

# TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS: NUEVOS CONCEPTOS Y TENDENCIAS ACTUALES

INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

*Dr. Joaquín E. Pascual\**

Se exponen los nuevos conceptos y las tendencias actuales en el tratamiento de las epilepsias; se hace una amplia revisión de los mecanismos de acción de las drogas antiepilépticas más comúnmente usadas. Se ofrecen los lineamientos básicos para el manejo del niño epiléptico, particularmente cuándo debe indicarse el tratamiento anticonvulsivante, la selección de la droga o las combinaciones de ellas y las indicaciones en cada caso. Se considera que uno de los avances más notables en la terapéutica y manejo de la epilepsia es la introducción de métodos confiables para la determinación de los niveles séricos de los anticonvulsivantes. Se subraya el valor de la monoterapia como proceder terapéutico de elección que une a las ventajas de su alta eficacia una incidencia muy baja de efectos adversos.

## **INTRODUCCION**

Es lamentable tener que decir que a pesar de los adelantos técnicos de los últimos años, y de que estamos entrando en el año 2000, el tratamiento, por drogas, de la epilepsia, tiene un atraso de cerca de 30 años.

Prácticamente desde el año 1937 en que Merrit y Purman introducen la fenotoina (convulsin), no se ha desarrollado droga alguna que tenga actividad anticonvulsiva superior, excepto, quizás, la carbamazepina, que si bien su actividad es ligeramente superior a las anteriores, se ha probado que es la menos tóxica.

Es importante señalar que del 30 al 40 % de las epilepsias permanecen refractarias a tratamientos con las drogas que actualmente poseemos. Este atraso en el tratamiento de las epilepsias se debe, entre otros factores, a que la mayoría de los ensayos terapéuticos conocidos para comparar la eficacia de los anticonvulsivantes, han sufrido serios problemas metodológicos.

---

\* Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de Pediatría. Servicio de Neuropediatría del Instituto de Neurología y Neurocirugía.

En 3 ensayos clínicos escogidos por Milligan y Richern<sup>1</sup> los cuales reunían las condiciones metodológicas óptimas, se ha podido demostrar que la diferencia en eficacia entre fenobarbital, fenotoina y carbamazepina, son probablemente pequeñas, y que las 3 tienen una eficacia similar en ataques tonicoclónicos generalizados y en los parciales.

El ácido valproico del que tanto se esperaba como primer anticonvulsivante de amplio espectro, no ha podido ser demostrado que sea más efectivo que la etosuccemida en los ataques de ausencia, ni superior a la fenotoina en los ataques tonicoclónicos, además, en cuanto a efectos tóxicos, el ácido valproico no tiene el tiempo suficiente de uso clínico para estar seguros de que no aparecerán otros efectos tóxicos e incluso se señala cierto efecto teratogénico, aunque no probado con seguridad.

De todo esto se deduce que a la hora de escoger una droga para un tipo de ataque, el médico que trata al paciente debe basarse en su experiencia y en los efectos tóxicos.

Según Beghi,<sup>2</sup> en una revisión hecha por Rodin<sup>3</sup> en el año 1972 sobre el impacto de las nuevas drogas en el pronóstico de la epilepsia, se señala que con las entonces más modernas técnicas de monitoreo se podía "controlar" del 60 al 80 % de pacientes, no obstante esta proporción no era mejor que para el periodo de 70 años que cubriría su análisis de la literatura<sup>2</sup> actualmente (año 1987) en estudios prospectivos estrictamente controlados. Con la aplicación de toda la técnica de monitoreo y todas las drogas "modernas" no se ha podido disminuir el porcentaje de pacientes controlados: permanece entre el 60 y el 80 %.

Otro problema que enfrenta el médico es el de tomar la decisión de cuándo empezar el tratamiento después del primer y único ataque, problema no del todo resuelto. La epilepsia, por naturaleza, es un proceso episódico recurrente y el hecho de esperar a que un segundo o tercer ataque aparezca, puede ser peligroso o dañino, pues éste puede producir daño.

Aunque existe una diversidad de opiniones en cuanto a los criterios para comenzar el tratamiento, existe actualmente<sup>4</sup> cierto acuerdo sobre todo después del trabajo de Hauser et al. en 1982.

Se señala que el riesgo de recurrencia se presenta muy alto en pacientes con antecedentes de lesión del sistema nervioso central (SNC). En los pacientes con ataques llamados idiopáticos, el riesgo de recurrencia es más alto en los pacientes con electroencefalogramas (EEG) anormales y en pacientes con hermanos epilépticos actualmente existe una tendencia a empezar el tratamiento después del primer ataque, si se excluyen los ataques por fiebre, alcohol, drogas o trastornos metabólicos o infecciosos agudos. No hay un acuerdo unánime, hasta el momento.

Otro problema más (éste aún no resuelto) es cuándo dar por terminado el tratamiento. No existe un consenso general entre los autores sobre el periodo que debe mantenerse el tratamiento. Nosotros, basados en la opinión más generalizada, escogimos el periodo de 4 años como promedio, con excepciones que serán detalladas y queremos hacer resaltar que la supresión debe ser lenta y gradualmente disminuida, y comenzarla por pequeñas dosis a intervalos largos.

## LAS NUEVAS PERSPECTIVAS

Se considera que uno de los avances más notables en la terapéutica y el tratamiento de la epilepsia, es la introducción de métodos confiables para la determinación de los niveles séricos de los anticonvulsivantes. Desde los primeros trabajos de Buchthal<sup>5</sup> en 1960, estos métodos se han desarrollado gradualmente hacia uno de los logros más sobresalientes de la epileptología moderna; las tendencias introducidas han resultado en el establecimiento de los rangos terapéuticos.<sup>6</sup>

El monitoreo de la concentración sérica de los anticonvulsivantes ha revolucionado el tratamiento de la epilepsia, lo que apoya y facilita el uso de la monoterapia, o sea, el uso de una sola droga anticonvulsiva.

El monitoreo también suministra al médico un medio para determinar qué paciente está asimilando el tratamiento. Se calcula que el 40 % de los pacientes adultos no toman las drogas prescritas. En nuestro medio no sabemos qué porcentaje no acepta el tratamiento.

La introducción de la monoterapia, o sea, el uso de una sola droga en el tratamiento de la epilepsia, ha sido considerado como otro de los avances en el tratamiento y terapéutica del paciente epiléptico.

Los trabajos sobre monoterapia parten de la década del 70, según Reynold et al. en 1976,<sup>7</sup> y han atraído la atención de investigadores y médicos epileptólogos, pues existen evidencias firmes de que la monoterapia puede combinar la ventaja de una eficacia satisfactoria para la mayoría de los pacientes unido a una incidencia muy baja de efectos adversos, evita la interacción de drogas y los riesgos de la exacerbación de los ataques.

Un análisis de los estudios sobre la monoterapia desde 1976 hasta 1985, demuestran que la gran mayoría, o sea, un porcentaje hasta de 85 % de los pacientes, ha sido controlado, y sugieren que este método debe ser recomendado como el tratamiento de elección.

La mayor efectividad del método se consigue, desde luego, con la dosificación de la droga y los resultados más efectivos han sido en los ataques tonicoclónicos generalizados y en los ataques parciales.<sup>8</sup>

El proceder es relativamente sencillo. Una vez escogida la droga de elección y según el tipo de ataque, se comienza con esa sola droga a 1/3 de la dosis tope y se mantiene esa dosis; a los 4 ó 5 días de tratamiento, cuando se llegue al estado de estabilización o estado estable, se hace una determinación en sangre de la droga.

Si los ataques continúan, se hace un pequeño incremento de la droga hasta que cesen los ataques o hasta que se alcance el nivel óptimo máximo en sangre.

En caso de que los ataques continúen a pesar de haber alcanzado el nivel óptimo máximo, se considera que esa droga ha fallado y se aconseja ir rebajando hasta suprimirla y sustituirla simultáneamente por otra que tenga acción similar.

Se ha demostrado que un porcentaje del 15 al 25 % de los epilépticos, no responde a la monoterapia, pero lo que no se ha demostrado es que una com-

binación de drogas los controlen y lo más probable es que los pacientes sigan manteniendo los ataques y además se les agregan los efectos tóxicos de la politerapia.

Aunque nosotros somos partidarios de la monoterapia, queremos dejar sentado lo siguiente: la mayor experiencia y el mayor éxito ha sido logrado con pacientes con una historia reciente de ataques tonicoclónicos generalizados o parciales, adolescentes y adultos. Los epilépticos crónicos en tratamiento con politerapia y los intentos de reducir el tratamiento a una sola droga, no han ofrecido el resultado que se desea: los ataques han ocurrido con más intensidad o no se han modificado en absoluto, pero en estos últimos sí se ha notado una notable mejoría en las funciones cognitivas, grado de alerta, menos agresividad y menos problemas de conducta.

Otro problema que llama la atención es que en los resultados de la monoterapia en los primeros estudios, los casos controlados fluctuaban desde el 75 hasta el 90 %, pero en los últimos estudios, en 1985, cuando el número de pacientes aumentó, el porcentaje alcanzó cifras del 50 % controlado.

## **PRINCIPIOS DE FARMACOLOGIA**

Para manejar las drogas antiepilépticas de manera efectiva, el médico debe conocer ciertos principios farmacológicos (figura 1 y tabla 1).

En primer lugar, la eficacia de una droga está basada en la formación de uniones entre la droga y los receptores histicos apropiados.

La formación de estas uniones depende generalmente del nivel adecuado en el sitio del receptor; por lo tanto, no debe solamente asegurarse que los niveles de la droga en sangre sean adecuados, sino también determinar qué nivel histico es probable que ocurra al nivel sanguíneo dado.

Esta relación varía de persona a persona, y depende de la edad, la interacción de la droga y la diferencia de absorción (posiblemente determinada genéticamente). Después de la absorción, la droga se distribuye entre el plasma y los varios compartimentos histicos. Puesto que muchas drogas están menos unidas parcialmente a las proteínas del plasma, 2 equilibrios se desarrollan: uno entre la fracción de la droga unida a la proteína y su fracción no unida, y otra entre la fracción no unida y la droga en el espacio extracelular.

Un concepto crucial es que solamente la droga que se ha introducido en el espacio extracelular (en el caso de las antiepilépticas que pasan la barrera hematoencefálica) puede interactuar con la membrana celular para obtener un efecto deseado.

Otro concepto es que solamente la droga que permanece libre dentro del agua del plasma, la que no está unida a la proteína, puede pasar a través de la barrera hematoencefálica al cerebro.

Por tanto, los niveles obtenidos en el monitoreo de la droga, serían una medida indirecta de la concentración de la droga en su sitio final de acción.

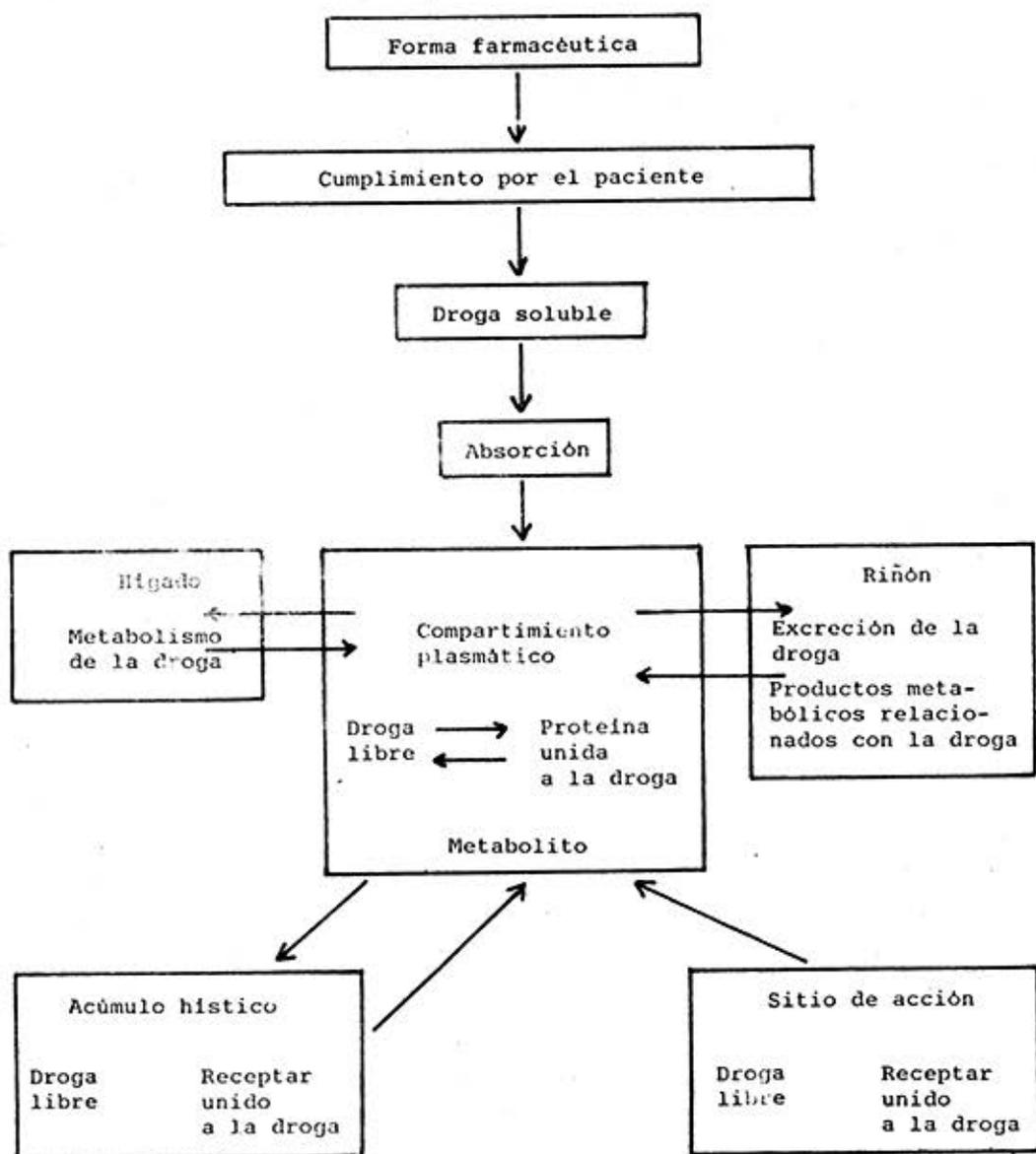


FIGURA 1. Biodisponibilidad y farmacocinética.

Tal nivel puede ser interpretado solamente al comprender la relación entre el nivel en plasma total y el nivel libre en plasma y la probable partición de la droga entre el plasma y el cerebro.

Otro principio importante es el relacionado con la fluctuación de los niveles de la droga en el plasma durante un periodo.

La farmacocinética, el estudio de los niveles de la droga y sus metabolitos en el curso del tiempo en el cuerpo, emplea modelos matemáticos para predecir y describir cómo fluctúan los niveles de las drogas.

**TABLA 1. Interacción de las drogas**

Primera droga	Segunda droga	Resultado	Mecanismo
Fenobarbital	Acido valproico	Fenobarbital aumenta del 50 al 100 %	Inhibición de enzima
Fenotoína	Acido valproico	La fenotoína disminuye, fracción libre constante	Plasma proteina desplazamiento e inhibición de enzima
Fenotoína	Carbamazepina o fenobarbital	Fenotoína puede aumentar o disminuir	Inhibición de enzima e inducción
Etosuccimida	Acido valproico	Etosuccimida aumenta hasta 50 %	Inhibición de enzima
Acido valproico	Carbamazepina	Acido valproico disminuye 20 %	Inducción de enzima
Etosuccimida	Carbamazepina	Etosuccimida decrece	Inducción
Clonazepan	Fenotoína	Clonazepan disminuye	Inducción
Acido valproico	Clonazepan	El control de los ataques puede empeorar o mejorar. La cinética no afecta	Farmacodinámica

Fuente: D. Rosenbloom et al.: Can Med Assoc J 128: 1983.

Esta disciplina presupone el logro de un estado estable o de equilibrio para cada droga.

En el estado estable o estadio de estabilización, cada droga es absorbida, metabolizada y excretada de manera predecible, y es modificable por las características individuales de cada paciente.

El estadio de estabilización o "equilibrio", se alcanza cuando el nivel de la droga en sangre va aumentando hasta que se llega a un equilibrio entre la dosis que se administra y la que se elimina o metaboliza diariamente.

Como regla podemos decir que el estado de equilibrio se alcanza después que transcurre 5 veces la vida media de la droga en cuestión.

Otro dato importante es el concepto de vida media, que no es más que el tiempo que transcurre para que el nivel plasmático de la droga en cuestión caiga en el 50 %.

Cuando los niveles caen por debajo de estos porcentajes, la eficacia comienza a disminuir significativamente. Es decir, que la vida media de una droga determina cuán a menudo o con qué intervalo deberá tomarse esa droga para obtener una respuesta óptima y cuándo debe ser determinado el nivel de la droga en sangre. Como ya dijimos, el estado de equilibrio de una droga se alcanza cuando la duración de su administración por vía oral llegue a 5 veces su vida media; si la droga tiene una vida media de 24 horas, deben esperarse 5 ó 7 días para determinarse el nivel de equilibrio.

El nivel de la droga en plasma no debe fluctuar más del doble. Así, una droga con una vida media de 6 horas, deberá tomarse más a menudo que una droga con una vida media de 48 horas.

Las drogas de una vida media relativamente larga, como la etosuccimida o el fenobarbital, pueden tomarse una vez al día. Comoquiera que lo esencial en el tratamiento de la epilepsia es mantener el nivel de la droga en sangre por encima de cierto mínimo, los niveles de drogas en ayunas deben ser obtenibles, o sea, que la muestra de sangre debe ser tomada a una hora precisa antes de la próxima dosis de la droga.

Sin embargo, si se sospecha toxicidad, la muestra debe ser extraída al tiempo que ocurran los síntomas.

Estas consideraciones implican que las dosis fijas no pueden ser usadas para todos los pacientes. Puesto que la habilidad para absorber o excretar las drogas antiepilépticas varían de persona a persona, la dosis total diaria y el eschedule, deben ser individualizados.

Estas considerables variaciones individuales en la absorción, distribución, metabolismo y excreción, causan una amplia variación de los niveles séricos y pueden, en parte, explicar las variaciones de los efectos clínicos observados en pacientes que reciben la misma dosis de la misma droga.

Ha sido hallado un amplio rango de los niveles séricos en pacientes que responden con drogas antiepilépticas, así que en realidad la concentración sérica terapéutica es solamente útil si son usadas teniendo en cuenta que son empíricas. En sentido estricto, hay tantos niveles terapéuticos de drogas antiepilépticas, como pacientes individuales.

La determinación de los niveles séricos es una ayuda útil en muchas situaciones, por ejemplo: primero, para la determinación del nivel sérico óptimo en un paciente; segundo, cuando la respuesta a la droga no es buena; tercero, cuando se sospeche que no hay cumplimiento o aceptación del tratamiento; cuarto, el paciente presenta síntomas o signos de intoxicación y quinto, por cambios de droga, pero no obstante esas ventajas, la evolución clínica de los ataques y los efectos secundarios tóxicos de la droga siguen siendo los factores esenciales en el tratamiento del paciente epiléptico.

Por ésta y otras razones, se sugiere por algunos autores sustituir el término "rango terapéutico" por el de "nivel sérico efectivo" y "nivel mínimo en que la toxicidad pueda comenzar".

Debe entenderse claramente, según Reynolds,<sup>8</sup> los rangos terapéuticos de las tablas no son niveles rígidos para ser aplicados a todos los pacientes,

sin tener en cuenta la frecuencia de los ataques, sino son meras guías de particular valor en las epilepsias más severas.

## MECANISMOS DE ACCION DE LAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS

Aunque se conoce una gran cantidad de datos relacionados con la acción molecular de las drogas anticonvulsivantes, no ha sido posible describir el mecanismo preciso responsable de la inhibición del fenómeno ictal.<sup>9</sup> Esta dificultad puede ser a causa del hecho de que las drogas anticonvulsivantes poseen múltiples mecanismos de acción y que los agentes clínicamente efectivos pueden ser aquéllos con la mejor combinación de efectos.

Los mecanismos por los cuales las drogas anticonvulsivantes clínicamente efectivas actúan, son los siguientes:

1. Efecto de la acción de los neurotransmisores.
2. Efecto en el mecanismo de la descarga neuronal repetitiva.
3. Efecto en la red neuronal.
4. Efecto en el transporte iónico neuronal, que puede afectar cada una de las acciones anteriores.

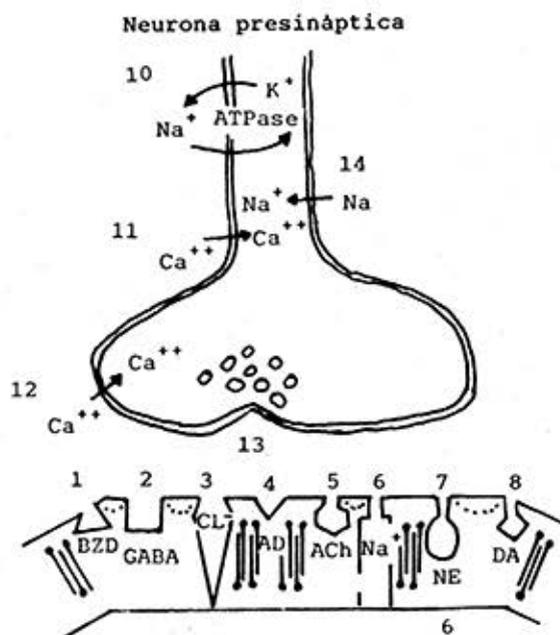
Los mecanismos supuestos en la acción de cada droga se exponen en la tabla 2.

**TABLA 2. Mecanismo de acción de las principales drogas usadas en los ataques tónico-clónicos generalizados y parciales**

Droga antiepileptica	Tipo de ataque	Cambios iónicos	Cambios en los transmisores	Descargas repetitivas	Red neuronal
Fenotoina (Dilatín)	P, GTC	Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup>	(GABA) (AD)	Block	RFE ↓
Carbamazepina (Tegreto)	P, GTC	(Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> )	AD (ACh) NE	Block	RFE ↓
Fenobarbital	P, GTC		GABA	(Block)	RFE ↓
Acido valproico (Depakone)	Ab, GTC		GABA	Block	RFI ↓ E ↓
Clonazepam (Clonopin)	Ab	Ca <sup>2+</sup>	GABA	(Block)	RFI ↓
Etosuccímida (Zarantín)	Ab	(Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> )	DA	No effect	RFI ↓

Leyenda: A: ataque de ausencia. ACh: acetilcolina. AD: adenosina Ca<sup>2+</sup>: calcio. DA: dopamina. E: excitabilidad. GABA: ácido gamma-aminobutírico. GTC: tónico-clónico generalizado. I: inhibición. K: potasio. Na: sodio. NE: norepinefrina. P: ataque parcial y FR: formación reticular del tronco.

La representación esquemática de muchos de los sitios y mecanismos de acción de las drogas anticonvulsivantes se muestran en la figura 2.



- Sitio 1: los receptores de la benzodiazepina.  
 Sitio 2: de la GABA.  
 Sitio 3: canal del ion cloruro acoplado al sitio 2 afectado por fenobarbital.  
 Sitio 4: receptor de la adenosina afectada por la carbamazepina.  
 Sitio 5: receptor de la acetilcolina.  
 Sitio 6: canal del ion Na acoplado al sitio 5.  
 Sitio 7: receptor de la NE afectado por la carbamazepina.  
 Sitio 8: receptor de la dopamina.  
 Sitio 9: adenilato ciclasa que convierte ATP en AMP.  
 Sitio 10: ATPase acoplado al transporte de Na y K afectado por fenotolna.  
 Sitio 11: transporte de Ca afectado por fenotolna.  
 Sitio 12: transporte de Ca relacionado con liberación de transmisores afectados por fenotolna.  
 Sitio 13: receptor de neurotransmisión presimpática.  
 Sitio 14: transporte de Na afectado por fenotolna.

FIGURA 2. Representación esquemática de los sitios de acción de las drogas antiepilépticas.

La combinación de los efectos ejercida por cada agente a lo largo de sus propiedades farmacocinéticas, determina el espectro de acción y la eficacia clínica de un agente clínico.

La fenotolna, la carbamazepina y el fenobarbital, son drogas efectivas en los ataques tonicoclónicos generalizados y en los ataques parciales.

La carbamazepina bloquea el mecanismo de las descargas repetitivas, reduce la excitación en la red neuronal con algún efecto en el transporte

de los iones sodio y potasio, y además tiene efecto en la acción de la norepinefrina, la adenosina y quizás ue la acetilcolina.

La fenotoina ejerce un efecto importante iónico neuronal, sobre todo del calcio y el sodio, reduce las descargas repetitivas, reduce la excitación en la red neuronal de la formación reticular y produce alguna disminución en el efecto de los transmisores inhibitorios GABA.

La etosuccimida, el ácido valproico y el clonazepam, son usados primariamente en los ataques de ausencias y en las mioclonias. El ácido valproico también es efectivo en los ataques tonicoclónicos generalizados.

El ácido valproico refuerza la inhibición mediada por el GABA, reduce las descargas repetitivas y reduce la inhibición y la excitación de la red neuronal.

El clonazepam y el diazepam refuerzan la acción inhibitoria de la GABA, disminuyen la inhibición de la red neuronal, afectan el transporte de calcio y tienen menos efecto en las descargas repetitivas.

La etosuccimida reduce la inhibición de la red neuronal, puede interactuar con la dopamina y posiblemente en el transporte de los iones Na y K.

## TRATAMIENTO DEL NIÑO EPILEPTICO CON DROGAS ANTI-CONVULSIVANTES

1. Decidir el inicio del tratamiento del paciente que ha tenido un ataque único. Debe iniciarse el tratamiento si el niño presenta 1 ó varios de los siguientes factores:

- a) Antecedentes evidentes de retraso en el desarrollo psicomotor.
- b) Signos o síntomas de retraso mental o con signos neurológicos patológicos, o ambos.
- c) Historia familiar de primer grado de epilepsia.
- d) Ataque parcial no febril de duración de más de 10 minutos; generalizado o no.
- e) Electroencefalograma con alteraciones paroxísticas focales o generalizada de naturaleza epiléptica indudable.

Las alteraciones llamadas no específicas no deben ser tenidas en cuenta. En caso de que el paciente no presente ninguno de los caracteres, debe ser observado, y ante una segunda crisis debe iniciarse el tratamiento (febril o no febril).

2. En caso de que se decida iniciar el tratamiento, el siguiente paso es identificar lo más exactamente posible el tipo de ataque.<sup>10</sup>
3. Determinar la frecuencia previa de los ataques (frecuencia base) que ayudará a evaluar la eficacia del tratamiento.
4. Seleccionar la droga apropiada al tipo de ataque que el paciente presente, sobre la base de su espectro de actividad y el perfil de efectos secundarios (tablas 3 y 4).

**TABLA 3. Selección de la droga según los tipos de ataques**

Ataques generalizados: Tonicoclónico	{ Carbamazepina Convulsin Fenobarbital Acido valproico
Ausencia (pequeño mal)	{ Etosuccimida Acido valproico Clonazepam
Ausencia + tonicoclónico	{ Acido valproico Etosuccimida Clonazepam
Atónico-tónico ausencia atípica	{ Acido valproico Clonazepam Nitrazepam Clobazán Etosuccimida
Mioclónicas	{ Clonazepam Acido valproico
Ataques parciales: Simple o complejo o secundariamente generalizados	{ Carbamazepina Fenotoina Fenobarbital Acido valproico

Excepto en raras ocasiones (etosuccimida o ácido valproico en las ausencias) ninguna droga ha sido probada superior a otra; la selección se ha hecho en el orden señalado de acuerdo con la opinión personal del autor y teniendo en cuenta la experiencia y la toxicidad de la droga.

Aquí debemos individualizar el tratamiento:

1. Pacientes nuevos: se refiere a niños que vienen al médico con 1 ó varios ataques y no han recibido tratamiento previo.

**TABLA 4. Dosis "tope" y rango óptimo de las drogas**

	Rango terapéutico	Dosis tope	VM	EE
	µg/mL	mg/kilo	(horas)	(días)
Carbamazepina	4-12	30	5-19	1-4
Fenotoina	10-20	10	8-22	2-5
Primidona	5-12	30	4-6	1-2
Fenobarbital	15-40	8	40-70	8-15
Acido valproico	50-100	60	4-20	1-5

Leyenda: VM: vida media. EE: estado de equilibrio.

Para los pacientes nuevos con ataques tónico-clónicos generalizados o parciales simple o complejos sean idiopáticos o sintomáticos, la droga de elección será en el siguiente orden de preferencia:

- Carbamazepina.
- Convulsin.
- Primidona o fenobarbital.
- Acido valproico.

Se escoge la carbamazepina como primera droga de elección, porque a pesar de que tiene una ligera efectividad comparada con las otras, presenta, sin embargo, un considerable menor efecto de acciones secundarias.

La dosis considerada provisionalmente "tope" aparece en la tabla 4.

Se comienza con una pequeña dosis: 1/3 de la dosis tope, incluso esta dosis no debe darse de entrada, sino en pequeñas dosis hasta dar la tercera al cabo de 6 a 8 días. Al cabo de 5 ó 6 días del tratamiento con la carbamazepina, y cuando se alcance el estado de equilibrio, se debe, cuando se pueda, dosificar la droga en sangre, aunque no es imprescindible.

Si los ataques continúan: se debe aumentar la dosis con incrementos pequeños hasta controlar las crisis o hasta que se alcance el rango de nivel óptimo en sangre. Si a pesar de sobrepasar la dosis tope o de alcanzar el máximo nivel óptimo en sangre las crisis continúan, se considera que la dosis ha fallado y se debe discontinuar la droga empleada, en forma lenta, y empezar simultáneamente una nueva droga que debe ser en este caso la fenotoina (convulsin).

Si esta droga fallara, debe probarse una tercera o cuarta con los mismos métodos empleados ya señalados.

En caso de que falle la monoterapia, o sea, el control por una sola droga, se intentará la combinación por 2 drogas hasta encontrar la combinación adecuada. Hay la opinión bastante generalizada de que cuando el

paciente epiléptico no responde a la monoterapia, no responde tampoco a cualquier combinación de drogas y hay que buscar otro diagnóstico, por ejemplo, histeria, o recurrir a otros métodos terapéuticos como cirugía, psiquiatría, psicoterapia, etcétera.

Este grupo de epilépticos nuevos en el sentido aquí definido, con ataques tonicoclónicos generalizados o parciales, simples o complejos, idiopáticos o sintomáticos, constituyen la gran mayoría de los ataques epilépticos, alcanzan hasta el 80 % del total de epilépticos, y son los que mejor responden a la monoterapia: en casi el 85 % más o menos.

2. Pacientes crónicos: entendemos por pacientes crónicos aquellos pacientes que han sido tratados por largo tiempo, con diferentes drogas (politerapia) y que la mayoría de las veces no han respondido al tratamiento, o lo hacen pobremente.

a) En estos pacientes en politerapia crónica se aconseja intentar la simplificación y racionalización por una reducción cautelosa (disminución lenta a 2 y si fuera posible a 1 droga).

b) Hacer notar a los padres las posibles dificultades del periodo de suspensión de las drogas, y tratar de mantener al menos 1 ó 2 drogas en un nivel óptimo sanguíneo.

c) En ocasiones se produce una exacerbación de los ataques y debe recurrirse a la politerapia previa. Estos pacientes deben ser evaluados investigando otros posibles diagnósticos, sobre todo desde el punto de vista causal, y recurrir a otros medios terapéuticos como cirugía, psiquiatría, psicoterapia, etcétera.

3. Pacientes con epilepsias o síndromes epilépticos, en los que la monoterapia no es a veces tan efectiva y hay que recurrir a 2 o más drogas: existe un grupo de niños epilépticos en los que la monoterapia debe intentarse, pero teniendo en cuenta que existe un porcentaje relativamente elevado de estos pacientes que con una sola droga no alcanzan el control adecuado.

A este grupo pertenecen algunos con una respuesta terapéutica excelente y de muy buen pronóstico como son:

- Epilepsia con ausencia de la niñez (pronolepsia).
- Epilepsia con ausencia juvenil.
- Epilepsia mioclónica juvenil (pequeño mal compulsivo).

Otro subgrupo lo constituyen:

- El síndrome de West.
- El síndrome de Lennox Gasteaut.
- Epilepsia con ataques mioclónicos-astásicos.
- Epilepsia con ausencia mioclónica.
- Epilepsia mioclónica temprana (infancia).

El subgrupo con buena respuesta es:

- Epilepsia con ausencia de la niñez (pronolepsia).  
Droga de elección: primero: etosuccimida, segundo: valproato y tercero, ambos o agregar clonazepam.
- Epilepsia con ausencia juvenil.

- Epilepsia mioclónica juvenil.

. Droga de elección: primero: valproato, segundo: valproato más clonazepam y tercero: etosuccimida más clonazepam.

Subgrupo con respuesta pobre:

- Síndrome de West.

. Droga de elección: primero: ACTH (4 a 6 U kg por día durante 30 días, o nitrazepam, segundo: sustituir el nitrazepam por clonazepam y tercero: valproato más clonazepam.

- Síndrome de Lennox Gastaut.

- Epilepsia mioclónica astásica.

- Epilepsia con ausencia mioclónica.

- Epilepsia mioclónica temprana.

. Droga de elección: primero: valproato más clonazepam, segundo: valproato más etosuccimida y tercero: ACTH o corticosteroides (cursos breves).

## SUMMARY

New concepts and current trends in the management of epilepsy are described. An extensive review of the mechanisms of action of the most commonly used antiepileptic drugs is made. The major principles for the management of the epileptic child are provided, mainly when anticonvulsive therapy should be indicated, the drug of choice or the combination of choice, and indications in each case. It is considered that one of the most remarkable advances in the therapy and management of epilepsy is the introduction of reliable methods for the determination of serum levels of anticonvulsives. The value of single therapy is emphasized as a therapeutic procedure of choice that adds to the advantages of its high efficiency a very low incidence of adverse effects.

## RESUME

Les nouveaux concepts et les tendances actuelles dans le traitement des épilepsies sont exposés, et il est réalisé une vaste revue à propos des mécanismes d'action des médicaments anti-épileptiques les plus communément utilisés. On offre les lignes de base pour traiter l'enfant épileptique, notamment le moment où il faut indiquer le traitement anticonvulsivant, le choix de la drogue ou les combinaisons des celles-ci, et les indications dans chaque cas. On considère que l'un des progrès les plus notables dans la thérapeutique et dans le soins de l'épileptique le constitue l'introduction de méthodes fiables pour le dosage sérique des anticonvulsivants. Il est souligné la valeur de la monothérapie comme procédé thérapeutique de choix, laquelle ajoute aux avantages de sa haute efficacité une très faible incidence d'effets indésirables.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. MILLIGAN, N.; A. RICHENS: Method of assessment of Epileptic drugs. Br J Clin Pharmacol 11: 443-452, 1981.
2. BEGHI, E.: Drug treatment of Epilepsy. Outline, criticism and perspectives. Drugs 31: 249-265, 1986.

3. RODIN, E.: Medical and social prognosis of Epilepsy. *Epilepsia* 13: 121-131, 1972.
4. HAUSER, W. A. ET AL.: Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Eng J Med* 522-528, 1982.
5. BUTCHTHAL, F. ET AL.: Clinic and Electroencephalographic correlation with serum level of diphenylhydantoin. *Arch Neurology* 2: 624-630, 1960.
6. REYNOLD, E. H.: Serum level of anticonvulsivant drugs. Interpretation and clinic value. *Pharmac Ther* 8: 217-235, 1979.
7. REYNOLD, E. H.: One drug (phenitoin) in the treatment of Epilepsy. *Lancet* 1: 923-926, 1976.
8. REYNOLD, E. H.: The early treatment and prognosis of Epilepsy. *The yale. J Biol Med* 60: 79-83, 1987.
9. FEINGOLD, C. D.; R. A. BROWNING: Mechanisms of anticonvulsivants drugs activation. *Europ J Pediatr* 146: 2-7, 1987.
10. PORTER, J. R.: Recognizing and classifying Epileptic seizure and Epileptic Syndromes. *Neurol Clin* 4: 495-508, 1986.

Recibido: 22 de junio de 1988. Aprobado: 11 de julio de 1988.

Prof. Joaquín E. Pascual. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 esquina a D, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana 10400, Cuba.