

Psicofarmacología en las epilepsias infanto-juveniles y en los trastornos psíquicos asociados

P. Rodríguez Ramos*, J.A. Coullaut Saenz de Sicilia**, A. Díez Coervo**

RESUMEN

El tratamiento de las epilepsias como enfermedad neuropsiquiátrica y con un componente social evidente, depende en primer lugar de un correcto diagnóstico y de un tratamiento, cada vez más eficaz a la luz de las nuevas investigaciones, teniendo en cuenta las interacciones farmacológicas, el cálculo de la dosis (determinaciones plasmáticas, etc), la disyuntiva entre la monoterapia y politerapia, los efectos secundarios y los trastornos psíquicos asociados tan importantes en el ámbito de la psiquiatría infanto-juvenil.

Palabras clave: Anticomiciales. Psicofármacos. Epilepsia infantil.

INTRODUCCIÓN

El estado actual del tratamiento farmacológico ha experimentado en los últimos años un cambio radical debido al mejor conocimiento de dos cuestiones fundamentales: la propia enfermedad y los fármacos anticonvulsivos. Delimitado con mayor precisión el con-

cepto de enfermedad epiléptica, conocidos mejor los mecanismos fisiopatológicos de las crisis y clasificada internacionalmente la semiología, los esfuerzos se han dirigido a buscar la droga ideal para cada tipo de crisis y, en consecuencia, ha aparecido de manera progresiva un arsenal terapéutico en ese esperado intento de conseguir una solución definitiva. Sin embargo, la realidad indica que no existe todavía ese fármaco prototipo que posea una acción prolongada sobre la enfermedad epiléptica, suprima completamente las crisis y no produzca efectos secundarios e indeseables en el paciente, como los conocidos de hiperplasia gingival, hirsutismo, deterioro mental crónico, alteraciones neurológicas, sanguíneas o del esqueleto, etc. La necesidad de mejorar esta situación ha dado lugar a la aparición y el desarrollo de la farmacocinética de las distintas drogas en el organismo y su interacción entre sí, junto con el estudio sistemático, aunque todavía inacabado, de distintas variables que inciden en los resultados que se esperan de la terapia prescrita.

Hasta ahora en el tratamiento convencional de la epilepsia se observaba que no todos los fármacos tenían las mismas propiedades de control de las crisis y que, tanto el aumento progresivo de las dosis como la adición de una segunda o más drogas, no siempre estaba asociado con mejoría, si no que, en muchos ca-

* Servicios de Salud Mental (Distr. Tetuán). Madrid.

** Hospital Instituto San José para epilépticos. Madrid.

sos, venía a agravar la enfermedad y a proporcionar efectos indeseables añadidos a la enfermedad epiléptica inicial.

Ha sido el conocimiento de la farmacocinética de estas drogas y sus interacciones lo que ha posibilitado su mejor utilización proporcionando criterios para la determinación en la elección de la droga, sus dosis terapéuticas, los ritmos de administración y la prevención o supresión de efectos tóxicos, facilitando así, el objetivo de lograr el máximo control de las crisis, al mantener de manera estable los niveles sanguíneos mínimos terapéuticos, mediante la administración de la dosis diaria precisa de una droga conocida para un paciente concreto que evite, además, los efectos tóxicos probables, ya que en la mayoría de estos fármacos existe un estrecho margen de seguridad entre los niveles terapéuticos, los subterapéuticos y los tóxicos, al ser los conceptos de niveles terapéuticos y tóxicos nociones meramente estadísticas que varían en razón a las diferencias individuales de los enfermos. Se impone, pues, la utilización de una DOSIS INDIVIDUAL, aunque se desconozcan aún algunas de las razones por las que unos enfermos se controlan y otros no, aplicando las mismas normas terapéuticas estadísticamente admitidas como adecuadas.

Para ello resulta imprescindible la determinación de las concentraciones plasmáticas de cada fármaco en cada uno de los pacientes. La resistencia a aceptar hoy día los resultados de estas técnicas es una postura censurable bajo el punto de vista terapéutico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas entre los distintos fármacos antiepilépticos pueden producirse en cualquiera de las fases de su proceso cinético y, aunque la cuestión no se encuentra totalmente resuelta, hoy día conocemos la existencia de variables que inciden en el nivel de absorción (por modificaciones de pH gástrico, alteraciones en las secreciones digestivas...), a nivel de la fijación proteica (al poder

ser ocupado por otra sustancia el lugar preferencial de fijación de la droga prescrita), a nivel de la biotransformación (tanto por activación como por lentificación de ciertos mecanismos enzimáticos metabolizantes) y a nivel de la eliminación (por afectar la reabsorción tubular...).

Estas interacciones medicamentosas no se producen sólo entre los diversos fármacos antiepilépticos sino también entre ellos y otros fármacos distintos, sustancias biógenas, alimentos, etc. (Tabla I). A su vez, los anticonvulsivos producen disminución de la concentración del efecto farmacológico de las siguientes sustancias:

- Anticonceptivos (PTH)
- Digitoxina (PTH)
- Cumarinas (PTH, PB, PRM y ETM)
- Cortisol (PTH y PRM)
- Dexametasona (PTH, CEZ)
- Vitamina D (PB, PTH, PRM)
- Tiroxina (PTH, CBZ)
- Griseofulvina (PB)
- Furosemida (PB, PTH)
- Quinina y quinidina (PTH)

En general, puede adelantarse que la mayoría de los efectos tóxicos agudos producidos por la administración de drogas anticonvulsivantes son resultantes de sobredosis de las mismas, con concentraciones elevadas en niveles plasmáticos, y suelen remitir al realizar un adecuado ajuste de la dosificación. (En la Tabla II se exponen dosis aconsejadas, niveles plasmáticos considerados como terapéuticos y niveles usualmente tóxicos de los principales anticonvulsivos).

CÁLCULO DE LA DOSIS

El ensayo de dosis progresivas y ajustadas únicamente a determinadas situaciones clínicas, en un intento por conseguir la mejoría con planteamientos subjetivos, debe ser rechazado, ya que no siempre es posible el conocimiento de la relación entre las dosis administradas y el efecto terapéutico y, por tanto, tampoco podremos eliminar de esta manera los

TABLA I
Interacciones drogas

DROGA	C. AUMENTADA POR	C. DISMINUIDA POR
FENOBARBITAL (PB)	Valproato Fenitoína Carbamacepina Clonazepam Clobazam Etosuximida Primidona Sultiamo Acetazolamida	Diazepam Fenitoína (2) Anfetaminas
FENITOÍNA (PTH)	Fenobarbital (2) Diazepam Valproato (1) Etosuximida PAS Sultiamo Disulfiram Isoniacida Halotano Cloramfenicol Ritaline Dicumarol Clorpromacina Fenilbutazona	Fenobarbital Primidona Valproato (2) Carbamacepina Clonazepam Etanol Salicilatos Coramina
CARBAMACEPINA (CBZ)	Propoxifeno Triacetiloleandomicina IMAO	Fenitoína Fenobarbital Primidona
CLONAZEPAM (CZP)	Valproato	Fenitoína Carbamacepina Fenobarbital
VALPROATO (VPA)	(3)	Fenobarbital Carbamacepina Fenitoína
PRIMIDONA (PRM)	Carbamacepina Clonazepam Valproato (1) Sultiamo Isoniacida	Fenitoína Nitrazepam Valproato (2) Fenobarbital

(1) Al iniciar el tratamiento. (2) A largo plazo. (3) No determinado con fiabilidad.

efectos subterapéuticos y/o tóxicos, en situaciones límite, difíciles de analizar por la simple observación.

Para un correcto tratamiento es preciso llegar a conocer objetivamente que la dosis prescrita y los intervalos de administración igua-

lan correctamente a la cantidad de droga eliminada en el mismo período de tiempo, a fin de mantener el estado estable medio y, con ello, una constante terapéutica en el organismo.

Una vez diagnosticada la forma clínica de

TABLA II
Dosis, niveles plasmáticos terapéuticos y niveles tóxicos de los anticonvulsivos

FÁRMACO	Dosis (mg/k/día)	Nivel terapéutico (mcg/ml)		Nivel tóxico mcg/ml
		medio	variación	
Fenobarbital	3-6	20	15-40	más de 50
Fenitoína	5-8	12	10-20	más de 20
Primidona	9-15	8	5-12	más de 15
Carbamacepina	15-20	6	4-10	más de 12
Etosuximida	15-25	45	40-80	más de 100
Valproato Sod.	20-30	60	40-80	más de 100
Clonazepam	0,075-0,3	0,04	0,03-0,06	más de 0,1
Diazepam	0,5-2,0	0,5	0,3-0,8	más de 1,0
Nitrazepam	0,3-1,0	0,1	0,08-0,12	más de 0,15

la epilepsia y escogida la droga adecuada, su fórmula farmacéutica y la vía de administración, tendremos que determinar la Cpl que puede cumplir la eficacia terapéutica y evitar la presentación de efectos subterapéuticos o tóxicos, recordando la existencia de variables que van a poder modificar los parámetros cinéticos que manejamos.

La práctica admitida y excesivamente utilizada aun de las «tres tomas por día», buscando un recuerdo en las comidas, debe ser desechada, en base al conocimiento de la vida media ($t_{1/2}$) de las distintas drogas. Esta razón sirve igualmente para rechazar los productos que incluyen en su fórmula una mezcla de drogas con parámetros cinéticos distintos e, incluso, con efectos interactivos.

El intervalo mínimo de dosificación, expresado en horas (t), debe mantenerse de acuerdo con la $t_{1/2}$ de cada una de las drogas para evitar fluctuaciones en la Cpl que deseamos alcanzar. Teniendo en cuenta que la fluctuación tolerada es del 10 al 20 por ciento, podemos calcular el intervalo mínimo de dosificación con la siguiente regla aproximativa:

$$t = (1/3 \times t_{1/2}) + 2 \text{ (horas)}$$

Ejemplo: en una droga con $t_{1/2}$ de 18 horas, el t sería $(1/3 \times 18) + 2 = 8$ horas. Con

lo que esa droga deberá administrarse cada 8 horas para mantener la Cpl dentro de una fluctuación inferior al 20 por ciento.

Como venimos insistiendo, es preferible siempre iniciar el tratamiento con una sola droga, ajustando la dosis de ésta antes de añadir otras, esperando que la droga única alcance el estado estable medio para proceder al cálculo de la dosis de mantenimiento, que garantice una Cpl terapéutica deseada. Recordemos que el estado estable va a alcanzarse después de transcurrir cinco veces la $t_{1/2}$.

MONOTERAPIA Y POLITERAPIA

La conclusión actual es que el tratamiento de las epilepsias debe tender a la administración inicial de una droga única, de calidad farmacéutica reconocida, con dosis ajustadas al máximo de acuerdo con el correcto diagnóstico del tipo de crisis, evitando cambios bruscos y supresiones incorrectas de las drogas, averiguando la cooperación de pacientes y familiares en el tratamiento, controlando variables personales de higiene general (sueño, alcohol, fatiga...) y eliminando procesos neurológicos en evolución no diagnosticados o

enfermedades orgánicas cuya etiología supone una actividad convulsógena permanente, ya que cualquiera de estas variables y otras puede ser la causa del fracaso terapéutico en muchos casos, que podrán argumentarse en contra de la monoterapia sin que ella le corresponda.

Al iniciar el tratamiento monoterápico debe tenerse presente la necesidad de dar tiempo a que se consiga alcanzar el estado estable medio, con Cpl previstas, y, después, analizar los resultados obtenidos. Sólo cuando la monoterapia resulte ineficaz para las tasas sanguíneas suficientes deberá sustituirse, a ser posible, por otra droga antes de iniciar la escala politerápica tan al uso todavía. Así mismo, en todo cambio de droga será necesario advertir que la sustitución de un fármaco y la adición de otro deberá ser progresiva, con lo que sus Cpl descenderán y crecerán, respectivamente, pudiendo presentarse el agravamiento de las crisis hasta que el estado estable de la segunda droga introducida no se haya instaurado. La norma será ajustar la Cpl de la segunda droga sin suprimir totalmente la primera. Esta recomendación que usualmente se admite por el médico, en la práctica no siempre se recurre a ella y es frecuente asistir a accidentes, sobre todo de tipo status, producidos por esa imprevisión y, otras veces, por un deseo precipitado de cambiar una politerapia crónica por una monoterapia más sugestiva.

Sólo en los casos en que hayamos actuado correctamente y también en determinados tipos de crisis tendremos que recurrir necesariamente a una politerapia, con los inconvenien-

tes que la misma tiene para poder precisar los parámetros cinéticos, dadas las repetidas interacciones que las distintas drogas presentan, lo que se agrava aún más y se hace prácticamente imposible cuando utilizamos tres o más fármacos distintos.

Generalmente está demostrado que la adición de un segunda droga no está asociada con la mejoría del control de crisis, siempre que la primera droga haya sido utilizada con monitorización de su Cpl, llegándose a afirmar que cuando determinadas formas de epilepsia, bien diagnosticadas y tratadas con monoterapia adecuada desde el primer momento, no mejoran, es difícil conseguir una evolución sensiblemente más favorable con drogas añadidas. También podemos afirmar que pacientes tratados con politerapia pueden presentar importantes dificultades en la retirada de alguna de las drogas, pero aunque no se consiga mejorar su cuadro crítico, siempre evitamos las consecuencias desfavorables que una politerapia compleja favorece. No queremos caer en el error de señalar que la monoterapia sea la fórmula ideal de todas las manifestaciones epilépticas, pues el conocimiento de la situación presente impide este planteamiento extremo, aunque el rumbo de las investigaciones actuales tienden a demostrar mayores posibilidades que las aceptadas aún para la monoterapia.

Así, distintos autores señalan como la monoterapia, con un control de Cpl, puede llegar a proporcionar aumentos de control de las crisis que se sitúan entre el 17 al 33%, según diversas manifestaciones críticas, y afirmar que

TABLA III
Efectos tóxicos de los anticonvulsivos sobre el S.N.C.

	PTH	PB	PRM	CBZ	ETM	CZP	VPA
Sistema reticular activador ascendente	+	++++	+++	+	++	+++	+
Sistema cerebelo vestibular	+++						
	+	++	++	+++	+	+++	+
Sistemas piramidal y extrapiramidal	++	+	++	+++	—	+	—
Funciones corticales superiores	++	++	+++	+	++	++	—

estudios sistemáticos prospectivos podrán mejorar aún más las situaciones alcanzadas en la actualidad.

Revisiones actuales sistemáticas y con un planteamiento de seguimiento longitudinal, están concluyendo que la reducción a la biterapia en enfermos con politerapia amplia con-

sigue una mejora, no sólo del control de sus crisis, sino también de su situación global, pudiendo afirmarse que una epilepsia que, actuando correctamente, no se controla inicialmente con monoterapia, o a lo sumo con biterapia, puede encuadrársela dentro de las resistencias al tratamiento farmacológico, con

TABLA IV
Neurotoxicidad aguda

	PTH	PB	PRM	CBZ	ETM	VPA	CZP	DZP	NZP	PAC	TMC
Nistagmus	++										
	++	++	++	+++	+		+++	++			++
Ataxia	++										
	++	++	++	+++	+	+	+++	++	+		++
Disartria	++										
	++	++	++	+++	+		+++	++			++
Dismetria	++										
	++	++	++	+++	+	+	+++	++			++
Diplopía	++										
	++	++	++				+++	++			++
Somnolencia	++										
	++	+++	+	++	+	+++	+++	+++	+	++	
Sedación	+	+++	++	+	++	+	+++	+++	+++	+	++
Coma	+	++	+	+		+	++	++	+		+
Hiperreflexia	++	+	++	+++			+				
Movimientos anómalos	++	+	++	+++			+				+
Temblor	++	+	++	+++		+					
Confusión	++	++	+++	+	++		+	+			
Debilitamiento concentración y atención	++	++	+++	+	++		+	+			
Retardo psicomotor	++	++	+++	+	++		+	+			
Depresión	++	+	+		+						++
Trast. de conducta	++	+	+		++		++	+		++	
Irritabilidad	++	+	+		++		++	+		++	
C. delirantes y alucinat.	++	+	++		++		++			++	
Hiperactividad en niños		++	+			+	+				
Aumento n.º crisis	+	+		+	+	+	+				
Hemeralopia					+						++
Depresión respiratoria								++			
Efectos psicotropos posit.				+		+					

estudios sistemáticos prospectivos podrán mejorar aún más las situaciones alcanzadas en la actualidad.

Revisiones actuales sistemáticas y con un planteamiento de seguimiento longitudinal, están concluyendo que la reducción a la biterapia en enfermos con politerapia amplia con-

sigue una mejora, no sólo del control de sus crisis, sino también de su situación global, pudiendo afirmarse que una epilepsia que, actuando correctamente, no se controla inicialmente con monoterapia, o a lo sumo con biterapia, puede encuadrársela dentro de las resistencias al tratamiento farmacológico, con

TABLA IV
Neurotoxicidad aguda

	PTH	PB	PRM	CBZ	ETM	VPA	CZP	DZP	NZP	PAC	TMC
Nistagmus	++										
	++	++	++	+++	+		+++	++			++
Ataxia	++										
	++	++	++	+++	+	+	+++	++	+		++
Disartria	++										
	++	++	++	+++	+		+++	++			++
Dismetria	++										
	++	++	++	+++	+	+	+++	++			++
Diplopía	++										
	++	++	++				+++	++			++
Somnolencia	++										
	++	+++	+	++	+	+++	+++	+++	+	++	
Sedación	+	+++	++	+	++	+	+++	+++	+++	+	++
Coma	+	++	+	+		+	++	++	+		+
Hiperreflexia	++	+	++	+++			+				
Movimientos anómalos	++	+	++	+++			+				+
Temblor	++	+	++	+++		+					
Confusión	++	++	+++	+	++		+	+			
Debilitamiento concentración y atención	++	++	+++	+	++		+	+			
Retardo psicomotor	++	++	+++	+	++		+	+			
Depresión	++	+	+		+						++
Trast. de conducta	++	+	+		++		++	+		++	
Irritabilidad	++	+	+		++		++	+		++	
C. delirantes y alucinat.	++	+	++		++		++			++	
Hiperactividad en niños		++	+			+	+				
Aumento n.º crisis	+	+		+	+	+	+				
Hemeralopia					+						++
Depresión respiratoria								++			
Efectos psicotropos posit.				+		+					