*	CBZ*
CONTROLES	9.57±2.63	n.s.	n.s.	P < 0.01	P < 0.01
VPA		8.56±2.86	n.s.	P < 0.05	P < 0.08ª
PB			8.27±2.50	P < 0.06ª	P < 0.10ª
PB+VPA*				6.55±3.05	n.s.
CBZ*	Kruskal-Wallis W'=5.77 P < 0.010ª			* Wilcoxon	7.13±1.13

ª= próximo a la significatividad.

Tabla XV: Dígitos.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA*	CBZ*
CONTROLES	11.08±2.45	n.s.	n.s.	P<0.01	n.s.
VPA		10.88±2.52	n.s.	P<0.01	n.s.
PB			9.93±3.33	P<0.01	P<0.03
PB+VPA*				7.82±2.93	P<0.07ª
CBZ*	Kruskal-Wallis W'=3.34 n.s.			* Wilcoxon	10.25±2.12

ª= próximo a la significatividad.

Tabla XVI: Figuras Incompletas.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA *	CBZ**
CONTROLES	9.00±2.58	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		8.71±2.25	n.s.	n.s.	n.s.
PB			8.17±2.17	n.s.	n.s.
PB+VPA*				8.36±2.34	n.s.
CBZ*	Kruskal-Wallis W'=0.69 n.s.			* Wilcoxon	8.00±1.69

Tabla XVII: Historietas.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA*	CBZ*
CONTROLES	11.33±2.84	n.s.	n.s.	P < 0.01	n.s.
VPA		10.68±3.08	n.s.	P < 0.01	n.s.
PB			9.88±3.30	P < 0.02	n.s.
PB+VPA*				7.46±2.58	P < 0.04
CBZ*	Kruskal-Wallis W'=1.01 n.s.			* Wilcoxon	9.88±1.73

Tabla XVIII: Cubos.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA*	CBZ*
CONTROLES	10.58±2.84	n.s.	P<0.01	P<0.01	P<0.01
VPA		9.32±2.29	n.s.	P<0.05	n.s.
PB			8.37±3.19	n.s.	n.s.
PB+VPA*				7.27±2.69	n.s.
CBZ*	Kruskal-Wallis W'=12.79 P<0.01			* Wilcoxon	7.63±2.77

Tabla XIX: Rompecabezas.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA*	CBZ*
CONTROLES	10.97±3.20	n.s.	n.s.	P<0.01	P<0.01
VPA		11.20±2.95	n.s.	P<0.07ª	P<0.10ª
PB			10.49±3.07	n.s.	n.s.
PB+VPA*				9.09±2.51	n.s.
CBZ*		Kruskal-Wallis W'=1.86 n.s.		* Wilcoxon	8.75±3.54

ª= próximo a la significatividad

Tabla XX: Claves.

	ROLES	VPA	PB	PB+VPA*	CBZ *
CONTROLES	9.73±2.86	P<0.05	P<0.01	P<0.01	n.s.
VPA		8.37±3.38	n.s.	P<0.02	n.s.
PB			7.68±3.31	P<0.07ª	n.s.
PB+VPA *				5.64±2.16	P<0.03
CBZ *	Kruskal-Wallis W'=17.3 P<0.001			* Wilcoxon	9.00±2.78

ª= próximo a la significatividad

Tabla XXI: Media y desviación típica de las puntuaciones obtenidas por ambos subgrupos de controles en cada uno de los subtests del WISC.

SUBTEST	C. SANOS	C. CRONICOS
Información	9.20±3.1	8.13±2.3
Comprensión	9.13±4.5	8.67±3.6
Aritmética	10.90±3.4	9.87±2.5
Semejanzas	10.83±3.2	10.37±2.5
Vocabulario	9.67±2.6	9.17±3.1
Dígitos	11.10±2.2	11.07±2.7
Fig. Incompletas	9.40±2.4	8.60±2.7
Historietas	11.96±2.9	10.70±2.6
Cubos	10.57±3.1	10.60±2.6
Rompecabezas	10.70±3.2	11.23±3.2
Claves	9.50±3.1	9.97±2.7

Tabla XXII: Hábitos de trabajo; cuidado del ambiente.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(0-3)	(0-3)	(0-3)	(0-3)	(0-3)
$\bar{x}\pm s$	2.32±1.09	1.52±1.05	1.61±1.09	1.25±1.28	1.57±1.40
P	0.025*	0.05**	n.s.	0.03**	n.s.

* significatividad global

** significatividad en relación al grupo control

Tabla XXIII: Hábitos de trabajo; capacidad de organización.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(0-4)	(0-4)	(0-4)	(0-2)	(0-4)
$\bar{x} \pm s$	2.11±1.57	1.22±1.54	1.42±1.53	0.67±1.03	1.75±1.98
P	n.s.	n.s.	n.s.	0.05**	n.s.

** en relación al grupo control

Tabla XXIV: Rendimiento escolar en relación a la capacidad media de la clase.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(0-4)	(0-3)	(0-4)	(0-3)	(0-3)
$\bar{x} \pm s$	2.24±1.15	1.65±0.85	1.91±1.20	1.13±0.99	2.14±0.90
P	0.025*	n.s.	n.s.	0.02**	n.s.

* significatividad global

** significatividad en relación al grupo control

Tabla XXV: Rendimiento escolar; expectativas del maestro sobre la capacidad del alumno.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(0-4)	(0-3)	(0-3)	(0-3)	(1-3)
$\bar{x} \pm s$	1.80±0.89	1.35±0.89	1.53±0.88	1.25±0.71	1.75±0.89
p	0.05*	n.s.	n.s.	0.05**	n.s.

* significatividad global

** significatividad en relación al grupo control

Tabla XXVI: Rendimiento escolar; ortografía.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(0-5)	(0-5)	(0-5)	(0-4)	(0-5)
$\bar{x}\pm s$	3.27±1.46	2.80±1.18	2.78±1.43	1.86±1.46	2.88±1.36
P	0.05*	n.s.	n.s.	0.05**	n.s.

* significatividad global

** significatividad en relación al grupo control

Tabla XXVII: Rendimiento escolar; vocabulario.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(1-5)	(0-5)	(0-5)	(0-4)	(0-4)
$\bar{x}\pm s$	3.41±1.30	2.76±1.31	2.89±1.24	2.71±1.60	2.34±1.06
P	0.05*	n.s.	n.s.	n.s.	0.07ª

* significatividad global

ª próximo a la significatividad (en relación al grupo control)

Tabla XXVIII: Emotividad: colérico....pasivo.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(0-4)	(0-4)	(0-3)	(0-3)	(0-4)
$\bar{x} \pm s$	2.28±0.84	2.05±0.83	1.30±0.79	2.00±1.00	1.86±1.22
P	0.05*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

* significatividad global

Tabla XXIX: Percepción dinámica.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(0-4)	(1-3)	(1-3)	(1-2)	(1-3)
$\bar{x} \pm s$	2.15±0.66	1.89±0.55	2.00±0.44	1.88±0.35	2.00±0.54
P	0.01*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

* significatividad global

Tabla XXX: Memoria remota.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(1-4)	(2-3)	(1-4)	(1-2)	(1-3)
$\bar{x} \pm s$	2.27±0.67	2.13±0.34	1.94±0.73	1.88±0.35	2.14±0.69
p	n.s.	n.s.	n.s.	0.01**	n.s.

** significatividad en relación al grupo control

Tabla XXXI: Impulsividad.

	CONTROLES	VPA	PB	PB+VPA	CBZ
Rango	(0-4)	(0-4)	(0-4)	(0-3)	(1-4)
$\bar{x} \pm s$	2.89±1.37	2.45±1.47	2.30±1.47	1.43±1.14	3.29±1.11
P	n.s.	n.s.	n.s.	0.02**	n.s.

** en relación al grupo control

3.2. SEGUNDA EVALUACION

3.2.1. Aspectos generales.

El periodo de tiempo trascurrido entre la primera y segunda valoración de los pacientes osciló entre 6 y 15 meses ($\bar{x}$: 9.12±2.1). Hubiera sido deseable poder evaluar a la totalidad de los niños pasado este intervalo de tiempo pero unicamente volvió a revisión el 61.1% de ellos, a pesar de que se les escribió en varias ocasiones para fijar una nueva cita. Del grupo de controles sanos acudieron 21 niños y 19 de los controles con una enfermedad crónica; en estos niños fue en los que más dificil resultó conseguir que volvieran a revisión ya que algunos padres no quisieron desplazarse a nuestro hospital unicamente para colaborar en un trabajo de investigación. Del grupo de tratamiento de ácido valproico se revisaron 26 niños que continuaban tomando el fármaco, 1 que había cambiado a carbamazepina y 5 a los que se les había suprimido el tratamiento. Veintitrés pacientes del grupo de fenobarbital seguían con la misma terapia, 4 cambiaron a ácido valproico y 1 a carbamazepina, a 1 se le asoció ácido valproico y 3 dejaron el tratamiento. Siete enfermos continuaron el tratamiento con la biterapia, a 2 niños de este grupo se les suspendió el fenobarbital y a otro se le sustituyó el ácido valproico por carbamazepina. Del grupo de carbamazepina unicamente volvieron a revisión 3 niños y a 1 de ellos se le había cambiado el tratamiento

por ácido valproico; en este último caso no fue posible completar la parte manipulativa del test por razones técnicas, los resultados de estos niños no se valoraron debido al escaso número que representaron. En resumen, se valoraron por segunda vez 40 niños integrantes del grupo control, 26 de ácido valproico, 23 de fenobarbital, 7 de la asociación de ambos y 19 que habían cambiado o dejado el tratamiento entre la primera y la segunda evaluación; el total de niños valorados fue de 115.

La respuesta de los profesores fue aún más errática que en la primera ocasión ya que únicamente recibimos 9 cuestionarios de niños tratados con ácido valproico y 18 de aquellos que recibían fenobarbital. Dada la escasa colaboración obtenida en esta segunda evaluación, no se pudieron valorar los aspectos escolares.

3.2.2. Datos del test.

En la figura 15 se presentan los resultados obtenidos en el CIT por los niños controles y por los tres grupos de tratamiento; al igual que ocurrió en la primera evaluación, los niños del grupo control fueron los que alcanzaron la media de puntuaciones más alta, seguidos de los tratados con ácido valproico. En esta ocasión las puntuaciones de los enfermos que recibían la biterapia fueron similares a las de los niños que seguían tratamiento con fenobarbital. Al analizar es-

tadísticamente los resultados (Tabla XXXII) se obtuvo significatividad global entre grupos aunque no se apreciaron diferencias específicas entre parejas.

La figura 16 expone las puntuaciones obtenidas en el CIV, que reflejan las mismas tendencias observadas en el CIT: los enfermos tratados con ácido valproico alcanzaron resultados similares, aunque algo inferiores, a los controles, en tanto que las puntuaciones de los pacientes que recibían fenobarbital sólo o asociado a ácido valproico fueron superponibles. La comparación de los resultados (Tabla XXXIII) no resultó estadísticamente significativa.

En este mismo sentido apuntan los datos del CIM que se representan en la figura 17, aunque en este caso, como en el CIT, se hallaron diferencias estadísticamente relevantes al analizar globalmente las puntuaciones, no fueron significativas las comparaciones por parejas (Tabla XXXIV).

Al igual que ocurrió al estudiar los resultados obtenidos en el CIT, el CIV y el CIM de la primera valoración entre los controles sanos y aquellos que padecían una enfermedad crónica, en la segunda valoración no hubo diferencias entre ambos grupos (Tabla XXXV).

En las figuras 18 a 28 se representan los resultados obtenidos por cada uno de los cuatro grupos de niños -

en los distintos subtests que componen el WISC.

En el subtest de Información (Figura 18) se continuó observando un desplazamiento hacia la izquierda en las puntuaciones de todos los grupos. Esta tendencia a desplazarse hacia la izquierda fue muy acentuada en aquellos niños que seguían tratamiento con fenobarbital sólo o asociado a ácido valproico; no obstante, al analizar estadísticamente los datos no se observaron diferencias significativas (Tabla XXXVI).

En la prueba de Comprensión (Figura 19) desapareció la desviación hacia la izquierda de las puntuaciones de los controles y de los enfermos tratados con ácido valproico, mostrando ahora una distribución normal; los pacientes que recibían fenobarbital si obtuvieron unos resultados similares a los de la primera valoración, mientras que aquellos que seguían tratamiento con la biterapia presentaron una distribución bimodal de las puntuaciones; unicamente resultó significativa la comparación entre los grupos de fenobarbital y fenobarbital asociado a ácido valproico (Tabla XXXVII).

En el subtest de Aritmética (Figura 20) hubo una distribución normal de las puntuaciones de los grupos de fenobarbital y de ácido valproico, mientras que las de los controles mostraron una ligera desviación a la izquierda. Al igual que ocurrió en la primera evaluación, ningún niño de los tratados con la biterapia alcanzó -

resultados superiores a los normales; como puede verse en la tabla XXXVIII, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

En la prueba de Semejanzas (Figura 21) se observó una marcada desviación a la derecha de las puntuaciones de los controles, del grupo de ácido valproico y del de la biterapia, que contrasta con los datos obtenidos en la anterior revisión; en esta ocasión, los niños del grupo de fenobarbital mostraron una distribución normal; no se apreciaron diferencias relevantes entre los cuatro grupos (Tabla XXXIX).

La distribución de las puntuaciones en el subtest de Vocabulario (Figura 22) fue prácticamente igual a la hallada en la primera valoración; solamente resultó significativa la comparación entre los controles y el grupo de la biterapia (Tabla XL).

En la prueba de Dígitos (figura 23) la distribución de los resultados de los controles, del grupo de ácido valproico y del de fenobarbital fue similar a la observada en el primer test, mientras que en los niños tratados con la biterapia disminuyó el porcentaje de puntuaciones bajas en favor de las normales, aunque ningún niño alcanzó puntuaciones altas; globalmente no se hallaron diferencias relevantes, aunque sí al comparar individualmente los datos del grupo de la biterapia con los de los controles, con el grupo de ácido val---

proico y con el de fenobarbital (Tabla XLI).

En el subtest de Figuras Incompletas (Figura 24) hubo una distribución normal de las puntuaciones de los niños que tomaban fenobarbital y ácido valproico, lo que indican que mejoraron en esta segunda ocasión; en el grupo de fenobarbital se incrementó el número de pacientes con puntuaciones altas, mientras que los controles y los enfermos que tomaban ácido valproico se mantuvieron estables. Al realizar el estudio estadístico no se observaron diferencias significativas (Tabla XLII).

En la prueba de Historietas (Figura 25) aumentó el porcentaje de pacientes que obtuvieron resultados superiores a los normales en los cuatro grupos de niños, apreciándose una desviación hacia la derecha de las puntuaciones de los controles y de los grupos de ácido valproico y de fenobarbital; aquellos pacientes tratados con la biterapia, a pesar del aumento en las puntuaciones altas, tendieron a desviarse hacia la izquierda. Resultó relevante la comparación entre el grupo de la biterapia y los demás pacientes (Tabla XLIII).

En el subtest de Cubos (Figura 26) se observó una distribución normal de los resultados de los controles y de los enfermos que recibían ácido valproico; se incrementó el porcentaje de pacientes que alcanza-

ron puntuaciones por encima de las normales en los - grupos de fenobarbital y fenobarbital asociado a ácido valproico, aunque continuaron presentando una tendencia a desviarse hacia la izquierda; como se puede apreciar en la tabla XLIV, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

En la prueba de Rompecabezas (Figura 27) se incrementó el número de niños que alcanzaron puntuaciones superiores a las normales en todos los grupos, siendo- muy manifiesta la inversión de la distribución de - los resultados observada en los enfermos sometidos a la biterapia en relación al primer test. En el estudio estadístico no se apreciaron diferencias relevantes (Tabla XLV).

Los resultados en el subtest de Claves (Figura 28) - de los pacientes tratados con fenobarbital solo y - asociado a ácido valproico no variaron ostensiblemente en la segunda revisión; mientras que en el grupo- de ácido valproico disminuyó el porcentaje de puntuaciones bajas en favor de las medias y altas y en el- de los controles a favor de las altas. Resultó estadísticamente significativa la comparación entre la - biterapia con los controles y con el grupo de ácido- valproico (Tabla XLVI).

Como era de esperar, vistos los resultados obtenidos en el CIT, el CIV y el CIM y de acuerdo con lo que -

ocurrió en la primera revisión, en ninguno de los subtests se observaron diferencias relevantes entre los controles sanos y los controles con una enfermedad crónica (Tabla XLVII).

3.2.3. Aspectos comparativos entre el primer y el segundo test.

En las figuras 29 a 31 se representan las medias y las desviaciones standar del CIT, el CIV y el CIM de los cuatro grupos de niños en la primera y segunda evaluación. En lo que al CIT se refiere, se observó como en todos los grupos aumentó la puntuación de una situación a la otra, si bien el incremento fue mínimo en el grupo de fenobarbital, muy marcado en los pacientes tratados con la biterapia y casi idéntico en los niños del grupo control y de ácido valproico. Con respecto al CIV, hay que destacar que las puntuaciones de los niños tratados con fenobarbital se mantuvieron prácticamente estables, en tanto que las de los demás grupos se incrementaron. Todos los grupos aumentaron los resultados en el CIM; como en los otros dos casos, los que lo hicieron de forma más manifiesta fueron los enfermos tratados con fenobarbital y ácido valproico simultáneamente. Cuando se observaron estos resultados se realizó un análisis de varianza para valorar las diferencias existentes entre ambas puntuaciones entre los cuatro grupos de niños; los resultados correspondientes al CIT, al CIV y al CIM se presentan -

en las tablas XLVIII, XLIX y L respectivamente; como puede observarse en las mismas, unicamente resultaron significativos los datos del CIV.

Al comparar los resultados del segundo test en relación al primero en cada grupo de niños entre sí (Tabla LI), pudo apreciarse como todos ellos, excepto los tratados con fenobarbital, mejoraron ostensiblemente las puntuaciones del CIT, el CIV y el CIM. En lo que a los subtests se refiere, hay que mencionar que los controles mejoraron de forma significativa en Semejanzas, Vocabulario, Historietas y Rompecabezas; los enfermos tratados con ácido valproico en Semejanzas, Historietas, Cubos y Rompecabezas; aquellos que recibían fenobarbital únicamente en Rompecabezas y los de la biterapia mejoraron de forma importante las puntuaciones de todas las pruebas excepto las de Comprensión y Figuras Incompletas.

En las figuras 32 a 42 se representan las medias y desviaciones standar de las puntuaciones de los subtests de los cuatro grupos de niños en la primera y segunda evaluación. Puede observarse que en las pruebas de Semejanzas, Historietas y Rompecabezas la media de las puntuaciones se incrementó de forma muy manifiesta en todos los grupos. Por otra parte, hay que señalar que en algunos subtests, concretamente Vocabulario, Dígitos, Historietas y Claves, se apreciaron notables diferencias en las puntuaciones medias alcanzadas en ca

da uno de los grupos, diferencias que se mantuvieron - entre la realización del primer y segundo test; los valores más altos correspondieron siempre al grupo control y los más bajos al grupo tratado con la biterapia. Finalmente, se apreció, en el grupo que recibía fenobarbital y ácido valproico conjuntamente, una tendencia al incremento de la media de puntuaciones en todos los subtests, en contraste con los resultados de los - otros grupos que se mantuvieron estables o disminuyeron en algunas pruebas; tal es el caso de los controles en Aritmética y Dígitos, de los enfermos tratados- con ácido valproico en el subtest de Figuras Incompletas y de aquellos que recibían fenobarbital en la prueba de Comprensión. Para valorar la trascendencia de - las diferencias en las puntuaciones se realizó el test de Wilcoxon entre los controles y los grupos de tratamiento, resultando significativas las comparaciones entre controles y el grupo de fenobarbital en la prueba- de Historietas ($p < 0.04$) y aproximándose a la significatividad la de controles con ácido valproico en Figuras Incompletas ($p < 0.09$) y la de controles con la biterapia en Semejanzas ($p \leq 0.08$).

En la tabla LII puede apreciarse la evolución seguida- por el CIT de los niños que habían cambiado su situación terapéutica en la segunda valoración. De los ocho pacientes a los que se les había suspendido el tratamiento (tres del grupo de fenobarbital y cinco del grupo de ácido valproico), cuatro (50%) incrementaron su-

CIT de forma relevante y dos (25%) de forma leve mientras que otros dos lo redujeron manifiestamente. En el caso de aquellos niños que, de acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio hasta el momento, pasaron a un tratamiento más inocuo, como por ejemplo aquellos que cambiaron de fenobarbital a ácido valproico o de la biterapia a ácido valproico, cuatro aumentaron su CIT (tres de los cuales lo hicieron de forma ostensible), uno lo disminuyó y otro permaneció estable. De aquellos enfermos que pasaron a un tratamiento que, en principio, no se sabía si afectaría más o menos al rendimiento intelectual, uno aumentó la puntuación del CIT al cambiar de fenobarbital a carbamazepina y otro la disminuyó cuando pasó de ácido valproico a carbamazepina. Finalmente, un niño al que se le añadió ácido valproico al tratamiento que seguía con fenobarbital incrementó en dos puntos su CIT, mientras que otro lo disminuyó en nueve puntos al pasar de una biterapia con fenobarbital y ácido valproico a otra con fenobarbital y carbamazepina.

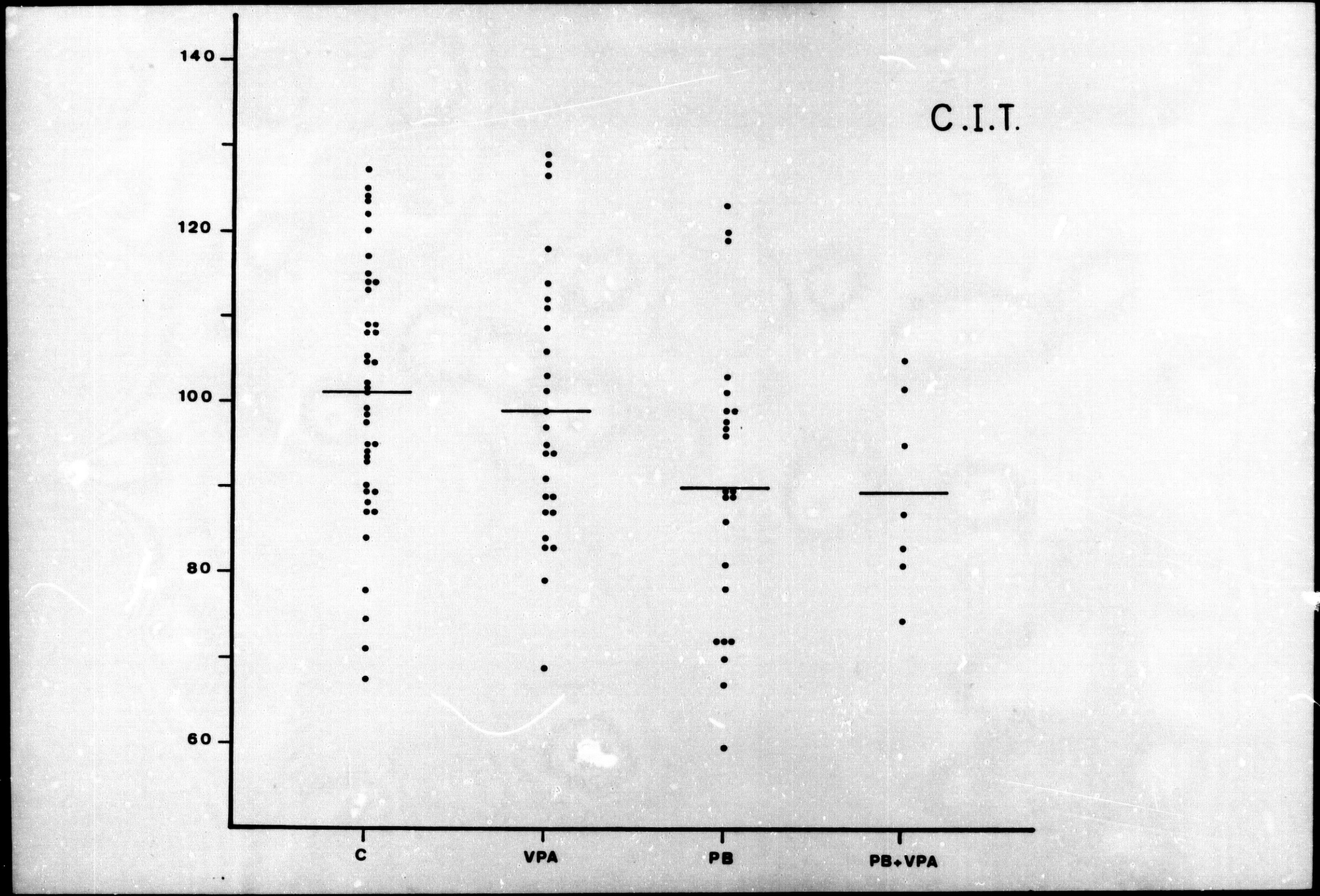

C.I.T.
140
120
100
80
60
C
VPA
PB
PB+VPA

TABLA XXXII : Media, desviación típica y análisis estadístico (Anova) de los valores del cociente de inteligencia total (CIT) en todos los grupos estudiados.

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA
CONTROLES	100.96 ± 15.23	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		99.15 ± 15.80	n.s.	n.s.
PB			89.83 ± 17.27	n.s.
PB + VPA	F = 3.142	p < 0.05		89.57 ± 11.26

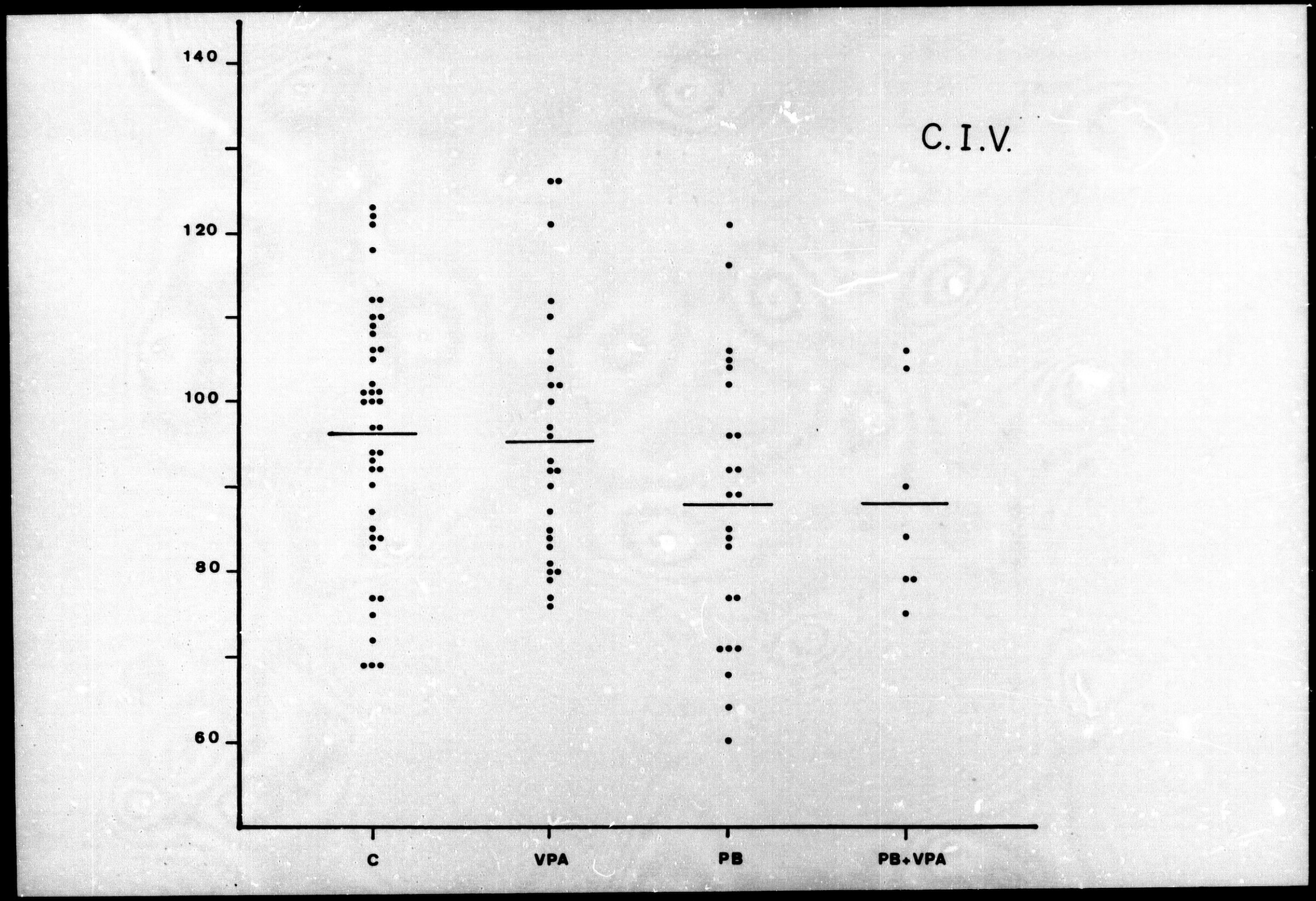

C.I.V.
140
120
100
80
60
C
VPA
PB
PB+VPA

TABLA XXXIII: Media, desviación típica y análisis estadístico (Anova) de los valores del cociente de inteligencia verbal (CIV) en todos los grupos estudiados.

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA
CONTROLES	96.43 ± 15.24	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		95.42 ± 14.83	n.s.	n.s.
PB			87.83 ± 16.55	n.s.
PB + VPA	F=1.982	n.s.		88.00 ± 12.44

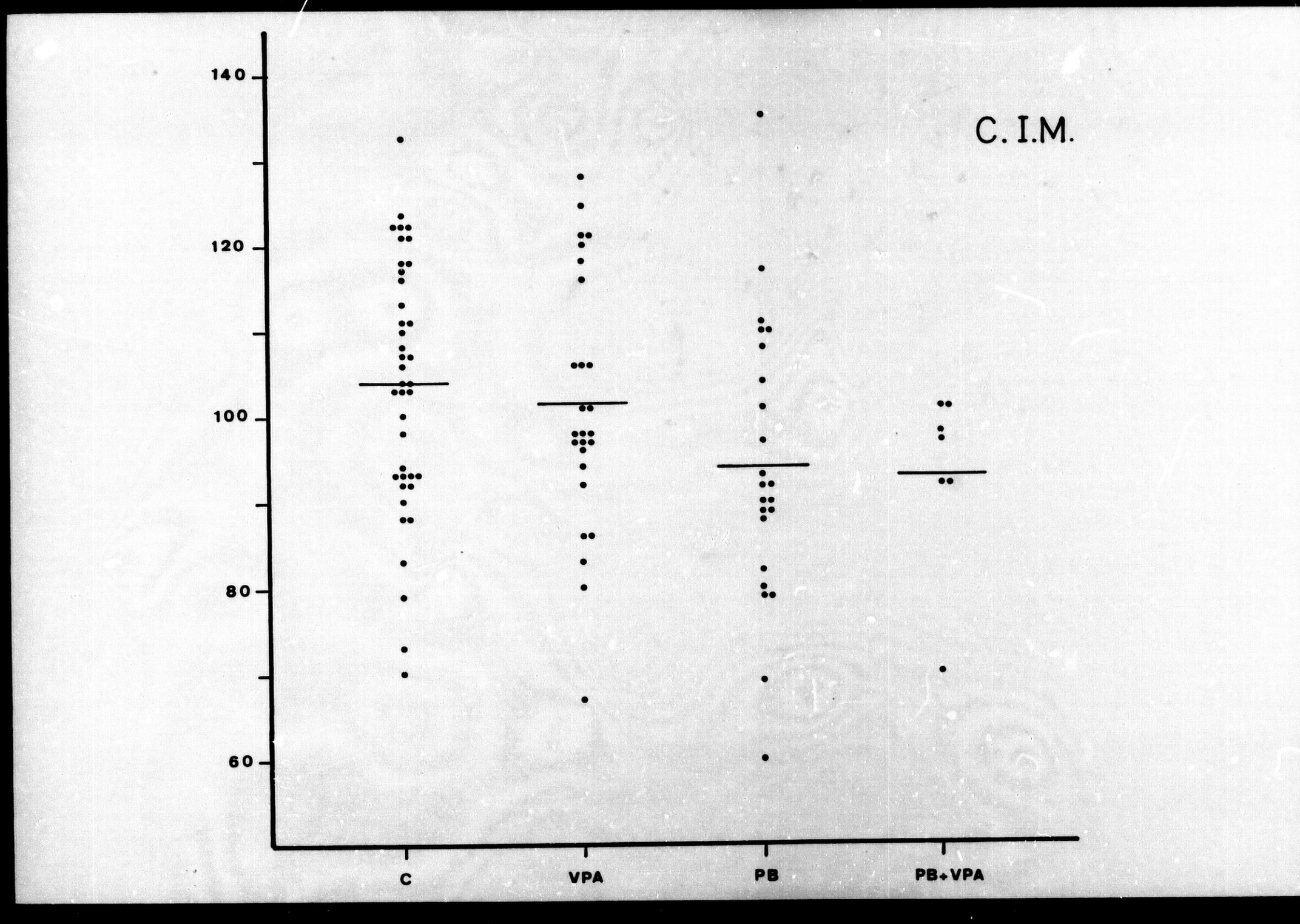

C. I.M.
140
120
100
80
60
C
VPA
PB
PB+VPA

TABLA XXXIV: Media, desviación típicay análisis estadístico (Anova) de los valores del cociente de inteligencia manipulativa (CIM) en todos los grupos estudiados.

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA
CONTROLES	104.11 ± 14.52	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		101.42 ± 14.97	n.s.	n.s.
PB			93.74 ± 17.07	n.s.
PB + VPA	F=2.89 p < 0.05			93.00 ± 10.80

Tabla XXXV: Rango, media y desviación típica de las puntuaciones obtenidas en los cocientes intelectuales total, verbal y manipulativo por los dos subgrupos de niños control.

TEST	C. SANOS	C. CRONICOS
CIT	(74 - 125) 100.38±15.7	(71 - 127) 101.61±15.1
CIV	(69 - 123) 97.33±15.7	(69 - 118) 95.42±15.1
CIM	(73 - 122) 101.96±14.1	(70 -135) 106.50±15.1

TABLA XXXVI

INFORMACION

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	8.95 ± 2.52	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		8.42 ± 2.87	n.s.	n.s.
PB			9.13 ± 3.92	n.s.
PB + VPA*	Kruskall-Wallis W'=0.18 n.s.			8.00 ± 2.58

*Wilcoxon

TABLA XXXVII

COMPRENSION

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	9.60 ± 3.07	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		10.04 ± 3.13	n.s.	n.s.
PB			8.50 ± 2.35	p < 0.05
PB + VPA	Kruskal-Wallis W'=3.29 n.s.			9.58 ± 3.24

*Wilcoxon

TABLA XXXVIII

ARITMETICA

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	9.73 ± 2.66	n.s.	n.s.	p < 0.07ª
VPA		10.02 ± 3.03	n.s.	p < 0.01
PB			9.91 ± 3.30	n.s.
PB + VPA*	W'=0.15	n.s.		8.86 ± 1.57

ª=Proximo a la significatividad

*Wilcoxon

TABLA XXXIX

SEMEJANZAS

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	11.68 ± 2.37	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		11.58 ± 2.61	n.s.	n.s.
PB			10.13 ± 4.50	n.s.
PB + VPA*	Kruskal-Wallis W'=2.69 n.s.			10.29 ± 2.87

*Wilcoxon

TABLA XL

VOCABULARIO

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	10.45 ± 2.73	n.s.	n.s.	p < 0.01
VPA		9.58 ± 3.40	n.s.	n.s.
PB			8.91 ± 3.07	n.s.
PB + VPA*	Kruskal -Wallis W'=3.95	n.s.		7.00 ± 2.65

*Wilcoxon

DIGITOS

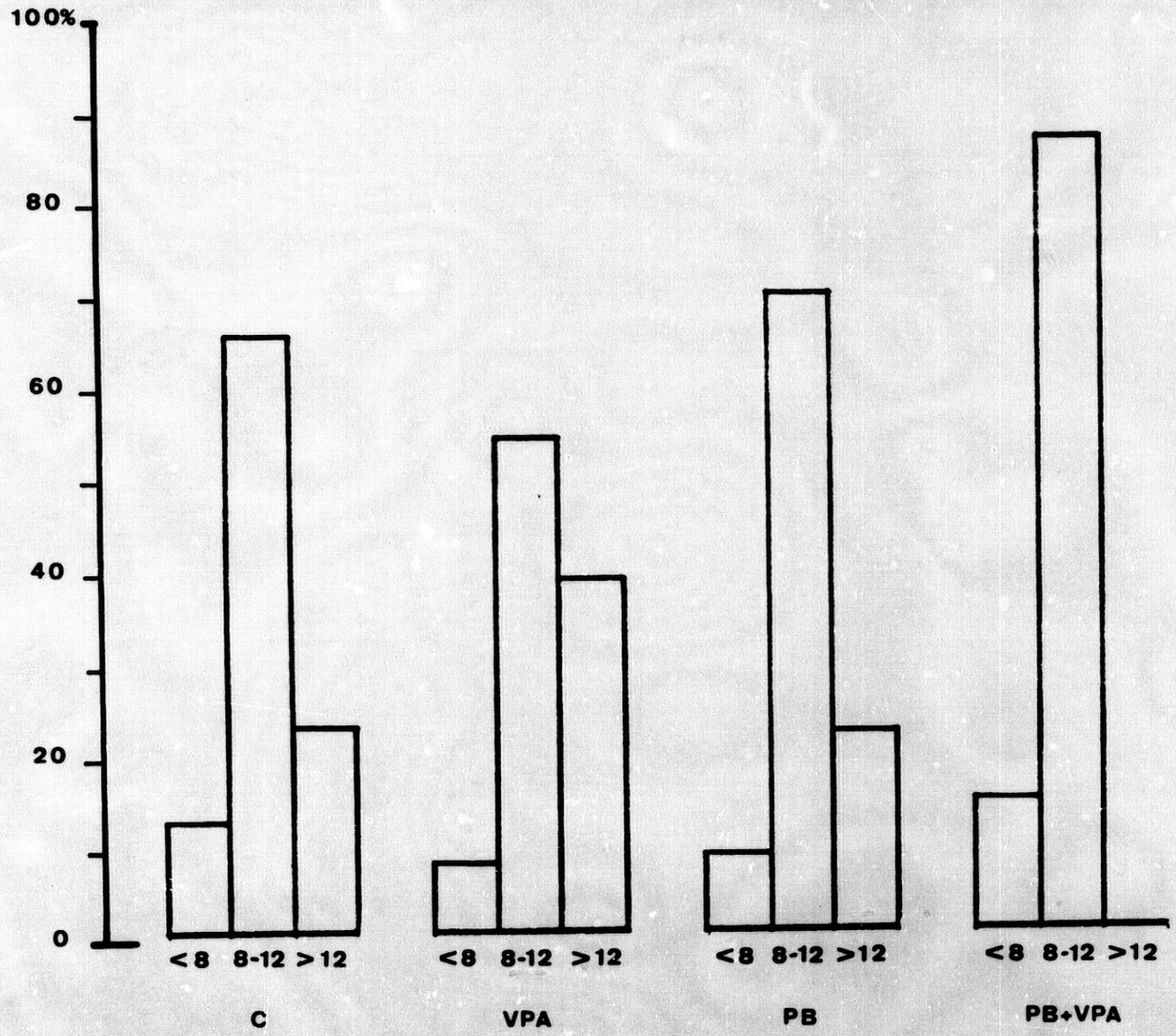


TABLA XLI

DIGITOS

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	11.10 ± 2.99	n.s.	n.s.	$p < 0.07^{a}$
VPA		11.46 ± 3.37	n.s.	$p < 0.01$
PB			11.13 ± 3.05	$p < 0.01$
PB + VPA*	W'=0.11	n.s.		9.43 ± 1.27

ª=Proximo a la significatividad

*Wilcoxon

FIGURAS INCOMPLETAS

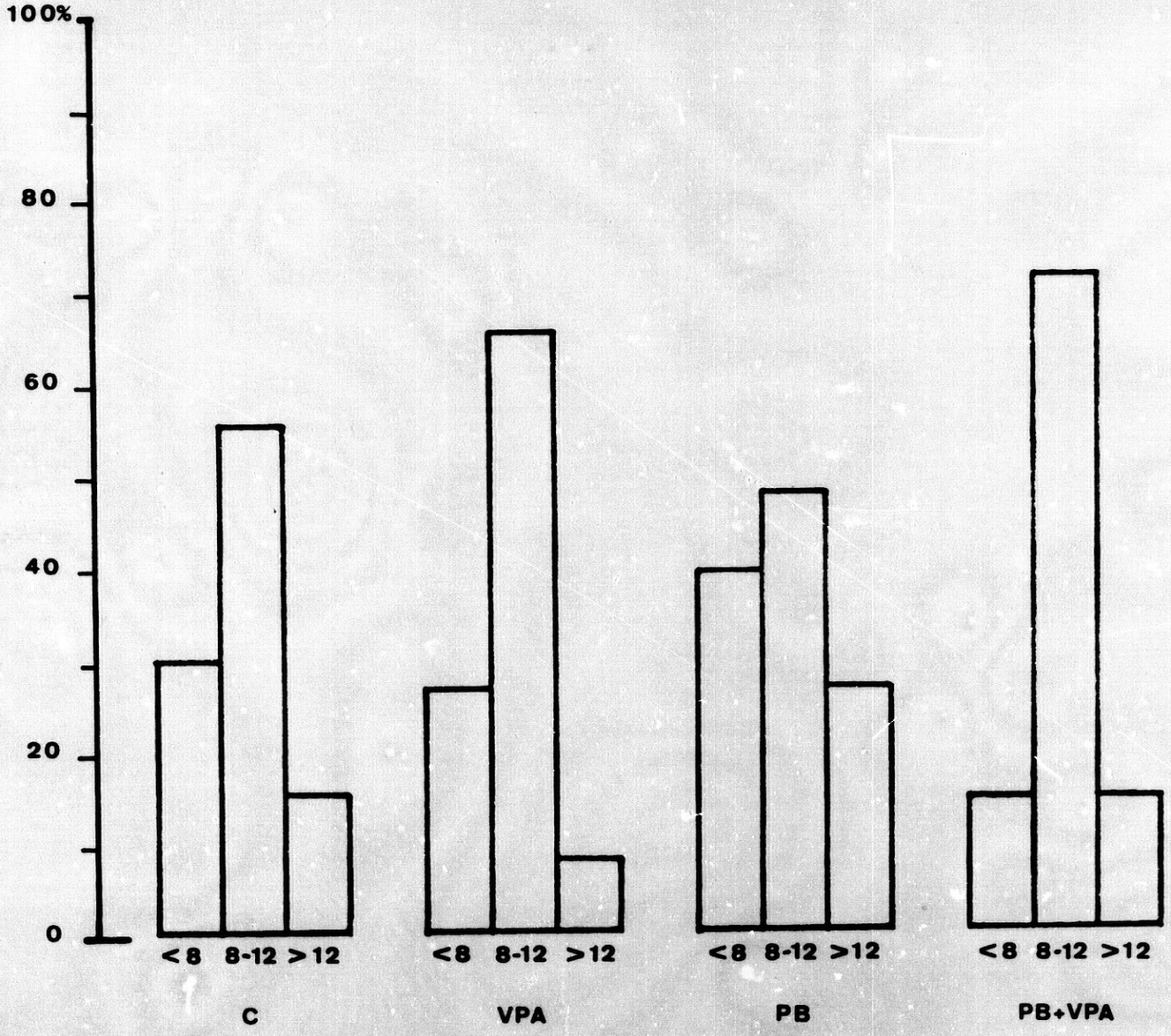


TABLA XLII

FIGURAS INCOMPLETAS

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	9.50 ± 2.86	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		9.12 ± 2.14	n.s.	n.s.
PB			9.09 ± 3.06	n.s.
PB + VPA*	Kruskal-Wallis W'=0.21	n.s.		9.86 ± 2.27

*Wilcoxon

HISTORIETAS

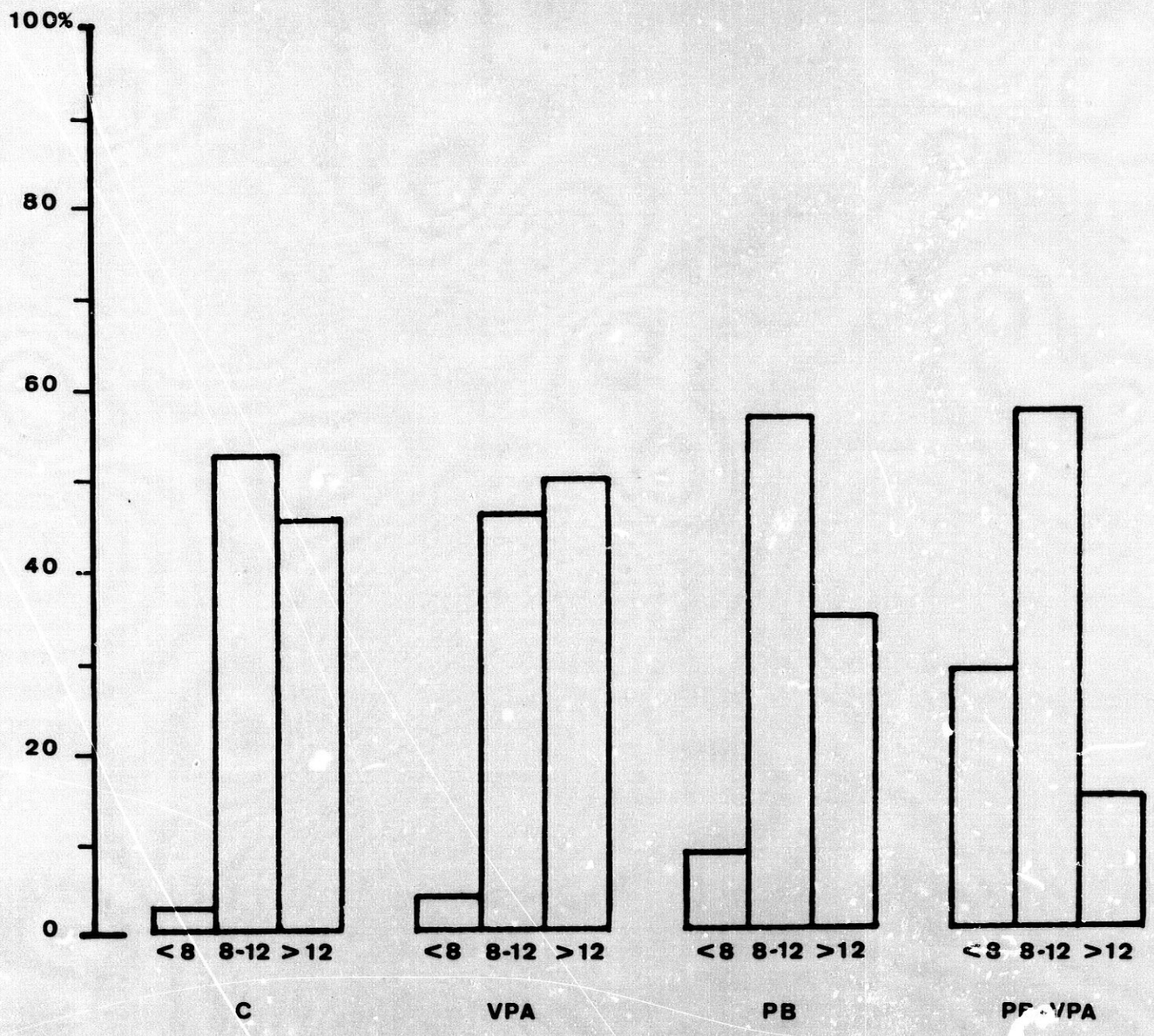


TABLA XLIII

HISTORIETAS

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	12.55 ± 2.99	n.s.	n.s.	p < 0.01
VPA		12.58 ± 2.56	n.s.	p < 0.01
PB			10.96 ± 2.72	p < 0.05
PB + VPA	Kruskal-Wallis W'=5.03	p < 0.1	n.s.	9.14 ± 2.41

*Wilcoxon

CUBOS

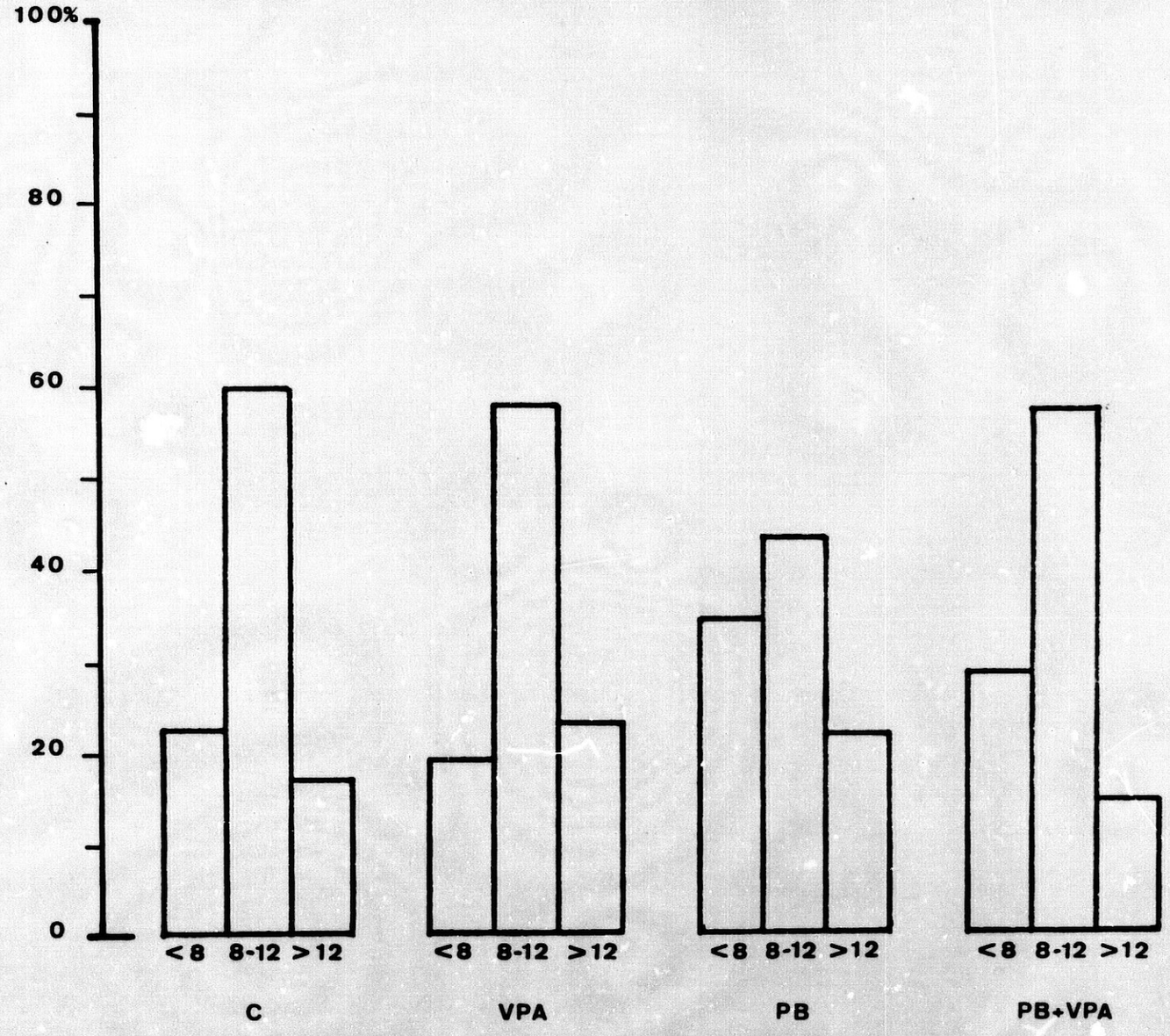


TABLA XLIV

CUBOS

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	10.33 ± 3.41	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		10.19 ± 2.88	n.s.	n.s.
PB			9.13 ± 3.49	n.s.
PB + VPA	Kruskal-Wallis W'=1.76	n.s.		9.00 ± 3.32

*Wilcoxon

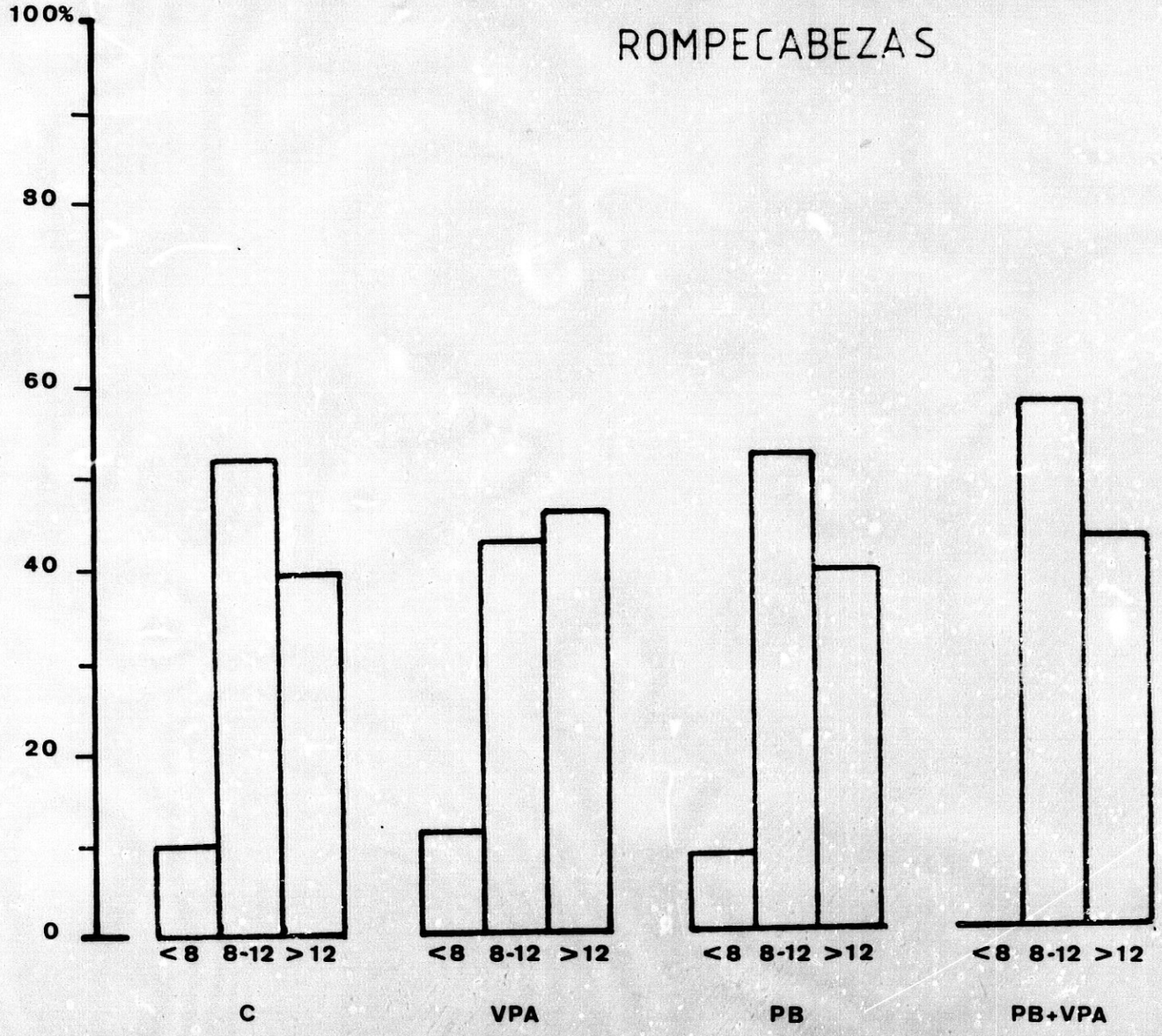

ROMPECABEZAS
100%
80
60
40
20
0
<8 8-12 >12
C
<8 8-12 >12
VPA
<8 8-12 >12
PB
<8 8-12 >12
PB+VPA

TABLA XLV

ROMPECABEZAS

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	12.05 ± 3.29	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		12.50 ± 3.88	n.s.	n.s.
PB			11.52 ± 3.82	n.s.
PB + VPA*	Kruskal-Wallis W'=0.55	n.s.		12.14 ± 1.68

*Wilcoxon

TABLA XLVI

CLAVES

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA*
CONTROLES	10.23 ± 3.06	n.s.	n.s.	p < 0.01
VPA		8.73 ± 2.92	n.s.	p < 0.01
PB			8.48 ± 3.52	n.s.
PB + VPA*	Kruskal-Wallis W'=5.85	p < 0.1 n.s.		7.00 ± 1.92

*Wilcoxon

TABLA XLVII: Media, desviación típica de las puntuaciones obtenidas por ambos grupos de controles en cada uno de los subtest del WISC.

SUBTEST	C. SANOS	C. CRONICOS
Información	8.81 ± 3.39	9.11 ± 3.74
Comprensión	10.05 ± 3.17	9.11 ± 2.96
Aritmética	9.38 ± 2.66	10.11 ± 2.69
Semejanzas	12.19 ± 2.44	11.11 ± 2.21
Vocabulario	10.76 ± 3.06	10.11 ± 2.33
Dígitos	10.76 ± 2.76	11.47 ± 3.27
Fig. incompletas	9.38 ± 3.02	9.63 ± 2.75
Historietas	12.76 ± 2.66	12.32 ± 3.38
Cubos	9.86 ± 3.41	10.84 ± 3.42
Rompecabezas	11.38 ± 2.40	12.79 ± 3.99
Claves	10.05 ± 3.11	10.42 ± 3.08

TABLA XLVIII: Media, desviación típica y análisis estadístico (Anova) de la diferencia de los valores del cociente de inteligencia total (CIT) entre el primer y segundo test en todos los grupos estudiados.

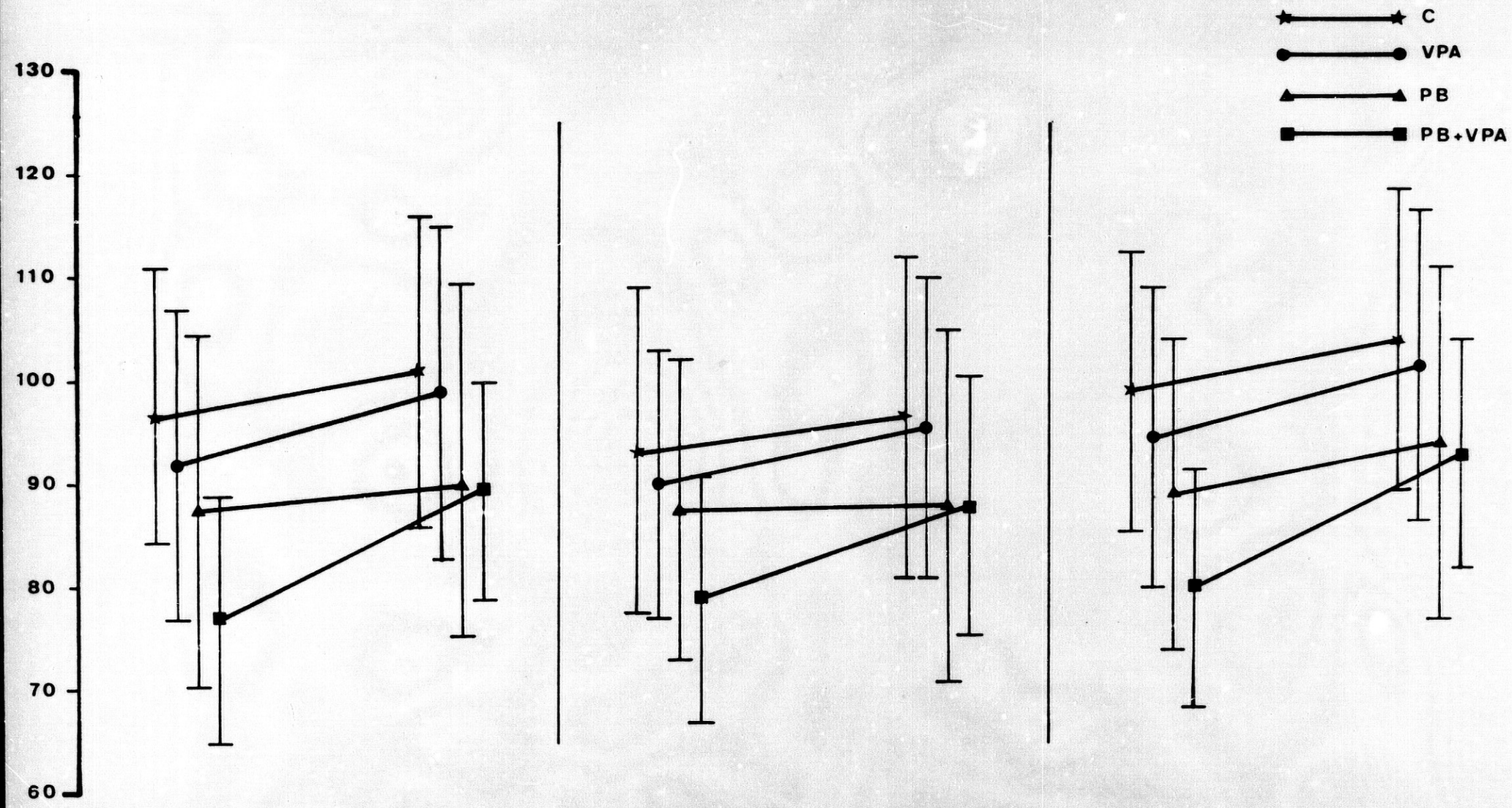
	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA
CONTROLES	6.14 ± 7.7	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		6.31 ± 10.8	n.s.	n.s.
PB			2.52 ± 8.4	p < 0.01
PB + VPA	F=1.625	n.s.		10.86 ± 6.26

TABLA XLIX: Media, desviación típica y análisis estadístico (Anova) de la diferencia de los valores del cociente de inteligencia verbal (CIV) entre el primer y segundo test en todos los grupos estudiados.

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA
CONTROLES	3.60 ± 6.8	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		3.73 ± 9.8	n.s.	n.s.
PB			-0.96 ± 8.8	p < 0.05
PB + VPA	F=3.77	p < 0.05		10.14 ± 4.7

TABLA L: Media, desviación típica y análisis estadístico (Anova) de la diferencia de los valores del cociente de inteligencia manipulativo (CIM) entre el primer y segundo test en todos los grupos estudiados.

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA
CONTROLES	6.19 ± 9.6	n.s.	n.s.	n.s.
VPA		7.23 ± 11.0	n.s.	n.s.
PB			3.30 ± 11.6	n.s.
PB + VPA	F=0.849	n.s.		9.14 ± 8.53



CIT

Figura 29.

CIV

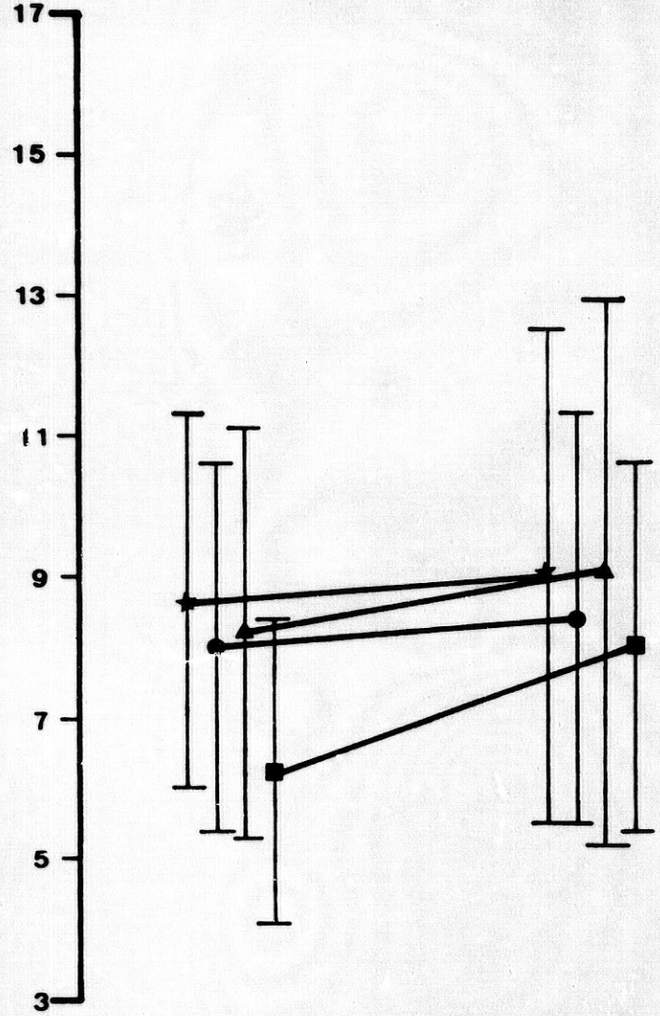
Figura 30.

CIM

Figura 31.

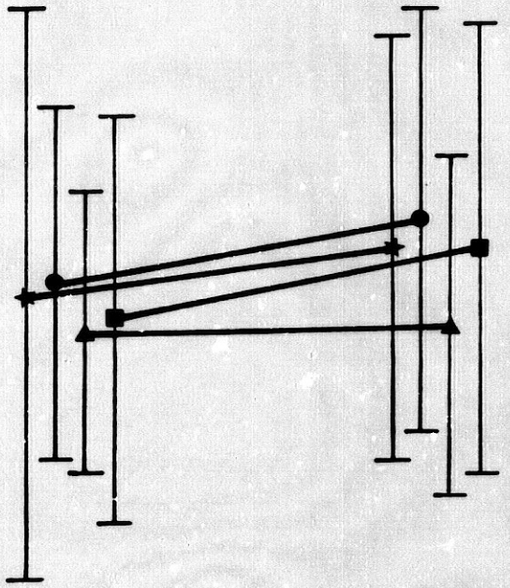
TABLA LI: Media, desviación típica y análisis estadístico de la diferencia de los valores del cociente de inteligencia total (CIT), verbal (CIV) y manipulativo (CIM) en cada uno de los grupos estudiados.

	CONTROLES	VPA	PB	PB + VPA
CIT	6.14±7.70	6.31±10.80	2.52±8.40	10.86±6.26
	$p < 0.001$	$p < 0.01$	n.s.	$p < 0.01$
CIV	3.60±6.80	3.73±9.80	-0.96±8.80	10.14±4.70
	$p < 0.01$	n.s.	n.s.	$p < 0.01$
CIM	6.19±9.60	7.23±11.00	3.30±11.60	9.14±8.53
	$p < 0.001$	$p < 0.01$	n.s.	$p < 0.05$



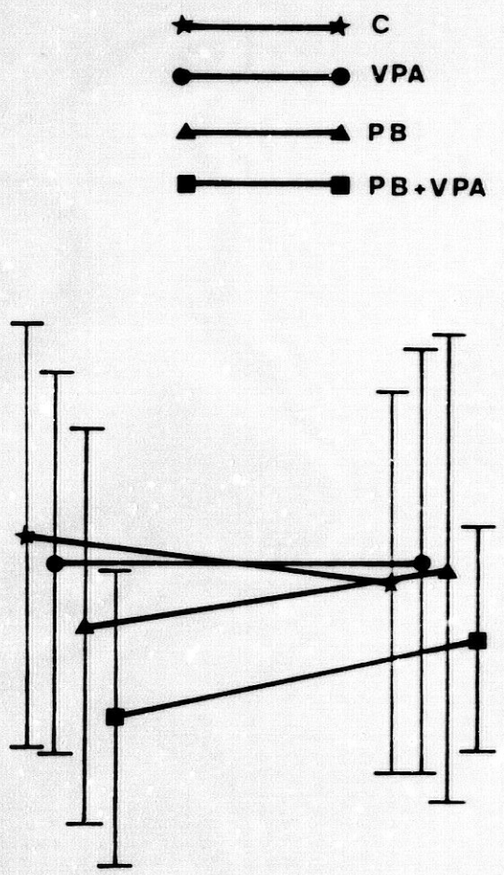
INFORMACION

Figura 32.



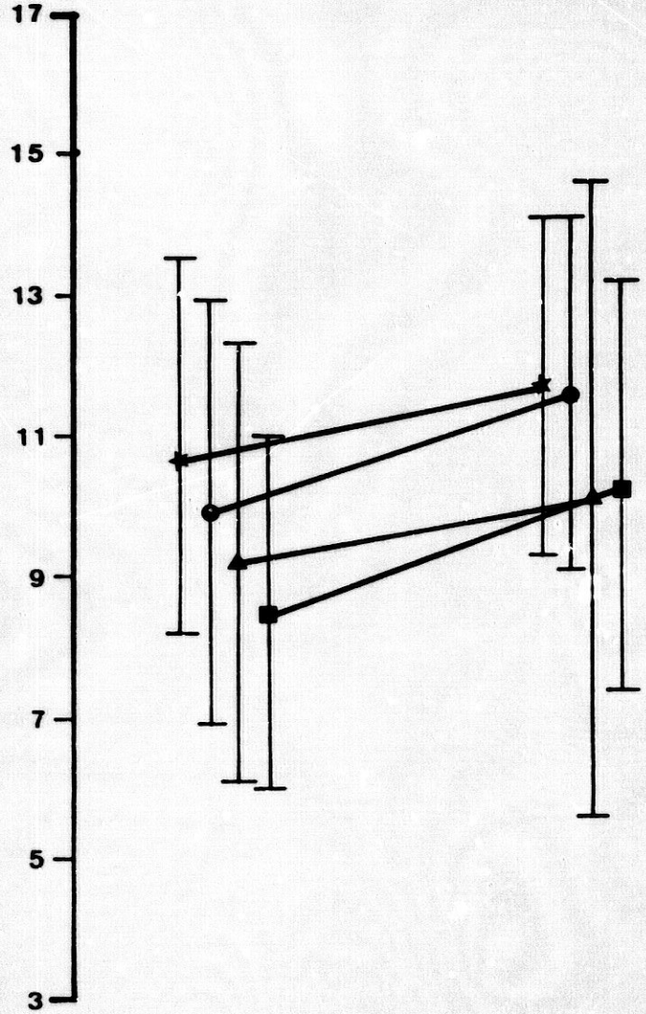
COMPRENSION

Figura 33.



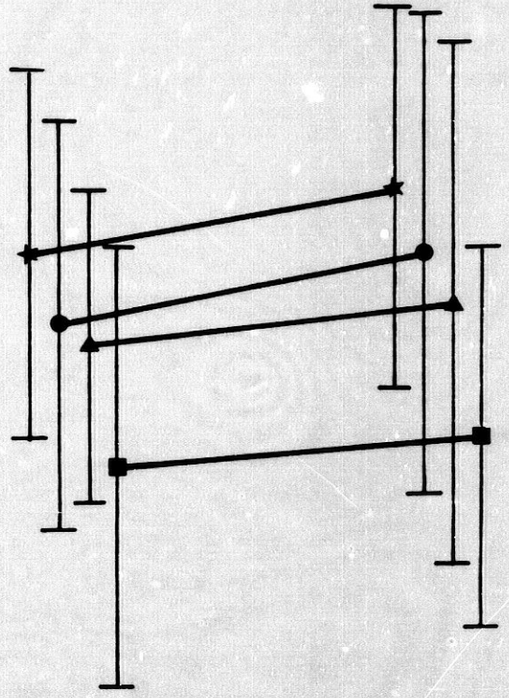
ARITMETICA

Figura 34.



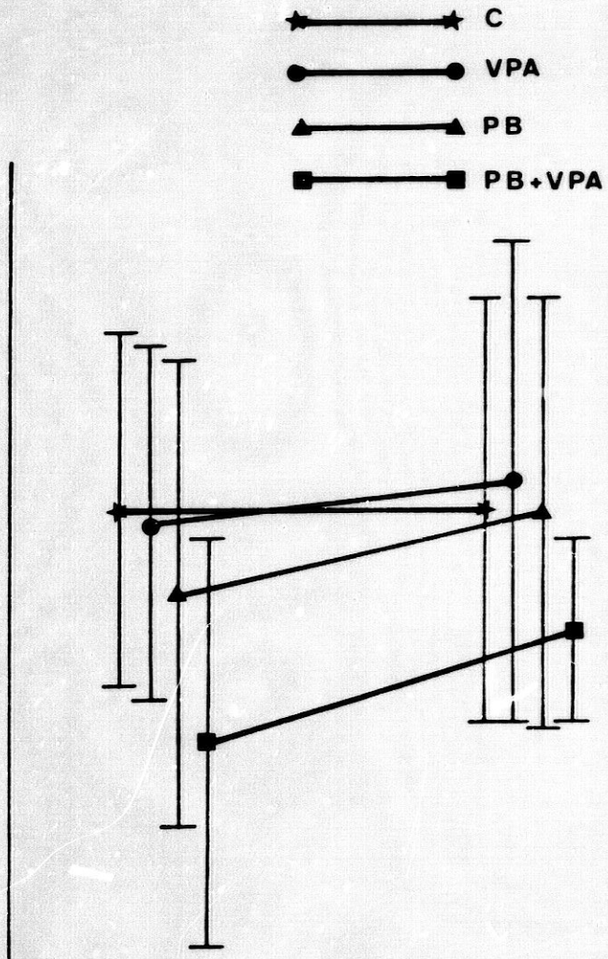
SEMEJANZAS

Figura 35.



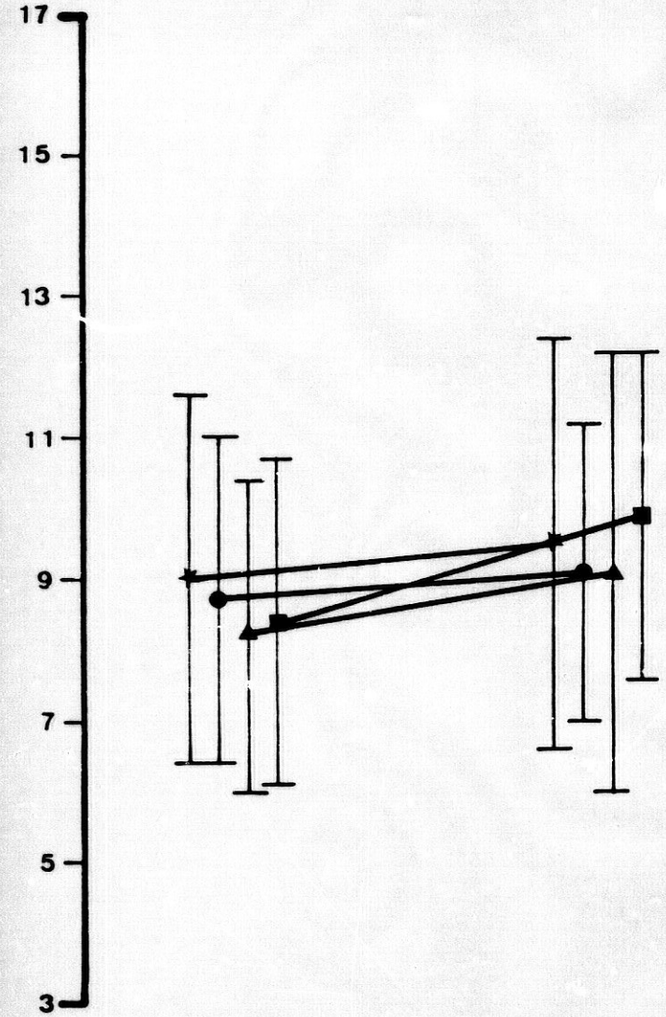
VOCABULARIO

Figura 36.



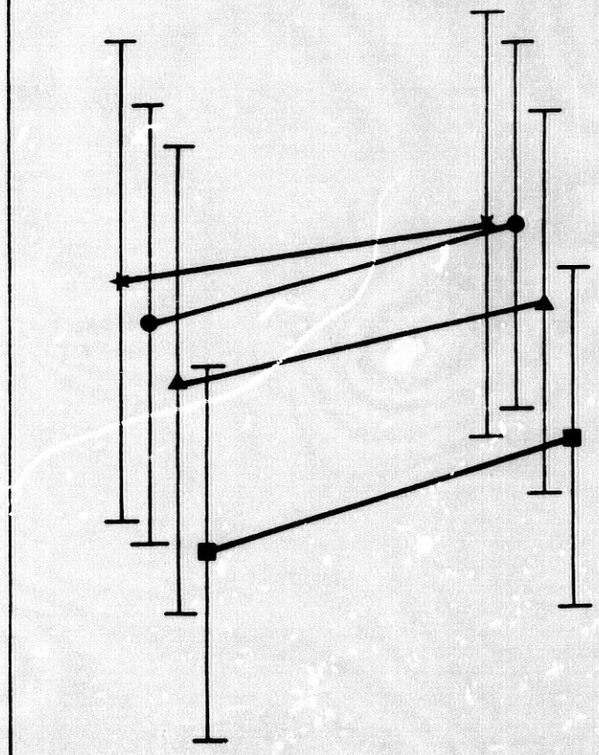
DIGITOS

Figura 37.



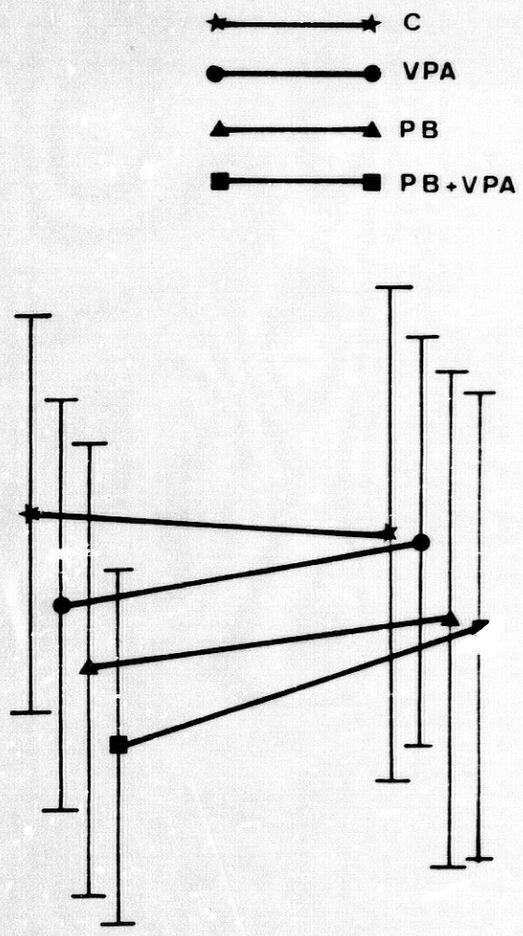
FIGURAS INCOMPLETAS

Figura 38.



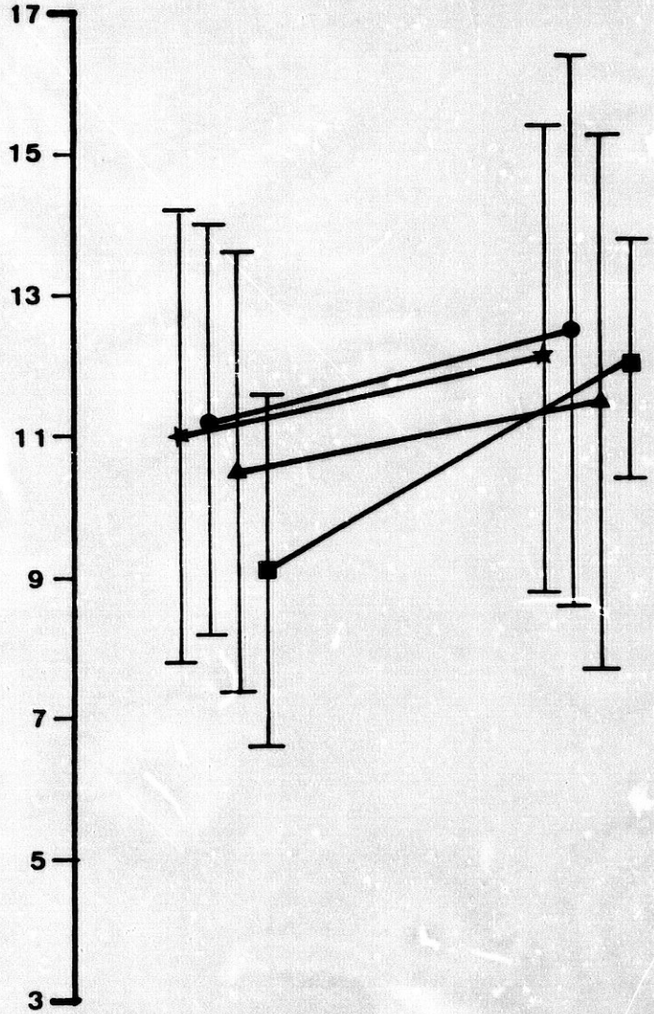
HISTORIETAS

Figura 39.



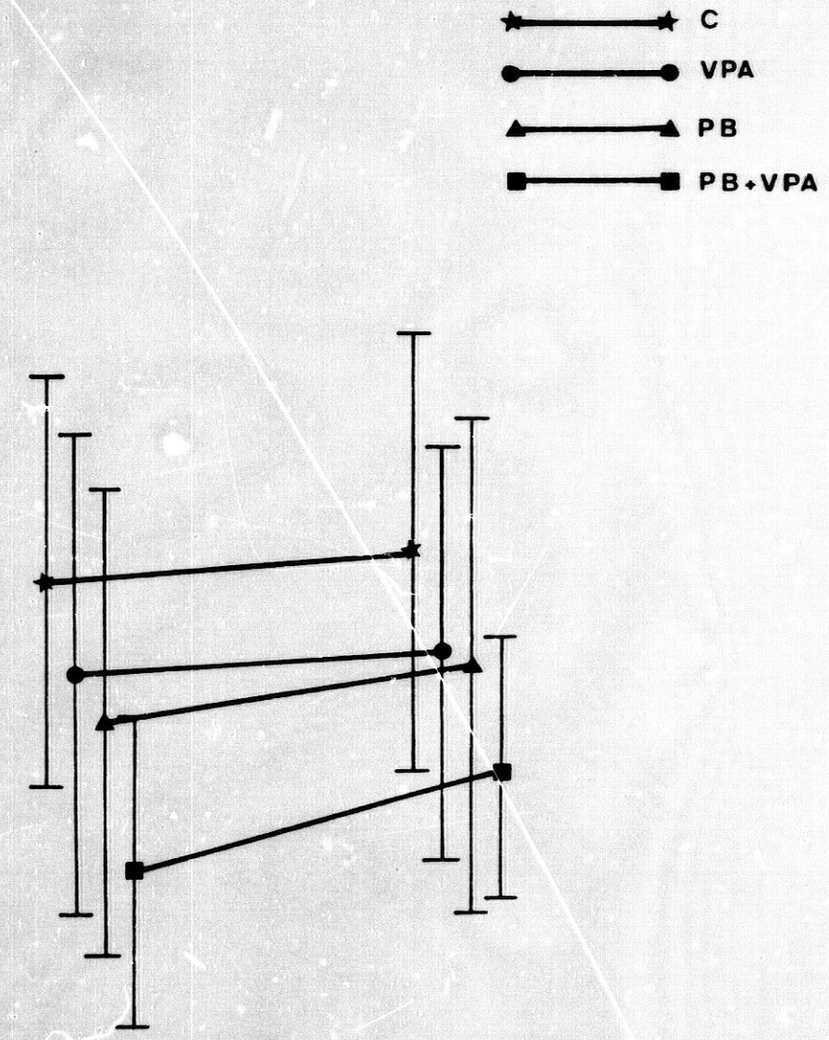
CUBOS

Figura 40.



ROMPECABEZAS

Figura 41.



CLAVES

Figura 42.

TABLA LII: Valores del cociente intelectual total (CIT) de los pacientes que cambiaron o dejaron el tratamiento entre el primer y segundo test.

	PRIMERO	SEGUNDO
PB - Sin tratamiento	82	67
	105	107
	78	83
PB - VPA	73	60
	86	86
	95	105
PB - (PB + VPA)	93	95
PB - CBZ	59	68
VPA - Sin tratamiento	86	97
	97	78
	106	117
	89	90
	129	136
VPA - CBZ	96	79
(PB + VPA) - VPA	61	65
	74	92
(PB + VPA) - (PB + CBZ)	64	55

4. DISCUSION

El hecho de que únicamente se evaluaran cuatro grupos de tratamiento y que solo dos de ellos constaran de un número de casos relativamente elevado, estuvo condicionado por los criterios de inclusión y exclusión del estudio y por las pautas terapéuticas habitualmente empleadas en el hospital. Así, no pudieron incluirse niños tratados con clonazepam, a pesar de ser un fármaco utilizado con frecuencia, porque la mayoría de los niños lo recibía asociado a otros antiepilépticos y por tratarse fundamentalmente de epilepsias asociadas a encefalopatía o a retraso psicomotor manifiesto.

En lo que se refiere a la etosuximida, las ausencias típicas que constituyen su indicación esencial, son un tipo de epilepsia poco frecuente; como puede observarse, entre nuestros 109 niños epilépticos solamente 4 recibían este medicamento. Por otra parte, existe una tendencia progresiva hacia la sustitución de la etosuximida por el ácido valproico que se refleja tanto en la práctica clínica como en las publicaciones más recientes (Martínez-Lage, 1983; Scott, 1984); de hecho, de nuestros cuatro casos de ausencias dos fueron tratados con ácido valproico, uno con etosuximida y el último con fenobarbital ya que, a pesar de las manifestaciones clínicas, el electroencefalograma mostraba la existencia de una actividad paroxística centroencefálica.

El hecho de que no se dispusiera de enfermos tratados con fenitoina para realizar el estúdio se debe a la - escasa utilización de este medicamerto en la infancia ya que su prescripción queda restringida a aquellos - casos rebeldes a otros tra' mientos y que habitualmente requieren la administración de varios antiepilépticos simultáneamente. Dicha restricción es consecuencia de que diversas reacciones adversas pi ducidas - por la fenitoina son más frecuentes y de mayor relevancia clínica en niños y adolescentes que en otras - etapas de la vida; este es el caso de la alteración - de los rasgos faciales, del hirsutismo, particularmente en el sexo femenino, y de la hiperplasia gingival- (Rall y Schleifer, 1985; Pita Calandre y cols., 1987).

La ausencia total de pacientes tratados con primidona está motivada por el hecho de que en el Servicio de - Pediatría de nuestro Hospital se utiliza de forma preferente el fenobarbital que la primidona. Aunque esta última se transforma a nivel hepático en fenobarbital y feniletilmalonamida (PEMA), por lo que las concentraciones plasmáticas efectivas pueden cuantificarse- tanto bajo la forma del fármaco original como de su - principal metabolito activo (en la actualidad es motivo de controversia si el PEMA posee o no actividad antiepiléptica), ambos medicamentos no son totalmente - equivalentes como sucede en el caso del fenobarbital- y del mefobarbital; concretamente, la primidona parece mostrarse más efectiva que el fenobarbital en la -

prevención de algunos casos de crisis generalizadas - tonico-clónicas, de las crisis parciales secundariamente generalizadas, tanto en el niño como en el adulto (Painter, 1983; Herranz y cols., 1987).

En relación al escaso número de niños que recibían - tratamiento con carbamazepina, hay que destacar que - desde su introducción como anticomicial se ha considerado como terapia de elección en las epilepsias parciales del adulto (Henriksen y cols., 1983), por lo - que su utilización en el ambiente pediátrico es muy - reciente y su espectro de acción en la epilepsia infantil aún no se ha delimitado con precisión; así, - por ejemplo, en tanto que algunos autores (Herranz, - 1983, Rall y Schleifer, 1985) propugnan su utilización en el tratamiento de las crisis febriles como fármaco de tercera elección tras el ácido valproico y el fenobarbital, otros investigadores afirman que resulta totalmente inefectiva a este respecto (Mónaco y cols.,- 1980). También hay que tener en cuenta que la administración de carbamazepina en los niños puede resultar- ocasionalmente dificultosa cuando éstos son incapaces de tragar bien los comprimidos ya que no existen todavía en nuestro pais preparados masticables ni en solución

Nos parece importante resaltar que fue muy escasa la- incidencia de pacientes tratados con dos o más fármacos simultáneamente. La politerapia ha venido siendo-

una práctica habitual durante largos años, hasta que los trabajos publicados por Shorvon y Reynolds, en los que se destaca a la monoterapia como modalidad terapéutica más efectiva y menos tóxica, marcaron el comienzo de un nuevo enfoque terapéutico (Shorvon y Reynolds, 1977; Shorvon y cols., 1978; Shorvon y Reynolds, 1979; Reynolds y Shorvon, 1981). Así, el 76% de los enfermos que acudieron al Servicio de Farmacología Clínica en el año 1980 estaban siendo tratados con más de un medicamento, en tanto que en 1986 este porcentaje se había reducido al 33%; precisamente el mayor descenso se produjo en la población infantil, ya que en los adultos son más frecuentes las epilepsias refractarias que requieren la asociación de varios anticomiciales. No obstante, la tendencia a prescribir un solo antiepiléptico siempre que sea posible no es una actitud generalizada; de hecho, en nuestra provincia son todavía muy frecuentes, tanto en niños como en adultos, las politerapias prescritas a nivel ambulatorio; esto puede estar motivado por la escasa difusión en estas zonas de las técnicas de monitorización plasmática de fármacos que permiten un mejor ajuste del tratamiento. Puede, por tanto, afirmarse que la escasez de politerapias entre nuestros niños es un índice de buena calidad asistencial.

En lo referente a la aplicación de la nueva clasificación diagnóstica de las epilepsias encontramos algunas dificultades. En varias ocasiones, después de ha-

ber decidido que se trataba de un tipo determinado de epilepsia, ya fuera generalizada o localizada, idiopática o sintomática, la historia clínica y el registro electroencefalográfico del paciente no encajaban conninguno de los subapartados específicos de la clasificación; aunque estos casos se consultaron con los neurólogos, éstos no pudieron resolver nuestras dudas; - por ello, pensamos que sería interesante ampliar las- definiciones de los apartados, ofreciendo más datos - que permitan realizar la catalogación con mayor facilidad. Por otra parte también experimentamos dudas sobre como clasificar aquellas epilepsias parciales secundariamente generalizadas cuyas manifestaciones clínicas eran inequívocamente focales pero en las que el electroencefalograma mostraba un trazado normal o una actividad paroxística generalizada; finalmente optamos por clasificarlas dentro de los síndromes indeterminados en cuanto a focales o generalizados.

Como ya se comentó anteriormente, se eligió la escala de Wechsler por ser la más completa en la exploración de las funciones cognitivas. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que su puntuación está fuertemente contaminada por factores culturales; de hecho, siendo un - test que se validó en E.E.U.U. para niños anglosajones blancos de clase media, se ha comprobado que cuando se aplica a sectores más desfavorecidos de la población se obtienen cocientes más bajos que no se corresponden con exactitud con la capacidad real del in

dividuo (Tort, 1981). Esto no supuso un obstáculo para nosotros, puesto que escogimos una muestra de niños controles socialmente equiparables a los epilépticos. Por otra parte, el objetivo directo de nuestro estudio no consistía en tipificar la inteligencia de estos niños, sino en valorar hasta qué punto un factor exógeno, como es la terapia antiepiléptica, podía alterar los resultados del test y , en consecuencia, ofrecer cocientes de inteligencia distorsionados que no midieran exactamente la capacidad intelectual del niño, sino la expresión externa de la misma. De hecho, los cocientes comprendidos entre 79 y 55 puntos se consideran casos de "retraso mental educable", es decir niños que no podrían seguir una escolaridad normal; sin embargo, 32 de los 162 niños valorados en el primer test obtuvieron puntuaciones comprendidas dentro de estos límites, siendo 26 de ellos (81.3%) epilépticos y 6 (18.7%) controles; en el segundo test 10 de los 96 niños evaluados alcanzaron puntuaciones similares, 9 (90%) eran epilépticos y 1 (10%) pertenecía al grupo control. Puesto que se comprobó que no existían divergencias en la procedencia sociocultural de ambos grupos, la diferencia existente entre ambos porcentajes resalta la importancia del factor "epilepsia-tratamiento" como condicionante del resultado del test.

En líneas generales no se observaron variaciones importantes en los resultados alcanzados en el primer y

segundo tests, aunque en este último se apreció una - disminución de la significatividad estadística entre- los resultados de los cuatro grupos de niños. Hay que tener en cuenta que entre una revisión y otra hubo - una acusada reducción de la casuística, puesto que de 162 niños únicamente 96 volvieron a completar el estu dio, lo que contribuyó a que se dispersaran las dife- rencias halladas en la primera ocasión. Por otra par- te, existen marcadas variaciones interindividuales en el proceso de desarrollo de la inteligencia, experi-- mentando unos niños mayor adquisición de conocimien-- tos que otros en el mismo periodo de tiempo; es bien- sabido que con la escala de Wechsler no se obtiene - una medida de la inteligencia "pura" o global sino - que este test está contaminado por influencias socio- culturales y ambientales. Debería considerarse tam--- bién que la coincidencia o no de la aplicación de am- bos tests con épocas lectivas del curso escolar po--- dría ejercer cierta influencia en las puntuaciones; - aquellos niños a los que se les pasaron las dos esca- las en plena actividad escolar podrían adquirir mayor caudal de conocimientos y más agilidad mental que - aquellos en los que el intervalo en la aplicación de- los tests abarcó el periodo de las vacaciones de vera no. Otro punto importante a destacar es la tendencia- a mejorar notablemente en los subtests de Semejanzas, Historietas y Rompecabezas que todos los grupos de ni ños presentaron; se da la circunstancia de que preci- samente en estas pruebas fueron las de que los niños-

recordaban con más claridad algunos aspectos, dándose el caso de saber qué figura o qué rompecabezas seguía al que se realizaba en aquel momento; el factor de recuerdo, aunque con menor nitidez que en los tres subtests mencionados, también afectó a otras pruebas; por ejemplo, algunos niños se acordaban de que en la primera ocasión habían fallado en determinadas cuestiones y se habían tomado interés por conocer la respuesta correcta; esto ocurrió sobre todo en las pruebas de Información y Vocabulario; otros comentaron, al plantearles cuestiones a las que no habían accedido en la primera ocasión, que tal pregunta no se le había formulado con anterioridad. Finalmente, se observó que diversos niños, entre los que habían encontrado mayores dificultades al realizar el primer test, habían reparado en las pruebas falladas y habían intentado sobrepasarlas con mayor interés que otros que las habían superado sin problemas. En este sentido, hubiera sido importante poder disponer de una escala complementaria a la de Wechsler que hubiera permitido valorar los datos de la segunda revisión sin que estuvieran influenciados por el recuerdo de la primera prueba; desgraciadamente, una de las limitaciones más claras del WISC es que no se dispone de una escala análoga que permita su repetición evitando este tipo de distorsión (Glasser y Zimmerman, 1985). Puede aducirse que para solventar este problema podían haberse espaciado más las evaluaciones, aunque esto no se hizo por temor a que

se dispersaran los pacientes y la casuística se redujera drásticamente; por otra parte, el factor tiempo actúa en dos sentidos, ya que a menor periodo de tiempo es más fácil recordar la prueba y en mayor intervalo puede alcanzarse un número superior de conocimientos que reviertan en la obtención de mejores puntuaciones. Estos datos se reflejan en la evolución del CIT de los controles, en la que 28 niños aumentaron la puntuación, 7 la mantuvieron estable y 5 la disminuyeron. Por todo lo anteriormente expuesto, creemos que los datos más valiosos que se recogieron fueron los correspondientes al primer test que además estaban complementados con la opinión emitida por los profesores sobre los aspectos relacionados con el ámbito escolar.

Las puntuaciones medias obtenidas por los niños controles en el CIT, el CIV y el CIM se encontraron dentro de los límites normales en ambas evaluaciones. Llama la atención que los CIT de los niños sanos de nuestro estudio fueron inferiores a los alcanzados por pacientes epilépticos en los trabajos de otros autores (Nolte y cols., 1980; Bourgeois y cols., 1983); estos hallazgos pueden explicarse por la diferente procedencia sociocultural de las series ya que, en el caso particular de nuestro estudio, un 50% de los sujetos procedía de niveles sociales bajos o deficitarios y el 50% restante de un nivel medio, no existiendo ninguno procedente de un estrato cultural

alto. El hecho de que se detectaran diferencias significativas entre los resultados de los niños epilépticos y los controles no puede ser atribuído a la existencia de variaciones por parte del examinador, ya que todas las escalas fueron administradas y valoradas por la misma persona.

Los niños tratados con ácido valproico alcanzaron puntuaciones similares a los controles, aunque siempre ligeramente inferiores a ellos, dato éste más destacado tras la realización del primer test que del segundo; estos resultados tienden a corroborar la hipótesis de Thompson y Trimble (1981a) sobre la toxicidad leve pero perceptible de este fármaco sobre la función cognitiva; no obstante, dada su superioridad a este respecto sobre otros anticomiciales (Dreifuss, 1983) que también se evidencia entre los resultados de nuestro estudio, parece quedar situado como uno de de los medicamentos de elección en el tratamiento de la epilepsia infantil (Henriksen y Johannessen, 1983; Herranz, 1983) siempre y cuando se trate de un fármaco indicado para el tipo de epilepsia padecida y que no dé lugar, en cada caso individual, a otro tipo de reacciones adversas que interfieran la terapia.

Los resultados de los pacientes tratados con fenobarbital fueron en ambas revisiones sensiblemente más bajos que los de los controles, apreciándose las diferencias de forma especialmente acusada en la parte ma

nipulativa del test; es llamativa esta circunstancia ya que en los estados de deterioro orgánico, como son las demencias o el alcoholismo, las alteraciones que aparecen en primer lugar se acusan en dicha sección del test. Un dato importante es que los niños que siguieron tratamiento con fenobarbital no presentaron, a diferencia de los restantes grupos, un incremento relevante en la puntuación del CIT, el CIV y el CIM. El hecho de que Cubos y Claves fueran los subtests más afectados en las dos evaluaciones, es un reflejo de la actividad depresora central del fármaco ya que son las pruebas que con mayor frecuencia se utilizan para valorar el grado de actividad sedante de los medicamentos. Nuestros datos coinciden en este sentido con los de otros autores (Kalska, 1976; Mac Leod y cols., 1978; Oxley y cols., 1979; Livanainen y Savolainen, 1983), si bien es importante precisar que casi todos ellos afirman que la afectación inducida por el fenobarbital es mínima o nula cuando las concentraciones plasmáticas del mismo son terapéuticas, siendo Mac Leod y colaboradores los únicos que detectaron un enlentecimiento de la capacidad para realizar tareas independiente del nivel plasmático alcanzado. Por otra parte, el hecho de que en el estudio estadístico comparativo entre los resultados del primer y segundo test no se detectaran diferencias de este grupo respecto a los demás, a pesar de que los niños tratados con fenobarbital fueron los que menos avanzaron, estuvo condicionado por la gran

dispersión existente en las puntuaciones individua-- les, lo que dió lugar a una marcada desviación tí-- pica en los resultados de todos los grupos.

Las diferencias observadas entre las puntuaciones ob tenidas por los controles y los niños tratados con - fenobarbital y ácido valproico asociados fueron muy- llamativas en la primera valoración y, aunque menos- significativas, se mantuvieron en el segundo test. - En relación a la evolución de los datos entre ambas- pruebas, hay que mencionar que los enfermos tratados con la biterapia fueron los que alcanzaron el incre- mento neto más alto en la puntuación de todos los - grupos de niños, aunque cuando se realizó el análi-- sis estadístico, pudo apreciarse que el aumento fue- menor que el de los niños del grupo control y simi-- lar al de los enfermos que recibían ácido valproico; por otra parte, los resultados de estos pacientes en siete subtests de los once que componen la escala de Wechsler fueron los más bajos de todos los grupos. - Como se dijo con anterioridad, se consideraron como- más valiosos los datos obtenidos tras la primera va- loración ya que en los segundos influía el "factor - recuerdo"; además en este caso en particular, la re- ducción del número de niños jugó un papel importante, ya que desde el principio fueron muy limitados los - pacientes que se adscribieron a este grupo. Por ello, es dificil dilucidar si los segundos resultados se-- rían consistentes o si, en caso de disponerse de un-

grupo de pacientes más numeroso, hubieran quedado diluidos, interviniendo el factor azar en que los siete niños que acudieron a la segunda evaluación mejoraran de forma manifiesta.

Es sobradamente conocida la interacción farmacocinética existente entre el fenobarbital y el ácido valproico, a través de la cual tienden a incrementarse los niveles plasmáticos del primero y a disminuir los del segundo; sin embargo, al estar estos niños sometidos a una monitorización continuada, las concentraciones de ambos fármacos se mantuvieron siempre por debajo de los límites tóxicos (fenobarbital: 19.9±5.8 ug/ml en monoterapia y 20.9±5.8 ug/ml en biterapia; ácido valproico: 72.4±21.3 ug/ml en monoterapia y 43.9±15.7 ug/ml en biterapia), por lo que no pueden achacarse las alteraciones detectadas en el primer test a una fluctuación de los niveles plasmáticos originada por esta interacción. Una explicación alternativa podría ser que la interacción farmacocinética se produjera a nivel de sistema nervioso central, alcanzándose concentraciones elevadas de fenobarbital que fueran responsables del escaso rendimiento de estos niños; no obstante, dado que no se cuantificaron los niveles de los fármacos en el líquido cefalorraquídeo, se trata de una hipótesis imposible de comprobar. Tampoco estos resultados pudieron ser debidos al tipo de crisis padecidas, ya que no se trataba de epilepsias refractarias, habiéndose prescrito la biterapia en cada uno

de los casos como tratamiento inicial de la enfermedad, sin haber intentado controlar previamente la sintomatología con un solo medicamento. Cabe la posibilidad de que pueda producirse un sinergismo en el mecanismo de acción de ambos fármacos, de forma que se potencien sus efectos indeseables a este nivel; sin embargo, dado el escaso número de pacientes evaluados y la ausencia de referencias bibliográficas a este respecto, tampoco pueden establecerse conclusiones en este sentido. En resumen, no obstante, hay que destacar que la biterapia no produjo mayor eficacia terapéutica ni su efecto sobre los procesos cognitivos fue superior al de las monoterapias, sino que en este sentido se mostró claramente inferior al ácido valproico y más bajo o similar que el fenobarbital, lo que viene a corroborar la escasa utilidad que habitualmente revisten las asociaciones de fármacos. Cabría concluir pues, que la biterapia resulta siempre desaconsejable como tratamiento inicial en la epilepsia, debiendo quedar limitada a aquellos casos específicos en los que se obtenga una mejoría clínica evidente junto con una incidencia de efectos indeseables tolerable.

Se ha postulado que la interferencia producida por la carbamazepina sobre las funciones intelectivas es inferior a la de otros anticomiciales, incluido el ácido valproico (Schain y cols., 1977; Thompson y Trimble, 1982; Schain, 1983; Dam, 1984); sin embargo, en nuestro estudio, los resultados obtenidos por los niños

tratados con carbamazepina fueron ligeramente inferiores a los de los enfermos que recibían fenobarbital;- a este respecto, debería considerarse que el reducido número de pacientes que componía este grupo de tratamiento no permite descartar la posibilidad de que el- azar haya influido en estos resultados.

Son interesantes los datos observados en aquellos enfermos a los que se les había suspendido el tratamiento cuando acudieron a la segunda revisión, destacando el hecho de que un 50% de ellos había experimentado - un incremento superior a cinco puntos en su CIT. Estos datos concuerdan con los ofrecidos por Nolte y colaboradores (1980) que observaron que las puntuaciones del CIT de niños epilépticos tratados con primidona y fenitoina aumentaban al suspenderse el tratamiento.

También es destacable que de los seis niños a los que se les sustituyó el tratamiento por otro, que según - los resultados obtenidos en nuestro trabajo y en los- estudios de otros autores sería, en principio, menos- tóxico sobre el rendimiento intelectual que el primero, como es el caso de los que cambiaron de fenobarbital a ácido valproico o de la biterapia a ácido valproico, cuatro aumentaron su puntuación de forma importante, por ello, podría establecerse una distinción en cuanto al diferente grado de afectación que - ejercen los fármacos sobre los procesos intelectivcs.

Estos datos confirman también la hipótesis de Thompson y Trimble (1981a) en la que consideran que el ácido valproico ejerce un efecto más leve que otros anticomiciales sobre el rendimiento intelectual.

El cuestionario remitido a los profesores, confeccionado por un grupo de psicólogos, resultó un instrumento poco adecuado para valorar el rendimiento escolar- debido a su excesiva complejidad; en este sentido, algunos profesores estimaron que eran incapaces de rellenar algunos apartados por encontrarlos difíciles - de interpretar; otros recurrieron para ello al gabinete psicológico del centro escolar; algunos nos telefonearon para consultar sobre items que les parecían poco claros; finalmente otros devolvieron el cuestionario sin rellenar alegando que no se encontraban capacitados para hacerlo. A la vista de estos resultados, parecería conveniente para la continuación futura del trabajo iniciado, remplazar el impreso utilizado por- otro estructurado con mayor sencillez de forma que, - aunque las respuestas obtenidas sean más esquemáticas, no ofrezca dificultades para ser cumplimentado; también creemos que resultaría oportuno orientarlo hacia las áreas más afectadas, como son la capacidad de - atención y de concentración, la memoria y la inquietud motora.

Constituye un hecho destacable el que, a pesar de las dificultades que planteó el cuestionario y que dió lu

gar a una proporción relativamente baja de respuestas al mismo, se encontraran diferencias ostensibles entre el grupo control y los niños epilépticos. Aunque estas diferencias no siempre llegaron a ser estadísticamente significativas al realizar la comparación entre parejas, los resultados obtenidos fueron paralelos a los proporcionados por la escala de Wechsler, alcanzando las peores puntuaciones los niños tratados con la biterapia, puntuaciones intermedias aquellos que recibían fenobarbital o carbamazepina y puntuaciones muy similares a las del grupo control los tratados con ácido valproico. Ello implica que las alteraciones observadas trascienden el área, hasta cierto punto abstracta, de un test, cuyos resultados podrían carecer de relevancia práctica, sino que afecta directamente al rendimiento del niño en el medio escolar, lo que ya supone una interferencia en su vida cotidiana. Existen, sin embargo, muy pocos trabajos que exploren este área; entre todas las publicaciones revisadas, unicamente hemos encontrado dos en las que se recoge la opinión de los profesores; éstas son la de Stores y colaboradores (1978), realizada sobre 75 niños epilépticos frente a 35 sujetos sanos, y la de Bennett-Levy y Stores (1984), en la que participaron 42 niños epilepticos y 42 controles; en ninguna de ellas se impusieron criterios de selección tan rígidos como los nuestros, ya que no se descartaron los pacientes con reacciones adversas manifiestas y/o con concentraciones plasmáticas tóxicas; no obstante, en-

ambos casos los resultados obtenidos fueron muy parecidos a los de este estudio, apreciándose en los niños epilépticos menor capacidad de concentración, una disminución en el estado de alerta y mayor tendencia a la hiperactividad en relación a los niños del grupo control.

CONCLUSIONES

1.- Al establecer una comparación entre los sujetos sanos y los niños epilépticos, se detectaron en estos últimos deficiencias en los procesos cognitivos, que se reflejaron tanto en los cocientes de inteligencia como en los hábitos escolares de los pacientes.

2.- El ácido valproico fue el fármaco con el que se observó menor incidencia de efectos indeseables sobre la esfera intelectiva, siendo los resultados de los niños tratados con este anticomicial muy similares a los del grupo control.

3.- Entre las monoterapias valoradas, las puntuaciones más bajas en los tests de inteligencia y el rendimiento escolar más pobre se apreciaron entre los niños que recibían fenobarbital, siendo este último grupo de tratamiento en el que no aumentaron de forma ostensible los cocientes intelectuales en la segunda evaluación realizada.

4.- Aunque los resultados de los niños tratados con carbamazepina fueron similares a los de los que recibían fenobarbital, estos datos no se consideraron valorables debido a la escasez de la casuística y a la ausencia de información procedente de la segunda evaluación.

5.- La administración conjunta de ácido valproico y

fenobarbital afectó a las pruebas de capacidad-intelectual y a la escolaridad de forma más marcada que cada uno de ambos fármacos por separado, ya que, a pesar de la mejoría observada entre los niños que acudieron a la segunda revisión, sus resultados continuaron siendo iguales o inferiores a los de los que estaban siendo tratados con fenobarbital únicamente. Ello constituye un dato más a favor del empleo de la monoterapia como modalidad de tratamiento antiepiléptico de elección siempre que sea posible.

BIBLIOGRAFIA

AJURIAGUERRA J de. (1977). Trastornos psíquicos por afecciones cerebrales conocidas. En: Manual de Psiquiatría Infantil, J de Ajuriaguerra ed., Toray-Masson, Barcelona, pags., 541-571.

ANDREWES DG, TOMLINSON L, ELWES RDC, REYNOLDS EH. (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.

ARMIJO JA. (1983). Antiepilépticos: Farmacocinética e interacciones. En: Neurofarmacología Fundamental y Clínica, J Flórez y JM Martínez-Lage, EUNSA, Santader, pags. 205-238.

AUCAMP AK (1985). The clobazam as add-on therapy in epileptic patients without control. Current Ther. Research, 37: 15-20.

BARRACLOUGH B. (1981). Suicide and epilepsy. En: Epilepsy and Psychiatry. EH Reynolds, MR Trimble eds., Churchill-Livingstone, Edimburgo, pags. 72-76.

BARUZZI A, MICHELUCCI R, TASSINARI CA. (1982). Benzodiazepines. Nitrazepam. En: Antiepileptic Drugs, DM Woodbury, JK Penry y CE Pippenger eds., Raven Press, New York, pags. 753-769.

BATTINO D, CUSI C, FRANCESCHETTI S. (1982). Etosuximide plasma concentrations: Influence of age and associated concomitant therapy. Clin. Pharmacokin., 7: 176-180.

BENNETT-LEVY J, STORES G. (1984). The nature of cognitive disfunction in school-children with epilepsy. Acta Neurol. Scand., 99 (suppl): 79-82.

BETTS A. (1974). A folow-up study of a cohort of patients with epilepsy admited to psychiatric care in an English city. En: Epilepsy-Proceedings of the Hans Berger Centenary Symposium, P Harris y Mawdsley, Churchill-Livingstone, Edimburgo, pags. 326-338.

BETTS A, CROWE A, ALFORD C. (1982). Psychotropic effects of sodium valproate. Br. J. Clin. Pract. (suppl 18): 145-146.

BINNIE CD, de BEUKELAAR F, MEIJER JWA, MEINARDI H, OVERWEG J, WAUQUIER A, van WIERINGEN A. (1985). Open-dose-ranging trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. Epilepsia, 26: 424-428.

BOHM E. (1973). Las epilepsias. En: Manual de Psicodiagnóstico de Rorschach, E Bohm ed., Ediciones Morata S.A., Madrid, pags. 345-356.

BOOKER H, CRANDALL F, DREIFUSS F, DELGADO-ESCUETA AV,

GOLDENSHON ES, KING L, MADSEN J, MATTSON R, McNAMARA J, PORTER P, PENRY JK, RODIN E, SAINT-HILAIRE J, SEINO M, SPIEGEL H, TREIMAN D, WALSH G, WOLFE P. (1981). The nature of aggression during epileptic seizures.- N. Engl. J. Med., 305: 711-716.

BOURGEOIS BFD, PRENSKY AL, PALKES HS, TALENT MABK, - BUSCH SG. (1983). Inteligence in epilepsy: A prospective study in children. Ann. Neurol., 14: 438-444.

BOWLE TA, LEVY RH, CUTLER RE. (1979). Effects of carbamazepine on valproic acid in normal man. Clin. - Pharmacol. Ther., 26: 629-634.

BROWN JK. (1976). Fits in childhood. En: A Textbook- of Epilepsy. L Laidlaw ed., New York, Churchill-Li-- vingstone, pag. 71.

CALVO R, SASIAIN JMR, CARLOS R. (1982). Efecto del - ácido oleico sobre la fijación de benzodiazepinas a- las proteinas plasmáticas. VII Reunión Nacional de - la Asociación Española de Farmacólogos, Salamanca, - pag. 47.

COMISION DE CLASIFICACION Y TERMINOLOGIA DE LA LIGA- INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA. (1986). Propuesta de clasificación de las epilepsias y los síndromes - epilépticos. Rev. Esp. Epilepsia, 1: 12-19.

DAM M. (1982). Phenytoin toxicity. En: Antiepileptic Drugs, DM Woodbury, JK Penry y CE Pippenger. Raven - Press, New York, pags. 247-256.

DAM M. (1984). Summing up of the success so far gained through choice of drugs or combinations of drugs. Acta Neurol. Scand., 99 (suppl): 19-22.

DEKABAN AS, LEHMANN EJB. (1975). Effects of different dosages of anticonvulsant drugs on mental performance in patients with chronic epilepsy. Acta Neurol. Scand., 52: 319-330.

DELANEY RC, ROSEN AJ, MATTSON RH, NOVELLI RA. (1980). Memory function in focal epilepsy. A comparison of - non-surgical unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. Cortex, 16: 103-117.

DINESEN H, GRAM L, ANDERSEN T, DAM M. (1984). Weight-gain during treatment with valproate. Acta Neurol. - Scand,, 69: 65-69.

DODRILL CB, TROUPIN AS. (1977). Psychotropic effects-of carbamazepine in epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. Neurology, 27: 1023-1028.

DODSON WE. (1984). Antiepileptic drug utilization in-pediatric patients. Epilepsia, 25 (suppl 2): s132- - s139.

DREIFUSS FE. (1982). Ethosuximide: Toxicity. En: Antiepileptic Drugs, DM Woodbury, JK Penry y CE Pippenger eds., Raven Press, New York, pags. 737-752.

DREIFUSS FE, SATO S. (1982). Benzodiazepines. Clonazepam. En: Antiepileptic Drugs. DM Woodbury, JK Penry y CE Pippenger eds., Raven Press. New York, pags. 737-752.

DREIFUSS FE. (1983). How to use valproate. En: Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics. PL Morselli, CE-Pippenger y JK Penry eds., Raven Press, New York, - pags. 219-227.

EADIE MJ. (1979). Which anticonvulsant drug?. Drugs,- 17: 213-218.

EADIE MJ. (1984). Anticonvulsant drugs. An update. - Drugs, 27: 328-363.

ENGEL J, TROUPIN AS, CRANDALL PH, STERMAN MB, WASTERLAIN CG. (1982). Recent developments in the diagnosis and therapy of epilepsy. Ann. Int. Med., 97: 584-598.

FEDIO P, MIRSKY AF. (1969). Selective intellectual deficits in child with temporal lobe or centrencephalic epilepsy. Epilepsia, 16: 287-300.

FEDRICK J. (1973). Epilepsy and pregnancy: A report -

from the Oxford record linkage study. Br. Med. J., 1: 442-448.

FEELY M. (1982). Clobazam en la epilepsia catamenial. Lancet, 10: 71-73.

FERRENDELLI JA, KLUNK WE. (1982). Ethosuximide: Mechanism of action. En: Antiepileptic Drugs, DM Woodbury, JK Penry y CE Pippenger eds., Raven Press, New York, pags. 655-661.

FLEITMAN JS, BRUNI J, PERRIN JH, WILDER BJ. (1980). Albumin binding interactions of sodium valproate. J. Clin. Pharmacol., 20: 317-340.

FLOR-HENRY P. (1969). Psychosis and temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 10: 363-395.

FLOREZ J. (1983). Fármacos antiepilépticos: mecanismos de acción. En: Neurofarmacología Fundamental y Clínica, J Flórez y JM Martínez-Lage eds., EUNSA, Santander, pags. 169-203.

FLOREZ J, ARMIJO JA, MEDIAVILLA A. (1987). Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes. En: Farmacología Humana, J Flórez, JA Armijo y A Mediavilla eds., EUNSA, Santander, pags. 345-357.

GASTAUT H. (1970). Clinical and electroencephalogra-

phical classification of epileptic seizures. Epilepsia, 11: 102-113.

GASTAUT H, GASTAUT JL. (1977). Computerized axial tomography in epilepsy. En: Epilepsy: The Eighth International Symposium, JK Penry ed., Raven Press, New York, pags. 5-15.

GLASSER AJ, ZIMMERMAN IL. (1985). Interpretación Clínica de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC), Ediciones TEA S.A., Madrid, 256 pags.

GORDON P, TOBIN S, DOTY B, NASH M. (1968). Drug effects on behaviour in aged animals and man. J. Gerontol., 23: 434-444.

GRAM L, BENTSEN KD. (1983). Hepatic toxicity of antiepileptic drugs: A review. Acta Neurol. Scand., 68 (supl 97): 81-90.

GREEN SH. (1984). Sodium valproate and routine liver - function tests. Arch. Dis. Chid., 59: 813-814.

GUEY J, CHARLES C, COQUERY C, ROGER J, SOULAYROL L. - (1967). Study of psychological effects of ethosuximide (Zarontin) on 25 children suffering from petit mal epilepsy. Epilepsia, 8: 129-141.

GUGLER R, von UNRUH GE. (1980). Clinical pharmacokine-

tics of valproic acid. Clin. Pharmacokin., 5: 67-83.-

HENRIKSEN O, JOHANNESSEN SI. (1983). Clinical observations of sodium valproate in children: An evaluation- of therapeutic serum levels. En: Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring, SI Johannessen, PL - Morselli, CE Pippenger, A Richens, D Schmidt, H Meinardi eds., Raven Press, New York, pags. 75-79.

HENRIKSEN O, JOHANNESSEN SI, MUNTHEKAAS AW. (1983). - How to use carbamazepine. En: Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics, PL Morselli, CE Pippenger, JK Penry eds., Raven Press, New York, pags. 237-243.

HERRANZ JL. (1983). Terapéutica de las epilepsias especiales del niño y de las convulsiones febriles. En: Neurofarmacología Fundamental y Clínica, J Flórez y - JM Martínez-Lage eds., EUNSA, Santander, pags. 321---349.

HERRANZ JL, ARMIJO JA, ARTEAGA R, VALIENTE R. (1987). Estudio en el niño de la eficacia y toxicidad de los- antiepilépticos en monoterapia. En: II Premio Iberoamericano de Epilepsia, Sanofi Internacional eds., - Grass Ediciones, Madrid, pags. 27-97.

HUTT SJ, JACKSON PM, BELSHAM AB, HIGGINS G. (1968). - Perceptual-motor behaviour in relation to blood phenobarbitone level. Dev. Med. Child. Neurol., 10: 626---632.

IDESTRÖM CM, SCHALLING D, CARLQUIST U, SJÖQVIST F. - (1972). Behavioural and psycho-phisiological studies: Acute effects of diphenylhydantoin in relation to plasma levels. Psychol. Med., 2: 111-120.

JEAVONS PM, CLARK JE. (1974). Sodium valproate in - treatment of epilepsy. Br. Med. J., 2: 584-586.

KALSKA H. (1976). The effects of some antiepiléptic - drugs on cognitive performance. En: Proceedings of - the 7th International Symposium International League- against Epilepsy. Thieme, Stuttgart.

KANEKO S, SATO T, SUZUKI K. (1981). The levels of anticonvulsants in breast milk. Br. J. Clin. Pharmacol., 7: 624-626.

KERÄNEN T, SIVENIUS J. (1983). Side effects of carbamazepine, valproate and clobazam during long-term - treatment of epilepsy. Acta Neurol. Scand., 68 (suppl 97): 69-80.

KHOO KC, 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.

KUTT H. (1982). Phenytoin: Interactions with other - drugs. En: Antiepileptic Drugs, DM Woodbury, JK Penry

CE Pippenger eds., Raven Press, New York, pags. 227-240.

KUTT H, PARIS-HUTT H. (1982). Phenobarbital. Interactions with other drugs. En: Antiepileptic Drugs, DM-Woodbury, JK Penry y CE Pippenger eds., Raven Press, New York, 329-340.

KUTT H (1984). Interactions between anticonvulsants-and other commonly prescribed drugs. Epilepsia, 25.-(suppl 2): s118-s131.

LADAVAS E, UMILTA A, PROVINCIALI L. (1979). Hemispheric-dependent cognitive performances in epileptic patients. Epilepsia, 20: 493-502.

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

LEVY RH, LAI AA. (1982). Valproate. Absorption, distribution and excretion. En: Antiepileptic Drugs, DM Woodbury, JK Penry y CE Pippenger eds., Raven Press, New York, pags. 555-565.

LEVY RH, LIN HS, BLEHAUT HM, TOR JA. (1983). Pharmacokinetics of stiripentol in normal man: Evidence of nonlinearity. J. Clin. Pharmacol., 23: 523-533.

LIGA FRANCESA CONTRA LA EPILEPSIA. (1982). ¿Cual es la frecuencia de las epilepsias?. En: Epilepsias y epilépticos. Preguntas y respuestas, Sanofi Internacional - eds., Grass Ediciones, Madrid, pag. 4.

LIVANAINEN M, SAVOLAINEN H. (1983). Side effects of -- phenobarbital and phenytoin during long-term treatment of epilepsy. Acta Neurol. Scand., 68 (suppl 97): 49-67.

LOISEAU P, STRUBE E, BROUSTET D, BATTELLOCHI S, GOMENI C, MORSELLI PL. (1980). Evaluation of memory function- in a population of epileptic patients and matched controls. Acta Neurol. Scand., 80: 58-61.

LOŠCHER W. (1981). Biochemical pharmacology of inhibitors of GABA metabolism and valproic acid. En: Neuro-- transmitters, Seizures and Epilepsy. PL Morselli, KG - Lloyd, W Lõscher, B Meldrum, EH Reynolds eds., Raven - Press, New York, pags. 93-105.

MAC LEOD CM, DEKABAN AS, HUNT E. (1978). Memory im---- pairment in epileptic patients: Selective effects of - phenobarbitone concentration. Science, 202: 1102-1104.

MARAÑON G. (1946). Convulsiones. En: Manual de Diagnóstico Etiológico, G Marañón ed, Espasa Calpe S.A., Ma--- drid, pags. 624-631.

MARTIN ANDRES A, LUNA DEL CASTILLO J, SANCHEZ CANTALEJO E, BOLAÑOS CARMONA J. (1984). Bioestadística. Edito-

rial Luz, Granada, 692 pags.

MARTINEZ-LAGE JM. (1983). Terapéutica de las epilepsias. En: Neurofarmacología Fundamental y Clínica, J Flórez y JM Martínez-Lage eds., EUNSA, Santander, pags. 279-302.

MARTINEZ-LAGE JM, BOSSI L, MORALES G, MARTINEZ VILLA E, OROFIAMM B, VITERI C. (1984). Progabide treatment in severe epilepsy: A double blind cross-over trial versus - placebo. Epilepsia, 25: 586-593.

MATTEWS CG, HARLEY JP. (1975). Cognitive and motor sensory performances in toxic and non-toxic epileptic subjets. Neurology, 25: 184-188.

MATTSON RH, CRAMER JA. (1980). Valproic acid and etho-- suximide interaction. Ann. Neurol., 7: 583-584.

MATTSON RH, CRAMER JA. (1985). Epilepsy, sex hormones - and antiepileptic drugs. Epilepsia, 26 (suppl 1): s40-- s51.

MAYNERT EW. (1982). Phenobarbital. Absorption, distribution and excretion. En Antiepileptic Drugs, DM Woodbury, JK Penry y CE Pippenger eds., Raven Press, New York, - pags. 309-317.

MONACO F, SECHI GP, MUNTANI R, MELONI T, MELA MG, MASIA G, TONDI M. (1980). Lack of efficacy of carbamazepine - in preventing the recurrence of febrile convulsions. En:

Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring, SI Johannessen, PL Morselli, CE Pippenger, A Richens, D - Schmidt, H Meinardi eds., Raven Press, New York, pags. 75-79.

MORENO CARRETERO E, PITA CALANDRE E. (1987). Valoración de la terapia antiepiléptica seguida por los pacientes sometidos a determinación plasmárica en un Servicio de Farmacología Clínica. En: II Premio Iberoamericano de Epilepsia, Sanofi Internacional, Grass Ediciones, Madrid, pags. 195-230.

MORSELLI PL, BOSSI L. (1982). Carbamazepine: Absorption distribution and excretion. En: Antiepliептic Drugs, DM Woodbury, JK Penry, CE Pippenger eds., Raven Press, New York, pags. 465-482.

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

NAU H, KUHNZ W, EGGER HJ, RATING D, HELGE H. (1982). -- Anticonvulsants during pregnancy and lactation: Trans-- placental, maternal and neonatal pharmacokinetics. -- Clin. Pharmacok., 7: 508-543.

NOLTE R, WETZEL B, BRUGMANN G, BRINTZNGER I. (1980). - Effects of phenytoin nd primidone monotherapy on mental performance in children . En: Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring, SI Johannessen, PL -

Morselli, CE Pippenger, A Richens, D Schmidt, H Meinardi eds., Raven Press, New York, pags. 81-88.

O'DONOHOE NV. (1982). Epilepsias en la Infancia. Diagnóstico y Tratamiento, O'Donohoe NV ed., Ediciones Doyma, Barcelona, 324 pags.

OLIVEROS JUSTE A. (1986). Diagnóstico y tratamiento de las epilepsias. Medicine, 62: 11-30.

OLLER-DAURELLA L, FERRER-VIDAL L. (1987). Revisión de-157 epilépticos que llevan más de cinco años sin tratamiento y sin crisis. Rev. Esp. Epilepsia, 2: 5-10.

OXLEY J, RICHENS A, WADSWORTH J. (1979). Improvement - in memory funtcion on epileptic patients following a - reduction in serum phenobarbitone levels. En: Abstracts 11th Epilepsy International Symposium, Florence.

ÖZDIRUM E, RENDA Y, EPIR S. (1978). Effects of pheno-- barbitone and phenytoin on the behaviour of epileptic-children. En: Advances in Epileptology Approaches, H - Meinardi y AJ Rowan eds., Svets and Zeitlinger, Amsterdam, pags. 120-123.

PACIFICI GM, TADDEUCCI-BRUNELLI G, RANE A. (1984). Clonazepam serum protein binding during development. Clin. Pharmacol. Ther. 35: 354-359.

PAINTER MJ. (1983). How to use primidone. En: Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics, PL Morselli, CE Pippenger y JK Penry eds., Raven Press, New York, pags. - 263-270.

PARNAS J, FLACHS H, GRAM L. (1979). Psychotropic effect of antiepileptic drugs. Acta Neurol. Scand., 60: 329--343.

PASTOR CRUZ M, BRAVO UTRERA M, CAMPOS ARILLO V. (1983). Fármacos anticonvulsivantes en el tratamiento de la epilepsia. Med. Clin. (Barc), 81: 362-365.

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

PERUCCA E. Pharmacokinetic interactions with antiepileptic drugs. Clin. Pharmacok., 7: 57-84.

PITA CALANDRE E. (1981). Actualización de la terapia - antiepiléptica. MIR, 3: 21-30.

PITA CALANDRE E, MARTÍNEZ MILENA RL, RODRÍGUEZ-LOPEZ CM. (1987). Valoración de la razón nivel-dosis y la farmacodinamia de varios antiepilépticos en pacientes. Rev. - Esp. Epilepsia, 2: 16-22.

PRICHARD JW. (1982). Phenobarbital. Mechanism of action. En: Antiepileptic Drugs, DM Woodbury, JK Penry y CE Pip

penger eds., Raven Press, New York, pags. 365-373.

RALL TW, SCHLEIFER LS. (1985). Drugs effective in the therapy of the epilepsies. En: The Pharmacological Basis of Therapeutics, A Goodman-Gilman, LS Goodman, TW Rall, F Murad eds., Macmillan Publishing Company, New York, pags. 447-472.

REDPATH TH, GAYFORD TJ. (1968). The side effects of - carbamazepine therapy. Oral Surg., 26: 299-303.

REYNOLDS EH. (1973). Anticonvulsants, folic acid and- epilepsy. Lancet, 1: 1376-1378.

REYNOLDS EH, SHORVON SD. (1981). Single drug or combination therapy for epilepsy?. Drugs, 21: 374-382.

REYNOLDS EH, TRIMBLE MR. (1985). Adverse neuropsychiatric effects of anticonvulsant drugs. Drugs, 29: 570-581.

RYLANCE GW, POULTON J, CHERRY RC, CULLEN RE. (1986).- Plasma concentrations of clonazepam after single rectal administration. Arch. Dis. Child., 61: 186-188.

SALZMAN C, SHARDER RI. (1973). Responses to psychotropic drugs in the normal elderly. En: Psychopharmacology and Ageing. Advances in Behavioural Biology. C Eisdorfer y W Fann eds., Plenum Press, New York.

SCHAIN RJ, WARD JW, GUTHRIE D. (1977). Carbamazepine-as an anticonvulsant in children. Neurology, 27: 476--480.

SCHAIN RJ. (1983). Carbamazepine and cognitive func--tioning. En: Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics, PL Morselli, CE Pippenger y JK Penry eds., Raven Press New York, 189-192.

SCHEFFNER D; WEBER R. (1981). Review on epilepsy and-memory in children. Acta Neurol. Scand., 89: 157-170.

SCHMIDT D. (1983). How to use benzodiazepines. En: Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics, PL Morselli,-CE Pippenger y JK Penry eds., Raven Press, New York,-pags.

SCHMIDT D, RICHTER K. (1986). Alternative single anti convulsant drug therapy for refractory epilepsy. Ann. Neurol., 19: 85-87.

SCOTT AK. (1984). Management of epilepsy. Br. Med. J., 288: 986-987.

SHAPIRO S, HARTZ SC, SISKIND V. (1976). Anticonvul---sants and parental epilepsy in the development of - brith defects. Lancet, 1: 272-275.

SHORVON SD, REYNOLDS EH. (1977). Unnecesary poliphar-

macy for epilepsy. Br. Med. J., 1: 1635-1637.

SHORVON SD, CHADWICK A, GALBRAITH AW, REYNOLDS EH. -- One drug for epilepsy. Br. Med. J. 1: 474-476.

SHORVON SD, REYNOLDS EH. (1979). Reduction in polipharmacy for epilepsy. Br. Med. J., 2: 1023-1025.

SOMMERBECK KW, THEILGAARD A, RASMUSSEN KE. (1977). Valproate sodium: Evaluation of so-called psychotropic effect. A controlled study. Epilepsia, 18: 159-165.

SOULAYROL R, ROGERS J. (1970). Adverse psychiatric effects of antiepileptic drugs. Rev. Neuropsychiatr. Infant., 18: 591-598.

SPIEDEL BD, MEADOW SR. (1972). Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. Lancet, 2: 839-843.

STEFAN H, BURR W, FICHSEL H, FRÖSCHER W, PENIN H. (1984). Intensive follow-up monitoring in patients with once daily evening administration of sodium valproate. Epilepsia, 25: 152-160.

STOKLEY I. (1981). Drug Interactions. A Source Book of Adverse Interactions, their Clinical Importance, mechanism and management. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 495 pags.

STORES G, HART J, PIRAN N. (1978). Inattentiveness in school-children with epilepsy. Epilepsia, 19: 169-175.

STORES G. (1981). Behavioral effects of antiepileptic drugs. En: Febrile Seizures, KB Nelson y JH Ellenberg eds., Raven Press, New York, pags. 75-82.

SWINYARD EA. (1982). Introduction. En: Antiepileptic-Drugs, DM Woodbury, JK Penry y CE Pippenger eds., Raven Press, New York, pags. 1-9.

THOMPSON PJ, TRIMBLE MR. (1980). Comparative effect - of anticonvulsant drugs on the memory test performance of non-epileptic subjets. Acta Neurol. Scand., 62- (suppl 79): 26.

THOMPSON PJ, HUPPERT F, TRIMBLE MR. (1980). Anticon-- vulsant drugs, cognitive function and memory. Acta - Neurol. Scand., 80: 75-81.

THOMPSON PJ, TRIMBLE MR. (1981a). Sodium valproate - and cognitive functioning in normal volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol., 12: 819-824.

THOMPSON PJ, TRIMBLE MR. (1981b). Further studies on- anticonvulsant drugs and seizures. Acta Neurol. Scand., 89 (suppl): 51-58.

THOMPSON PJ, TRIMBLE MR. (1982). Comparative effects

of anticonvulsant drugs on cognitive functioning. Br. J. Clin. Pract. suppl 18: 154-156.

TOKOLA RA, NEUVONEN PJ. (1983). Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. Acta Neurol. Scand., 68 (suppl 97): 17-27.

TOMLINSON L, ANDREWES D, MERRIFIELD E, REYNOLDS EH. (1982). The effects of antiepileptic drugs on cognitive and motor functions. Br. J. Clin. Pract., suppl 18: 177-183.

TORT M. (1981). El Cociente Intelectual, Editorial Siglo XXI, Madrid, 212 pags.

TRIMBLE MR, THOMPSON PJ, HUPPERT F. (1980). Anticonvulsant drugs and cognitive abilities. En: Advances in Epileptology: 11th International Epilepsy Symposium, Raven Press, New York, pags. 199-204.

TRIMBLE MR. (1983). Anticonvulsant drugs and psychosocial development: Phenobarbitone, sodium valproate and benzodiazepines. En: Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics, PL Morselli, CE Pippenger, JK Penry eds., Raven Press, New York, pags. 201-217.

TRIMBLE MR, THOMPSON PJ. (1984). Sodium valproate and cognitive function. Epilepsia, 25: 560-564.

TRIMBLE MR. (1985). Psychiatric and psychological aspects of epilepsy. En: The Epilepsies, RJ Porter, PL-Morselli eds., Butteworths, London, pags. 322-355.

WAPNER I, THURSTON DL, HOLOWACH J. (1962). Phenobarbital: Its effects on learning in epileptic children. - JAMA, 182: 937.

WEITBRECH HJ. (1970). Afecciones convulsivas cerebrales. En: Manual de Psiquiatría, HJ Weitbrech ed., Editorial Gredos S.A., Madrid, pags. 369-386.

WOLF P. (1980). Psychic disorders in epilepsy. En: Advances in Epilepsy, CH Chargered., Raven Press, New - York, pags. 159-160.

WOLF SM, FORSYTHE A, STUNDEN AA, FRIEDMAN R, DIAMOND-H. (1981). Long-term effect of phenobarbital on cognitive function in children with febrile convulsions. - Pediatrics, 68: 820-823.

WOODBURY DM. (1982). Phenytoin. Absorption, distribution and excretion. En: Antiepileptic Drugs, DM Woodbury, JK Penry y CE Pippenger eds., Raven Press, New-York, pags. 191-207.

ZIMMERMAN FT, BURGERMEISTER BB. (1958). A new drug - for petit mal epilepsy. Neurology, 8: 769-775.