

EPILEPSIA

DR. CARLOS A. LEÓN BARTH*

GENERALIDADES

Las epilepsias o desórdenes convulsivantes se caracterizan fundamentalmente por ataques recurrentes de pérdida de conciencia, movimientos convulsivos, trastornos de las sensaciones o de la conducta que también ceden fugazmente. Estos episodios transitorios de asociación con una descarga neuronal excesiva que ocurre difusa o focalmente en el cerebro. Los sitios de esta descarga neuronal determinan las manifestaciones clínicas de un ataque.

El término "EPILEPSIA" usado por la mayoría de los médicos implica una cierta cronicidad o una tendencia a los ataques repetitivos o recurrentes en los cuales el defecto primario es en el cerebro, estos episodios ocurren por causas únicamente cerebrales y no por causas extracerebrales, tampoco son complicación de un insulto o trastorno transitorio.

Es fácil determinar cuando el problema se acompaña de movimientos convulsivantes recurrentes que se trata de Epilepsia, pero no es fácil en aquellos casos llamados de equivalentes convulsionantes, especialmente cuando las manifestaciones son de tipo autonómico visceral o trastornos de conciencia que fácilmente pueden confundirse con lipotimias. Cuando el problema sea de difícil solución la recurrencia y similaridad de los ataques, así como la ayuda del Electroencefalograma, pueden dar al clínico una mayor certeza para el uso o no de medicamentos anticonvulsivantes.

En la práctica general es frecuente ver niños que tienen espasmos del sollozo, trastornos de lenguaje, problemas de aprendizaje, síndrome hiperquinético, defectos perceptuales, ser tratados con medicamentos anticonvulsivantes sin que exista una clara demostración de ser esto de algún beneficio. Existen los terrenos limítrofes de la epilepsia

en los cuales el Electroencefalograma puede estar alterado, como parte de un síntoma más del complejo que el niño padezca sin que vaya a tener crisis convulsivas en el futuro. Es práctica recomendable, tratar únicamente a aquellos pacientes que teniendo crisis convulsivas o semejantes tengan trastornos electroencefalográficos y no en caso contrario, en el cual se trata el E.E.G. y no al paciente con crisis convulsivas.

Es conveniente enfocar la etiología a través de una historia longitudinal adecuada que incluya las alteraciones pre, peri y post-natales del niño. También es necesario un examen físico completo y posteriormente un mínimo de exámenes de Laboratorio que deberá incluir glicemia y calcemia en ayunas, E.E.G. y RX de cráneo. El fondo de ojo debe de ser considerado como parte del examen físico general y por eso no se menciona como examen especial.

Una vez efectuado el diagnóstico etiológico del padecimiento, debe clasificarse en cuanto a sus características clínicas, fisiológicas (E.E.G.), patológicas y terapéuticas.

CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LA EPILEPSIA

1. Epilepsias generalizadas sin inicio focal:
 - a) Convulsiones generalizadas tipo gran mal.
 - b) Ataques de ausencias tipo petit mal.
 - c) Convulsiones mioclónicas.
 - d) Crisis astáticas o akinéticas.
 - e) Crisis atónicas.
 - f) Crisis tónicas.
 - g) Crisis clónicas.
2. Convulsiones focales o parciales con o sin generalización:
 - a) Convulsiones parciales con sintomatología elemental.
 - (1) Crisis motoras.
 - (2) Crisis sensitivas.

* Jefe Servicio Neuropsicología, Hospital Nacional de Niños.

- b) Crisis parciales con sintomatología compleja que incluyen fenómenos viscerales y autonómicos:
- (1) Automatismos.
 - (2) Viscerales, autonómicas, incluye olfatorias y gustativas.
 - (3) Sintomatología psíquica.
 - (4) Con síntomas afectivos.
3. Síndromes epilépticos no clasificables por:
- a) Información incompleta o inadecuada.
 - b) Convulsiones erráticas con patrones cambiantes o inconsistentes.

Las crisis generalizadas de tipo gran mal, petit mal y convulsiones mioclónicas tienen factores genéticos frecuentemente involucrados en su etiopatogenia. Las crisis parciales con o sin generalización tienen factores genéticos que pueden o no estar involucrados en la etiopatogenia de las crisis.

A pesar de una evaluación clínica y de laboratorio cuidadosa, tanto del tipo de las convulsiones como de las lesiones epileptogénicas, éstas son a menudo de localización, alteración patológica e intensidad fisiológica difícil de evaluar.

ALGUNOS PROBLEMAS TERAPEUTICOS ESPECIALES:

1. Crisis convulsivas febriles:

Livingston (1, 2, 3) y Millichap (4) en sus monografías sobre convulsiones febriles insisten en crisis que se presentan durante un episodio febril y pueden ser un cuadro Meningítico o un problema convulsivante de base únicamente precipitado por fiebre.

En una revisión más reciente el Dr. Nelson KB y Ellenberg JH (5) analizan algunos predictores de Epilepsia en niños que han tenido convulsiones febriles y resumen como los más importantes (convulsiones febriles complejas): la duración de más de 15 minutos, la presencia de más de una crisis convulsiva en un episodio febril de 24 horas de duración y la presencia de algún componente focal. En contra posición con las crisis convulsivas febriles complejas analizan el grupo de crisis convulsivas febriles simples, que en ausencia de hallazgos complejos ha-

cen las posibilidades de desarrollar Epilepsia sin fiebre posteriormente despreciables.

Podríamos definir las convulsiones febriles simples cuando éstas son de tipo generalizado, aparecen en el niño menor de 6 años, duran menos de 15 minutos, no presentan alteraciones electroencefalográficas 15 o 22 días después de la última crisis, no tienen alteraciones de daño cerebral focal o generalizado y se presentan durante las primeras 24 horas de un cuadro febril elevado (+ de 38.5°C).

El 65% de las crisis convulsivas febriles de cualquier clase solamente se presentan una vez, el 32% restantes presentan más de una crisis convulsiva con fiebre. El 3% que nos queda desarrollan más de una crisis convulsiva afebril. Es importante recordar el 65% arriba mencionado pues en presencia de una crisis única febril no es necesario estudios adicionales excepto que se sospeche un padecimiento infeccioso del tipo de la Meningitis o Meningoencefalitis.

En general dos o más de las siguientes variables definen las crisis como convulsivas febriles complejas y hacen necesario el uso del tratamiento anticonvulsivante durante un período complejo de 4 años. Un 30 por mil desarrollarán epilepsias (no febril) propiamente tal. Estas variables son:

1. Crisis convulsivas de inicio focal.
2. Crisis convulsivas prolongadas de más de 15 minutos.
3. Crisis convulsivas en un niño que tiene datos de retardo mental o datos de otras lesiones con daño cerebral estructural cerebral (hemiplegia por ejemplo).
4. Mayor de 6 años.
5. Crisis convulsiva de menos de 38.5°C o de aparición tardía en el cuadro febril (después de 24 horas de tener fiebre).
6. Historia familiar de crisis convulsivas no febriles.
7. E.E.G. alterado paroxístico o convulsivante 15-22 días de la última crisis convulsiva.

En adición a lo anterior la presencia de alteraciones perinatales, trauma craneano, hipoxia, etc. hablan a favor de una alteración cerebral que esté condicionando la precipitación de convulsiones por la fiebre y no la presencia de crisis convulsivas febriles simples.

En general las crisis convulsivas febriles simples no ameritan tratamiento anticonvulsivante aunque algunos autores justifican el uso de fenobarbital en dosis de 5 a 8 mg. por kilog. permanentemente para evitar aquellas más frecuentes ante la presencia de padecimientos febriles a repetición. El uso de Epamín durante el episodio febril y de otros medicamentos dados únicamente para cada uno de las crisis no tienen ninguna indicación pues el período máximo de iniciación de actividad estable es de 7 a 10 días después de iniciadas las primeras dosis orales.

2. Convulsiones post-traumatismos encefalocraneanos:

No siendo ésta una revisión de causas convulsionantes me limitaré a describir que un trauma encefalocraneano con compromiso de la masa encefálica en uno u otro grado, puede traducirse en forma de convulsiones inmediatas o tardías. Generalmente las crisis que se presentan de manera aislada en las primeras 24 horas son de muy buen pronóstico en cuanto a la presencia de epilepsia en el futuro del paciente. Sin embargo, las crisis convulsivas que aparecen después de 24 horas, más aún después de 7 días, casi siempre anticipan un padecimiento epiléptico prolongado que amerita un tratamiento efectivo y de larga duración.

3. Espasmos infantiles (mioclonus):

La presencia de crisis convulsivas de tipo mioclónico masivo en el niño ha recibido el nombre de espasmos infantiles. No deben confundirse éstos con los espasmos del sollozo en que un mecanismo de tipo reflejo desencadena los mismos con pérdidas del conocimiento con o sin cianosis, secundario a llanto por insatisfacción de demandas exageradas del niño, golpes o castigos físicos y su caída al suelo. Los espasmos del sollozo no tienen relación con convulsiones y no ameritan estudios neurológicos.

En cuanto a los espasmos infantiles estos generalmente dan mucha preocupación al clínico, debido a su relación con defectos bioquímicos sistémicos del tipo de las hipocalcemia, hipoglicemias, déficit y dependencia de la Piridoxina, así como procesos destructivos de origen pre o peri natal ya sea por anoxia, hemorragia intracraneana, trauma del parto, etc., y con degeneraciones progresivas de tipo demenciante como la enfermedad de Alper, Esclerosis Tuberosa,

las neurolipodosis del tipo de Niemann Pick, enfermedad de Gaucher, etc. También pueden estos espasmos mioclónicos estar relacionados con padecimientos hereditarios progresivos del tipo del síndrome de Unverricht-Lundborg.

Sin embargo, las crisis mioclónicas que se presentan en el niño previamente sano sin datos de degeneración demenciante progresiva de tipo familiar, sin alteraciones estructurales cerebrales previas, ni defectos congénitos del metabolismo, generalmente entre el 4º y el 6º mes de vida y con un Electroencefalograma severamente alterado, generalmente ipsarrítmico, ameritan tratamiento con ACTH o corticosteroides, en cuyo caso producen una mejoría del 25-40% de los casos, tanto de las convulsiones como del deterioro intelectual. No tiene ninguna ventaja el uso de medicamentos peligrosos como los mencionados en aquellos espasmos mioclónicos que se acompañan de daño estructural cerebral, de degeneraciones progresivas o defectos bioquímicos así como aquellos mencionados como de origen hereditario. (6, 7, 8).

DROGAS ANTIEPILEPTICAS

(9, 10, 11)

1. Drogas específicas:

(1) *Difenilhidantoína* (DFH)

- a. DFH es la droga aislada más efectiva como medicamento anticonvulsivante usado en el tratamiento de convulsiones generalizadas (gran mal).
- b. Convulsiones simples focales con o sin generalización.
- c. Convulsiones focales complejas (convulsiones psicomotoras, insulares o de origen límbico).

DFH se absorbe lentamente del tracto gastro intestinal alcanzando niveles plasmáticos máximos después de 8 a 12 horas de una dosis simple. La vida media de la droga es de 20 a 24 horas, siendo más corta en el recién nacido y el lactante menor. Difenilhidantoína se distribuye en todos los tejidos del cuerpo y en la sangre aproximadamente en un 90% unida a albúmina sérica puede aumentarse por alcalinización con rica, rápidamente entra en el cerebro y alcanza concentraciones corticales 1 a 1½ y hasta 2 veces aquellas de las alcanzadas en

el plasma, 30 minutos o una hora después de una dosis masiva intravenosa.

DFH primariamente se metaboliza a para hidroxifenil 5 fenilhidantoína en el hígado, conjugada y excretada en la orina; corresponde al 70% de la dosis ingerida y excretada en la orina. Pequeñas cantidades de otros metabolitos son también excretados en la orina.

Variaciones individuales en la habilidad para metabolizar la droga existen y después de iniciada la terapia pueden efectuarse niveles sanguíneos para una mejor evaluación de la terapia. La eficacia clínica parece correlacionarse con niveles plasmáticos que van de 7 a 22 microgramos por mililitro y que en opinión de muchos autores, no se logra un mejor control anticonvulsivante con cifras superiores. Síntomas de toxicidad ocurren cuando los niveles plasmáticos exceden 25 microgramos por mililitro, a veces con niveles tan bajos como 16ug./ml. La toxicidad a la droga se manifiesta usualmente como síntomas de inestabilidad psicológica, signos de nistagmo, disfunción cerebelosa, confusión mental, coma, y raramente convulsiones. El mecanismo preciso farmacológico de acción de la droga es desconocido. Fisiológicamente la droga previene la potenciación post-tetánica y supuestamente debido a este bloqueo en la fase tónica de las convulsiones generalizadas, y el retardo secundario de la convulsión cortical y su extensión y propagación a lugares lejanos, tendría importancia.

Los estudios más importantes tienen que ver con la acción de DFH sobre el transporte de cationes.

Dos teorías mayores diferentes se han propuesto para explicar los resultados obtenidos en diferentes laboratorios:

- a) DFH estimula la bomba de sodio y potasio.
- b) DFH específicamente bloquea de manera directa o indirecta la translocación pasiva del sodio.

Los datos más recientes dan soporte a la hipótesis de que DFH actúa como un anestésico local y que primariamente limita la permeabilidad al calcio. DFH limita el aumento en la permeabilidad de las membranas al sodio que ocurriría durante el proceso de estimulación.

La administración intravenosa de DFH es segura y a menudo efectiva en el status epiléptico o en convulsiones recurrentes fre-

cuentes. Puede usarse una dosis total de 10 mg. x kilo por vía intravenosa con respuesta máxima, no excediendo la velocidad de 50 mg./min.

No debe usarse el DFH por vía intramuscular pues cristaliza y produce una absorción irregular.

Los efectos colaterales más importantes y las dosis por kilo de peso, así como niveles plasmáticos se resumen en la tabla N° 1.

(2) *Fenobarbital*: (FB)

Es una droga anticonvulsivante muy efectiva, de muy bajo precio y de muy pocos efectos colaterales importantes cuando se le maneja de manera adecuada. Más comúnmente se usa en combinación se usa en combinación con difenilhidantoína o de manera aislada inicialmente en:

- a) Convulsiones generalizadas
- b) Convulsiones simples focales
- c) Convulsiones focales complejas.

En niños usualmente puede usarse en forma aislada en cada uno de los desórdenes mencionados y los pediatras también pueden iniciar el tratamiento de las ausencias de petit mal con este medicamento.

Muchos autores creen que es el tratamiento de elección en las convulsiones por retiro de alcoholismo y en el status epiléptico. Fenobarbital es ciertamente la droga de elección para tratar o prevenir las convulsiones febriles. Este medicamento se absorbe de manera completa del tracto gastro intestinal alcanzando picos plasmáticos 4-7 horas después. La vida media llega ser de 4-7 días y existe una menor variación personal en el metabolismo que en la que se mencionó para DFH. La acumulación de fenobarbital en el cerebro ocurre más lentamente que en el caso de Difenilhidantoína.

Dosis intravenosas de 300 a 600 mg. dados lentamente pueden rápidamente modificar la actividad electroencefalográfica y clínica de las convulsiones sin deprimir la respiración.

El fenobarbital se metaboliza parcialmente en el hígado a Hidroxifenobarbital y los dos compuestos son excretados lentamente en la orina. La excreción urinaria bicarbonato sódico intravenoso, hecho que se usa en algunos casos con intoxicaciones leves.

La efectividad terapéutica de fenobarbital cuando se administra crónicamente a pacientes epilépticos ambulatorios es limitada principalmente por el síntoma de somnolencia, generalmente en niños no es tan importante unos 5-10 días después de iniciado el tratamiento.

Los niveles terapéuticos para el fenobarbital van de 20 a 35 y hasta 50 microgramos por mililitro. Existe somnolencia significativa cuando los niveles plasmáticos exceden 50 ug. por mililitro.

Las dosis más importantes y los efectos colaterales se describen en la tabla N° 1.

Se ha visto que fenobarbital aumenta la inhibición presináptica prolongando la acción del transmisor inhibitorio presináptico. Esto favorece el postulado de inactivación enzimática más que de disfunción restringida que sería de carácter más específico. En general en las situaciones experimentales el fenobarbital aumenta el umbral a la producción de convulsiones por shock eléctrico y a través de convulsivantes químicos. La transmisión sináptica a través de cadenas polisinápticas es más lenta y así la inhabilidad cortical y la proyección de la descarga neuronal es disminuída.

(3) *Primidona* (PM):

Este es un agente anticonvulsivante efectivo, se usa más frecuentemente solo o en combinación con DFH en el tratamiento de las crisis convulsivas focales con sintomatología compleja (convulsiones psicomotoras originándose en el lóbulo temporal, ínsula o regiones límbicas). Puede también ser usado solo o en combinación con DFH en el tratamiento de convulsiones generalizadas y convulsiones focales simples.

PM no debe usarse en combinación con fenobarbital. El metabolismo de esta droga hace que una vez absorbida del tracto intestinal y alcanzado su nivel máximo de 1 a 4 horas después de una simple dosis, empieza a transformarse en el hígado a fenil etil malonamida (FEMA). PM y FEMA son excretados en la orina. Después de 5 a 7 días de terapia con PM, FB aparece como un metabolito y últimamente llega a transformarse de un 15 a 20% de la Primidona ingerida en fenobarbital. Después de la iniciación con PM (10 mg./kilo: dosis de mantención) los niveles plasmáticos de FB son de 15-30 ug/ml. sin estar tomando fenobarbital.

El punto práctico es que la administración concomitante de PM y FB produce mayor somnolencia y esto limita su efectividad terapéutica. La actividad convulsivante tanto de Primidona como de sus dos metabolitos FEMA y fenobarbital poseen actividad anticonvulsivante.

Sin embargo, exámenes experimentales y clínicos sugieren que Primidona es superior a FB como agente anticonvulsivante usado de manera aislada.

La primidona sola o en combinación con DFH es más efectiva contra las crisis psicomotoras ya mencionadas.

No se mencionarán los niveles ni los efectos colaterales de este medicamento los cuales se explican en la tabla N° 1.

Cuando se inicia la terapia con Primidona deben usarse primero dosis bajas y aumentarlas hasta llegar a una dosis de mantención en un período de 10-12 días. Los pacientes reportan inicialmente reacciones subjetivas como mareos, vómito y dificultad gastro intestinal que se disminuyen usando las dosis más bajas al inicio del tratamiento y después de las comidas.

(4) *Carbamezapina* (Tegretol):

Tiene uso como convulsivante aunque anteriormente se le investigó para el tratamiento de la Neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo. Estructuralmente es un compuesto tricíclico similar a los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, cuando uno mira la droga en un plano tridimensional de configuración y la compara con DFH también existen similitudes. La actividad anticonvulsivante de Carbamezapina es similar a la DFH, FB y Primidona, siendo sus mejores resultados en crisis convulsivas generalizadas, crisis convulsivas parciales simples y con sintomatología compleja. Pruebas clínicas han demostrado ser más efectivas en crisis psicomotoras (parcial compleja) que en otros tipos y en niños recibiendo medicamentos anticonvulsivamente que producen o agravan trastornos de conducta del tipo de la hiperquinesia, Tegretol es también una droga de elección. El mecanismo preciso de acción no es conocido. Estudios fisiológicos han demostrado depresión de la transmisión sináptica en el núcleo espinal del trigémino y experiencias en gatos demuestran efectos similares a los descritos arriba para Difenilhidantoína.

TABLA Nº 1

AGENTES ANTICONVULSIVANTES DE USO MAS FRECUENTE

Nombre del medicamento	Dosis total X kg. Peso corporal X día	Principal indicación Terapéutica	Vida media ***	Niveles Sang. Mcg x Ml.	Efectos colaterales y complicaciones
Difenilhidantoina (Epamín) Cáps. 100 mg. Susp. 25 mg x cc Bot. inject. 250 mg x 5 cc.	4-8 mg. x kilo (dosis máximas diaria 600 mg).	Crisis convulsivas generalizadas; parciales, simples y complejas.	Depende de dosis: baja concentración: 7-424 alta concentración: 2-3 Ds. Más corto en niños 1-15 a 46-66 H 1-12 m 2,6, 9,H 0-1 m 60H	10 - 20	Sueño, irritabilidad, brote cutáneo, hipertrofia gingival, hipertricotosis, Dermatitis exfoliativa, hiperpirexia, lupus eritematoso, anemias macrocíticas x defecto de ácido fólico, gastritis, ataxia, polineuritis.
Fenobarbital (Gardenal) Tab. 50 mg. 100 mg.	4-10 mg (dosis máximas 400 mg).	Convulsiones generalizadas; parciales, simples y complejas.	2-6 Ds adultos 1-5-3 ds en niños: (0-1 mes: 63 - 98H)	15 - 35	Sueño, brote cutáneo, hiperquinisia paradójal. Dermatitis alérgica.
Primidona (Mysoline) Tab. 250 mg. Susp. 250 mg. x 5 cc.	10-30 mg. hasta 50 mg. en casos especiales. (Dosis máxima 1500 mg).	Convulsiones generalizadas; parciales, simples y complejas.	3-19 H en adultos	Es metabolizado a Fenobarbital y otros. Generalmente Fb. es 4 veces más alto que Primidona: 5-12 Fenobarbital: 12 - 35.	Náuseas, vómitos, anemia macrocítica, somnolencia, hiperquinisia paradójal, ataxia.
Etosuximida (Zarontin) Cáps. 250 mg.	20 - 30 mg. (hasta 50 mg. en casos especiales, dosis máxima 1500 mg).	Petit Mal.	Adultos: 48-72 H. Niños: 24-48 H.	40 - 100.	Vómitos, cefaleas, vértigo y brote cutáneo, Pancitopenia lupus eritematoso.

CONTINUACION TABLA N° 1

AGENTES ANTICONVULSIVANTES DE USO MAS FRECUENTE

Nombre del medicamento	Dosis total X Kg. Peso corporal X día	Principal indicación Terapéutica	Vida media ***	Niveles Sang. Terapéuticos Mcg x Ml.	Efectos colaterales y complicaciones
Carbamazepina (Tegretol) Tab. 200 mg.	10-30 mg por kilo (dosis máximas 1200 mg).	Convulsiones generalizadas; convulsiones focales con sintomatología simple y compleja.	12-40 H Muy variable con dosis crónicas.	1 - 12	Vómitos, diarrea, aplasia medular.
Clonazepam (Rivotril) 0,5 mg y 2 mg. Tab. Gotas de 100-125 mcg x gota Amp. de 1 mg.	25-300 ug. (dosis máximas 12-25 mg).	Crisis convulsivas generalizadas mioclónicas y akinéticas, Petit Mal. A veces Gran Mal.	22 - 38 H	0.13-0.072	Somnolencia, hipotonía. Aumento de secreciones faringéas y bucales.
Acetazolamida (Diamox) Tab. 250 mg.	5-30 mg. (dosis máximas 750 mg).	Petit Mal y convulsiones premenstruales, como coadyuvante en Gram Mal.	No conocido	No conocido	Sueño, desorientación, parastesias. Agranulocitosis trombocitopenia, disminución de la función renal.
Diazepam (Valium) Tab. 2 mg. 5 mg. 10 mg. Amp. 10 mg. (2 cc). Jarb. 2 mg. = 5 a.	0.15 - 2 mg. (dosis máximas 50 mg, en casos especiales se han reportado 60-120 mg. en 24 horas).	Petit Mal, status epilepticus y como coadyuvante en otras crisis convulsivas.	24-53 H dosis crónica. 0.5-4H dosis IV única. Fase 1 = 2-10 H Fase 2 = 27-48 H después dosis oral única.		Somnolencia. Hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

*** Para evaluar el nivel sanguíneo estable que se logra con dosis diarias multiplique por 5 la vida media de cada medicamento.

Otros estudios han demostrado depresión de la transmisión en el núcleo ventral anterior del tálamo, hallazgo muy pertinente en cuanto este núcleo se ha indicado en el proceso de generalización y disfunción de la descarga convulsivante, este efecto se produce aún a dosis menores que las que deprimen la formación reticular ascendente, amígdala, hipocampo, hipotálamo y pallidum. También se ha encontrado una disminución leve en la potenciación posttetánica, pero en menor magnitud que la encontrada o producida por DFH y solamente por encima del rango terapéutico usual. Los efectos sobre la conductancia de las membranas a los iones con la Carbamezapina se producen únicamente muy encima de los niveles terapéuticos recomendados en humanos.

La Carbamezapina en dosis terapéuticas reduce significativamente las descargas convulsivas corticales producidas por Penicilina local, eleva el umbral a las descargas posteriores producidas eléctricamente y elimina las descargas electroencefalográficas corticales epilépticas en los focos producidos por crema de alúmina.

La Carbamezapina cuando dada crónicamente, rápidamente se absorbe del tracto gastro intestinal, llegando a niveles pico después de 2 a 4 horas. La unión de proteínas del plasma es conocida después de la administración crónica a voluntarios y el 70- a 80% de la droga administrada es unida a las proteínas plasmáticas.

Con otros medicamentos carbamezapina da niveles plasmáticos menores que en aquellos pacientes que reciben dosis comparables de Carbamezapina sola, esto sugiere una interacción de drogas y cierta inducción enzimática, lo que también se ha descrito para otras benzodiazepinas.

(5) *Etosuximida*:

Esta es la droga de elección para el tratamiento de las ausencias de petit mal. Su ineficiencia en el uso de crisis de gran mal, parciales, simples o complejas se ha demostrado tanto en clínica como experimentalmente. En las crisis convulsivas conocidas como ausencias atípicas o ataques semejantes a ausencias, originándose en el lóbulo frontal o temporal y presentándose como complejos punta onda u ondas lentas rítmicas en los patrones electroencefalográficos, deben de recibir también una prueba terapéutica de etosuximida.

Etosuximida se absorbe rápidamente del gastro intestinal y después de dosis simples se obtienen picos plasmáticos que ocurren después de 3-4 horas. En una dosis mantenida diaria los niveles plasmáticos se adquieren en 4-6 días y la vida media plasmática es de 50 a 60 horas en el adulto o de 30 a 40 horas en el niño. La droga por su vida media puede administrarse en dosis diarias, masivas. Sin embargo, algunos pacientes tienen problemas de gastritis y gastro intestinales con dicho régimen, por lo que es más recomendable su fraccionamiento diario.

El metabolismo de la etosuximida ocurre en el hígado. Aunque la mayoría de los pacientes con crisis de petit mal responden a etosuximida, un control absoluto de 100% no se logra siempre, excepto en el 60% de los pacientes. En algunos pacientes que no responden a etosuximida la asociación de Fenobarbital y Acetazolamida (Diamox), Clonazepam (Rivotril) en dosis progresivas, puede ayudar en el control absoluto de las ausencias. En un número de pacientes con crisis convulsivas psicomotoras y petit mal (patrones electroencefalográficos tipo lóbulo temporal focal y de espiga y onda generalizadas) dan excelentes a buenos resultados una combinación de Difenilhidantoína, Primidona, y Etosuximida. Etosuximida en opinión del Dr. Wilder no agrava las crisis de gran mal o los ataques focales epilépticos.

(6) *Trimetadiona*:

Esta es una droga anticonvulsivante efectiva contra las ausencias de petit mal. Sin embargo, su toxicidad sobre la médula ósea y la existencia de otros medicamentos menos tóxicos han hecho su uso menos frecuente.

(7) *Acetazolamida (Diamox)*:

Es una droga que unida a otras mayores es útil cuando existen convulsiones exacerbadas, antes o durante las menstruaciones; también su uso puede ser efectivo junto con fenobarbital en el control de algunas crisis de ausencias y de ataques astáticos o aquinéticos. La droga inhibe la anhidrasa carbónica produciendo una acidosis intracelular relativa que favorece la entrada de ácidos débiles, los cuales incluyen la mayoría de las drogas anticonvulsivantes.

La droga produce una pérdida neta de sodio intracelular y aumenta la excreción urinaria de fluídos y de este ión.

La administración oral es seguida de una rápida absorción. Una dosis simple oral de 5-15 mg./kilo probablemente produce su efecto máximo. Pocas reacciones serias se han reportado aunque la droga es una sulfonamida y reacciones similares a aquellas ocurridas con terapias de sulfas también pueden ocurrir.

(8) *Benzodiazepinas:*

El Diazepam (Valium) es una de las drogas Benzodiazepínicas que ha recibido la mayor atención como tranquilizante y agente antiepiléptico. La droga es rápidamente absorbida del tracto gastro intestinal y después de una dosis simple oral parece existir una doble curva bifásica de concentración plasmática, siendo la fase I de 2 a 10 horas y la fase II de 7 a 48 horas de vida media.

Esta curva bifásica es debida a metabolismo del Diazepam al Desmetil diazepam el cual también es producto metabólico del clorazepato. La vida media después de una dosis intravenosa es de media a 4 horas.

El inicio rápido de los efectos del sistema nervioso central después de la administración intravenosa se relaciona con su alta solubilidad en lípidos. Aproximadamente el 50% es excretado en la orina y el 20%, en las heces. Siguiendo la iniciación de terapia para mioclonus, petit mal, espasmos infantiles, ataques akinéticos y otras formas motoras menores, se desarrolla tolerancia en la mayoría de los pacientes. La experiencia ha sido de un serio regresar en el uso del medicamento, además de que produce en pacientes de por sí frecuentemente efectos de dificultad con el manejo de su alimentación por aumento de secreciones.

El efecto sobre las secreciones y mayor hipotonía es más evidente con el clonazepam (Rivotril) que recientemente se usa en nuestro país. Reportes favorables de su eficacia en petit mal, ataques akinéticos, mioclonus y espasmos infantiles, se publican cada vez con mayor frecuencia (1 2). Sin embargo, los problemas mencionados de sedación, hipotonía y exceso de secreciones pueden limitar su acción. Una de las acciones fisiológicas de las Benzodiazepinas en

general ha mostrado ser el aumento de la inhibición presináptica.

Uno de los metabolitos del Diazepam es el clorazepato dipotásico (Tranxene-Abbott), en dosis de 90 a 150 mg. diarios puede llegar a producir sedación y en dosis menores ayudar en el control anticonvulsivante sin la producción de sueño; se usa en formas motoras menores, con indicaciones como las mencionadas para el uso de las Benzodiazepinas.

El Diazepam ha recibido amplia atención como tratamiento de elección en el status epiléptico. En opinión del Dr. Wilder el uso de este agente en el status está discontinuado debido a el efecto anticonvulsivante variable de acuerdo con la causa. El tratamiento de el status puede exigir dosis muy altas por un breve período de tiempo en las cuales la depresión cardíaca y respiratoria puede hacerse presente, especialmente si el paciente ha recibido dosis altas previas de los medicamentos como DFH y fenobarbital.

El uso de este medicamento en el status epiléptico está limitado al Hospital y a la presencia de facilidades para asistencia respiratoria.

La iniciación con el tratamiento del status con Diazepam requiere que a continuación se use algunas de las drogas anticonvulsivantes para el tratamiento anticonvulsivante de mantención en el caso de epilepsia.

2. **Otras medidas para el tratamiento de convulsiones:**

Como se mencionó, el uso de ACTH y corticoesteroides está indicado en algunos tipos de mioclonias en las que no existen datos de daño cerebral estructural previo, defectos bioquímicos o alteraciones degenerativas. Cada día se hace más evidente la importancia de la dieta ketogénica en aquellos pacientes que no hayan respondido a otras medidas anticonvulsivantes. En aquellos casos de convulsiones parciales con hemiplejias severas, intratables al uso de los medicamentos corrientes en dosis apropiadas, hacen imperativa la indicación de operaciones de Neurocirugía para el tratamiento de las convulsiones de otra manera intratables. También en muchas crisis convulsivas del lóbulo temporal refractorias al tratamiento medicamentoso se ha usado tratamiento quirúrgico siempre que se reúnan ciertos requisitos previos.

3. Generalidades terapéuticas y tratamiento de alteraciones específicas convulsivantes:

La manera más simple de enfocar el tratamiento anticonvulsivante es tomando en cuenta qué esfuerzos deben hacerse para descartar causas corregibles o tratables y en ausencia de las mismas dividir los ataques en "Petit Mal" y "No Petit Mal". Las crisis de petit mal típico, con E.E.G. de complejos punta-onda de 3 ciclos por segundo, difusos, sincrónicos, simétricos y generalizados, deben tratarse como primera elección con etosuximida (Zarontín). Otras formas de ausencias correspondientes a crisis parciales en las cuales el Electroencefalograma corresponde a variantes de Petit Mal, también deben recibir las ventajas del tratamiento con Zarontín. En su lugar el uso de Clonazepam (Rivotril) es efectivo.

Otros medicamentos que puedan usarse en el petit mal es la asociación de fenobarbital y acetazolamida (Diamox) a las dosis habituales y que en la opinión del Dr. Millichap (13) podría corregir el 30% de las crisis de petit mal.

Las crisis que no se demuestran ser de ausencias con alteraciones electroencefalográficas del tipo petit mal, excluidas aquellas que tienen causas tratables y especialmente las quirúrgicas, deben tratarse con los medicamentos que el médico conozca de manera adecuada. Por su sencillez, escasés de efectos colaterales, bajo precio, el más usado es fenobarbital. Una vez iniciado el tratamiento con este medicamento puede adicionarse o cambiarse por un segundo medicamento cuando se demuestre éste inefectivo a dosis máximas. La mejor manera es iniciar las dosis a 4 mg./kilo diarias y posteriormente ir haciendo aumentos de un 25% de la dosis inicial hasta alcanzar un máximo de 10 mg./kilo, controlar las crisis o en su defecto la aparición de síntomas tóxicos que obligarían a la suspensión o disminución de la dosis de este fármaco. Si el fenobarbital solo no controla los ataques y estando seguro que el paciente ha tomado sus medicamentos, podría agregarse como segunda elección DFH (Epamín) a la misma dosis pero tomando en cuenta que por encima de 8 mg. por kilo diarios, un 30% de los pacientes presentan síntomas de intoxicación. Ante la inefectividad de estos dos medicamentos en caso dado, el clínico estaría autorizado a

agregar un tercer medicamento como primidona (Mysoline) a las dosis iniciales de 10 mg./kilo y con aumentos progresivos hasta obtener la suspensión de las crisis o la aparición de síntomas tóxicos. Generalmente se puede llegar a 30 mg./kilo y en casos excepcionales hasta 50 mg./kilo por día. Debe recordarse que la asociación de Mysoline y Fenobarbital puede producir somnolencia exagerada y que ésta se elimina con la suspensión del fenobarbital.

El uso de Carbamezapina (Tegretol) es útil en las crisis parciales de cualquier tipo, gran mal, especialmente en pacientes con trastornos de conducta y en niños con síndrome hiperquinético asociado a Epilepsia.

Se inicia con dosis de 10 mg./kilo día y pueden aumentarse progresivamente hasta 30 mg./kilo día si es necesario.

Durante el tratamiento con medicamentos anticonvulsivos el médico tiene que estar familiarizado con el o los medicamentos en uso, sus efectos colaterales y los controles periódicos del tipo de Hemograma y examen de orina que ellos obligan. Así mismo debe conocer los niveles terapéuticos en casos de duda y de existir estas facilidades, hacer los ajustes medicamentosos necesarios.

En general los medicamentos anticonvulsivantes pueden producir síntomas de gastritis, los más importantes son los síntomas del Sistema Nervioso Central, ataxia y somnolencia que la mayoría de ellos producen.

La aparición de hipertrofia gingival con DFH obligan en ciertas ocasiones a la sustitución de este medicamento por otro. Así mismo, la aparición de hipertricosis con el mismo fármaco hace conveniente el no uso de las mujeres jóvenes por razones estéticas.

El Clonazepam es un medicamento muy efectivo en el control de las crisis convulsivas de tipo mioclónico y aquinético pero pueden usarse (no como medicamento inicial) y en petit mal y sus variantes.

4. Tratamiento de las crisis convulsivas durante un episodio prolongado y en el status epileptico:

- a) *Diazepam (Valium)* 0.3 mg. a 2 mg./kilo cada 15 a 20 minutos por vía intravenosa o intramuscular hasta la cesación de las crisis convulsivas. Este medicamento como se mencionó arriba

puede producir paro respiratorio y cardíaco especialmente cuando ha precedido su uso el del fenobarbital y Epamín. En adultos las dosis máximas recomendables son:

Usar 10 mg. I.V. y repetir cada 15-20 minutos hasta ceder las crisis, no sobrepasando un promedio de 50 mg. en 24 horas. En casos especiales se han usado dosis extremas de 60-120 mg. en 24 horas.

- b) *DFH*: 12-15 mg./kilo dados intravenosamente a una velocidad que no exceda de 50 mg./minuto, controla la mayoría de las crisis convulsivas. Si la actividad convulsivante persiste después de 15 minutos de las dosis máximas puede agregarse fenobarbital 5 a 8 mg./kilo lentamente por vía intravenosa tratando de no exceder en ninguno de los dos medicamentos 1.000 mg. diarios en un adulto de peso usual.
- c) Fenobarbital 5-8 mg./kilo administrado intravenoso de manera lenta y seguido de dosis intramusculares de 4 mg./kilo cada 6 horas como dosis de mantenimiento. No sobrepasar 1000 mg./día en el adulto ni 20 mg./kg/24 horas, como dosis inicial de ataque.

La elección que se haga de Valium como medicamento anticonvulsivante inicial debe de ir seguida en el caso de crisis convulsivas crónicas de el tratamiento adecuado.

Puede iniciarse el tratamiento del status con el esquema b) o con el esquema c) arriba mencionado.

5. Duración del tratamiento antiépiléptico:

Para la epilepsia en general el tratamiento debe de ser por un período no menor de 4 años libre de convulsiones y la disminución de las dosis indicadas deben de hacerse de manera progresiva en un período de 4 a 9 meses. Datos que indican recaída después del tratamiento prolongado son la presencia de daño cerebral en cualquiera de sus formas (retraso mental, parálisis cerebral, etc.), alteraciones electroencefalográficas antes de suspender el tratamiento (alteraciones electroencefalográficas leves no presagian convulsiones posteriores), la prontitud del control epiléptico al inicio del tratamiento (convulsiones prolongadas con y sin tratamiento

cuyo control se logró en 1 año o más, son de mal pronóstico en cuanto a recaídas).

Para el tratamiento de Petit Mal se recomienda el uso de Etosuximida por un período de 1 a 2 años, completar el período de 4 años con fenobarbital únicamente, en caso de recaídas al suspender la etosuximida sería necesario prolongar el uso del mismo medicamento teniendo presente que generalmente las crisis de petit mal desaparecen alrededor de los 17 a 20 años de edad.

6. Fallas terapéuticas:

La terapia anticonvulsivante con medicamentos resultan en una buena respuesta en el 70-80% de los pacientes con crisis convulsivas crónicas recurrentes. Algunos pacientes (20-30%) son refractarios a las drogas anticonvulsivantes. Esto no significa que no haya ningún efecto con el tratamiento escogido. Más bien indica que el paciente continúa teniendo crisis convulsivas a una cifra significativa que aún interfiere con la vida del paciente en su situación usual.

El médico debe constantemente estar alerta con las posibilidades de pérdida de control anticonvulsivante y algunos factores de tipo no médico que no pudieran explicar la falta de respuesta.

La mayor causa de falla terapéutica es la de obtener que el paciente tome las dosis indicadas de medicamentos y esto puede deberse a conceptos mágicos o populares sobre la enfermedad y los medicamentos en uso.

De manera esquemática la falla terapéutica es debida a:

1. *Paciente no toma su medicación.*
2. *La dosis es inadecuada para un efecto máximo de control.*
3. *El uso de una droga o de la combinación de drogas es inadecuado para un tipo particular de convulsiones.*
4. *Enfermedad progresiva del sistema nervioso central (especialmente cuadros demenciales y padecimientos quirúrgicos).*
5. *Raramente sobre medicación anticonvulsivante.*

El problema de la falta de cooperación del paciente o de sus familiares y de las dosis medicamentosas inadecuadas, puede fácilmente ser evaluado a través del monitoreo de los niveles plasmáticos del medicamento indicado.

Aunque la toxicidad es usualmente aparente, pueden ocurrir reacciones psicóticas o de tipo psicológico sin síntomas de intoxicación.

Los niveles plasmáticos en situaciones extremas y de difícil decisión, especialmente ante varios medicamentos que se estén usando en un momento determinado, pueden ser de gran utilidad (tabla N° 1).

BIBLIOGRAFIA

- 1.—LIVINGSTON S.:
The diagnosis and treatment of Convulsive Disorders in children. Charles C. Thomas, Springfield, Ill, 1954.
- 2.—LIVINGSTON S.:
Bridge EM, and Kajdi L.: Febrile convulsions. A clinical study with special reference to heredity and prognosis. J. Pediatr. 31: 509, 1947.
- 3.—LIVINGSTON S.:
Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, child-hood and Adolescence. Springfield, Illinois, C.C. Thomas, 1972.
- 4.—MILLICHAP J.G.:
Febrile convulsions, New York, Macmillan, 1968.
- 5.—NELSON KB., ELLENBERG JH.:
Predictors of Epilepsy in children who have experienced febrile seizures. N. Engl. J. Med. 295: 1029, 1976.
- 6.—GIBBS EL, FLEMING-MM, AND GIBBS FA.
Diagnosis and Prognosis of hypsarrhythmia and Infantile spasms. Pediatrics 13: 66, 1954.
- 7.—LOW NL.:
Infantile spasms with mental retardation. II treatment with cortisone and adrenocorticotropin. Pediatrics 22: 1165, 1959.
- 8.—MILLICHAP JG. AND BICKFORD RG.:
Infantile Spasms, Hypsarrhythmia and mental retardation. Response to corticotropin and its to age and etiology in 21 patients. JAMA: 182: 523, 1962.
- 9.—SCHMIDT RP AND WILDER BJ.:
Epilepsy Contemporary Neurology Series, FA Davis Co. Philadelphia, 1968.
- 10.—WILDER BJ AND RAMSAY RE.:
Antiepileptic Drugs. Epilepsy and Treatment. American Academy of Neurology. Neurological Reviews, 1976. Minneapolis, MINN, USA.
- 11.—DODSON WE., PRENSKY AL., DEVIVO DC., GOLDRING SAND DODGE PR.:
Management of Seizure Disorders: Selected Aspects. Part I y II. J. Pediatr. 89: 527, 695, 1976.
- 12.—BROWNE TR.:
Clonazepam. A Review of a New Anticonvulsant Drug. Arch. Neurol. 33:326, 1976.
- 13.—MILLICHAP JP. AND AYMAT F.:
Treatment and Prognosis of Petit Mal. Ped. Clin. of N.A. 14: 905, 1967.