

T.D.
C/197

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA,
PEDIATRIA Y RADIOLOGIA

***EFICACIA DEL TOPIRAMATO EN
MONOTERAPIA EN EPILEPSIA
INFANTIL***

TESIS DOCTORAL
D^a Ana Candau Pérez
2001

R.34.232 4/197



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA
Avda. Sánchez Pizjuán, 4
41009 SEVILLA
Teléfonos 954 55 17 75 - 76 - 78
Fax 954 90 59 70



Manuel Nieto Barrera, Profesor Asociado de Pediatría de la facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Jefe de Sección de Neurología Infantil del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en calidad de director:

Certifica:

Que D^a Ana Candau Pérez ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado: "*Eficacia del Topiramato en monoterapia en epilepsia infantil*", el cual presenta para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Lo que firma en Sevilla a dieciséis de octubre de dos mil uno.

Fdo: Dr. Manuel Nieto Barrera.





UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA
Avda. Sánchez Plazúan, 4
41009 SEVILLA
Teléfonos 954 55 17 75 - 76 - 78
Fax 954 90 59 70

Ana Candau Pérez, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Certifica:

Que es la autora del trabajo titulado del trabajo titulado: "*Eficacia del Topiramato en monoterapia en epilepsia infantil*". Este trabajo ha sido dirigido por el Dr. Manuel Nieto Barrera, Profesor Asociado de Pediatría y Jefe de Sección de Neurología Infantil del Hospital Virgen del Rocío.

Lo que firma en Sevilla a dieciseis de Octubre de dos mil uno.

Fdo: Ana Candau Pérez.

A mi Padre, a Jesús y a Curro

AGRADECIMIENTOS

Vayan esta líneas como homenaje y agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado directa o indirectamente a la elaboración de ésta tesis doctoral.

En primer lugar a D° Manuel Nieto Barrera, gracias por la paciencia que ha tenido conmigo durante todo éste tiempo, por sus consejos y correcciones. También pedirle disculpas por las horas que le he robado a su apretada agenda.

A mis hermanos y a mis padres por el apoyo incondicional que me han prestado en todo momento.

Al Profesor D° Juan Polo, por su colaboración desinteresada en la elaboración de los datos estadísticos.

Tampoco me olvido de ti, Curro gracias por toda la ayuda que me has prestado.

INDICE

INDICE

1. INTRODUCCION.

1.1.	Epilepsias.....	1
1.1.1.	Definición de epilepsia.....	1
1.1.2.	Clasificación de epilepsias.....	2
1.1.2.1.	Clasificación internacional de crisis epilépticas.....	3
1.1.2.2.	Clasificación internacional de epilepsia y síndrome epiléptico.....	4
1.1.2.3.	Clasificación de epilepsia en función de la edad.....	5
1.1.3.	Aspectos Epidemiológicos.....	6
1.1.4.	Aspectos psicológicos y sociales.....	8
1.1.4.1.	Aspectos psicológicos.....	9
1.1.4.2.	Aspectos sociales.....	12
1.1.5.	Estudio del niño con crisis cerebrales.....	14
1.1.5.1.	Historia clínica.....	15
1.1.5.2.	Exploración física.....	17
1.1.5.3.	Examen EEG.....	18
1.1.5.4.	Estudio bioquímico.....	19
1.1.5.5.	Estudio de médula ósea.....	20
1.1.5.6.	Biopsia de tejidos.....	20

1.1.5.7.	Diagnóstico por imagen.....	20
1.1.5.7.1.	Tomografía computerizada(TAC).....	21
1.1.5.7.2.	Resonancia nuclear magnética.....	22
1.1.5.7.3.	Tomografía computerizada por emisión de fotón único(SPECT).....	22
1.1.5.7.4.	Tomografía por emisión de positrones(PET).....	23
1.2.	Tratamiento.....	23
1.2.1.	Principios generales de tratamiento antiepiléptico.....	23
1.2.1.1.	Tratamiento inicial.....	26
1.2.1.2.	Monoterapia y Politerapia.....	28
1.2.1.3.	Control de tratamiento.....	29
1.2.1.4.	Suspensión de tratamiento.....	34
1.3.	Peculiaridades de tratamiento antiepiléptico en la infancia.....	37
1.3.1.	Características farmacocinéticas en el niño.....	38
1.3.2.	Características farmacodinámicas en el niño.....	39
1.3.3.	Forma galénica.....	40
1.3.4.	Tomas diarias.....	40
1.4.	Repercusión del tratamiento antiepiléptico sobre la calidad de vida del niño con epilepsia.....	41
1.4.1.	Factores que influyen en la calidad de vida.....	42
1.4.1.1.	Factores inherentes a la propia enfermedad epiléptica.....	42

1.4.1.1.1.	Etiología de la epilepsia.....	42
1.4.1.1.2.	Edad de inicio de la epilepsia.....	43
1.4.1.1.3.	Tipo de crisis que definen la epilepsia o síndrome epiléptico.....	43
1.4.1.1.4.	Duración de la enfermedad.....	44
1.4.1.1.5.	Frecuencia de crisis.....	44
1.4.1.1.6.	Alteración en el registro EEG crítico e intercrítico.....	44
1.4.1.2.	Factores inherentes a las medidas terapéuticas.....	45
1.4.1.2.1.	Influencias de las fármacos epilépticas.....	45
1.4.1.2.2.	Influencia de las medidas higiénico-dietéticas.....	46
1.4.1.3.	Factores inherentes al entorno social y familiar.....	47
1.5.	Los fármacos antiepilépticos.....	47
1.5.1.	Los fármacos antiepilépticos clásicos.....	48
1.5.1.1.	Fenobarbital.....	48
1.5.1.2.	Fenitoína.....	49
1.5.1.3.	Primidona.....	51
1.5.1.4.	Etosuximida.....	53
1.5.1.5.	Carbamacepina.....	54
1.5.1.6.	Acido Valproico.....	55
1.5.1.7.	Benzodiazepinas.....	57
1.5.2.	Los nuevos fármacos antiepilépticos.....	58
1.5.2.1.	Vigabatrina.....	59

1.5.2.2.	Lamotrigina.....	60
1.5.2.3.	Gabapentina.....	61
1.5.2.4.	Felbamato.....	62
1.5.2.5.	Tiagabina.....	63
1.6.	TOPIRAMATO.....	64
1.6.1.	Evolución histórica.....	64
1.6.2.	Composición química.....	65
1.6.3.	Mecanismos de acción.....	65
1.6.3.1.	Efectos sobre los canales de sodio.....	65
1.6.3.2.	Efectos sobre GABA.....	66
1.6.3.3.	Efectos sobre receptores glutaminérgicos.....	67
1.6.3.4.	Efectos sobre corrientes de calcio.....	68
1.6.3.5.	Efectos sobre anhidrasa carbónica.....	68
1.6.4.	Características farmacocinéticas.....	69
1.6.4.1.	Absorción y biodisponibilidad.....	69
1.6.4.2.	Distribución y unión a proteínas.....	70
1.6.4.3.	Metabolismo.....	71
1.6.4.4.	Excreción y eliminación.....	72
1.6.5.	Farmacocinéticas en poblaciones especiales.....	73
1.6.5.1.	Niños.....	73
1.6.5.2.	Pacientes de edad avanzada.....	74
1.6.5.3.	Pacientes con daño renal.....	74

1.6.5.4.	Pacientes con daño hepático.....	75
1.6.6.	Interacciones farmacológicas.....	76
1.6.6.1.	Interacciones con los fármacos antiepiléptico.....	76
1.6.6.1.1.	Fenitoína.....	76
1.6.6.1.2.	Carbamacepina.....	77
1.6.6.1.3.	Acido Valproico.....	77
1.6.6.1.4.	Fenobarbital y primidona.....	78
1.6.6.2.	Interacciones con los fármaco no antiepiléptico.....	78
1.6.6.2.1.	Digoxina.....	78
1.6.6.2.2.	Anticonceptivos orales.....	79
1.6.7.	Eficacia clínica.....	79
1.6.7.1.	Estudios preclínicos.....	79
1.6.7.2.	Estudios clínicos.....	80
1.6.7.2.1.	Eficacia clínica de TPM como terapia añadida en adultos con crisis parciales.....	80
1.6.7.3.	Eficacia Clínica del TPM como terapia añadida en Crisis Generalizadas Tónico-clónicas.....	83
1.6.7.4.	Eficacia Clínica del TPM en monoterapia en adultos con crisis parciales.....	84
1.6.7.5.	Eficacia de TPM como terapia añadida en niños.....	86
1.6.7.6.	Eficacia de TPM en monoterapia en niños.....	91

1.6.8.	Efectos adversos.....	92
1.6.8.1.	Efectos adversos en los ensayos clínicos.....	92
1.6.8.2.	Efectos adversos en SNC.....	93
1.6.8.3.	Pérdida de peso.....	96
1.6.8.4.	Cálculos renales.....	97
1.6.8.5.	Reacciones adversas en observaciones clínicas.....	98
1.6.8.6.	Teratogenicidad.....	99
1.6.9.	Administración y dosis.....	99
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	102
3.	MATERIAL Y MÉTODO	106
3.1.	Pacientes	106
3.2.	Protocolo	113
3.3.	Parámetros estudiados.....	115
3.4.	Estudio descriptivo	128
3.5.	Análisis estadístico	131
3.6.	Material bibliográfico	132
3.7.	Soporte informático	133
4.	RESULTADOS	134
4.1.	Eficacia	134
4.2.	Seguridad	138
4.3.	Grupo control	143
4.4.	Análisis comparativo	144

5. DISCUSIÓN	146
6. CONCLUSIONES	162
7. TABLAS	165
8. BIBLIOGRAFIA	192

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

- AAS.- Acido acetil salicílico .
- Ac.- Acido.
- ACO.- Anticoagulantes orales .
- ACTH.- Hormona adrenocorticotropa .
- ADMON- Administración.
- ADT.- Antidepresivo tricíclico .
- Alt- Alteración.
- AMPA- α -amino-3-hidroxi-5 metil-4-isoxazol-propionico.
- BZD.- Benzodiazepinas.
- Ca^{++} .- Calcio iónico
- CAVE- Cuestionario de calidad de vida de niños con epilepsia.
- CBZ.- Carbamazepina .
- CID.- Coagulación Intravascular Diseminada.
- Cl^{-} - Cloro.
- Clcr- Aclaramiento de creatinina.
- CNN- Convulsiones Neonatales.
- Conv- Convulsión.
- CrPC- Crisis parcial compleja.
- DXM.- Dexametasona.
- E- Epilepsia.
- EEG.- Electroencefalograma .
- ECO- Ecografia.
- EPB- Epilepsia parcial benigna.
- ETX- Etosuximida.
- F- Biodisponibilidad.
- FAE.- Fármaco antiepiléptico .
- FBM.- Felbamato .
- GABA- Acido g-amino butirato.

- GHB- Acido g-hidroxibutírico.
- GI.- Gastrointestinal.
- HTA.- Hipertensión Arterial.
- ICC.- Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- ICE- Clasificación internacional de epilepsia y síndromes epilépticos
- ILAE.- Liga internacional contra la epilepsia.
- ISN.- Isoniacida.
- Kg.- Kilogramo .
- LCR.- Líquido ceforraquídeo .
- L-G.- Síndrome de Lennox-Gastaut .
- LTG.- Lamotrigina .
- MELAS .- Miopatía, Encefalopatía, Acidosis láctica y Stroke.
- MERFF.- Epilepsia Mioclónica y Fibras Ragged-Red
- MES.- Modelos de epilepsia por electroshock máximo.
- Mg.- Magnesio
- Na⁺ - Sodio.
- NET.- Necrólisis epidérmica tóxica.
- NMDA.- n- metil D-aspartato.
- PB- Fenobarbital.
- PET.- Tomografía por emisión de positrones .
- PHT.- Fenitoína.
- PRM.- Primidona.
- PO.- Punta onda .
- P-S - Paroxismos supresión.
- RM.- Resonancia magnética
- Sd.- Síndrome.
- SPECT.- Tomografía por emisión de fotón único.

- TAC.- Tomografía axial computerizada.
- TGB: Tiagabina.
- T max.- Tiempo máximo.
- TPM.- Topiramato.
- T₂ (hr)- Vida media. Horas.
- UP.- Unión a proteínas.
- Vd- Volumen aparente de distribución.
- VGB- Vigabatrina.
- Vit- Vitamina.
- VPA.- Valproato.
- ↑.- Aumenta.
- ↓.- Disminución.

INTRODUCCION

1. Introducción.

1.1. Epilepsias

1.1.1. Definiciones

Creemos interesante precisar la definición de crisis epilépticas, epilepsia y síndrome epiléptico para saber bien a que nos referimos cuando hablamos de ellos.

Crisis Epiléptica.

Es la crisis cerebral que resulta de una descarga neuronal excesiva (1). La crisis epiléptica puede ser ocasional habitualmente convulsiva y originada en persona no epiléptica por efecto de una causa accidental o iterativa que se repiten a intervalos variables o epilepsia.

Epilepsia

Se define como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociada eventualmente con diversas manifestaciones clínicas ó paraclínicas. Las crisis epilépticas únicas y las crisis epilépticas ocasionales (como las convulsiones febriles y las crisis de eclampsia puerperal) no constituyen una epilepsia, como tampoco la repetición más o menos frecuente de crisis epilépticas durante una enfermedad aguda (no se habla de una epilepsia encefalítica o urémica, sino de crisis epilépticas en el curso de encefalitis o enfermedad de Bright), véanse crisis epilépticas iterativas, epilepsia aguda (1).

En esta definición queda bien claro que la epilepsia no es una enfermedad, sino un proceso pluricasual en el que una misma causa se puede expresar por diferentes

tipos de epilepsia (p. Ej. , la esclerosis tuberosa se puede expresar como un Síndrome de West, una epilepsia del lóbulo temporal, etc.). Por ello, la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE introdujo la denominación, ya existente para determinados cuadros electro-clínicos, de síndromes epilépticos.

Síndrome epiléptico

Trastorno epiléptico caracterizado por un conjunto de síntomas y signos que habitualmente recurren juntos; éstos incluyen el tipo de crisis, etiología, anatomía, factores precipitantes, edad de comienzo, severidad, cronicidad, relación con el ciclo circadiano y a veces el pronóstico (2).

De lo expuesto se deduce que crisis epiléptica no es lo sinónimo de epilepsia o síndrome epiléptico. Por otra parte no todas las epilepsias pueden ser integradas en síndromes epilépticos concretos.

La importancia de las epilepsias viene dada por su frecuencia, su cronicidad, con repercusión sobre la calidad de vida de los afectados, y por su gran repercusión social.

1.1.2. Clasificación de las epilepsias.

La persona que sufre crisis puede ser ubicada con arreglo a dos clasificaciones, que no sólo no se excluyen sino que se complementan. La clasificación de las crisis epilépticas, basada en considerar cada crisis individual como el acontecimiento primordial y la clasificación de epilepsia y síndromes epilépticos, en la que se tiene en cuenta la crisis dentro de un contexto más global. Ambas clasificaciones se basan en las correlaciones clínico-EEG, aunque a la hora de establecer síndromes

epilépticos se tenga en cuenta la edad e historia natural(3). Estas clasificaciones se han ido matizando, no siempre con la fortuna de haber superado a la anterior, con el deseo de dotarlas de una mayor precisión y concreción. Las últimas clasificaciones, la internacional de crisis epilépticas (ICES) de 1981 (4), y la internacional de epilepsias y síndromes epilépticos (ICE) de 1989 (5), propuestas por la Comisión para la clasificación y terminología de la ILAE, a pesar de haber demostrado que son instrumentos muy válidos para tener un lenguaje común y facilitar el intercambio de conocimientos y experiencias, no están exentas de críticas y discusiones. Siempre ha habido en todas las casuísticas, un grupo de crisis o síndromes epilépticos de difícil clasificación o inclasificables, y otros muchos casos que se incluyen en "categorías no específicas" considerando como tales a las epilepsias criptogénicas, algunas generalizadas, otras relacionadas con la localización y muchas de las epilepsias sin carácter unívoco focal o generalizado; estas categorías, al facilitar la ubicación de las epilepsias, dan la impresión de diagnósticos de precisión en casos que son realmente inciertos (6).

1.1.2.1. Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas.

La propuesta de la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) en 1981 tiene como criterios de definición la semiología crítica y los hallazgos electroencefalográficos críticos e intercríticos y establece los siguientes grupos (4). TABLA I.

- *Crisis Parciales* (Focales, Locales). Originadas por la activación inicial de un grupo de neuronas limitado a parte de un hemisferio cerebral. La semiología clínica será la del área cortical activada: motora, sensitiva, sensorial, autonómica o psíquica. Se dividen en Parciales Simples (sin alteración de la conciencia), Parciales Complejas (afectación parcial de la conciencia acompañada con frecuencia con actividad motora involuntaria o automatismos) y Parciales Secundariamente Generalizadas (con pérdida total de conciencia).

- *Crisis Generalizadas* (Convulsivas o No Convulsivas). Existe desde un principio un compromiso de ambos hemisferios. La conciencia se altera y puede ser la manifestación inicial y a veces única (ausencias) o acompañarse de fenómenos motores bilaterales (crisis convulsivas mioclónicas, tónicas, clónicas, tónico-clónicas).

- *Crisis Epilépticas No Clasificables*. Incluye todas las crisis que no pueden ser clasificadas debido a que se tienen datos incompletos o inadecuados.

1.1.2.2. Clasificación Internacional de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos.

Se establece en función de dos criterios de definición, el origen y la extensión. Por el origen se distinguen Epilepsias y Síndromes Epilépticos

Idiopáticos, en los que existe una probable predisposición genética, Criptogénicos, con probable etiología oculta, y Sintomáticos, con etiología conocida. Por la extensión se dividen en generalizados y parciales (5). TABLA II.

1.1.2.3. Clasificación de las Epilepsias en Función de la Edad.

Si el cerebro del niño normal se expresa en cada edad en relación con el grado de maduración alcanzado, con unos patrones de conducta dados, ante cualquier trastorno funcional o estructural va expresarse también de manera diferente. Esto que es válido para cualquier proceso patológico, lo es mucho más para las crisis epilépticas, que representan una modalidad de reacción propia del cerebro infantil a cualquier tipo de agresión cerebral aguda o crónica. Las modalidades clínicas de la Epilepsia Infantil guardan una muy estrecha relación con la edad en la que se presentan, y con las características patoplásticas que éstas les confiere, en función del grado de madurez alcanzado por el cerebro. Este papel representado por la edad, en la medida que condiciona un cierto estadio de organización y funcionamiento del Sistema Nervioso Central, o lo que es lo mismo un cierto grado de maduración, es fundamental para comprender la fisiopatología de las crisis epilépticas durante toda la infancia.

Se han agrupado las epilepsias y síndromes epilépticos en función de la edad de las primeras crisis en cuatro etapas madurativas – Periodo neonatal, Lactancia y primera

infancia, Segunda infancia y Pubertad- que vienen configuradas por aspectos anatómicos, histológicos y bioquímicos concretos (7). TABLA III.

1.1.3. Aspectos Epidemiológicos.

La epilepsia es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, sin embargo a pesar de la frecuencia tan elevada, los estudios epidemiológicos sobre epilepsia muestran resultados muy dispares, y adolecen de defectos metodológicos que hacen difícil su valoración. De hecho las poblaciones analizadas suele ser muy heterogéneas, y generalmente limitadas a regiones geográficas pequeñas, extrapolándose los resultados a poblaciones más amplias e incluso a toda una nación, sin considerar las características específicas de todas las culturas, idiomas, conocimientos y actitudes de otras regiones del mismo país (8).

Hay multiplicidad de factores en juego que han hecho que los estudios epidemiológicos en epilepsia sean difíciles de realizar; tales factores hacen referencia a las diversas causas de epilepsia, la variación con la edad, las diferentes repuestas terapéuticas, diferentes pronósticos y son la presencia, a veces, de factores de riesgo condicionados por circunstancias educacionales, sanitarias y socioeconómicas.

Se estiman que la padecen, aproximadamente, 1 de cada 150 personas, con una incidencia anual que varía de 24/100.000 a 53/100.000 y una prevalencia de epilepsia activa de 4 a 5 por 100.000 habitantes (9,10). En España, en una encuesta epidemiológica realizada puerta a puerta la prevalencia obtenida fue de 5'5/00 en la

población total (8). También en nuestro país, se han realizado estudios en la población en edad militar, hallando una prevalencia de 4'7/00 (11).

En la mayoría de las poblaciones estudiadas, la incidencia de epilepsia es mayor en varones que en mujeres, esto parece ser debido a una mayor incidencia de factores de riesgo de epilepsia en los varones (9).

Los estudios sobre la incidencia del tipo de crisis basados en la clasificación internacional de epilepsia coinciden que existe un mayor predominio de epilepsias parciales.

En cuanto a la raza parece ser que las tasas de prevalencia son mas altas en la raza negra que en la raza blanca (10).

El nivel socioeconómico influye notablemente en la incidencia de epilepsia siendo ésta mucho mayor en las clases socioeconómicas más bajas.

La incidencia específica por edad parece ser mucho mayor en los grupos de edad más jóvenes, con una mayor incidencia durante los primeros meses de vida y una menor incidencia en adultos en la mayoría de los estudios.

En cuanto a la etiología y factores de riesgo difieren en las diferentes áreas geográficas: los traumatismos cerebrales, las enfermedades cerebrovasculares, infecciones del sistema nervioso central y enfermedades degenerativas son las más frecuentemente identificadas. Una pequeña proporción de casos pueden ser atribuidos a desordenes genéticos.

1.1.4. Aspectos Psicológicos y Sociales.

La vida del niño epiléptico transcurre entre el mito y la realidad. El mito de una enfermedad rodeada de leyendas y misterios, que atemoriza y asusta, aunque afortunadamente, el temor es cada vez menor, a medida que aumenta el conocimiento de ella. La realidad es un accidente funcional cerebral, pasado el cual el niño vuelve a la normalidad previa; es un enfermar súbito sin estar enfermo éstas carácter sorpresivo es lo que la diferencia de otras enfermedades crónicas y lo que le confiere ese aire especial de enfermedad misteriosa.

La familia ante un primer diagnóstico, vivirá como una pesadilla los primeros años de la vida de su hijo, siempre vigilante siempre alerta, siempre temeroso de una recurrencia; en las ausencias de pequeño mal, si hay antecedentes familiares, ya sabe la historia de lo que va a pasar, y si no los hay, la parvedad de la sintomatología clínica, con frecuencia, le hace minimizar la afección.

Esta amplia gama de respuestas, psicológicas y sociales, en el niño y la familia está en relación con el síndrome epiléptico, con su origen, con el número de crisis y su repercusión neurológica, con el tratamiento, pero también con la manera de vivir el niño y su entorno la enfermedad.

1.1.4.1. Aspectos Psicológicos.

- Aptitudes cognoscitivas

Los estudios realizados en grandes masas de población, como el *National Child Development Study* en el Reino Unido, muestran que el 30% de los niños epilépticos tienen un bajo rendimiento escolar y que muchos de ellos son remitidos a educación especial. Sería erróneo deducir que la epilepsia por sí misma disminuye el nivel mental. Los niños con epilepsia, sin otra anomalía neurológica asociada, tienen una inteligencia, en conjunto, en los límites inferiores de la normalidad y, sin embargo el porcentaje de ellos con dificultades escolares es muy elevado.

El retraso mental y/o otros déficits asociados puede justificar las dificultades en los aprendizajes en algunos niños, pero en el resto hay que invocar los factores relacionados con la epilepsia y sus circunstancias:

1. Crisis Epilépticas:

- Edad en la que se inician; es decir las repercusiones que éstas tienen sobre el grado de madurez alcanzado.
- Tipo de crisis; algunas epilepsias o síndromes epilépticos se acompañan con frecuencia de retraso mental. Se ha estimado que las epilepsias generalizadas se asocian a mayores déficit cognitivos que las epilepsias parciales sin embargo esto depende del tipo de epilepsia generalizada o parcial y de otros factores relacionados y, entre ellos la frecuencia de crisis.

- Duración de la crisis, que cuando llega a constituir un estado de mal se acompaña casi permanentemente de deterioro cognitivo.

- Frecuencia de crisis, que si es grande, por la interferencia en el funcionalismo cerebral, puede comprometer seriamente los aprendizajes.

- Anomalías EEG; las descargas intecríticas de complejos punta-onda, de menos de 3 segundos, afectan transitoriamente las funciones cognitivas, las descargas focales en hemisferio izquierdo producen errores en los aprendizajes verbales, mientras que las puntas focales en hemisferio derecho afectan a los aprendizajes no verbales.

2. Déficit asociado y afectación neuropsicológica; en relación con la lesión cerebral responsable también de las crisis.

3. Asiento de la disfunción cerebral.

4. Factores ambientales y Aptitudes familiares.

5. Factores socio-psicógenos.

6. Factores emocionales.

7. Estructura de la personalidad del niño.

8. Efectos centrales adversos de la medicación antiepiléptica.

- Trastornos de la conducta

La incidencia de trastornos de carácter del niño epiléptico es muy variable, presentándose con más frecuencia al final de la infancia y adolescencia que en etapas anteriores. El origen de éstos trastornos pueden ser varios:

1. *Somático*; Inherente a la lesión cerebral responsable de sus crisis; así los niños con epilepsia secundaria a una lesión cerebral se observan con mayor frecuencia trastornos conductuales, pudiendo mostrar en su personalidad rasgos caracteriológicos orgánicos.

2. *Social*; La epilepsia es una enfermedad crónica que condiciona, por parte de la familia, las reacciones habituales observadas ante toda enfermedad de larga evolución. Por otra parte la epilepsia tiene aún mala reputación lo que motiva sentimientos a veces contrapuestos, de temor y hostilidad. Estas actitudes motivan una serie de trastornos caracteriales reactivos por parte del niño, que pueden llegar a un grado más o menos importante de inadaptación.

3. *Dinámico*; La crisis es vivida inconscientemente en el adolescente sobre todo como una catástrofe grave, resultando de ello un sentimiento vago y profundo de malestar vital.

4. *Medicamentoso*: Si bien es cierto que el niño epiléptico bien tratado puede alcanzar una madurez social y psicológica aceptable, no es menos cierto que la medicación, por sí misma puede ser responsable de trastornos caracteriales.

1.1.4.2. Aspectos Sociales.

La mayoría de los epilépticos son aptos para llevar a cabo una existencia normal y lograr una inserción social satisfactoria; no obstante, un alto porcentaje de ellos presentan problemas de ajuste social que, por interacción distorsionan a veces el medio familiar en que se desarrollan. Vamos a considerar la repercusión social de la epilepsia en una serie de puntos:

- *El Niño*; puede tener dificultades de adaptación, debidas a las interrupciones de la vida cotidiana originadas por las crisis y/o a las limitaciones impuestas por éstas, por los padres o por la sociedad. Se estima que aproximadamente el 59% de los epilépticos muestran dificultades psicológicas y sociales en relación con la crisis y/o medio familiar y/o patología cerebral asociada. El niño debe adaptarse a las crisis como parte de su propia biología, como algo que va a acompañarle como algo de su propia vida, que no es inmutable y que puede desaparecer con el tiempo.

- *La Familia*; La revelación de la enfermedad produce en la familia una serie de reacciones como consecuencia de los cambios que han ocurrido o que temen que van a ocurrir en su hijo. Esta nueva dinámica interpersonal varía de una familia a otra y va desde una actitud de rechazo a una actitud de sobreprotección. La actitud de rechazo puede motivar la consulta de médico tras médico, otras veces, a olvidos

en la administración de medicamentos que conducen a fracaso terapéutico y puede adoptar formas conductuales más elaboradas como el internamiento de niños en centros especiales. En cuanto a la actitud de sobreprotección, se ve con más frecuencia en padres con tendencia a la ansiedad y a la depresión. El niño sobreprotegido, tiene dificultades para hacerse independiente. Los padres angustiados imponen pautas educativas más restrictiva, observándolo continuamente, tomando precauciones excesivas para evitar la crisis, con limitación de la actividad espontánea del niño y al mismo tiempo, pautas más indulgentes, evitando toda medida autoritaria ante el temor de que cualquier contrariedad desencadene un acceso, llevando al niño a actuar de una forma indisciplinada.

- *La escuela:* es un elemento importante para la adaptación o integración social del niño. La epilepsia no es por sí misma una contraindicación para asistencia de un medio escolar normal. En la práctica, desgraciadamente, el que ello no sea así está en relación con el medio familiar, con los desajustes de adaptación del niño y con la tolerancia del centro. Algunos maestros que desconocen el problema pueden actuar inadecuadamente, pero con la debida información, facilitan la adaptación del niño al medio escolar.

- *Los deportes;* es bien conocido que cuando el epiléptico está entretenido, el riesgo de padecer crisis disminuye. Por ello se debe estimular al niño si es amante o aficionado a algún deporte, a practicarlo si lo desea. Sólo aquellos deportes que implican un riesgo especial deben

ser descartados, a no ser que se tomen medidas de protección; la natación , el alpinismo , etc., tiene el riesgo de accidentes serios aún cuando se practiquen con supervisión.

1.1.5. Estudio del niño con crisis cerebrales .

Ante un niño que ha sufrido una crisis aparentemente cerebral, la anamnesis del medio, la exploración clínica y los exámenes complementarios están dirigidos a:

- Rectificar o ratificar el origen cerebral de las crisis.
- Determinar si la crisis cerebral es epiléptica o no epiléptica.
- Especificar la tipología crítica.
- Investigar el agente causal.
- Evaluar los signos neurológicos asociados.

Gran parte de la investigación recae sobre la historia clínica detenida y el EEG, los dos pilares fundamentales sobre los que asientan el diagnóstico de las crisis cerebrales y , más concretamente de las crisis y síndromes epilépticos. La exploración clínica informa sobre la normalidad somática o la existencia de signos neurológicos y/o extraneurológicos. Los exámenes complementarios facilitan la encuesta etiológica (TABLA IV).(12).

1.1.5.1. Historia Clínica.(12,13,14).

Sigue siendo el elemento primordial para un diagnóstico válido en los niños afectos de crisis cerebral. En los niños y, hasta la edad en que ellos pueden verbalizar sus molestias, toda la información nos la proporciona la persona que ha presenciado la crisis, habitualmente los padres y familiares cercanos. La identificación de la(s) crisis, atenderá a los siguientes aspectos :

- Las circunstancias en que tuvo lugar el episodio crítico: sin causa aparente o bien desencadenado por un esfuerzo, emoción, dolor, cambio de iluminación...etc.
- Ritmo horario: Determinar si la crisis se presenta durante el día y/o en el sueño, al adormecerse, a mitad del sueño, al despertar.
- Resistencia de fenómenos precríticos a la sensación previa de que algo iba a suceder en forma de sentimientos, trastornos sensitivos, malestar indefinido.
- Estado de conciencia : Si el niño mantiene plena conciencia durante el episodio crítico, debe relatar que sintió o experimentó y si su relación con el entorno era completa, aunque no pudiese responder, si vivía lo que sentía o hacía aunque no pudiera evitarlo. En las crisis parciales simples el niño mayor puede relatar el desarrollo de la misma. Si mantiene un nivel de conciencia parcial, describir como respondía a las sollicitaciones del medio. En las crisis parciales complejas, el niño relata parte de los hechos, asistiendo al desarrollo de ellos, confuso y

desorientado .Si la pérdida de conciencia fue brusca y no tuvo conciencia de ella hasta recuperarse o si previamente se dio cuenta de lo que iba a suceder.

- Síntomas acompañantes: Se circunscriben habitualmente a los fenómenos motores : contracción generalizada , sacudida rítmica de extremidades , relajación de esfínteres , mordedura de lengua o mucosa bucal .
- Fase postcrítica : Al finalizar la crisis pueden aparecer una serie de signos y síntomas que pueden ser de ayuda para el diagnóstico; confusión ,sueño postictal , cefaleas , ...etc.
- Duración : Dado el dramatismo de la crisis es difícil de establecer con precisión. Además , en muchas ocasiones se relata la duración de la crisis incluyendo la postcrisis ; para evitar este error se matizará detenidamente cada una de sus fases .

La historia clínica se completará con :

- Antecedentes familiares . Es evidente que se debe indagar la presencia o no de antecedentes de crisis epilépticas en la familia . La existencia de una epilepsia genéticamente condicionada , con frecuencia implica un mejor pronóstico ; pero si existe una enfermedad genética en la que se asocian anomalías del SNC y crisis epilépticas el pronóstico se ensombrece .
- Antecedentes personales : Se valorarán minuciosamente los factores que pueden haber incidido sobre el paciente durante la gestación (patología

prenatal) , las incidencias ocurridas durante el parto y período neonatal (patología perinatal) y las enfermedades acaecidas previamente al inicio de las crisis (patología postnatal) . Es muy importante detectar las anomalías madurativas y conductuales previas a las crisis.

- Evaluación del desarrollo psicomotor del niño .

1.1.5.2. Exploración física.

Debe realizarse con detalle en todos los órganos y sistemas, dedicando especial atención al SNC. La exploración física está dirigida a:

- Detectar signos extraneurológicos más o menos característicos de algunas enfermedades que cursan con crisis cerebrales.
- Detectar signos neurológicos que expresen una lesión cerebral subyacente.

En la Inspección podemos observar:

Rasgos dismórficos faciales, algunos de ellos muy característicos que nos orientan hacia una cromosomopatía.

Manchas cutáneas, manchas acrómicas, manchas café con leche como expresión de una enfermedad neurocutánea.

Medida del perímetro craneal(microcefalia o macrocefalia), análisis de su forma y estado de las suturas (craneosinostosis).

La Palpación del abdomen nos permite detectar la posible existencia de visceromegalias.

La Auscultación puede poner de manifiesto trastornos del ritmo u otros signos patológicos.

Un Examen del fondo de ojo debe ser practicado de rutina, pues nos va a dar una valiosa información: alteraciones coroido-retinianas patognomónicas del Síndrome de Aicardi, mancha rojo cereza característica de algunas neurolipidosis etc..

La Exploración del SNC valorará las alteraciones de pares craneales, el examen motor (fuerza, tonos, reflejos, marcha, equilibrio, coordinación), etc.; nos indican si existen signos deficitarios y el probable asiento o nivel de la lesión. Se completará la exploración con una evaluación psico-neurológica somera.

La exploración se completa con el examen de cuello, tórax, raquis, extremidades etc... Se medirá siempre la tensión arterial.

1.1.5.3. Exámenes Electroencefalográficos

Recoge de una manera global la actividad eléctrica del cerebro. Es la principal exploración para el diagnóstico de epilepsia.

Ha sido el más útil elemento objetivo para conocer y ahondar en la epileptología .

Los registros deben ceñirse a las normas internacionales , realizándose tras conocer la historia clínica con detalles relativos a las crisis y orientación diagnóstica clínica previa .

El trazado obtenido en condiciones de reposo ha de completarse con el correspondiente al de las activaciones como hiperventilación , privación total o

parcial de sueño (de interés en los casos con trazados normales o en la hipsarritmia),estimulación luminosa intermitente (significativa en la epilepsia generalizada primaria y en las crisis mioclónicas) .

En el caso de registros en niños no colaboradores puede realizarse el trazado bajo sueño inducido farmacológicamente .

1.1.5.4. Estudios Bioquímicos.

1.1.5.4.1. Análisis de sangre y orina

En el diagnóstico de una epilepsia se debe realizar una analítica convencional de sangre, que incluye hemograma y bioquímica plasmática. En ocasiones realizamos determinaciones de aminoácidos plasmáticos; ácido láctico, amonio , etc.; o investigaciones más complejas, como puede ser el estudio de la actividad enzimática leucocitaria. Esta pruebas se practican cuando sospechamos una enfermedad metabólica.

En la orina se buscarán elementos anormales y normales, sedimento, densidad y pH. Ante la sospecha de enfermedad metabólica, se harán determinaciones de aminoácidos, sustancias reductoras y otros metabolitos.

1.1.5.4.2. Estudio de liquido cefalorraquídeo

Está indicado en los estados de mal convulsivos para descartar un proceso inflamatorio del SNC y en aquellos casos muy contados, con afectación motora central y periférica con crisis asociadas, en los que se sospeche una leucodistrofia.

1.1.5.5. Estudio de medula ósea.

El examen de medula ósea es importante cuando se sospeche una enfermedad por acumulo (p.ej: enfermedad de Niemann-Pick o Gaucher).

1.1.5.6. Biopsia de Tejidos.

Entre los diferentes tejidos el examen de piel se emplea para el diagnóstico de enfermedades que puedan implicar al SNC. Otras biopsias orgánicas, que incluyen el músculo, hígado, cerebro, etc ..., pueden aportar una información muy valiosa en caso de enfermedades, tales como el síndrome de MERRF, MELAS, alteraciones del ciclo de la urea, etc.

1.1.5.7. Diagnóstico por imagen.

Dos son las indicaciones mayores :

- Investigación etiológica .
- Epilepsias supuestamente quirúrgicas , la localización y delimitación del foco epiléptico.

Los métodos empleados nos facilitan :

- Imágenes de las estructuras cerebrales : Eco , TAC , RM
- Imágenes de la función cerebral : PET , SPECT .

La elección del método a utilizar se basa en el conocimiento de los resultados obtenidos en la exploración .

1.1.5.7.1. Ecografía cerebral

Por vía transfontanelar es una exploración no invasiva , no irradiante , que no precisa sedación , y que puede realizarse a la cabecera del paciente . permite una buena valoración de la morfología del SNC , así como de vascularización intracraneal si se dispone de Doppler . mediante la ECO podemos diagnosticar malformaciones , hemorragias , lesiones por hipoxia-isquemia cerebral ... etc.

1.1.5.7.2. Tomografía computarizada (TAC).

Es un medio de diagnóstico neuro-radiológico que está al alcance de cualquier clínico , por lo que su difusión ha sido extraordinaria en los últimos años para el estudio de la epilepsia . Los hallazgos que con más frecuencia se encuentran son atrofias difusas o localizadas , tumores , calcificaciones , malformaciones cerebrales , malformaciones vasculares , infartos , etc... . También son frecuentes las anomalías en la TAC en las encefalopatías epilépticas , síndrome de West y síndrome de Lennox. La incidencia de lesiones causales locales se incrementa con la edad . La utilidad demostrada por la TAC en el estudio del paciente epiléptico , ha hecho que se recomiende su realización tras una primera crisis , aunque la mayoría de los autores propugnan su práctica en todas las crisis , excepto en ausencias típicas y en epilepsia parcial benigna.

1.1.5.7.3. Resonancia magnética nuclear (RNM) .

Posee una mayor capacidad de definición que la TAC , lo que permite detectar lesiones sutiles no observadas en esta .

Es la técnica de elección de los pacientes epilépticos . Nos permite estudiar con más precisión :

- Las malformaciones cerebrales , como ocurre en la aplasia-hipoplasia del cuerpo calloso o en la esquizoencefalia .
- Mayor sensibilidad que la TAC para el estudio de la patología del lóbulo temporal , de tumores isodensos con el parénquima cerebral , malformaciones vasculares , leucodistrofias y displasias corticales .
- Estudio de la mielinización cerebral.

1.1.5.7.4. Tomografía Computarizada por emisión de fotón único (SPECT) .

Estudia el flujo sanguíneo cerebral regional mediante isótopos estables . Aporta una gran información sobre la fisiopatología de la epilepsia , localizando el foco epiléptico en situación interictal , es más susceptible en casos de displasias corticales y se ha encontrado una correlación con el EEG en un 75% .(15).

1.1.5.7.5. Tomografía por emisión de positrones (PET).

Permite mostrar el flujo sanguíneo cerebral regional o las concentraciones , o metabolismo , regionales de oxígeno o glucosa según la técnica empleada . Es muy útil para el estudio de las epilepsias parciales , sobre todo las del lóbulo temporal .A detectado una utilización anormal de la glucosa en diversas regiones corticales , en casos de síndrome de West criptogenético . También se han observado anomalías de la utilización de glucosa en el síndrome de Lennox-Gastaut . puede ser útil para estudiar los efectos de los medicamentos antiepilépticos (fenobarbital disminuye el metabolismo cerebral) . La máxima utilidad , se basa en el estudio preoperatorio de los pacientes con epilepsia refractaria que van a ser sometidos a tratamiento epiléptico .(16).

1.2. TRATAMIENTO.

1.2.1. Principios generales del tratamiento antiepiléptico .

En unos momentos en los que se está produciendo un aumento dramático en el número de fármacos de elección para tratar la epilepsia , es quizás importante considerar ciertos principios generales que se deben aplicar al tratamiento .

- El diagnóstico de crisis o epilepsia debe ser completamente seguro . No hay lugar para un ensayo terapéutico cuando el diagnóstico no está claro. Aún más , en el proceso diagnóstico de la epilepsia se debe incluir no solo la diferenciación de las crisis clínicas de los ataques no epilépticos y , siempre que sea posible , una clasificación del tipo de crisis y de síndrome epiléptico (4,5). Las crisis agudas sintomáticas deben diferenciarse de las crisis que aparecen de forma espontánea como parte de una epilepsia . Las crisis agudas sintomáticas sólo excepcionalmente precisarán de un tratamiento que no sea el propio tratamiento agudo junto con el de la causa subyacente (retirada alcohólica , trastornos metabólicos agudos) . Una clasificación adecuada de la crisis y de los síndromes habrá de conducir también a la consideración necesaria de la etiología de la epilepsia , que podría también necesitar un tratamiento específico además de la prescripción de los fármacos antiepilépticos (po ejemplo , el tratamiento de los tumores cerebrales , malformaciones arteriovenosas , ...etc.) .
- El comienzo o cambio de un tratamiento antiepiléptico precisa de un diálogo completo o adecuado con el paciente . El paciente debe ser plenamente consciente de los objetivos del tratamiento , los beneficios y los posibles efectos adversos . Las circunstancias personales y perspectivas de cada individuo se vuelven enormemente importante para asegurar un buen cumplimiento de los regímenes terapéuticos . En muchos casos , el médico debe ser más un transmisor de información que alguien que tome decisiones . El cumplimiento es una cuestión principal

en el manejo a largo plazo de la epilepsia , un mal cumplimiento no identifica a un “ mal “ paciente , si no mas bien una mala relación médico-enfermo y un paciente con una deficiente información .

- El objetivo último del tratamiento de la epilepsia es estar sin crisis ni fármaco. Esto puede que no sea fácilmente accesible para muchos pacientes con epilepsia que tiene una enfermedad crónica. El primer paso para tratar la epilepsia será siempre la dosis eficaz mínima de un antiepiléptico adecuado. En la práctica, esto significa iniciar el tratamiento antiepiléptico (AED) , por lo general a una dosis baja e ir la aumentando progresivamente si ocurren y cuando ocurren la crisis .Otros tratamientos alternativos o la combinación de tratamientos serán necesarios únicamente en una minoría con epilepsias más severas .
- Al elegir entre diversos fármacos , un buen número de cuestiones deben someterse a una cuidadosa consideración . Estas incluyen juicios acerca de la eficacia del fármaco para cada paciente individual y su tolerabilidad. Ambos factores habrán de contribuir al efecto global de AED. En la era actual de la medicina basada en la evidencia (o en lo demostrado) , se entienden implícitos los juicios comparativos de eficacia , tolerabilidad y efectividad que se basen en los resultados de los ensayos clínicos adecuadamente aleatorizados (17) . Además de estos principios fundamentales es útil que el fármaco AED sea fácil de usar , que no necesite más de dos dosis al día y que no requiera una molesta monitorización de los niveles sanguíneos . También es útil para el sistema de salud el que el fármaco no sea caro.

1.2.1.1. Tratamiento inicial

Es esencial establecer un diagnóstico correcto antes de iniciar la terapia con fármacos antiepilépticos . El pronóstico variable de la epilepsia hace difícil la decisión de cuando se debe iniciar o suspender el tratamiento de cada paciente individual . El control clínico de la epilepsia se basa tanto en la práctica empírica como en la evidencia científica . Se ha discutido si la terapia farmacológica precoz mejora el pronóstico de la epilepsia o si simplemente controla la crisis (18) . Los proponentes del primer concepto argumentan que las crisis predisponen a nuevas crisis y que , por tanto , el control precoz rompe un círculo vicioso y mejora la evolución . Otros expertos argumentan que los fármacos suprimen la actividad crítica mientras son administrados , pero que al suspenderlo , la tendencia a las crisis retorna a un curso determinado por la historia natural del trastorno . En el pasado se aconsejaba el tratamiento antiepiléptico antes de que se produjeran las crisis. Este tratamiento profiláctico se ha utilizado en pacientes con riesgo prospectivo alto de epilepsia, después de traumatismos craneales y craneotomías por diversas causas neuroquirúrgicas(21). Debido a que no existen pruebas claras sobre la eficacia del tratamiento antiepiléptico para prevenir la epilepsia tardía(22), parece preferible retrasar la terapia hasta que se hayan producido crisis, en vez de adoptar la estrategia de tratar a todos los sujetos de riesgo, sobre todo debido a la alta incidencia de efectos secundarios con el tratamiento profiláctico y al escaso cumplimiento(23).

Cuando dentro de un intervalo breve se han producido dos o más crisis provocadas, se suele indicar el tratamiento antiepiléptico. Sin embargo el problema

se plantea respecto a la definición de intervalo breve. La mayoría de los expertos incluirían dentro de ésta definición periodos entre seis meses y un año. Incluso cuando las crisis ocurren en íntima relación temporal, la identificación de factores precipitantes específicos puede hacer más importante el consejo al paciente que la iniciación del tratamiento farmacológico (Por ejemplo crisis febriles en niños).

Se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja y casi siempre nocturna y se sube muy paulatinamente y de forma progresiva . Se recomienda utilizarlo siempre en monoterapia (19) . La elección de fármaco debe hacerse en función del tipo de crisis y el síndrome epiléptico , eligiendo el que produzca menos efectos secundarios y afecte , en menor grado , a las funciones cognitivas . Se deben considerar las condiciones socioeconómicas del paciente y la capacidad de comprensión para controlar la medicación . Por ello a de hacerse hincapié en que alguien de la familia si el paciente no es mentalmente hábil , se haga cargo de la medicación , haciéndole ver la importancia de su toma regular y el riesgo que comporta la supresión brusca de la misma incluso el olvido de alguna dosis (20) .

No se puede olvidar la experiencia del médico al utilizar una medicación.

Hay que recordar que nos encontramos ante un paciente y es necesario tener o adquirir experiencia en el manejo de el o los fármacos que se prescriben. El inicio del tratamiento se debe hacer con el fármaco adecuado, en dosificación baja e incremento paulatino hasta llegar a la dosis útil, sin efectos tóxicos, en monoterapia. La dosis debe ser lo más individualizada posible, teniendo en cuenta el peso, talla y síndrome epiléptico electro-clínico. Si pasado el periodo de ajuste de dosis media el paciente continua con crisis, se debe intentar, primero el incremento de la dosis hasta el máximo tolerable por el paciente sin efectos tóxicos(24). Si al llegar ha producirse efectos tóxicos no se logra

controlar al paciente, es necesario recurrir a un segundo fármaco de acción similar, procediendo con la misma pauta anterior y recordando que durante un corto periodo el paciente tomará dos fármacos y, a medida que se incrementa la dosis del segundo fármaco, se reduce la del primero, hasta llegar a tener al segundo en monoterapia en dosis adecuada (25). Si existe un segundo fallo debe intentarse un segundo fármaco en monoterapia. Al tercer fallo deberá considerarse la biterapia, agregando otro fármaco de acción diferente y complementaria. En contadas ocasiones, se requieren tres fármacos para el control de las crisis y muy excepcionalmente hay pacientes con encefalopatías severas que se controlan con cuatro(26).

El tratamiento médico ideal es encontrar el fármaco más idóneo en la menor dosis posible, con ausencia de efectos secundarios para el control absoluto de las crisis.

1.2.1.2. Monoterapia y Politerapia.

Las ventajas de la monoterapia con respecto a la politerapia ha sido puesto de manifiesto por diversos autores(27,28,29,30,31) que concluyen en los siguientes datos:

- La mayoría de los enfermos(70-80%) pueden alcanzar un control satisfactorio de las crisis mediante la administración de un solo antiepiléptico, especialmente cuando su nivel plasmático es terapéutico.
- Los pacientes tratados con politerapia suelen presentar concentraciones plasmáticas inadecuadas, ya sea subterapéuticas o tóxicas, de la mayoría de los fármacos prescritos.
- La administración simultánea de varios anticomiciales facilitan la presentación de efectos indeseables, especialmente en el área de la función cognitiva.

La reducción en el número de fármacos prescritos, de forma aparentemente paradójica, puede originar una disminución en la frecuencia de las crisis padecidas por el paciente.

Por todo ello, como comentamos anteriormente, la politerapia debe aplicarse sólo en caso de haber fracasado dos o más monoterapias previas y, mantenerse únicamente, en aquellos casos en que se aprecie que de ésta se ha derivado un beneficio evidente para el enfermo.

1.2.1.3. Control del tratamiento.

- En primer lugar por la referencia clínica. La supresión de la crisis, significa que el fármaco utilizado es eficaz.
- En segundo lugar por la monitorización de las concentraciones plasmáticas. Para casi todos los fármacos antiepilépticos de primera línea se ha demostrado la existencia de una relación entre el nivel plasmático alcanzado con la dosis administrada y el efecto terapéutico obtenido, así como las reacciones adversas de tipo A, que son fundamentalmente, las de tipo neurotóxico. Dado que la relación dosis/efecto es mala para éste grupo de medicamentos, fundamentalmente a causa de su extenso grado de metabolización hepática que implica una amplia variabilidad interindividual, la medición de la concentración plasmática de los antiepilépticos puede constituir una ayuda considerable para obtener el máximo beneficio terapéutico posible con el mínimo de efectos indeseables dosis-dependientes.

Se denomina rango terapéutico de un fármaco a aquella gama de concentraciones plasmáticas dentro de cuyos límites la mayoría de los pacientes alcanzan una respuesta terapéutica óptima sin presentar efectos adversos. De acuerdo con ésta definición, el concepto de rango terapéutico es de carácter estadístico, ya que se aplica a la población general pero no afecta a todos y cada uno de los individuos que la componen. En consecuencia, siempre se encuentran casos de pacientes que muestran un buen efecto terapéutico en presencia de niveles plasmáticos bajos, así como otros que manifiestan síntomas de sobredosificación con niveles adecuados. De ello se deriva la necesidad de individualizar siempre el tratamiento, utilizando la concentración plasmática de fármacos como un dato a considerar en relación al estado clínico del enfermo y nunca como una norma rígida que implique necesariamente un aumento o una disminución de la dosis prescrita de los mismos.

La determinación de los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos resulta especialmente útil en las siguientes situaciones(32):

- *Cuando se inicia el tratamiento por primera vez o se cambia el anticomicial prescrito.* La medición de los niveles séricos ayuda a ajustar con mayor rapidez y menor riesgo de presentación de efectos tóxicos la dosis óptima del medicamento.
- *Cuando existen efectos indeseables sugerentes de ser debidos a un estado de sobredosificación relativa.* En éste caso, si el nivel plasmático se encuentra por encima del límite superior de rango terapéutico del fármaco, probablemente una reducción de la dosis

prescrita del mismo conlleve a la desaparición de los síntomas tóxicos, manteniéndose la eficacia del tratamiento. Si por el contrario, el nivel es terapéutico cabe la posibilidad de que el paciente muestre una hiperreactividad al efecto del medicamento, debiendo entonces de valorarse, en función de la mayor o menor gravedad de la sintomatología, la conveniencia de instaurar tratamiento con un anticomicial alternativo.

- *Cuando en un paciente previamente bien controlado reaparecen crisis epilépticas.* Por motivos mal conocidos aunque probablemente relacionados con cambios en la metabolización del medicamento, pueden producirse ocasionalmente descensos en la concentración sérica del mismo que obligan a realizar un reajuste en la dosificación, con mayor frecuencia éstos descensos son debidos a que el enfermo que se encuentra bien desde hace tiempo tiende a olvidar e incluso a suspender por completo la ingesta del medicamento.
- *Cuando una enfermedad intercurrente puede dar lugar a cambios en la cinética del fármaco.* Especial relevancia a éste respecto revisten la insuficiencia hepática o renal que alteran la eliminación del fármaco así como su distribución debido a cambios en su grado de unión a las proteínas del plasma. En éstos casos la cuantificación del fármaco libre puede ser más útil que la cuantificación del fármaco total.

- *Cuando hay indicios de la existencia de una interacción medicamentosa que afecta al antiepiléptico administrado.* La pérdida de eficacia del medicamento o la aparición de reacciones adversas pueden ser la consecuencia de añadir un nuevo antiepiléptico al que previamente recibía el enfermo o de prescribir otro tipo de fármaco para una enfermedad concomitante.
- *Cuando se sospecha que el paciente no toma habitualmente el fármaco prescrito.* El mal cumplimiento es un caso frecuente en los enfermos crónicos. La medición de los niveles plasmáticos es una forma efectiva de constatar si realmente el paciente está o no siguiendo con regularidad el tratamiento.
- *En la paciente embarazada.* Los cambios que se producen en la cinética de los antiepilépticos y la importancia que reviste el mantener un buen control de la enfermedad, hacen imprescindible la monitorización continuada de los niveles plasmáticos durante la gestación; en general se recomienda llevar a cabo la determinación con una frecuencia mensual.
- Un paciente bien controlado y sin efectos indeseables manifiestos resulta innecesario llevar a cabo controles frecuentes de las concentraciones plasmáticas, que en éste caso únicamente supone una molestia adicional para el paciente. Parece conveniente, sin embargo, realizar dichos controles con una periodicidad anual o

bianual, muy especialmente en los niños en los que el metabolismo hepático experimenta cambios relacionados con la edad al tiempo que el crecimiento origina modificaciones en el volumen corporal que afectan también a la cinética de los fármacos(33).

- En tercer lugar: EEG. Es inestimable como instrumento para identificar el tipo de crisis experimentada por el paciente, y, por tanto, para seleccionar el fármaco adecuado. Sin embargo, tiene menos utilidad para la evaluación posterior del tratamiento. Conviene recordar que el EEG clínico habitual registra la actividad cerebral durante un periodo de sólo alrededor de 30 minutos en situación de vigilia. Cabe la posibilidad de que el registro coincida un día con una actividad eléctrica normal, y al día siguiente con un episodio de trastorno funcional. Así pues los registros únicos pueden resultar inútiles o incluso a inducir error. Cuando se valora la eficacia de un fármaco nuevo en un paciente individual, lo importante es el control de las crisis, no los cambios en la actividad EEG, que pueden ser o no paralelos a las variaciones de la situación clínica del paciente. Por otra parte, la disminución de la frecuencia de ausencias proporcionada por la etoxusimida, guarda una estrecha relación con la reducción del número de paroxismos punta-onda en el EEG. Así pues, el EEG puede ser muy útil para valorar la eficacia del tratamiento en los pacientes con ausencia(34).
- En cuarto lugar: analítica sanguínea sistemática con pruebas hepáticas, al menos una vez al año, o si aparecen efectos adversos no esperados(35).

1.2.1.4. Suspensión del tratamiento.

Diversos estudios exponen que si bien las epilepsias son enfermedades de curso crónico, ello no implica que persistan durante toda la vida del enfermo sino que, por el contrario un porcentaje apreciable de pacientes pueden llegar a suspender por completo el tratamiento sin que reaparezcan las crisis epilépticas (36,37,38).

Debe tenerse muy en cuenta que la suspensión del tratamiento ha de realizarse siempre previo acuerdo con el paciente y en relación con sus circunstancias. Algunos pacientes y sus familiares ante la posibilidad de experimentar de nuevo una crisis sienten un temor tan intenso que prefieren continuar con los medicamentos durante toda su vida. Hasta un extremo llega el temor que no se ha llegado a un consenso unánime a la hora de suspender la medicación, y, existen varios criterios, habitualmente al margen de un cierto consenso internacional, en relación con la experiencia de cada profesional, el medio en el que se desenvuelva y el ambiente sociocultural del enfermo.

El hecho de que un FAE se asocie con muchas reacciones adversas es un potente argumento para explorar la posibilidad de retirar fármacos en pacientes que alcanzan remisiones de 2,3 o más años de duración. Los neuropediatras sugieren la retirada de prueba de los FAES en la mayoría de los niños en fase de remisión, ya que tienen en cuenta el impacto de los fármacos sobre la función cognitiva y el aprendizaje, y están marcados por la alta expectativa de éxito. En

los adultos hay que tener en cuenta los efectos de crisis posteriores sobre la conducción y el empleo.(39).

La decisión de suprimir la medicación, es, no obstante, difícil. Para ello debe tenerse en cuenta los siguientes extremos:

- *La historia natural de la epilepsia.*
- *La probabilidad de que el paciente siga libre de crisis, tras la retirada de la medicación.* Existen numerosos estudios sobre los riesgos de recurrencias después de la retirada de la medicación y parecen que existen determinados factores: la edad de comienzo, el síndrome epiléptico, el “tiempo perdido”(40) que ensombrece el pronóstico en función del retraso en el tratamiento correcto para el control precoz, etc..
- *Los riesgos de recurrencia de las crisis.* Se relacionan con la etiología, edad de comienzo, tipo de crisis, hallazgos EEG, y todos ellos influyen en el pronóstico de las recurrencias. En cuanto a la etiología, es mayor el riesgo de recurrencias, en las epilepsias sintomáticas, por un trastorno morfológico previo: malformación congénita, tumor cerebral, retraso mental, etc.. En cuanto a la edad, la más alta incidencia de remisión se da en los más jóvenes, si se exceptúa cuando el comienzo es antes de los dos años, sobre todo en la epilepsia remotamente sintomática. Algo que es imprescindible tener en cuenta a la hora de suprimir la medicación, es el cuidadoso análisis de la evolución electroencefalográfica. Existen numerosos estudios en niños sobre el paralelismos entre anomalías interictales,

sobre todo si son epileptiliformes, se asocian a un mayor riesgo de recurrencias al retirar la medicación. Es muy importante analizar los cambios entre el trazado EEG pretratamiento y la evolución después del mismo.

- *Riesgos de la continuación de la medicación durante un largo periodo de tiempo.* El tratamiento antiepiléptico tiene siempre el riesgo de presentar efectos adversos . Aunque el riesgo de reacciones idiosincráticas es más frecuente en el comienzo del tratamiento , no hay que olvidar los efectos nocivos a largo plazo especialmente , la disminución del nivel de alerta el riesgo de teratogenia en mujer embarazada , y la interferencia con los anticonceptivos orales . Por otro lado , sobre todo en adolescentes y jóvenes el hecho de tomar una medicación , disminuye sus oportunidades de acceso al empleo , carnet de conducir etc., produciendo además un trastorno psicológico , en relación con la sensación de enfermedad al estar sujetos a una medicación crónica .
- *Los posibles cambios en la eficacia de fármacos útiles ,cuando hay que utilizarlos de nuevo , después de un intento de supresión .*

No existen protocolos definidos que indiquen como suspender el tratamiento : en tanto que algunos autores sugieren hacerlo con gran lentitud , reduciendo aproximadamente un 25% de la dosis administrada cada seis meses (36) otros abogan por llevarla acabo con mayor rapidez , reduciendo entre un 12-20 % de la dosis prescrita cada semana de forma que alcance la deprivación total del medicamento en 5-6 semanas ,

aunque recomienda que este periodo se alargue a 2-6 meses cuando se halla prescrito antiepilépticos sedantes (38). Ciertamente, una suspensión relativamente rápida de la medicación puede resultar gratificante para el enfermo cansado de estar sometido a un tratamiento crónico durante años : por el contrario , la suspensión que se realiza de forma lenta suele ser más apreciada por el paciente que siente gran temor ante una eventual recidiva de su enfermedad .

1.3. Peculiaridades del tratamiento antiepiléptico en la infancia .

El niño epiléptico , además de la crisis , puede presentar problemas cognitivos , con frecuencia en relación con la misma causa de las crisis , problemas conductuales y problemas sociales .

Hay FAES que bajan el rendimiento escolar , no de forma constante y no en todos los casos , preferentemente todos los que tiene efecto sedante , otros que inducen trastornos conductuales como hiperreactividad , o tristeza o euforia , otros que incrementan el apetito , otros que producen cefaleas etc... A pesar de ello el tratamiento es necesario , y obligatorio , cuando las crisis epilépticas recurren una y otra vez .

El tratamiento antiepiléptico del niño sigue , a grandes rasgos , las pautas del tratamiento a cualquier edad , aunque existen algunos matices diferenciales inherentes a la maduración , funcional y bioquímica , en los primeros años , de los diferentes órganos (aparato digestivo , riñón , barrera hematoencefálica y receptores) que motivan modificaciones en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los FAES administrados. Durante el desarrollo , con diferencias entre los 2-3 primeros meses y el resto del primer año y años posteriores , se producen pronunciados cambios , bien documentados en la literatura , en la absorción , eliminación , y , esencialmente , en el metabolismo y distribución de los fármacos que varían el patrón cinético que se puede encontrar en el adolescente o adulto ;también se observan modificaciones en la respuesta de los receptores a la droga administrada (41). Estas modificaciones farmacocinéticas , fundamentalmente , y farmacodinámicas hacen que el índice nivel/dosis y el índice terapéutico sean diferentes a los obtenidos en los adultos.

1.3.1. Características farmacocinéticas en el niño .

Absorción : La absorción fármaco es más rápida que en los recién nacidos y los adultos , con riesgo de sobredosificación si administramos dosis relativamente altas en una sola toma .

Distribución : Hasta una edad variable entre los 6 y 24 meses , la fracción unida a proteínas sigue disminuida con incremento de la fracción libre . A partir de los dos años se incrementa la fracción unida a proteínas , al mismo tiempo que disminuye la fracción libre , para alcanzar ambas los valores del adulto a los 10-12 años .

Metabolismo :El metabolismo hepático se acelera tanto en la fase I , hacia los 2-3 meses , como en la fase II , a partir de los 3 años , alcanzando su máximo entre los 6 y 10 años , edad en la que duplica el metabolismo del adulto como ha sido demostrado para PB , PHT , PRM y ESM. A partir de los 10-12-14 años disminuye el metabolismo al establecer competencia , por el sistema enzimático microsómico hepático , entre los FAES y las hormonas sexuales , pudiendo obtenerse entonces niveles plasmáticos irregulares .

Eliminación : La función renal se normaliza durante el primer año con aumento del aclaramiento renal como se demuestra con el aclaramiento de creatinina que pasa de 30 cc/ 1,73 metros cuadrados de superficie corporal hasta 200 cc. Aumenta también la capacidad de concentración que pasa de 200 mOsm hasta 1200 mOsm .

1.3.2. Características farmacodinámicas en el niño .

A partir del segundo año la dotación bioquímica comienza a regularse con incremento de los receptores de GABA_A , que alcanzan su máximo hacia los 6 años , con discreta disminución posterior hasta los 12 años que se alcanza los valores del adulto .

Las peculiaridades farmacocinéticas del niño hace que la vida media del fármaco sea más corta que en el adulto , por el acelerado metabolismo infantil ,que conlleva la obtención más temprana del nivel estable , y el tener que aumentar las dosis por el bajo índice nivel/dosis que se obtiene . Conseguida una equipación bioquímica idónea , los fármacos más eficaces deberían ser aquellos con varios

mecanismos de acción , en relación también con la base fisiopatogénica del síndrome epiléptico . En el caso de tener que asociar dos , o excepcionalmente más FAES , se hará con aquellos que tengan efectos aditivos terapéuticos e infra-aditivos tóxicos .

1.3.3. Forma galénica .

Los niños , preferentemente por debajo de los 6 años , no toleran , o no aceptan , algunas formas galénicas como los comprimidos excesivamente grandes , cápsulas o tabletas con protección entérica o comprimidos o soluciones con mal sabor que pueden ocasionar vómitos , expulsando lo ingerido , o crear rechazo posterior . La dilución en las comidas de la medicación , impide un buen control ya no se determina con propiedad la cantidad de fármaco ingerida .

1.3.4. Tomas diarias

El número de tomas , en las que se debe fraccionar la dosis total que debe el niño tomar al día , depende de la vida media , de la velocidad de eliminación y de los efectos adversos observados tras la toma . Teniendo en cuenta que la dosis a tomar por el niño es superior a la que toma el adulto para conseguir el mismo nivel terapéutico , cabe el riesgo de que si fracciona poco la dosis se observan efectos

adversos y haya mayor dificultad para mantener el nivel estable .Para alcanzar y mantener una concentración en estado de equilibrio , se puede alterar una de las siguientes variables :la dosis del fármaco o los intervalos de tiempo entre las tomas ;esto es lo que se suele hacer en la infancia , disminuir el tiempo de esos intervalos , es decir , aumentar el número de tomas . Los otros dos factores son relativamente constantes ,la eliminación se modifica como se ha visto en los primeros meses .

1.4. Repercusión del tratamiento antiepiléptico sobre la calidad de vida del niño con epilepsia.

El paciente portador de crisis, no sólo sufre la realización de una serie de pruebas complementarias para llegar a un diagnóstico, sino que a partir del diagnóstico se le darán una serie de indicaciones terapéuticas tanto farmacológicas como higiénico-dietéticas, con las limitaciones que conlleva tales como; la regulación de las horas de sueño nocturno, limitación de la ingestión de bebidas alcohólicas, etc., a lo que se añade la dependencia que exigen los necesarios controles que toda enfermedad crónica requiere. Todo esto va a repercutir en la situación anímica del individuo, en las áreas de relación social, laboral o familiar, que en los niños, adolescentes y jóvenes se reflejará en el rendimiento académico. Por otra parte considerar los efectos negativos que la propia epilepsia, además de su tratamiento, puede originar sobre la función cognitiva y conductual.

Todo éste cúmulo de posibles circunstancias vienen a definir lo que conocemos con la denominación de *calidad de vida*. Este concepto es plenamente subjetivo, porque cada individuo y sus circunstancias pueden modelar una diferente forma de entender y sentir lo que es realmente la calidad de vida. Es aquí donde radica la dificultad para llevar a cabo una investigación sobre éste concepto en la edad infantil, dado que la mayor parte de las ocasiones tendremos que analizarlo a través de terceras personas. Se ha desarrollado un cuestionario de medición de la *calidad de vida* en niños portadores de enfermedad epiléptica; el cuestionario CAVE (42,43), que intenta vencer la dificultad añadida de tener que realizarse sobre terceras personas. TABLA V.

1.4.1. Factores que influyen en la calidad de vida.

1.4.1.1. Factores inherentes a la propia enfermedad epiléptica

1.4.1.1.1. Etiología de la epilepsia.

Se acepta que las epilepsias idiopáticas son las que menos repercuten sobre las funciones neuropsicológicas, situándose en otro extremo las epilepsias sintomáticas, en relación muy directa con la localización y tamaño de la lesión estructural(44), ocupando un lugar intermedio las criptogénicas(45), afirmación sin embargo no aceptada de forma unánime(46), ya que en muchas ocasiones hay lesiones estructurales, propias de algunas epilepsias sintomáticas, que pueden originar deterioros cognitivos antes de originar crisis, como las lesiones seculares potraumáticas, las alteraciones vasculocerebrales, etc. (46), habiéndose demostrado como la anomalía estructural que justifica el déficit mental, ya que se evidenciaba en porcentajes superiores al 25% de los pacientes, antes

de la primera manifestación clínica epiléptica(47). En el primer estudio multicéntrico español sobre la *calidad de vida* en el niño con epilepsia, aplicando el cuestionario CAVE(43), se hallaron los mejores resultados en los casos de etiología idiopática y los peores en los sintomáticos, situándose en un grado intermedio los criptogénicos.

1.4.1.1.2. Edad de inicio de la epilepsia.

Las repercusiones neuropsicológicas de la epilepsia son más importantes cuanto más precoz es el inicio del proceso (45,47), aunque muchos síndromes epilépticos edad-dependientes, con inicio en las primeras etapas madurativas, conllevan un retraso mental independientemente de las crisis, como ocurre en el síndrome de West, si bien la persistencia de las mismas por una demora en el tratamiento, o por ser muy refractarias al mismo, incrementan el déficit preexistente. No hay que olvidar que lógicamente el cerebro infantil es más vulnerable a las crisis que un cerebro completamente maduro.

1.4.1.1.3. Tipo de crisis que definen la epilepsia o síndrome epiléptico.

Se acepta que el efecto neuropsicológico negativo de las crisis generalizadas, es significativamente mayor que el de las crisis parciales, afectando las primeras el sistema activador talámico y la atención, mientras que las segundas repercuten en la función del hipocampo y amígdala y por tanto en la memoria(45,46,47), existiendo diferencias según el hemisferio afecto, con alteración de la memoria visual cuando la patología asienta en el lado derecho y de la memoria verbal cuando se ubica en el izquierdo(48).

Hay factores añadidos que ensombrecen el pronóstico, como la combinación de diferentes tipos de crisis, los estados de mal epilépticos, o la coexistencia de punta onda continua en el sueño lento(49) que altera severamente el lenguaje, la memoria y la orientación temporo espacial.

1.4.1.1.4. Duración de la enfermedad

La valoración del efecto cognitivo de las epilepsias de larga evolución, requiere considerar conjuntamente la frecuencia de crisis, siendo obvio que una epilepsia de larga evolución pero con un escaso número de crisis tiene un valor diferente al de aquella de más corta evolución pero un importante grado de recurrencia convulsiva. Puede aceptarse que a mayor duración de la enfermedad, mayor riesgo de afectación cognitiva(50).

1.4.1.1.5. Frecuencia de crisis.

Como hemos dicho, la mayor frecuencia de crisis epilépticas guarda una relación directa con la afectación cognitiva del paciente(49). En una investigación empleando el cuestionario CAVE(42), los casos con mayor frecuencia e intensidad de crisis reflejaban puntuaciones más bajas en la valoración de *calidad de vida*.

1.4.1.1.6. Alteración en el registro EEG crítico e intercrítico.

Las descargas paroxísticas intercríticas se consideran que pueden provocar alteraciones en la función del hemisferio cerebral en que se generan(51), de forma que cuando parten del hemisferio derecho se afectan las

actividades visuoespaciales y cuando se localizan en el izquierdo hay repercusión en las actividades verbales. También se llega a aceptar que la ubicación del foco electroencefalográfico guarda una relación muy directa con el déficit detectado.

1.4.1.2. Factores inherentes a las medidas terapéuticas.

1.4.1.2.1. Influencia de los fármacos antiepilépticos.

Por lo general, salvo excepciones, la mayoría de éstos productos no afectan gravemente el estado cognitivo, siempre que se dosifiquen correctamente y se alcancen niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico(45) y desde luego, cumpliendo éstos requisitos, los efectos negativos son mínimos y preferibles a las consecuencias de las crisis incontroladas.

El estudio más detallado ha sido realizado por Vermeulen(52); llega a la conclusión de ser imposible asegurar de forma categórica si éstos fármacos influyen positivamente ó negativamente sobre las funciones cognitivas, considerando que habitualmente con dosis adecuadas, con las que se obtienen niveles plasmáticos en rango terapéutico, los FAES clásicos tienen escasos y similares efectos entre ellos, sobre las funciones cognitivas, presentando una relación dosis-dependiente muy clara cuando aparecen. Asimismo subraya el hecho de apreciar una gran variabilidad interindividual, detectando casos de gran tolerancia a tratamientos en los que se alcanzan niveles en rangos supraterapéutico, frente a otros en los que aparecen efectos adversos con niveles plasmáticos en la zona más baja del rango terapéutico.

Hay que señalar que los tratamientos en monoterapia frente a politerapia, tienen una menor repercusión neuropsicológica, dado que la segunda opción condiciona una sumación de efectos adversos que multiplican las consecuencias negativas sobre la función cognitiva. En las valoraciones realizadas por el cuestionario CAVE(42), aparece claramente una diferencia significativa entre mejor *calidad de vida* en los casos tratados en monoterapia, que en los casos que seguían un programa en politerapia, si bien éstas conclusiones hay que interpretarlas con cautela, ya que los casos que requieren mayor número de fármacos son, habitualmente los más refractarios y por tanto los que menor control clínico tienen, por lo que se suman muchos efectos desfavorables.

1.4.1.2.2. Influencia de las medidas higiénico-dietéticas.

Existen una serie de medidas de aconsejable cumplimiento, para minimizar los factores que hipotéticamente pueden actuar como favorecedores o desencadenantes de las crisis. En los más pequeños las limitaciones además de ser menos significativas, van a ser aplicadas por los padres, con lo que no se provocará una afectación del estado de ánimo por el conocimiento directo de las mismas. A partir de la pubertad, la *calidad de vida* puede resentirse por éstas limitaciones. Por ello a cualquier niño con epilepsia especialmente a los púberes y adolescente se le debe dar una información detallada de las medidas higiénico-dietéticas. Son ejemplos de dichas limitaciones las siguientes:

- Limitación en la ingestión de alcohol y drogas, por el demostrado efecto que poseen de inducción de crisis, pudiendo abocar incluso en la génesis de un estado de mal epiléptico(53).

- Un adecuado régimen de sueño es importante, si bien su incumplimiento tiene consecuencias más desestabilizadoras para algunos síndromes específicos como la Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- El empleo de videojuegos, ordenador y televisión; su limitación puede menoscabar la *calidad de vida* del niño, si se establecen limitaciones injustificadas, sólo deben considerarse en las epilepsias fotosensibles. No se justifica pues la prohibición incluso en éstas últimas, dado que la cultura actual está dominada por los medios de comunicación audiovisual, siendo prácticamente imposible aislar al individuo de su entorno.
- En las niñas debe comentarse la posibilidad de riesgos de descompensación clínica con la menstruación, así mismo como la pérdida de eficacia de métodos anticonceptivos con algunos FAES.
-

1.4.1.3. Factores inherentes al entorno familiar y social.

Ya ha sido comentado anteriormente.

1.5. Los Fármacos Antiepilépticos.

Los fármacos que se utilizan frente a la epilepsia se han desarrollado en dos etapas; hasta los años 70 se desarrollaron los llamados fármacos antiepilépticos (FAES) clásicos (TABLA VI), que son un conjunto de fármacos cuyas características farmacológicas y farmacodinámicas son bien conocidas y que tienen un espectro de

acción acreditado por años de utilización. Desde los 90, se han desarrollado un conjunto de nuevos fármacos (TABLA VII), con aparentemente menos efectos adversos y diversos mecanismos de acción cuya eficacia está siendo validada. Los nuevos FAES se caracterizan por un espectro de acción que está siendo definida, una eficacia clínica similar a los clásicos y en algún caso superior, y sobre todo por menos efectos secundarios sobre todo de tipo cognitivo y estético. Los nuevos FAES proporcionan sin duda una mejora en la calidad de vida del paciente epiléptico.

1.5.1. Fármacos Antiepilépticos Clásicos.

1.5.1.1. Fenobarbital

- *Mecanismo de acción;* Se comporta como agonista GABA_A, facilitando la apertura de los canales de Cl⁻, el cual pasa al interior de la neurona. Puede inducir el paso de Cl⁻ en ausencia de GABA. Tiene capacidad para antagonizar el glutámico a nivel de los receptores AMPA y la depresión de las corrientes de Ca⁺⁺ activadas por voltaje. Véase TABLA IX.
- *Características Farmacocinéticas;* La absorción oral es buena, en neonatos sin embargo, es lenta e incompleta. Su distribución tisular es extensa con excepción del tejido adiposo, en el que no se acumula debido a su baja liposolubilidad esto causa que penetre con lentitud

en el SNC. La eliminación es por vía renal y parcialmente por metabolización hepática, siendo su principal vía de biotransformación la p-hidroxilación(54). La eliminación renal es flujo y pH dependiente(55,56). Vease TABLA X.

- *Efectos adversos*; Veáse TABLA XI.
- *Interacciones Farmacológicas*; veáse TABLA XII.

Las alteraciones en la biotransformación es el factor más importante implicado en la mayor parte de las interacciones del fenobarbital y otros fármacos siendo la inducción el factor más relevante. Su mecanismo fundamental se lleva a cabo a través de la inducción del sistema de oxidación hepático que comprenden el citocromo P450 y el citocromo NADPH c reductasa, lo que da lugar a un incremento de la capacidad del cuerpo humano para aclarar diversas sustancias endógenas y fármacos.

- *Indicaciones*; Veáse TABLA IX

1.5.1.2. Fenitoina.

- *Mecanismo de acción*: Se basa principalmente en el bloqueo de los canales de Na⁺ en forma dependiente del uso y del voltaje. Este tipo de actuación afecta de forma preferente a aquellas zonas en las que se producen

descargas repetitivas de forma mantenida, inhibiéndose la propagación de la descarga paroxística hacia otras áreas sin afectar al funcionamiento normal(59). También activa la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa; éste efecto se manifiesta cuando la concentración de K^+ es inferior a lo normal mientras que la de Na^+ es superior a lo habitual, circunstancias que se asumen tienen lugar en la vecindad del foco epiléptico(60). Otro mecanismo es la inhibición de la fosforilización intracelular activada por el acoplamiento del Ca^{2+} a la calmodulina. Vease TABLA.IX.

- *Características Farmacocinéticas:* Escasamente hidrosoluble, cuya disolución en el tracto gastrointestinal es baja y su absorción lenta. Su biodisponibilidad es elevada. Su volumen aparente de distribución es alto, debido a su gran afinidad por numerosas proteínas celulares y por el tejido adiposo. Se acumula tanto en éste como en el SNC, hígado y tejido muscular. Se elimina por metabolismo hepático prácticamente en su totalidad. Vease TABLA X.

- *Efectos Adversos:* Véase TABLA XI .

- *Interacciones Farmacológicas;* Véase TABLA XII .

- *Indicaciones:*
 - Crisis parciales simples, parciales complejas y generalizadas clónicas y tónico-clónicas.
 - Se considera de elección para el tratamiento del estado epiléptico o el de las crisis seriadas así como el de las crisis agudas sintomáticas.
 - Prevención de las crisis agudas en los traumas craneales severos, intervenciones neuroquirúrgicas o hematomas cerebrales.

1.5.1.3. Primidona

- *Mecanismo de acción;* Es un análogo estructural del fenobarbital, gran parte de la cual se transforma en éste a nivel hepático. Al ser el fenobarbital su principal metabolito activo, es difícil conocer las acciones diferenciales de ambos compuestos. No obstante, experimentos realizados con dosis únicas de primidona han demostrado que ésta posee actividad anticonvulsivante propia. Véase TABLA IX.
- *Características Farmacocinéticas;* Se desconoce la biodisponibilidad exacta. Su absorción es relativamente rápida y al inicio del tratamiento pueden presentarse efectos neurotóxicos relacionados con la aparición de picos plasmáticos máximos frente a

los que suele establecerse tolerancia en poco tiempo(65). Se une a proteínas plasmáticas en una proporción irrelevante. No se ha estudiado con detenimiento su acceso a otros órganos y tejidos. El 40-50% se elimina por vía renal, el resto experimenta un metabolismo oxidativo. Los lactantes y neonatos son incapaces de transformar la primidona en fenobarbital hasta pasados los 4-5 meses de tratamiento. Véase TABLA X .

- *Efectos Adversos; Veáse TABLA XI .*
- *Interacciones farmacológicas: Vease TABLA XII .*
- *Indicaciones :* Su espectro de acción antiepiléptica es superponible a la del Fenobarbital si bien, a diferencia de éste, no se utiliza por vía parenteral. Puesto que la Primidona tiene actividad antiepiléptica propia, pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con Fenobarbital pueden beneficiarse del uso de esta sustancia.

1.5.1.4. Etosuximida .

- *Mecanismos de acción:* Actúa inhibiendo las corrientes de Calcio activadas por los receptores de tipo T a nivel talámico (66). Se comporta como inhibidor de reductasa del semialdehido succínico, impidiendo la formación de GHB (67). Véase TABLA IX .
- *Características farmacocinéticas:* La absorción es moderadamente rápida y se asume que su biodisponibilidad es completa. Se distribuye por todo el organismo a excepción del tejido adiposo, su volumen aparente de distribución es similar al agua corporal total (68). Se elimina en discreta proporción por la orina, siendo el resto metabolizado mediante procesos oxidativos . Véase TABLA X .
- *Efectos adversos :* Véase TABLA XI .
- *Interacciones farmacológicas :* Véase TABLA XII .
- *Indicaciones:*
 - De elección en el tratamiento de las ausencias típicas sobre todo en niños y adolescentes(69).

1.5.1.5. Carbamacepina.

- *Mecanismo de acción;* Actúa bloqueando los canales de Na⁺ en forma dependiente del uso y del voltaje. En algunas áreas cerebrales, reduce las corrientes activadas por el receptor NMDA del ácido glutámico que podría contribuir a su acción antiepiléptica, aunque no hay datos que puedan confirmar esto. Aumenta la concentraciones sinápticas de serotonina, efecto que quizás puede estar implicado en su acción antiepiléptica (72). Véase TABLA IX .
- *Características Farmacocinéticas:* Su hidrosolubilidad es escasa, la absorción oral es lenta y errática. Su biodisponibilidad exacta se desconoce. Se distribuye proporcionalmente por todos los tejidos, acumulándose en SNC, hígado, corazón y riñones. Su unión a proteínas es moderada y se encuentra reducida en el recién nacido. Se elimina íntegramente por biotransformación hepática. Véase TABLA X .
- *Efectos Adversos :* Véase TABLA XI .
- *Interacciones farmacodinámicas :* Véase TABLA XII

- *Indicaciones :*
 - Epilepsia generalizada tónico-clónica .
 - Epilepsia focal sin y con generalización secundaria.
 - Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales.
 - Neurálgias trigeminales y postherpéticas.

1.5.1.6. Acido Valproico

- *Mecanismo de acción;* Es un antiepiléptico de amplio espectro con varios mecanismos de acción. El más conocido es su capacidad de potenciar la neurotransmisión gabaérgica incrementando las concentraciones de GABA a nivel de los sinaptosomas. Inhibe a la semialdehido succínico reductasa que cataliza la síntesis de GHB(ácido g-hidroxibutírico), neurotransmisor susceptible de provocar descarga de tipo ausencias(73). Otro mecanismo de acción es la capacidad para reducir las descargas neuronales repetitivas que parece estar mediado a través de un incremento en la conductancia del K⁺, si bien también podría estar imbricada una acción antagonista de la entrada de Na⁺(74). Véase TABLA IX.
- *Características Farmacocinéticas:* Su absorción oral es rápida, si bien en el recién nacido es más lenta. Se une extensamente a

proteínas plasmáticas y a los ácidos grasos libres; ésta unión es saturable, por lo que la concentración libre y terapéuticamente activa es mayor cuanto más elevada es su concentración plasmática. Su volumen aparente de distribución es elevado y es mayor en lactantes y neonatos que en niños y adolescentes. Atraviesa la BHE mediante un sistema de transporte activo; debido a que se elimina con mayor rapidez que entra, su concentración en el SNC y LCR es baja(75). Se elimina por metabolización hepática, tanto mediante conjugación con el ácido glucurónico como a través de distintos procesos oxidativos. Véase TABLA X .

- *Efectos Adversos:* Véase TABLA XI .

- *Interacciones Farmacológicas;* Véase TABLA XII

- *Indicaciones;*
 - De primera elección en las epilepsias primariamente generalizadas.
 - Preventivo de las convulsiones febriles.
 - De elección en el mioclonus postanóxico.
 - Epilepsias parciales con o sin generalización secundaria.

1.5.1.7. Benzodiazepinas.

- *Mecanismo de acción:* Tienen acción agonista sobre los receptores GABA_A. Se ha comprobado que pueden bloquear los canales de Na⁺, acción que no es revertida por el flumazenilo, lo que implica que no está mediada por los receptores GABA_A(76). En concentraciones supratrapéuticas pueden inactivar las corrientes de Calcio y antagonizar a la aldehído reductasa.

- *Características Farmacocinéticas:* La absorción oral del *Clobazam* es rápida y completa, se une en alta proporción a proteínas y su volumen de distribución es elevado. Es metabolizado a nivel hepático, siendo su principal metabolito el N-desmetilclobazam(77).

- *Efectos Adversos:* La más importante es la tolerancia parcial o total de su efecto, lo que reduce su utilidad clínica. En el niño no es infrecuente la aparición de excitabilidad paradójica. Si se utiliza por vía intravenosa en los estados de mal, puede producir depresión cardiorrespiratoria, así como un aumento de secreción salivar y bronquial(78).

- *Interacciones Farmacológicas*

- Interacciones producidas por el Clobazam:

Aumenta los niveles plasmáticos de:

- Fenobarbital.
- Fenitoína
- Carbamacepina.
- Ácido Valproico.

- Interacciones que afectan al Clobazam:

Aumentan los niveles plasmáticos de Clobazam:

- Cimetidina y Omeprazol

Disminuyen los niveles plasmáticos de Clobazam:

- Fenobarbital, Fenitoína y Carbamacepina

• *Indicaciones;*

- En el tratamiento aguda de los estados de mal, en las crisis de larga duración (Diazepám, Clonacepám)
- En el tratamiento inmediato de las crisis febriles.

1.5.2. Los Nuevos Fármacos Antiepilépticos.

Surgen con el objetivo de alcanzar el control de las crisis, que inicialmente no responden a los FAES clásicos, sin aparentes efectos adversos, y garantizando una buena calidad de vida. En la TABLA VIII se recogen las características que un nuevo fármaco debe reunir(79). En la TABLA VII se citan los que han sido comercializados en nuestro país.

1.5.2.1. Vigabatrina

- *Mecanismo de acción;* Aumenta el tono gabaérgico mediante inhibición selectiva e irreversible de la GABA-T. A nivel experimental, se ha observado un descenso en la actividad de la GAD. Véase TABLA XIII
- *Características Farmacocinéticas;* Su absorción oral es rápida, su biodisponibilidad no ha podido ser determinada pero parece ser inferior en el niño que en el adulto(80). No se une a proteínas plasmáticas. Su eliminación no depende de la dosis y se realiza principalmente por vía renal. Véase TABLA XIV .
- *Efectos Adversos;* Véase TABLA XV .
- *Interacciones Farmacológicas;* Véase TABLA XVI
- *Indicaciones;* Crisis parciales, secundariamente generalizadas o no y en especial los espasmos infantiles sintomáticos. Véase TABLA XIII .

1.5.2.2. Lamotrigina.

- *Mecanismo de acción;* Actúa reduciendo la liberación excesiva de los neurotransmisores excitadores aspartato y glutamato cerebrales. Esta acción la lleva a cabo mediante el bloqueo de los canales de Na⁺ sensibles al voltaje. En lo que se refiere a su actividad antiausencia, un estudio *in vitro* ha comprobado que inhibe las corrientes de Calcio pero se necesitan estudios *in vivo* que lo confirmen (81). Véase TABLA XIII
- *Características Farmacocinéticas;* Se absorbe bien y rápidamente por vía oral. Difunde por todos los tejidos y se acumula en el SNC en una concentración superior a la alcanzada en el plasma(82). Su porcentaje de unión a proteínas plasmáticas no es muy elevado. Se elimina por metabolización hepática, siendo su vía principal la glucuronoconjugación. Véase TABLA XIV.
- *Efectos Adversos;* Véase TABLA XV .
- *Interacciones Farmacológicas;* Véase TABLA XVI.

- *Indicaciones;* Véase TABLA XIII.

1.5.2.3. Gabapentina.

- *Mecanismo de acción;* Es muy confuso. Carece por completo de cualquier tipo de efecto gabaérgico neuronal, ya sea a nivel de la liberación, la recaptación o la degradación del GABA ni posee efecto agonista sobre sus receptores(83), hay algunos estudios que sugieren que la gabapentina aumenta las concentraciones cerebrales de GABA en forma dosis-dependiente(84). Recientemente se ha probado que puede antagonizar las corrientes de calcio mediadas por canales tipo L(85). Véase TABLA XIII.
- *Características Farmacocinéticas;* Su absorción oral es saturable, de forma que su biodisponibilidad disminuye a medida que aumenta la dosis administrada. No se une a proteínas plasmáticas y se elimina exclusivamente por el riñón(86). Véase TABLA XIV.
- *Efectos Adversos:* Véase TABLA XV.
- *Interacciones Farmacológicas;* Véase TABLA XVI.

- *Indicaciones;* Véase TABLA XIII .

1.5.2.4. Felbamato

- *Mecanismo de acción;* Tiene un mecanismo de acción múltiple. Bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje (89). Posee actividad bloqueante de los canales de calcio tipo L en el receptor de la nifedipina y de otras dihidropirinas (90). Bloquea algunos tipos de receptores NMDA de forma no competitiva e independiente del voltaje(91). Potencia las respuestas gabaérgicas. Véase TABLA XIII.
- *Características farmacocinéticas;* Se absorbe bien por vía oral. Su biodisponibilidad sistémica se desconoce. Se une en escasa proporción a las proteínas plasmáticas. Se elimina por vía renal aproximadamente un 50 %, experimentando el resto de transformación hepática mayoritariamente de carácter oxidativo, no se han identificado metabolitos activos. Hay datos que indican que su perfil farmacocinético es similar en el niño y en el adulto (92). Véase TABLA XIV.
- *Efectos adversos;* Véase TABLA XV.

- *Interacciones farmacológicas* ; Véase TABLA XVI.
- *Indicaciones* ; Véase TABLA XIII.

1.5.2.5. Tiagabina

- *Mecanismo de acción*; La Tiagabina es derivado estructural del ácido nipecótico de liposolubilidad elevada y con marcada capacidad para inhibir la recaptación presináptica del GABA (97). Véase TABLA XIII.
- *Características farmacocinéticas*; Absorción rápida por vía oral, mostrando una biodisponibilidad sistémica elevada. Se une en un 99 % a las proteínas plasmáticas y muestra una cinética lineal. Se elimina por metabolización hepática exclusivamente. Su vida media de eliminación es breve (98), el 25 % se elimina por el riñón y el resto por las heces. Véase TABLA XIV .
- *Efectos adversos*; Véase TABLA XV .
- *Interacciones farmacológicas*; Véase TABLA XVI .

- *Indicaciones:* Véase TABLA XIII.

1.6. TOPIRAMATO.

1.6.1. Evolución Histórica.

Al principio fue sintetizado como parte de un proyecto de investigación para descubrir análogos de la fructosa-1,6-disfosfato, capaces de inhibir a la enzima fructosa-1,6-bifosfatasa bloqueando de éste modo la gluconeogénesis. Inicialmente se centraron en la síntesis de derivados sulfamato de la fructosa porque contenían grupos no ionizados que podían simular la unión del fosfato a la enzima, y facilitar el acceso a la enzima mediante un aumento de la permeabilidad de la membrana. Topiramato fue sintetizado como un intermediario sintético en el proyecto y desprovisto de su actividad hipoglucémica(100).

Es uno de los fármacos antiepilépticos más recientemente introducidos en el mercado farmacéutico español, si bien su síntesis se realizó en 1980. Fue encontrado descubriendo su acción antiepiléptica en animales, en los modelos de epilepsia por electroshock máximo(MES) (101). Fue descubierto por el Rw Johnson Pharmaceutical Research Institute y comercializado en los Estados Unidos por Ortho McNeil Pharmaceutical. Se aprobó su comercialización en diciembre de 1996 en los Estados Unidos y ha estado disponible en Inglaterra desde septiembre de 1995 (102).

1.6.2. Composición Química.

El Topiramato tiene especial interés desde el punto de vista de su estructura química, que es muy distinta a la de otros fármacos antiepilépticos. Se trata de un derivado sulfamato sustituido, del monosacarido D-fructosa existente en la naturaleza; sulfamato de 2,3:4,5-bis-o(1-metiletildeno)-b-D fructopiranososa (103).

TABLA X.

El éxito clínico del Topiramato se basa en el descubrimiento de un nuevo fármaco antiepiléptico con una estructura singular.

1.6.3. Mecanismo de Acción.

Los estudios experimentales indican que el Topiramato(TPM) tiene un mecanismo de acción múltiple lo que contribuye a su potente acción antiepiléptica.

1.6.3.1. Efecto sobre los canales de sodio.

Bloquea los canales de sodio positivo Na^+ de forma dependiente del uso y del voltaje y de forma similar a la Fenitoína y a la Carbamacepina (104,105).

Además reduce la frecuencia de los potenciales de acción inducidos por la despolarización mantenida de las neuronas(106).

Un estudio reciente (107) revela que el TPM puede reducir la amplitud de las corrientes de entrada de sodio Na^+ .

McLean et al (107) estudiaron el efecto del TPM en cultivos de células de la corteza y medula espinal del ratón, concluyendo que el TPM producía una limitación de la descarga repetitiva mantenida (SRF) de las neuronas dependiente del voltaje y del tiempo, asociado a una disminución de las corrientes de entrada rápidas durante el ascenso del potencial de acción. Observaron que a altas concentraciones TPM bloqueaba rápidamente la SRF en algunas neuronas, en otras sólo producía una limitación intermitente de la SRF y en otras sólo producía un bloqueo de la SRF con un retraso de varios segundos. Este efecto tan complejo era distinto a la de los otros FAES, en los que, el efecto siempre fue una rápida limitación o un bloqueo completo de la SRF. TPM también se diferenciaba de los otros FAES en el que la actividad dependía del tiempo en que las neuronas eran expuestas al TPM y de la duración e intensidad de la actividad neuronal. Estos resultados nos proporcionan una muestra más evidente de que el TPM actúa bloqueando los canales de sodio de forma dependiente del uso y del voltaje, con un mecanismo de acción que parece diferir de los otros FAES.

Los resultados de algunos estudios(108,109) muestran que TPM es menos efectiva que fenitoína, carbamacepina y lamotrigina. Además el bloqueo de los canales de sodio puede no ser el principal factor que determina la actividad antiepiléptica del TPM.

1.6.3.2. Efecto sobre el GABA.

Actúa a nivel postsináptico, facilitando la entrada de cloro mediada por el GABA, mediante la activación de los receptores del GABA_A; éste efecto no

se lleva a cabo a través de los receptores de benzodiazepinas (110). El mecanismo exacto no es bien conocido, estudios realizados en pacientes sanos(111) y en pacientes con epilepsia(112) han sugerido que el TPM incrementa el GABA cerebral en cambio otros estudios obtienen resultados contrarios no hallando influencia entre la concentración del GABA como tampoco en la del glutamato, GABA T y GAD(113). Se requieren estudios más detallados para determinar la base de ésta observación clínica y saber hasta que punto contribuye a la acción antiepiléptica del fármaco.

Se ha estudiado el efecto del TPM sobre las corrientes de cloro mediadas por el GABA usando distintas combinaciones de receptores recombinantes GABA_A (114), obteniendo un efecto positivo en las corrientes de cloro(TPM aumentaba la entrada de cloro mediada por el GABA) activadas por la subunidad $\alpha_6\beta_2\gamma_2S$ y el efecto era negativo sobre las corrientes de cloro mediadas por los receptores $\alpha_1\beta_2\gamma_2S$ y $\alpha_2\beta_2\gamma_2S$. Actualmente no hay explicaciones que puedan justificar ésta discrepancia.

1.6.3.3. Efecto sobre los receptores glutaminérgicos.

Se ha demostrado que el TPM ejerce un efecto antagonista sobre dos tipos de receptores glutaminérgicos; los AMPA y los del ácido Kainico, sin afectar al subtipo N-metil-D aspartato (NMDA) del mismo receptor que es modulado por las benzodiazepinas (89,115). Específicamente se encontró que el TPM atenuaba el flujo de cobalto en el interior de las neuronas activado por el Kainato(116).

Es el único de los nuevos fármacos antiepilépticos en ejercer éste efecto, produciendo una disminución de la excitabilidad neuronal. Este efecto, unido a su acción antagonista sobre las corrientes de sodio, puede contribuir a su eficacia en las crisis parciales y generalizadas (117).

1.6.3.4. Efecto sobre las corrientes de calcio.

Reduce la amplitud de las corrientes activadas por el calcio en el canal dependiente del voltaje (118), inhibiendo selectivamente a los canales de tipo L (119).

1.6.3.5. Efecto sobre la Anhidrasa Carbónica.

TPM inhibe la Anhidrasa Carbónica intraeritrocitaria, siendo más potente sobre los tipos II y IV que I, III, V y VI; inhibición que es mucho menor a la producida por la acetazolamida (120). Este efecto es responsable de algunas reacciones adversas del TPM, como parestesias y nefrolitiasis(121). Sin embargo su relevancia en cuanto a su actividad antiepiléptica no es bien conocida. Hay experimentos (122,123) que han revelado que la contribución de las corrientes de bicarbonato HCO_3^- a través de los receptores GABA_A de las dentritas está incrementada durante los periodos de alta frecuencia de activación del receptor. La concentración intracelular de HCO_3^- se incrementa como resultado de una alta actividad metabólica, incrementando la conductancia del HCO_3^- y alterando el equilibrio del HCO_3^- llevando a un gran flujo de HCO_3^- y al mismo tiempo disminuyendo la entrada de Cl^- favoreciendo la

despolarización. Disminuye la inhibición de los receptores NMDA ejercida por el Mg^{+} incrementando de éste modo la excitación neuronal. Este efecto excitatorio del HCO_3^{-} se manifiesta particularmente en el hipocampo que es el origen de las crisis en algunas formas de epilepsia. Este efecto es bloqueado por los inhibidores de la Anhidrasa Carbónica(CA). Estos resultados sugieren que, al menos en algunas formas de epilepsia, el efecto inhibitorio del TPM sobre la CA II y CA IV puede contribuir a su actividad epiléptica.

1.6.4. Características Farmacocinéticas.

1.6.4.1. Absorción y Biodisponibilidad.

La absorción oral es buena, rápida y casi completa, estimándose su biodisponibilidad sistémica entre el 81-95% (124). Tiene una cinética lineal; en un estudio en voluntarios sanos que recibieron dosis de 100-1.200 mg de TPM, el área bajo la curva del tiempo concentración plasmática (AUC) aumentaba linealmente con aumentos de la dosis de TPM. La concentración plasmática máxima (C_{max} ; 1'73-28'7 $\mu g/ml$) fue proporcional a la dosis y se alcanzó entre 1'8-4'3 horas después de su administración (125). En un estudio con múltiples dosis (50 a 100 mg dos veces al día) en voluntarios sanos, la C_{max} aumentaba proporcionalmente al aumento de la dosis de TPM (126). En otros estudios farmacocinéticos, mostraron también que la C_{max} y el AUC eran lineal y aumentaban proporcionalmente a la dosis con escasa variabilidad interindividual(125,127).

La administración del TPM con la comida afecta a la velocidad pero no a la cantidad total del TPM absorbido. En un estudio con voluntarios sanos en los que se dio dosis de 100 a 400 mg de TPM(128), el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima fue retrasado 2 horas aproximadamente cuando el TPM era administrado con la comida en cambio la cantidad de la absorción no se afectaba.

1.6.4.2. Distribución y unión a proteínas.

La distribución del fármaco depende en parte de la cantidad del fármaco que se une a proteínas plasmáticas. El TPM se liga escasamente a las proteínas plasmáticas de un 9-17%, siendo por tanto improbable que desplace o sea desplazado por fármacos que se unan altamente a proteínas plasmáticas limitando por tanto sus interacciones farmacológicas con FAES que tengan una alta unión a proteínas así como a otros fármacos no antiepilépticos (129).

A bajas concentraciones, TPM se une extensamente a los eritrocitos hasta que los sitios de unión se saturan (127).

Se estimó un volumen de distribución de 0'6 a 0'8 l/kg para dosis de 100-1.200 mg de TPM, lo que traduce una amplia distribución por toda el agua corporal (125). El volumen de distribución en mujeres fue un 50% menor que en los hombres, pero ésta diferencia fue atribuida a una mayor proporción de personas gruesas entre las mujeres, y no fue considerado clínicamente significativo. La concentración plasmática fue similar para hombres y mujeres que recibieron la misma dosis ajustada al peso corporal (130). El volumen

aparente de distribución tiende a disminuir cuanto mayor es la dosis administrada del producto (131).

1.6.4.3. Metabolismo.

TPM no es extensamente metabolizado (aproximadamente el 20%), cuando es administrado sólo o en ausencia de inductores enzimáticos. Es metabolizado en el hígado por los citocromos P450 (132). En voluntarios sanos que recibieron una dosis de 100 mg de TPM marcado con C¹⁴ la cantidad de TPM inalterado (no metabolizado) fue un 85% de la radioactividad plasmática a las 24 horas indicando que el TPM no es extensamente metabolizado, y más del 80% de la dosis fue encontrada en la orina. (131,133).

Han sido identificados y aislados seis metabolitos formados por glucoronización, hidroxilación e hidrólisis, todos ellos considerados sin importancia tanto cualitativa como cuantitativamente, representando menos del 5% del TMN marcado por la radioactividad y sin actividad farmacológica significativa (131, 134).

En presencia de inductores enzimáticos el 40-50% de la dosis administrada es metabolizada (135,136) y las concentraciones plasmáticas de TPM se reducen aproximadamente a la mitad, en comparación con las concentraciones plasmáticas del TPM administrado en monoterapia. Si los antiepilépticos inductores de las enzimas hepáticas son retirados es necesario un ajuste de la dosis de TPM.

Se realizaron estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos, examinando la potencia inhibitoria del TPM sobre siete isoenzimas del citocromo P450, involucradas en el metabolismo del fármaco; CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4) (137). La única isoenzima inhibida por el TPM fue la CYP2C19.

1.6.4.4. Excreción y Eliminación.

Se elimina mayoritariamente por vía renal, predominantemente como TPM no metabolizado(inalterado). En ausencia de inductores enzimáticos más del 80% de la dosis de TPM marcada radioactivamente era excretada de forma no metabolizada en la orina en voluntarios sanos (133). El aclaramiento plasmático fue de 22-36 ml/min(125), el aclaramiento renal fue de 17-18 ml/min(131). Su vida media de eliminación oscila alrededor de las 24 horas (138). Cuando el TPM era administrado con antiepiléptico inductores enzimáticos, la vida media de eliminación fue reducida a 12-15 horas. El aclaramiento de TPM se incrementa cuando es administrado junto con inductores enzimáticos, la mayoría como resultado de un aumento del aclaramiento no renal. En pacientes con función renal normal, los niveles estables son alcanzados en 4 días.

1.6.5. Farmacocinética en poblaciones especiales.

La farmacocinética del TPM puede ser alterada por algunas características del paciente, tal como la edad y sus condiciones médicas. Estas diferencias pueden influir en la selección del antiepiléptico y también en la dosis apropiada.

1.6.5.1. Niños.

La farmacocinética del TPM fue examinado en 18 niños con epilepsia (la media de edad entre 4 y 17 años) que recibían 1 ó 2 antiepilépticos (139) Se inició con una dosis de 1 mg/kg/d y se fue aumentando hasta 9 mg/kg/d. Como en los adultos la concentración plasmática en los niños se incrementaba lineal y proporcional con la dosis, y el aclaramiento fue independiente de la dosis. El aclaramiento plasmático fue aproximadamente 50% mayor en niños comparados con los datos en adultos. Además, las concentraciones plasmáticas pueden ser aproximadamente 33% menor en niños que en adultos para la misma dosis de TPM, ajustada al peso corporal. El efecto del TPM cuando se le añaden inductores enzimáticos, es el mismo en adultos que en niños con un aumento del aclaramiento del TPM y una reducción de su vida media.

En otro estudio que evaluaba la eficacia del TPM en niños con espasmos infantiles (140), encontró un aclaramiento de TPM dos veces más en niños que en los adultos tratados con monoterapia, así como el tratamiento junto con inductores enzimáticos, aumentaba el aclaramiento en niños un 50-100%.

Todos éstos hallazgos indican que los niños necesitan generalmente dosis mayores que los adultos para alcanzar las mismas concentraciones plasmáticas de TPM.

1.6.5.2. Pacientes de edad avanzada.

Hay una disminución de la función renal asociada al envejecimiento, con reducciones en la filtración glomerular de aproximadamente el 1% al año después de la cuarta década de la vida y particularmente en hombres (141). En ausencia de daño renal, no se han encontrado cambios en el aclaramiento o en la vida media de eliminación en los adultos mayores de 67 años de edad que recibían TPM (102). En estudios controlados mostraron que la eficacia de TPM fue constante en todos los grupos de tratados incluyendo a pacientes sobre los 50 años de edad (142).

1.6.5.3. Pacientes con daño renal.

Una disminución de la función renal puede alterar la farmacocinética de los fármacos que son eliminados por vía renal. Para evaluar el efecto de la función renal en el aclaramiento de TPM, se dió una dosis de 100 mg de TPM a pacientes con moderado (Cl_{cr} ; 30-90 ml/min) y severo (Cl_{cr} <30 ml/min) fallo renal y en voluntarios iguales con función renal normal (143). El aclaramiento de TPM se redujo un 42% en pacientes con daño renal moderado y 54% en pacientes con daño renal severo. Consecuentemente la mitad de la dosis usual de TPM debería de usarse en pacientes con daño renal moderado o severa. Tanto en

pacientes con función renal normal como en pacientes con daño renal la dosis de TPM debería de ser aumentada de acuerdo a la respuesta individual de cada paciente. La hemodiálisis altera significativamente las concentraciones plasmáticas de TPM. En pacientes con enfermedad renal en estadios finales sometidos a hemodiálisis, el aclaramiento plasmático de TPM fue aproximadamente 4-6 veces mayor que en pacientes con función renal normal (144) Debido a que éste alto porcentaje de aclaramiento quita una cantidad significativamente clínica de TPM de la circulación sistémica, se requerirán dosis suplementarias de TPM para compensar las reducciones de la concentración plasmática de los pacientes que reciben hemodiálisis.

1.6.5.4. Pacientes con daño hepático.

Aunque el TPM es eliminado principalmente por vía renal, un 20% de la dosis de TPM es eliminado por vía hepática.

Para evaluar los efectos de la función hepática en la farmacocinética del TPM, fueron comparados pacientes con daño hepático moderado a severo definidos por la clasificación de Child-Pugh con pacientes sanos iguales en edad, peso y género (145). Aunque el aclaramiento plasmático de TPM fue reducido y la vida media de eliminación fue más larga (26 y 36% respectivamente) en pacientes con disfunción hepática moderada a severa, el incremento de la concentración plasmática de TPM debido a una reducción del aclaramiento, no fue considerado significativo desde el punto de vista clínico. En consecuencia, ajuste en la dosis de TPM no son necesarias en pacientes con daño hepático.

1.6.6. Interacciones Farmacológicas.

1.6.6.1. Interacciones con los fármacos antiepilépticos.

1.6.6.1.1. Fenitoína.

En seis ensayos controlados de TPM como terapia añadida, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones estables de fenitoína en pacientes que estaban recibiendo TPM o tratamiento placebo (131). Las concentraciones plasmáticas de fenitoína también estaban inalteradas por la coadministración de TPM en 6 de los 12 pacientes que participaron en un estudio de interacción. Sin embargo, en el resto de los seis pacientes las concentraciones plasmáticas de fenitoína aumentaron un 25% (136,146). Hay análisis que indican que éstas diferencias coinciden con diferencias en la frecuencia de dosis de fenitoína en la población estudiada. Pacientes que recibían fenitoína dos veces al día parecían estar más inclinados a la elevación en las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se añadía TPM. Se ha propuesto un mecanismo para éste efecto basado en hallazgos de un estudio con microsomas hepáticos humanos. En éste estudio, (147) TPM inhibía una isoforma del citocromo hepático P450; la isoforma CYP2C19, involucrada en el metabolismo de la fenitoína (que puede explicar el incremento de la fenitoína plasmática en el ensayo clínico), pero no inhibía a la isoforma CYP2C9 que era responsable de un 70-90% del aclaramiento de fenitoína.

Cuando los pacientes que recibían TPM junto con fenitoína pasaban al tratamiento en monoterapia (136,146) el aclaramiento de TPM era reducido un 59% y aumentaba la Cmax, Tmax y AUC durante TPM en monoterapia comparado con el tratamiento añadido con fenitoína.

1.6.6.1.2. Carbamacepina.

No se encontraron cambios en las concentraciones plasmáticas de carbamacepina (CBZ) ó CBZ-E cuando se añadía TPM (148,149).

El aclaramiento plasmático de TPM se redujo aproximadamente un 48% cuando la CBZ se retiró en los pacientes que recibían terapia concomitante de CBZ y TPM, y en consecuencia se aumentaba aproximadamente el doble los niveles plasmáticos de TPM (148,149).

1.6.6.1.3. Acido Valproico.

Las concentraciones plasmáticas de valproato disminuyeron 8, 10 y 11% con dosis de TPM de 200, 400,y 800 mg/dl respectivamente (150). La significación clínica de éstos cambios en las concentraciones plasmáticas de ácido valproico no es conocida. Cuando fue retirado el valproato, las concentraciones plasmáticas de TPM aumentaron un 17% y el aclaramiento disminuyó un 13%. Los cambios en la concentración plasmática de TPM se piensa que no son clínicamente significativas.

1.6.6.1.4. Fenobarbital, Primidona.

Los efectos del TPM en las concentraciones plasmáticas de fenobarbital, primidona y primidona derivada del fenobarbital fueron evaluadas en pacientes que participaron en un ensayo controlado de TPM como terapia añadida en adultos con crisis parciales. Las concentraciones de fenobarbital y primidona permanecían estables con la adición del TPM a dosis de 200 a 1000 mg/d (151).

El efecto de fenobarbital y primidona en las concentraciones plasmáticas de TPM no ha sido evaluado.

1.6.6.2. Interacciones con fármacos no antiepilépticos.

1.6.6.2.1. Digoxina

La interacción entre la digoxina fue evaluada en un estudio con 12 sujetos sanos (152). La farmacocinética de la digoxina se determinó antes y después de seis días de múltiples dosis de TPM (100 mg en 12 horas). El aclaramiento oral de digoxina aumentó un 13% sin cambios en el aclaramiento renal, sugiriendo un posible efecto del TPM en la disponibilidad sistémica de la digoxina. Se observó una disminución del 16% de la concentración plasmática máxima (C_{Max}) y una disminución del 12% AUC.

1.6.6.2.2. Anticonceptivos orales .

El efecto del TPM con respecto a los anticonceptivos orales hormonales, fue evaluado en mujeres que recibían TPM y anticonceptivos orales combinados (norestisterona 1 mg y etinilestradiol 0,035 mg) (153). Las concentraciones plasmáticas de norestisterona no fueron alteradas con la adición del TPM sin embargo, las concentraciones de etinilestradiol se reducían un 18 , 21 y 30 % con dosis de TPM de 200 , 400 y 800 mg/d respectivamente .

Como sucede con otros FAES (fenitoína, fenobarbital y Carbamacepina) las mujeres que toman TPM pueden necesitar anticonceptivos con altas dosis de estrógenos o anticoncepción suplementaria .

En caso de pacientes que toman anticonceptivos hay que tener presente la posibilidad de la existencia de cambios en el patrón de sangrado .

1.6.7. Eficacia Clínica.

1.6.7.1. Estudios Preclínicos.

TPM es activo en varios modelos animales se ha demostrado su actividad en los modelos de epilepsia por electroshock máximo (MES) cuando se daba por vía oral o sistémica a ratas o ratones (154,155). Es también efectiva en modelos de epilepsia hereditaria en roedores , incluyendo las crisis de ausencia en epilepsia espontánea en ratas (SER) (156,157), en los ataques de epilepsia inducidos en ratas (158) .

Se ha demostrado la eficacia de TPM en los modelos de epilepsia in vitro obteniéndose una disminución significativa en la frecuencia de las descargas epilépticas espontáneas (159). Estudios recientes han demostrado que TPM mejoraba los déficits neurológicos , reducía el volumen de infarto y tenía un efecto de neuroprotección de forma dependiente a la dosis cuando se usaba después de la embolización de la arteria cerebral media en modelos en ratas con isquemia (160) .

1.6.7.2. Estudios Clínicos

1.6.7.2.1. Eficacia clínica de TPM como terapia añadida en adultos con crisis parciales .

La mayoría de los casos de epilepsia en adultos corresponden a crisis parciales (161) Las crisis parciales son frecuentemente refractarias al tratamiento médico con casi un 40 % de los pacientes con dificultades para el manejo de este tipo de crisis (162) .

Cuando se dispone por primera vez de un nuevo fármaco antiepiléptico se suele usar típicamente como añadido al tratamiento que realizaba el paciente, cuando el tratamiento de primera línea ha fracasado. Estos ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los nuevos FAES como añadido al tratamiento, se suelen realizar en adultos. Para proporcionar una inequívoca evidencia clínica de la eficacia, las autoridades que lo regulan requieren una evidencia estadísticamente significativa , entre el fármaco que es sometido a estudio y un tratamiento control como el placebo . Además en el estudio de un nuevo antiepiléptico los ensayos randomizados, doble ciego y controlados con placebo, se han convertido en el “ gold standard “ para demostrar la eficacia de los nuevos FAES como

terapia añadida. Sin embargo tiene limitaciones a la hora de proporcionar información clínicamente relevante sobre un nuevo FAE. Estos ensayos son de corta de corta duración, utiliza pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento con múltiples FAES solos o en combinación y además la dosis del fármaco estudiado está definida arbitrariamente antes que adaptarla al máximo beneficio clínico. El objetivo de estos ensayos clínicos ha sido demostrar la actividad antiepiléptica del fármaco sometido a estudio y la primera medida usada ha sido la reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia de las crisis basales. Pero a pesar de quedar con la mitad de las crisis estas pueden afectar negativamente a la vida del paciente (carnet de conducir, empleo etc..) (163) y el último fin del tratamiento continúa siendo quedar libre de crisis.

TPM fue evaluado como terapia añadida en adultos con crisis parcial en un total de 6 estudios randomizados doble ciego y controlados con placebo (164-169) Dos de esos estudios fueron dirigidos en los EEUU(170) y tres fueron dirigidos en Europa(171). Dos de esos ensayos utilizaban dosis de 200 , 400 , 600 mg/dl (164) y de 600 ,800 , 1000 mg/dl (165) respectivamente . Los otros cuatro ensayos examinados manejaban dosis de TPM de 400 (166), 600 (167) , 800 (168) y 1000 (169) . Los pacientes de esos seis ensayos tenían un mínimo de una crisis por semana a pesar del adecuado tratamiento con uno o más FAES el diseño del estudio incluía un período basal de 8 –12 semanas seguida de un período escalado a doble ciego (3 a 11 semanas) y un período de estabilización (8 –12 semanas) .

La primera medida de eficacia era el porcentaje medio de reducción en la media mensual de la frecuencia de las crisis, la segunda medida de eficacia fue el porcentaje de paciente con más del 50 % de reducción de la frecuencia de las crisis. TPM fue más efectivo que el placebo en todas las dosis estudiadas. Se demostró que la respuesta al tratamiento era estadísticamente significativa , en los pacientes cuya dosis de TPM estaba

comprendida entre 400-1000 mg al día , presentando una reducción en la frecuencia de las crisis superior al 50 % en el 32-52 % de los casos . En uno de estos estudios se observó que 200 mg / día de TPM producían una reducción en la frecuencia de las crisis en el 27 % de los pacientes, no siendo significativo con respecto al 18 % de respuesta obtenida con el placebo. Sin embargo, al considerar la frecuencia media de crisis, en los pacientes tratados con TPM a dosis de 200 mg / día frente a los tratados con placebo se observó que la reducción del primero fue del 30 % frente 13 % del segundo, diferencia muy próxima a la significativa. Además del 9 al 36 % de los pacientes que recibían TPM comparado con 0 a 9 % de los pacientes que recibían tratamiento con placebo, alcanzaron una reducción de las crisis mayor o igual al 75%.

En un análisis de un conjunto de datos de 5 de estos ensayos controlados(172), TPM era significativamente superior al placebo en la reducción del total de las crisis mayor o igual al 75 % o mayor o igual al 100%. Cuando el tipo de crisis fue evaluada independientemente, TPM reducía significativamente ($p \leq 0,001$) la frecuencia de crisis simple parcial compleja y secundariamente generalizada. Comparado con el placebo, los pacientes que recibían TPM tenían una reducción mayor o igual al 50 % en la frecuencia de las crisis (41 % TPM vs 10 % placebo $\leq 0,001$) y mayor o igual al 75 % (19 % TPM vs 3 % del placebo , $p \leq 0,001$) o estaban libres de las crisis (4 % TPM vs % placebo , $p \leq 0,001$) . Además se vió que la eficacia del fármaco no se modificaba por el sexo, la edad, la raza, la medicación antiepiléptica concomitante y la frecuencia basal de la crisis. En otros estudios se ha comprobado la eficacia de TPM, a largo plazo, en pacientes con epilepsia parcial refractaria al tratamiento, durante un tiempo superior a un año al menos, estando las dosis del fármaco comprendidas entre los 50 –1200 mg día. En esos estudios, se encontró

que en los 214 pacientes tratados con TPM la reducción de las crisis era superior al 50 % en el 53% de los pacientes y superiores a 75% en el 42 % (173).

Otros estudios han demostrado que TPM reducía en más del 50 % de las crisis en el 30-100 % de los pacientes y con una reducción media de la frecuencia de las crisis con respecto a la basal entre el 47-68 % (174) .Otros estudios más recientes (175) evaluaron la eficacia a largo plazo del TPM , siendo la duración del tratamiento de aproximadamente un año o más en 292 adultos con epilepsia parciales y las generalizadas previamente resistente a una FAE con dosis de 50-1600 mg al día en un ensayo abierto . En este estudio, se encontró que más de un 50% de los pacientes alcanzaban una reducción en las crisis mayor o igual al 50 % y el 11% de los pacientes quedaban libres de crisis durante más de tres meses de la última visita y el 10% estaban libres durante más de seis meses de la última visita .

En un estudio prospectivo observacional (176), que estudió la eficacia de TPM en 170 pacientes con epilepsia refractaria, usando TPM a dosis iniciales bajas y ascendiendo paulatinamente (escalada de dosis) ajustando la dosis de acuerdo a la respuesta clínica resultando un 23 % libre de crisis y un 47 % con una reducción mayor o igual al 50% de la frecuencia mensual de las crisis.

1.6.7.3. Eficacia Clínica Del TPM Como terapia añadida en Crisis Generalizadas Tónico-clónicas y de origen no focal.

Han sido descrito los resultados de un ensayo abierto que incluía a 12 pacientes con crisis generalizadas tónico-clónicas de origen no focal que recibían TPM como terapia

añadida . En este estudio las crisis generalizadas se redujeron a menos del 50 % en 11 de los 12 pacientes incluyendo 7 pacientes que quedaron libres de crisis (177). En un estudio aleatorizado , doble ciego y controlado con placebo se evaluó la eficacia de TPM como terapia añadida en 18 pacientes (178); la dosis de TPM se fue aumentando aproximadamente 6 mg/kg/d durante 8 semanas y mantenidas durante 12 semanas . Las crisis generalizadas tónico-clónica se reducían en aproximadamente un 50% en 56% del grupo tratado con TPM y 20 % en el grupo placebo ($p=0,001$) .

El porcentaje medio de reducción basal de las crisis basales generalizadas tónico-clónicas fue de 56,7% para pacientes que recibían TPM y un 9,0% para pacientes que recibían placebo ($p=0,019$) . Otro estudio (179) evaluaba la respuesta del tratamiento del TPM a largo plazo en crisis generalizadas tónico-clónica de origen no focal en un total de 131 adultos y niños, durante un año a dosis de 7 mg/Kg/día. La frecuencia de crisis se reducía en menos de un 50% en 63% de los pacientes y en más del 75 en 44%.

1.6.7.4. Eficacia clínica del TPM en monoterapia en adultos con crisis parciales.

La efectividad de TPM como terapia añadida en adultos con epilepsias parciales a dosis de 200 a 1000 mg/d movió a evaluar el uso del TPM en monoterapia. Investigadores han evaluado los resultados de un ensayo doble ciego (180) de conversión a monoterapia en los cuales adultos con epilepsia parcial refractaria se dividían en 2 grupos ;uno que recibía una dosis bajas de TPM 100 mg/d ($n=24$) usado como grupo control para compararlo con altas dosis de TPM de 1000 mg/d ($n=24$) . Los pacientes eran retirados del estudio si

ocurría un agravamiento del control de las crisis . El FAE de base era gradualmente aumentado durante las primeras 5 semanas. Los pacientes se mantenían con TPM en monoterapia durante el resto de las 16 semanas o hasta que tenían criterios de salida indicado por un agravamiento en el control de las crisis .

El tiempo de duración hasta alcanzar los criterios de salida fue significativamente más largo para aquellos pacientes que recibían altas dosis de TPM (54%) comparado con los que recibían dosis bajas de TPM (17 %) ($p \leq 0,002$). Reducciones en la frecuencia de crisis mayor o igual al 50, mayor o igual a 75 o 100% fueron alcanzando por 46 , 25 , 13 % del grupo de pacientes que recibían dosis de 1000 mg/d respectivamente comparado con 13 , 8 y 0% de los que recibían 100 mg/d respectivamente .

En un estudio a largo plazo con TPM convertido en monoterapia (181) en 20 pacientes , la dosis de TPM se ajustaba a altas dosis óptima para controlar las crisis en los pacientes que no estaban todavía libre de crisis , y la dosis efectiva más baja requerida para mantener el completo control de las crisis para los pacientes que estaban libres de crisis con TPM en monoterapia . La dosis fue de 100-800 mg/ día. Las crisis eran reducida en más del 50% en 19 pacientes .Un total de 14 pacientes quedaron libres de crisis durante períodos de tiempo de tres meses a un año ($n=6$) , uno a dos años ($n=4$) y más dos años ($n=4$) .

Estos resultados sugieren que el TPM en monoterapia es efectiva en adultos con crisis parciales a dosis de menos de 1000 mg/ día .

En otro estudio que se utilizaba el TPM como terapia añadida , un tercio de los pacientes eran convertidos con éxito a TPM en monoterapia y un 62% de los mismos estaban libres de crisis al menos de tres meses (174).

En el estudio de Chavvel (182) en el cual después de asociar TPM a otros antiepilépticos queda como único tratamiento el TPM bien a dosis de 100 mg o a dosis de 1000 mg se pudo comprobar que el resultado era mejor a dosis más elevadas, consiguiendo una desaparición de las crisis parciales en el 12 % de los pacientes con mayores dosis y en el 25% , se redujeron en más de un 75% .

1.6.7.5. La eficacia del TPM como terapia añadida en niños .

A pesar de que la experiencia de TPM como tratamiento en niños con epilepsia es limitada, hay estudios que sugieren que el TPM puede ser efectivo y bien tolerado cuando se administra en dosis de 9 mg/Kg/día (183-185). En uno de estos estudios, TPM se reducía las crisis en más del 90 % en 4 de 8 niños con epilepsia parcial y más del 75% en 4 de 5 niños con epilepsia generalizada (184). En otro estudio el total de la crisis fue reducida en un 66% en 7 niños con epilepsia parcial, en 69% en 11 niños con Síndrome de Lennox-Gastaut y un niño con epilepsia primaria generalizada quedó libre de crisis (185) .

Herranz y colaboradores valoraron la eficacia del TPM a largo plazo en 44 niños con epilepsias rebeldes, a dosis de $6,6 \pm 2,5$ mg/Kg/d durante $14,8 \pm 15,4$ meses obteniendo una reducción de las crisis de más del 50% en 76% de los casos (85% de Lennox-Gastaut , 64% parciales y un 75% de múltiples) una supresión total de las crisis en 12 % de los casos (5% de Lennox-Gastaut , 21% parciales , y un 14% de multifocales). (186).

Otro estudio se centró en la evolución de la epilepsia infantil rebelde tratada con TPM (187) en 29 niños, encontrando una reducción de menos de 50% en la frecuencia mensual de crisis después de tres meses de tratamiento en 525 de los pacientes, la cual

persistía de 18 meses después en el 25%. El control total de las crisis fue obtenida en el 18,55 de los pacientes después de tres meses del tratamiento y esta respuesta fue mantenida 12 meses más tarde en 12,5%.

En un estudio abierto(188) se evaluó la eficacia del TPM en 91 niños; las crisis se redujeron en más del 50% en un 43% de los pacientes con crisis parciales (n=51), 27% Síndrome de Lennox-Gastaut (n=11), 50 % en los pacientes con espasmos infantiles (n=2) y 65% en epilepsia mioclónica severa (n =10). Quedaban libre de crisis un 17,7% de los pacientes con epilepsia parcial y 15% en los casos de epilepsia parcial mioclónica severa .

En un total de 83 niños con epilepsia parcial con o sin generalización secundaria participaron en un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de TPM como terapia añadida con dosis ajustadas a la respuesta clínica (media de la dosis 9 mg/Kg/día) (189). La frecuencia de la crisis fue reducida en más de un 50% a los tres meses del tratamiento en el 57% de los niños, en más de un 75% en 42%, y un 14 % de los niños quedaron libre de crisis en 6 meses. La dosis fue discontinuada a causa de un control inadecuado a los tres años en el 13% de los niños.

En un estudio retrospectivo que evaluaba la eficacia del TPM en 51 niños con epilepsia parcial y epilepsia generalizada, se demostró una reducción en más de un 50% en 29% de los pacientes en la frecuencia de la crisis y un control total de la crisis en el 8% (190).

La eficacia del TPM en epilepsia parcial refractaria en niños, adolescente y adultos jóvenes fue evaluada en un estudio abierto multicéntrico (191) en 55 pacientes con una dosis inicial de 0,5-1 mg/Kg , seguida de dos semanas de aumento de dosis 1-3 mg/Kg/24 horas hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/Kg. Después de 9 meses, un 20% de los pacientes obtuvieron una reducción del 100% de las crisis, 45% tuvieron más del 50% de la

reducción en frecuencia de las crisis. TPM pareció ser efectiva en dos tipos de epilepsias parciales: criptogénicas (76,2 %) y sintomáticas (58,8 %).

La experiencia clínica de TPM en niños con epilepsia en niños intratable fue obtenida en un ensayo clínico abierto (192) que incluía a 39 niños con epilepsia intratable, con una frecuencia media de crisis de 36 al mes. La dosis inicial del TPM fue de 0,5-1 mg/Kg con ascensos paulatinos a la segunda semana de 1-3 mg/kg/d hasta llegar a dosis de 10 mg/KG/día durante un seguimiento de 9-36 meses. El 8% quedaron libres de crisis, en el 21% se redujeron la frecuencia de crisis en más de un 50%, y el 21 % mejoraron sus condiciones generales.

Otro estudio clínico (193) de eficacia de TPM en epilepsia intratable fue realizado en 49 niños durante 1, 3, 6 meses obteniendo la dosis más eficaz entre 2,5-7,5 mg/kg/día , un 80% de niños con epilepsia parcial compleja mejoraron el control de las crisis comparados con el 20 % de los pacientes con epilepsia generalizadas .

Elterman y colaboradores (194) evaluaron a la eficacia de TPM en niños a dosis de 6 mg/kg/día con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con o sin generalización secundaria, en un estudio aleatorizado doble ciego con control placebo durante 16 semanas. Los pacientes tratados con TPM experimentaron una reducción en la frecuencia media mensual de las crisis con respecto al placebo (33,1% de TPM versus 10,5% placebo, $p=0,034$), una reducción en la frecuencia de las crisis $\geq 50\%$ (39% TPM versus 20% placebo, $p=0,080$) y una reducción mayor o igual al 75% (17% TPM versus 2% placebo , $p=0,019$) .

El TPM como terapia añadida en el Síndrome de Lennox-Gastaut (L-G) fue evaluado en un estudio con 17 niños (195). Las crisis se redujeron en más de un 50% en 6

de los 8 pacientes que continuaron con TPM, durante una duración media de 18 meses y la mayoría de las crisis residuales fueron menos severas .

En 13 de 18 pacientes con L-G que participaban en un estudio abierto(196) y que recibían una dosis de TPM de 1-18 mg/kg/día durante 8 a 21 meses, las crisis se redujeron en más del 50%. La reducción de las crisis fue mayor para las crisis generalizadas tónico-clónicas, atónicas y ausencias típicas . Las crisis mioclónicas fueron las más resistentes al tratamiento.

98 pacientes con L-G (197) fueron asignados a un estudio aleatorizado, doble ciego, con control placebo, durante 11 semanas recibiendo tratamiento con TPM como terapia añadida a dosis 6 mg/kg/d presentaron una reducción de las crisis de más del 50% (drop attack y crisis tónico-clónica) (33% para los tratados con TPM versus 8% placebo, $p=0,002$). Para los drops-attacks, la reducción en la media mensual de las crisis fue de 14,8% para los tratados con TPM y - 5,1% (un incremento) para el grupo placebo ($p=0,041$).

La respuesta al tratamiento de TPM como terapia añadida a largo plazo fue evaluada en 97 pacientes con L-G en un estudio abierto, doble ciego con control placebo (198), la dosis de TPM fue ajustada de acuerdo de acuerdo a la respuesta clínica (media de 10 mg/kg/d). A los 6 meses del tratamiento, los drops attack se reducían en más del 50% en 55% de los pacientes y un 15% de los pacientes quedaban libres de drops-attack durante 6 meses.

La eficacia del TPM en el tratamiento de los espasmos infantiles fue estudiada en 11 niños que recibían una dosis inicial de 25 mg/día como añadido a su tratamiento habitual, esta dosis fue incrementada en 25 mg cada 2-3 días hasta que los espasmos fueron

controlados, hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/kg/día . El 45% de los pacientes quedaron libres de espasmos durante el estudio . El 82% alcanzaron una reducción de los espasmos de más del 50%. La frecuencia de los espasmos disminuyó desde $25,6 \pm 19,3$ a $6,9 \pm 5,9$ espasmos/día en el Síndrome de West. (199)

La efectividad del TPM a largo plazo fue evaluado en los 11 niños con espasmos infantiles que completaron el estudio anterior (199), recibiendo una dosis de TPM de 29 mg/kg/día con una duración de 18 meses. 8 de los 11 niños continuaron con el tratamiento; de ellos el 50% quedaron libres de espasmos, un 88% experimentaron una reducción de más del 50% de los espasmos (200).

Se ha estudiado también la utilidad del TPM en el Síndrome de Angelman (201). Este estudio incluyó a 5 niños , con una duración media del tratamiento de $8 \pm 3,6$ meses, 2 de los pacientes quedaron libre de crisis durante 8 y 12 meses respectivamente y otros 2 alcanzaron una reducción en la frecuencia de las crisis mayor o igual al 90% . El fármaco fue efectivo y bien tolerado posiblemente debido a sus propiedades gabaérgicas. Son necesarios más estudios para confirmar esta observación.

El efecto del TPM como terapia añadida en la epilepsia mioclónica severa de la infancia fue evaluado en 18 pacientes, que recibían una dosis de inicio de 1 mg/Kg/d durante 6-8 meses (202) un 16,6% de los pacientes quedaron libres de crisis, 55,6% tuvo una reducción en la frecuencia de las crisis de más del 50% y un 22% alcanzaron una reducción de más del 75%.

1.6.7.6. Eficacia del Topiramato en monoterapia en niños

El TPM ha sido evaluado como tratamiento de inicio en monoterapia en dos ensayos aleatorizados doble ciego que incluía a niños; uno era un estudio que comparaba dosis de TPM e incluía 37 niños de 252 pacientes y otro que comparaba el TPM ,CBM y VPA en pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente e incluía 19 niños de 613 pacientes. (203).

El primer estudio comparaba 2 dosis de TPM; 25/50 mg/d (n=23) y 200/500 mg/día (n=14). El 39% de los pacientes que recibían 25/50 quedaban libres de crisis, un 22% presentaba una crisis y un 39% dos crisis. El 57% de los pacientes que recibían dosis de 200/500 quedaban libres de crisis, presentando una crisis el 7% y dos crisis un 36%. Estas diferencias entre los dos grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas debido al pequeño número de niños.

En el segundo estudio que comparaba el tratamiento en monoterapia en las epilepsias de diagnóstico reciente con TPM , CBM y VPA .TPM pareció ser al menos tan efectivo como CBZ y VPA en niños con estas epilepsia . A dosis equivalentes el TPM producía efectos terapéuticos equivalentes y parecía ser mejor tolerado que VPA .

1.6.8. Efectos adversos del topiramato

1.6.8.1. Efectos adversos en los ensayos clínicos

A pesar de la eficacia y el alto índice de neuroprotección en animales (101), los efectos adversos se encuentran con frecuencia y suelen ser responsables de la discontinuidad del tratamiento. Es posible la existencia de efectos adversos sinérgicos debido al uso concomitante del TPM con otros fármacos y hay recientes publicaciones que indican que cuando el TPM es usado en monoterapia a dosis bajas o moderadas es considerablemente mejor tolerado (204).

Los efectos adversos ocurren al poco tiempo del inicio del tratamiento y parece estar directamente relacionado con la administración rápida y con la magnitud de la dosis (205) .

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego mostró que el 38% de los pacientes que empezaban con dosis de TPM de 100 mg/d y hacían una escalada rápida a dosis de 400 mg/d, en un período de tiempo de 3 semanas, tenían efectos adversos, en comparación con un 25% en el grupo de pacientes en el que la escalada de la dosis fue más lenta, de 50 a 400 mg/día durante 8 semanas (206) . Los efectos sobre el control de las crisis fue similar en los dos grupos, sugiriendo que una lenta escalada, empezando con dosis tan bajas como 25 mg en días alternos, y pequeños incrementos de 25 mg a intervalos de 2 semanas eran preferibles .

Un estudio muy reciente evaluó la tolerabilidad de dos regímenes de dosis de TPM cuando se inicia como terapia adjunta en adultos con epilepsia parcial compleja con o sin generalización secundaria (207). En este estudio multicéntrico, doble ciego, los pacientes fueron asignados al azar en dos grupos. Un primer grupo (n=95) recibió una dosis inicial

de 50 mg/d , la cual fue aumentando por 50 mg/d cada semana (régimen 50/50). El segundo grupo (n=93) , recibió una dosis inicial de 100 mg/d , la cual fue aumentada de 100-200 mg/d a intervalos semanales (régimen 100/200) . La dosis máxima de 400 mg/d fue alcanzada en 8 semanas (régimen 50/50) ó 3 semanas (régimen 100/200) . Comparada con el régimen 100/200, el régimen 50/50 redujo de manera significativa la incidencia de efectos adversos debidos a la terapia que conducían a cambios en la terapia de TPM ; por ejemplo reducciones de la dosis , interrupciones o terminación de terapia (p=0,048). En los dos grupos, el efecto de la dosis sobre el control de la crisis fue similar. La iniciación gradual del tratamiento con TPM puede aumentar la tolerabilidad de manera significativa sin demorar la deseada reacción terapéutica .

1.6.8.2. Efectos adversos en el SNC

Los efectos adversos más comúnmente observados durante el tratamiento con TPM son relacionados con el SNC .

En un análisis de 5 estudios doble ciego , controlados con placebo en el cual 360 pacientes recibían TPM a dosis de 200-1000 mg/día (205) puso de manifiesto que la mayoría de los efectos adversos se referían al SNC : ataxia , alteración en la concentración , confusión , inestabilidad , cansancio , parestesias , somnolencia , dificultad de pensamiento, alteración de la memoria y dificultad para encontrar palabra .Se comprobó que estos efectos adversos guardaban relación con la cantidad del fármaco, de modo que a dosis de 600-1000mg/día , la frecuencia era mayor que a menores dosis, además se objetivó que a mayor velocidad para alcanzar dosis- respuesta del fármaco, se producía mayor incidencia de

efectos adversos. Un 14 % de los pacientes que recibieron tratamiento con TPM lo abandonó por efectos secundarios y de estos un 75% lo abandonó en los primeros dos meses de tratamiento.

En un estudio de Sander (208) el 19% de los pacientes abandonaron la toma del fármaco debido a los efectos adversos relacionados con el SNC. Sander observó que la mayoría de los pacientes que presentaban efectos adversos en la fase de escalada de la dosis , continuaban tomando el fármaco , puesto que la mayoría de los efectos eran transitorios .

En la mayoría de los ensayos clínicos registrados, los efectos adversos sobre el SNC y periférico son los más frecuentemente observados durante el tratamiento con TPM a dosis entre 200 a 1000 mg/día , apareciendo en 77% de los pacientes (placebo 52,3 %) (209).

Los más frecuentemente observados son; discinesias en un 31% (placebo 15%) , dolor de cabeza en 27% (placebo 5%) y ataxia en 16% (placebo 7%) . Las parestesias periorales y digitales son probablemente debido a las alcalosis causada por la inhibición de la anhidrasa carbónica . Dificultades en el habla en 13% (placebo 2%) y problemas en el lenguaje 10% (placebo 0,5%) son observados frecuentemente. En la practica clínica muchos pacientes describen dificultades para encontrar palabras y que parece ser un efecto bastante específico del tratamiento con TPM (205,209,210).

Otros efectos adversos como tremor (9%; placebo 6%), nistagmo (12%; placebo 9%) , incoordinación (4%; placebo 2%) que se observaban con otros antiepilépticos también han sido recogidos.

Se han observado dos casos de hemiparesia con tratamiento de TPM que desaparecían cuando el TPM era retirado, siendo relevante comentar que en estos dos casos los pacientes ya tenían comprometida la función neurológica (parálisis cerebral y encefalitis por virus herpes) (211) .

En otros estudios se han observado alteraciones en la atención, asociando altas dosis de TPM con una pobre atención (212).

Se ha visto que el TPM produce una mayor incidencia de alteraciones cognitivas que con gabapentina y lamotrigina en voluntarios adultos sanos aunque este estudio se realizó con pocos individuos y el aumento de la dosis fue muy rápida (213) .

Las alteraciones en la conducta y las anormalidades cognitivas se observaron en 14,6% de los 75 niños que recibieron TPM en un estudio retrospectivo(214), estas alteraciones no parecían estar relacionados con los aumentos de la dosis, pero podrían ser factores predisponentes la existencia de antecedentes previos de alteraciones cognitivas así como el uso concomitante de la lamotrigina.

Un estudio reciente (215) comparó los efectos en la función cognitiva provocados con TPM con los producidos por VPA cuando son utilizados como terapia adjunta a CBM en pacientes con epilepsia parcial. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos mostrando peores resultados para TPM y mejores resultados para VPA. Concluyendo que los efectos cognitivos producidos por TPM pueden ser reducidos si el fármaco se introduce gradualmente .

Los efectos neuropsiquiátricos han sido observados casi tan frecuentemente como los del sistema nervioso y ocurrían en 74% de los pacientes (placebo 34%). La somnolencia en 28% (placebo 10%) fue el más común seguido de el retraso psicomotor en un 20% (placebo 2%) , nerviosismo en un 19% (placebo 7%) ,problemas de memoria en el 14% (placebo 3%) ,falta de concentración en 13% (placebo 1,4%) , depresión en 12% (placebo 6%) y confusión (placebo 4%). Las alteraciones en el comportamiento (agresión, agitación euforia y labilidad emocional) y síntomas de psicosis (paranoia, manía etc..) fueron menos comúnmente observado. Problemas en la libido, alteraciones en el sueño como

sonambulismo también se han observado aunque menos frecuentemente que en el grupo placebo. La psicosis en particular pareció ser un efecto relativamente raro; de los 27 episodios psicóticos sólo dos casos se relacionaban directamente con TPM (209).

En un estudio retrospectivo (216), la incidencia de psicosis registrada en los ensayos clínicos con TPM fue de 0,8% y no había diferencias significativas con respecto al placebo. Los síntomas descritos incluían paranoia y alucinaciones auditivas y se resolvían con la retirada de la medicación y con la reducción de la dosis.

En los niños, los efectos secundarios son leves o moderados y ocurren con una frecuencia y características similares a la de los adultos, predominando la somnolencia, la ataxia, el cansancio y el nerviosismo (217).

1.6.8.3. Pérdida de peso

La pérdida de peso es un efecto frecuentemente observado en el tratamiento con TPM (209,218). Datos de 1300 adultos de ensayos clínicos observaron una disminución de peso en el 22% de los pacientes (209).

Hay análisis que sugieren que esta pérdida de peso está en relación con la dosis así como con el peso inicial (basal) del paciente. Se ha descrito una disminución de peso en el 2% de los pacientes que recibían TPM a dosis menores de 200 mg/día y en un 7% de los pacientes que recibían dosis de 1000 mg/día. La duración del tratamiento en el último grupo puede ser un factor predisponente ya que los pacientes reciben altas dosis de TPM, generalmente han consumido el fármaco durante períodos de larga duración. Se ha observado que la pérdida de peso alcanza un pico alrededor de los 12-18 meses de

tratamiento y que el peso se recupera a los niveles basales con la terapia continuada (209). La pérdida de peso fue mayor (8 %) en los pacientes que tenían un peso basal de 100 Kg y menor (3%) en los que tenían un peso de menos de 60 Kg .

La pérdida de apetito parece ser uno de los factores contribuyentes y el más común en los ensayos clínicos (12%; placebo 4 %). Del mismo modo, la toma concomitante de ácido valproico (VPA) hace más pronunciada la pérdida de peso que si se toma junto a PTH o CBZ. (219,220).

1.6.8.4. Cálculos renales

Los cálculos renales son un efecto muy bien conocido, a pesar de ser poco común durante el tratamiento con TPM ya que ocurre en menos del 2% de la población estudiada (209). Los varones se afectaban con mayor frecuencia que las mujeres, a pesar de que la edad , dosis y duración del tratamiento no parecían ser factores significativos sin embargo, antecedentes familiares de nefrolitiasis, hipercalciuria y una historia de formación de litiasis renal son factores importantes.

A pesar de no ser una contraindicación del tratamiento es importante el aconsejar una adecuada hidratación.

El mecanismo exacto de formación de cálculos renales no es claramente conocido. En un estudio en el que se valoró la formación de cálculos en pacientes en los que se administró TPM, se observó que de 7 casos de TPM asociados a nefrolitiasis 5 tenían cálculos de fosfato cálcico (221) .

Este efecto podría estar relacionado con la inhibición de la anhidrasa carbónica, produciéndose una disminución en la eliminación de citratos, alcalinizándose la orina, con lo que llevaría a una disminución en la eliminación de fosfatos y uratos, favoreciéndose la litiasis renales (222). La mayoría se resolvían espontáneamente y ningún paciente requirió cirugía.

1.6.8.5. Reacciones adversas en observaciones clínicas

Otros efectos adversos recogidos en la literatura incluyen miopía transitoria (224) y fallo hepático fulminante (224). Otro efecto descrito fue una encefalopatía por incremento de amonio, éste efecto se observó en dos pacientes tratados con valproato cuando se añadía a TPM, parece ser que TPM incrementa los niveles de amonio por la inhibición de la anhidrasa carbónica y la glutamato sintetasa cerebral (225).

Se ha descrito un caso de acidosis metabólica con anión gap normal en una paciente tratada con TPM (226). Se cree que este efecto del TPM puede ser clínicamente significativo durante la cirugía, uso concomitante con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica y con la dieta cetógena.

Se ha asociado cambios en el estado mental en los pacientes con acidosis metabólica asociados a la inhibición de la anhidrasa carbónica inducida por TPM junto con edema cerebral (227). Los síntomas se resolvían con la administración de bicarbonato sódico y con la retirada de TPM, lo cual apoyaba esta asociación.

Se ha descrito un caso de hiperventilación central con alcalosis respiratoria relacionado con la inhibición producida por TPM sobre las isoenzimas de la anhidrasa carbónica tipo II y IV presentes en el SNC (228).

No ha sido observado rash alérgico con TPM así como no hay evidencia a la fecha de hematotoxicidad , cardiotoxicidad , toxicidad gastrointestinal clínicamente significativa.

En monoterapia los efectos adversos particularmente los del SNC son menos frecuente .

1.6.8.6. Teratogenicidad

En los animales sometidos a estudio, se ha hallado que el TPM produce teratogenicidad pero sus efectos en los efectos humanos todavía no se conocen (209). Si bien no se ha comprobado un aumento del riesgo de malformaciones congénita, hasta que esto no se demuestre, debemos considerar que el riesgo potencial de aparición de malformaciones en fetos de pacientes en tratamiento con TPM , fundamentalmente de carácter esquelético , es similar al de otros inhibidores de la anhidrasa carbónica sin que ello impida la utilización de TPM , cuando el beneficio esperado supere al riesgo potencial para el feto . Se desconoce, si la eliminación de TPM se realiza por la leche materna , por tanto se desaconseja la lactancia materna en pacientes en tratamiento (229).

1.6.9. Administración y dosis

La relación entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia clínica fue examinada en 266 pacientes que recibían TPM como terapia adjunta, en un ensayo doble ciego con control placebo (133). En los pacientes tratados con TPM no se encontró correlaciones

estadísticamente significativas entre la concentración plasmática de TPM y la reducción de la crisis. A pesar de los pacientes que tenían efectos adversos la concentración plasmática era generalmente mayor, se observó que estas no predecían la presencia o ausencia de efectos adversos . Además, no ha sido definido un rango terapéutico para TPM y tampoco ha sido determinada para la monitorización terapéutica de TPM . Como la mayoría de los FAES las concentraciones sanguíneas parecen ser la mejor medida de efectividad y además la mejor guía para los ajustes de la dosificación .

Gran parte del éxito del fármaco , radica en conseguir una adecuada dosificación del mismo , para evitar los efectos secundarios que pudieran aparecer , debiendo recordar siempre el siguiente axioma : “ inicio bajo ascenso paulatino “ (230) . En un estudio clínico controlado, se mostró que en comparación con una rápida escalada usada en ensayos clínicos, la tolerabilidad de los pacientes fue mejor cuando el tratamiento con TPM se empezaba a 50 mg/día y aumentaba a 50 mg/día a intervalos semanales (231). Esas observaciones apoyan los beneficios de una escalada de TPM de acuerdo con la respuesta clínica.

En los adultos se suele iniciar a una dosis de 25-50 mg/día , aumentan 25-50 mg cada 1-2 semanas según la tolerabilidad hasta llegar en 8-12 semanas a dosis de 200-400 mg/ día . Las dosis eficaces de TPM muestran gran variabilidad interindividual para una mayor facilitada en la prescripción , los comprimidos pueden ser partidos , pero debemos advertir al paciente que esta maniobra ocasiona un sabor amargo en su ingesta por lo que deberá acompañarlo de algún líquido dulce .

En cuanto a los niños , la dosis inicial debe ser de 0,5-1 mg/kg/día aumentando 0,5-1 mg/kg/día cada 1-2 semanas según la tolerabilidad , hasta llegar a una dosis mínima de 6 mg/kg/día aunque la dosis habitual suele ser de 9-11 mg/kg/día que se alcanzan en 6-9

semanas . La dosis eficaces muestran una gran variabilidad interindividual . En niños con espasmos pueden ser necesario alcanzar dosis de 25 mg/kg/día (232) .

Cuando aparecen efectos adversos deben reducirse la dosis de los antiepilépticos asociados y anular los considerados eficaces. Si persisten, se enlentece la introducción del TPM, e incluso se reduce la dosis del fármaco para reintroducirlo posteriormente con mayor lentitud (230) .

En pacientes con daño renal severo o moderado, se recomienda la mitad de la dosis usual en adultos. Los pacientes sometidos a hemodiálisis requerirán dosis suplementarias de TPM para reemplazar las dosis de TPM pérdidas por la diálisis

***JUSTIFICACION Y
OBJETIVOS***

2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.

Aproximadamente 0,5-1% de los niños tienen epilepsia, y la mayoría de síndromes epilépticos se inician durante la infancia (233). Antes de instaurar el tratamiento, se debe hacer un adecuado diagnóstico y una correcta clasificación del tipo de epilepsia. Una vez que el tipo de crisis y el síndrome epiléptico está bien definido, si el tratamiento está indicado se debe de hacer una selección del primer fármaco con que iniciamos el tratamiento. Con los FAES clásicos sin embargo, al menos un 25% de los niños diagnosticados de epilepsia son resistentes a la medicación convencional. (234,235). Cuando la terapia estándar falla ó produce efectos adversos no deseados, estaría indicada la utilización de los nuevos FAES.

La disponibilidad de lo nuevos FAES ofrece una oportunidad significativa para mejorar el control de las crisis y reducir los efectos adversos, cuando son utilizados apropiadamente.

Entre los nuevos FAES se encuentran la Vigabatrina, Lamotrigina, Gabapentina, Felbamato, Tiagabina y Topiramato. Este último se ha empleado muy recientemente en niños y los efectos indeseables a largo plazo aún no se han determinado.

Todavía se están realizando estudios sobre las indicaciones precisas y las modalidades de uso de los nuevos FAES. Actualmente su mecanismo de acción y toxicidad, especialmente con respecto a los efectos a largo plazo, aún no se conocen perfectamente.

Una desventaja en el manejo de la epilepsia pediátrica es la ausencia de ensayos largos y bien controlados en niños con epilepsia. Esto se debe a las consecuencias éticas en la inclusión de ésta población en los ensayos clínicos antes de la comercialización del fármaco.

El uso actual de los FAES en niños se basa en la seguridad y eficacia de los datos derivados en ensayos clínicos con adultos y de estudios más pequeños y no siempre controlados en niños.

El instituto nacional de salud en 1994, hace recomendaciones para diseñar apropiados ensayos en niños con epilepsia y añadía que son necesarias mejoras en cuanto a proporcionar información de los FAES en pediatría pero que ni la disponibilidad de los fármacos ni la seguridad de los niños debería estar comprometida (236). Esto ha alentado a las compañías farmacéuticas a diseñar ensayos más precoces en niños en el curso del desarrollo del FAE (237).

Los nuevos FAES se usan la mayoría de las veces en politerapia. La mayor parte de la información obtenida de los nuevos FAES procede de pacientes que eran resistentes a los FAES clásicos. Estas condiciones se alejan bastante de la forma ideal para evaluar el valor de cualquier medicamento. Para evitar éstas dificultades, se ha propuesto comparar el nuevo antiepiléptico añadido contra un placebo mientras que se continúa la terapia previa con los antiepilépticos convencionales. Este procedimiento no ha resultado satisfactorio y se necesitan ensayos terapéuticos en los cuales sólo se emplee el antiepiléptico en cuestión.

Existen muy pocos estudios sobre el empleo individual de los nuevos antiepilépticos. Por razones éticas es difícil compararlos con un placebo. Solamente se han realizado algunos estudios con monoterapia de los nuevos antiepilépticos,

comparando en doble ciego, una dosis baja, que se considera minimamente eficaz, con una dosis alta de eficacia controlada en los estudios con politerapia.

La monoterapia ha llegado a ser “ la meta” en el tratamiento farmacológico de la epilepsia, en los pasados 10-15 años; esto refleja el aumento en la atención a la calidad de vida de los pacientes con epilepsia.

Estudios recientes muestran que en muchos casos de epilepsia pobremente controladas, el régimen en monoterapia produce una mejoría en el control de las crisis. (238).

Las ventajas de la monoterapia frente a la politerapia son muchas entre ellas destacamos(238);

- Ausencia de interacciones con otros FAES.
- Pocos efectos adversos.
- Un coste menor que el de la politerapia.
- Mejor control de las crisis.
- Mejor calidad de vida.
- Mejor cumplimiento terapéutico.

TPM es uno de los fármacos antiepilépticos más recientes y los datos disponibles de su uso en monoterapia son aún escasos.

En éste estudio se pretende evaluar;

- La eficacia del TPM en monoterapia en niños con epilepsia, especialmente en los casos de epilepsia parcial con ó sin generalización secundaria.

- Delimitar la tolerabilidad del fármaco, describiendo los efectos adversos provocados por el mismo durante el tratamiento en monoterapia.

MATERIAL Y METODO

3. MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL

3.1. PACIENTES.

El material objeto de nuestro estudio está constituido un total de 30 pacientes en tratamiento con topiramato en monoterapia pertenecientes al Hospital Universitario Virgen del Rocío y que dividimos en dos grupos; grupo 1 que son pacientes que forman parte de un ensayo clínico y grupo 2 ó aquellos pacientes que forman parte de un estudio abierto.

El periodo de tiempo que abarca la investigación se extiende desde diciembre de 1999 hasta el 30 de septiembre del 2001.(Sólo uno de los pacientes pertenece a un ensayo clínico ya cerrado más antiguo que empezó en 1996).

Con respecto a la distribución por sexos, de los 30 pacientes estudiados, 16 son mujeres, y 14 hombres. En datos porcentuales esto supone un 53,3% de mujeres frente a un 46,7% de hombres.

Las edades de los pacientes están comprendidas entre 3 años y ½ mes el más pequeño, y 23 años y 1 mes el de mayor edad con una media de edad de 8,204 años, con una desviación típica de 5,03.

El tiempo de evolución de la epilepsia es muy variable, desde 12 días el caso de evolución más corta y 10 años y 11 meses el caso de evolución más larga, siendo el tiempo medio de 1,646 años y una desviación típica de 2,78.

De los 30 pacientes, el 20% presentan una epilepsia parcial simple, el 10% una epilepsia parcial compleja, el 36,7% una epilepsia parcial simple con generalización secundaria, el 16,7% una parcial compleja con generalización secundaria y el 16,7% espasmos en flexión.

Atendiendo a la etiología de las crisis, un 26,7% son sintomáticas, un 20% criptogénicas y un 53,3% idiopáticas.

La duración de las crisis es muy variable, la más corta de 2 segundos de duración y de 15 minutos la de máxima duración, con una media de 4,2 min.

La frecuencia media de crisis ha sido de 1,34 al mes, en algunos pacientes han sido diarias e imposible contabilizarlas.

De los 30 casos incluidos, sólo 12 habían recibido FAES previos, 1 de ellos había recibido 5 FAES antes de iniciar la terapia con TPM, 1 había recibido 3 FAES, 6 habían recibido 2 FAES, y 4 habían recibido 1 FAE previo a la monoterapia.

Los pacientes que reciben TPM en monoterapia han sido clasificados en grupos diferenciados que detallamos a continuación:

GRUPO 1: En el que incluimos a los pacientes participantes de un ensayo clínico, tipo doble ciego que se viene realizando desde Abril del 2000. Incluye a los pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente, que siguen tratamiento con TPM en monoterapia. El número de casos incluidos en éste grupo es de 10 pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión están indicados a continuación:

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Debe pesar 25 kg ó más.
2. Diagnosticado de epilepsia según la clasificación de la ILAE (liga internacional de la epilepsia) de 1989 .
3. No haber tenido más de dos crisis epilépticas en los tres meses previos a la inclusión del paciente.
4. Incluye; crisis parciales con ó sin generalización secundaria, y crisis generalizadas, incluyendo tónico-clónicas(gran mal), tónicas, clónicas, epilepsia mioclónica juvenil con ó sin crisis mioclónicas.
5. No deben estar recibiendo tratamiento con ningún otro fármaco anticonvulsivo habitual, o con un solo antiepiléptico estándar.
6. A los pacientes se les debe haber efectuado previamente una TC ó una RNM cuyos resultados confirmen la ausencia de una lesión progresiva como un tumor. No deben haberse producidos cambios físicos ni neurológicos significativos desde la realización de dicho procedimiento.
7. Debe tener un EEG realizado dentro de los tres meses previos.
8. Las mujeres deben:
 - Ser premenárquicas ó postmenopausicas, o
 - Haber sido esterilizadas quirúrgicamente, o
 - Practicar un método aceptable de control de natalidad durante al menos un mes antes de comenzar el estudio y en el curso del mismo. Se consideran aceptables los anticonceptivos hormonales, el empleo de dispositivo intrauterino o el uso de un

método de barrera ó espermicidas. En la aprobación previa efectuada por el monitor médico, la abstinencia se considera válida.

9. Los individuos o sus representantes legalmente autorizados deben firmar el consentimiento informado una vez que se les haya explicado completamente la naturaleza del ensayo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Sujetos que no padecen de epilepsia, como los individuos con pseudocrisis o con una causa de las convulsiones tratable (por ejemplo una alteración metabólica).
2. Tener ausencias (petit mal) ó crisis de ausencias atípicas en el EEG.
3. Tener epilepsia parcial continúa.
4. Tener crisis seriadas o en racimos.
5. Tener crisis mioclónicas.
6. Tener enfermedad neurológica progresiva ó degenerativa.
7. Individuos con antecedentes importantes(en los dos años previos) de enfermedad médica inestable (es decir, cardiovascular, hepática, renal, endocrina) que pueda alterar su aparición en el ensayo o que requiera el empleo de medicación no permitida por éste protocolo.
8. Historia de alergia a los inhibidores de la anhidrasa carbónica o a las sulfamidas.
9. Individuos con antecedentes de abuso de alcohol ó drogas.
10. Individuos con retraso mental moderado ó severo.

11. Sujetos con antecedentes en los últimos seis meses de una alteración psiquiátrica o del estado de ánimo que precisen de tratamiento anticonvulsivo, tranquilizantes mayores, inhibidores de la MAO ó simpaticomiméticos de acción central.
12. Haber tomado benzodiazepinas ó barbitúricos en los tres meses previos.
13. Individuos con antecedentes de cumplimiento inadecuado con un tratamiento farmacológico antiepiléptico previo, según valoración del investigador.
14. Historia de intento de suicidio.
15. Historia de nefrolitiasis.
16. Mujer en edad fértil que no siga un método anticonceptivo seguro, que esté embarazada ó en periodo de lactancia.
17. Individuos que hayan participado previamente en un ensayo con topiramato ó que estén tomando topiramato.
18. Sujetos que hayan recibido un fármaco en la fase de investigación o que hayan utilizado un dispositivo experimental en los 30 días anteriores.
19. Tener anomalías de laboratorio clínicamente significativa.
20. Sujetos que no sean capaces de tomar su medicación por sí mismo ó con ayuda. Si para que exista un cumplimiento fidedigno de la medicación el paciente precisa de ayuda, debe ser esperable que dispondrá constantemente de la misma durante todo el ensayo.

GRUPO 2: Esta constituido por un grupo de pacientes que participan en un estudio observacional, iniciado a principios del mes del marzo del 2001, y pacientes en los que se sustituyó el FAE previo por ineficacia terapéutica o por efectos adversos. Constituyendo un total de 20 pacientes, que reciben tratamiento con topiramato en monoterapia. Uno de estos pacientes pertenece a un ensayo clínico antiguo ya cerrado que comentamos anteriormente. Los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes del estudio observacional se exponen a continuación:

ESTUDIO OBSERVACIONAL: CRITERIOS DE INCLUSION

1. Individuos mayores de dos años.
2. Pacientes con diagnostico de epilepsia reciente (máximo cinco años) con cualquier tipo de crisis de acuerdo a la clasificación de la ILAE.
3. No haber recibido tratamiento previo solo tratamientos en monoterapia que hayan sido ineficaces y/o hayan presentado intolerancia.
4. Paciente que no presente intolerancia conocida al topiramato ó hayan estado antes en tratamiento previo.

ESTUDIO OBSERVACIONAL: CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con pseudocrisis ó causas tratables de crisis epilépticas.
2. Pacientes con enfermedad clínicamente relevante que sea progresiva.
3. Paciente embarazada ó en periodo de lactancia.
4. Sujetos con intolerancia conocida al topiramato.
5. Individuos no cooperadores o que presenten dificultades manifiestas de seguimiento.

3.2. PROTOCOLO

Para llegar a cabo nuestra investigación se elaboró un protocolo de estudio que se aplicó a cada paciente, asignándosele un número de código personal a cada uno de ellos a efectos del procesado de datos y del posible análisis estadístico.

A continuación se reproduce el mismo.

<u>HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO DE TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA CON TOPIRAMATO</u>	
1. N° de paciente :	NHC :
2. Filiación :	
• Nombre :	
• Sexo : V H	
• Edad :	
3. Antecedentes :	
• Familiares :	
• Crisis febril S N	
• Crisis Epiléptica S N	Tipo :
• Personales :	
• Prenatales:	
• Perinatales :	
• Postnatales :	
4. Desarrollo psicomotor :	
5. Exploración neurológica :	
6. Estudio psíquico (escolaridad) :	

7. Crisis :

- 1ª Crisis :
 - Fecha :
 - Tipo :
 - Duración :
 - Relación con el ritmo nictameral :
- Factores desencadenantes :
- Frecuencia de crisis :

8. Tratamiento :

- Tratamiento previo a topiramato :
- Tiempo transcurrido hasta el tratamiento :
- Respuesta al tratamiento :

9. Efectos adversos :

- Tipo :
- Tiempo de aparición :
- Duración :

10. EEG :

- 1º EEG :
- 1º EEG Patológico :
- EEG en privación de sueño :
- EEG a las activaciones habituales :
- EEG en hiperventilación :
- EEG estimulación nerviosa repetitiva :

11. Neuroimagen :

- TAC :
- RN :
- SPECT :

12. Analítica de rutina :

3.3. PARAMETROS ESTUDIADOS

3.3.1. EDAD

Se recogió la edad del paciente en el momento de comenzar el tratamiento con topiramato.

Para el grupo 1 la edad media es de 10 años y 7 meses.

Para el grupo 2 la edad media es de 6 años y 9 meses.

3.3.2. SEXO

Se anotó el sexo de cada uno de los pacientes en función de los datos de filiación reseñados en la historia clínica. En la tabla de abajo podemos observar la distribución por sexos en cada uno de los grupos en tratamiento con TPM en monoterapia.

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Hombre	5	50.0%	9	45.0%
Mujer	5	50.0%	11	55.0%

3.3.3. ANTECEDENTES PERSONALES.

3.3.3.1. PRENATALES

Se anotó la existencia de antecedentes prenatales aportados en la historia clínica, tales como los antecedentes de cromosomopatías(síndrome de Down), infecciones prenatales(toxoplasma, citomegalovirus, herpes simple, sepsis etc.), enfermedades maternas (hipertensión, diabetes, otras), así como la existencia de enfermedades de la gestación (amenaza de aborto, rotura prematura de bolsa, cesárea etc.), malformaciones del sistema nerviosos central (agenesia del cuerpo calloso, hidranencefalia, otras) entre otros. En la tabla siguiente se recogen los antecedentes prenatales en el grupo 1 y el grupo 2 en monoterapia.

	Ensayo clinico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Cromosomopatías			1	5.0%
Enfermedad gestacional			3	15.0%
No existen	10	100.0%	14	70.0%
Infección prenatal			2	10.0%

3.3.3.2. PERINATALES.

Se contempló la existencia de antecedentes perinatales recogidos en la historia clínica, destacando de ellos los de más interés entre los que se detallan la existencia de anoxia fetal, ictericia transitoria, bradicardia, la existencia de

meconio, apnea del prematuro, la necesidad de ventilación mecánica, apgar patológico y hemorragias intracraneales. En la tabla siguiente se muestra los antecedentes perinatales en ambos grupos.

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Anoxia fetal			2	10.0%
Ictericia			1	5.0%
No existen	10	100.0%	16	80.0%
Abceso cerebral			1	5.0%

3.3.3.3. POSTNATALES.

Entre los antecedentes patológicos se recogieron la existencia de convulsiones febriles, enfermedades virales, enfermedades exantemáticas, historia de alergia, traumatismos, trastornos metabólicos como hipoglucemia y del metabolismo hidroelectrolítico, antecedentes de cirugía, otros .Recogemos los antecedentes postnatales en ambos grupos en la tabla siguiente:

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Convulsión febril	1	10.0%	2	10.5%
Enfermedades virales			1	5.3%
Enfermedades exantemáticas	5	50.0%	2	10.5%
Historia de alergia	1	10.0%		
Traumatismos			1	5.3%
Trastornos metabólicos			2	10.5%
Antecedente cía			2	10.5%
No existen	2	20.0%	9	47.4%
Eneuresis nocturna	1	10.0%		

3.3.4. ANTECEDENTES FAMILIARES.

Se contempló la existencia de antecedentes de crisis febril, y la de crisis epiléptica, tanto en familiares de primer grado como en familiares de segundo nivel, que están recogidos en la tabla que aparece a continuación:

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Conv. Febril	3	30.0%	2	10.0%
Epilepsia	3	30.0%	6	30.0%
No existen	4	40.0%	12	60.0%

3.3.5. DESARROLLO PSICOMOTOR.

Se anotó la existencia de retraso en los patrones de comportamiento motor, y en las funciones adaptativas, perceptivas y sociales. En la tabla que exponemos a continuación anotamos la existencia de retraso psicomotor en cada uno de los grupos de TPM en monoterapia:

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Retrasado	1	10.0%	8	42.1%
Normal	9	90.0%	11	57.9%

3.3.6. ESTUDIO PSIQUICO.

Se valoró aquellos aspectos relacionados con la escolaridad; integración escolar, rendimiento escolar, retraso en la escolaridad, la necesidad de aulas de apoyo etc. Se anotó la existencia de retraso escolar para cada grupo en la tabla que aparece a continuación: uno de los pacientes necesitó aula de apoyo.

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Normal	8	80.0%	11	84.6%
Retrasado	2	20.0%	2	15.4%

3.3.7. FECHA DE LA PRIMERA CRISIS.

Se anotó la fecha de la primera crisis del paciente recogida en la historia clínica de urgencias del Hospital Virgen del Rocío o de centros privados.

3.3.8. TIPO DE CRISIS.

Se recogió el tipo de crisis de acuerdo a la clasificación de crisis epilépticas revisadas por la ILAE, recogidas en la tabla que se expone a continuación

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Parcial simple	4	40.0%	2	10.0%
Parcial compleja			3	15.0%
Par. Simple con generalización 2°	4	40.0%	6	30.0%
Par.compleja con generalización 2°	2	20.0%	5	25.0%
Espasmos en flexión			4	20.0%

3.3.9. ETIOLOGIA DE LAS CRISIS.

Se determinó la etiología de las crisis clasificándolas en sintomáticas, criptogénicas e idiopáticas. En los casos de epilepsia sintomática se determinó la existencia de una causa secundaria tal como malformación cerebral, esclerosis mesial, absceso cerebral, etc. La etiología de las crisis en cada grupo se puede observar en la siguiente tabla:

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Sintomáticas			8	40.0%
Criptogénica			6	30.0%
Idiopáticas	10	100.0%	6	30.0%

3.3.10. DURACION DE LAS CRISIS.

Se anotó la duración de las crisis en cada caso recogido en la historia clínica, si bien en algunos casos, dado el dramatismo de las crisis fue difícil de establecer con precisión.

Para el grupo 1 la duración media de las crisis fue de 4,7 minutos con una duración máxima de 15 minutos y una mínima de 2 segundos.

Para el grupo 2 la duración media de las crisis fue de 4,45 minutos, con una duración máxima de 14 minutos y una mínima de segundos.

3.3.11. RELACION DE LAS CRISIS CON EL RITMO NICTAMERAL.

Se anotó la relación de las crisis con el ritmo nictameral; señalando si la crisis se presentaba por la noche y/o durante el día, al adormecerse, a mitad del sueño, al despertar. A continuación se recoge en cada grupo la relación de las crisis con el ritmo nictameral:

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Nocturnas			3	25.0%
Diurnas	1	16.7%	4	33.3%
Al despertar			2	16.7%
Sueño	4	66.7%	3	25.0%
Al acostarse	1	16.7%		

3.3.12. FACTORES DESENCADENANTES DE LAS CRISIS.

Se valoraron las circunstancias en que tuvo lugar el episodio crítico, si la crisis fue sin causa aparente o por el contrario fue desencadenada por un esfuerzo, emoción, dolor, cambios de la iluminación, descanso, etc. En la tabla que se expone a continuación se anota la existencia o no de factores desencadenantes para cada uno de los grupos. Entre los factores desencadenantes se destaca la televisión, video consola y stress.

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Si	1	11.1%	2	10.0%
No	8	88.9%	18	90.0%

3.3.13. FRECUENCIA DE CRISIS.

Se anotó la frecuencia de crisis para cada paciente, contabilizando el número de crisis/ día si éstas eran diarias, el numero de crisis/mes si éstas ocurrían mensualmente y número de crisis/año si ocurrían anualmente.

3.3.14. EXPLORACION NEUROLOGICA.

En la exploración neurológica se recogió la existencia de rasgos dismorficos faciales (síndrome de Down), alteraciones del perímetro craneal(macrocefalia, microcefalia), alteraciones del tono(hipotonía, hipertonia), alteraciones de la motilidad(paresias, parálisis), alteraciones de la coordinación (esterotipias), alteraciones de los reflejos; déficit sensoriales, praxias, otros. En la siguiente tabla se muestran los pacientes divididos en grupos en los que aparece alteraciones en la exploración neurológica. Sólo se observan alteraciones en la exploración en el grupo 2 entre las que destacan; hemiparesias (1 paciente), microcefalia (2 pacientes), hipotonía (1 paciente), hipertonia (1 paciente) y estereotipias (1 pacientes).

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Normal	10	100.0%	14	70.0%
Alterado			6	30.0%

3.3.15. ESTUDIO ELECTROENCEFALOGRAFICO.

Se recogieron la presencia o ausencias de anomalías registradas en el EEG en vigilia, para cada paciente. A algunos de los pacientes se les realizó EEG en privación de sueño, durante el sueño, en hiperventilación , en respuesta a las activaciones habituales y a la estimulación nerviosa repetitiva. En la tabla siguiente se recogen los pacientes separados en grupos en los que el EEG en vigilia detectó anomalías.

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
Anormal	8	80.0%	15	75.0%
Normal	2	20.0%	5	25.0%

3.3.16. NEUROIMAGEN

Se señaló los estudios de neuroimagen aportados por cada paciente; TAC, RNM, SPECT, especificando la presencia o la ausencia de alteraciones anatómicas y su localización(leucomalacia periventricular izquierda, encefalopatía multiquistica en región fronto-temporal izquierda, abscesos cerebrales bifrontales etc.)

En el grupo 1 aparecen alteraciones en la neuroimagen en el 20% de los pacientes consistentes en alteraciones en la SPECT como una ligera disminución de los valores de los metabolitos en el hemisferio izquierdo y un ligero descenso de las cifras absolutas de NA en lóbulo temporal izquierdo.

En el grupo 2 aparecen alteraciones en la neuroimagen en el 45% de los pacientes. En la TAC se detectó la existencia de leucomalacia periventricular en dos de los pacientes, en otros dos pacientes se detectó la presencia de dilatación ventricular, así como también se detectaron la existencia de encefalopatía multiquística y la aparición de absceso cerebral respectivamente en dos pacientes. Se detectaron alteraciones en la espectroscopia en dos pacientes consistentes en pérdida neuronal significativa en región mesial temporal izquierda en uno de los pacientes, y disminución generalizada de los metabolitos en hemisferio izquierdo en el otro paciente. En la RNM se vió la existencia de hiperseñales en la sustancia blanca periventricular occipital de predominio izquierdo en uno de los pacientes.

3.3.17. ANALITICA.

Se recogió el control analítico realizado a cada paciente, y que incluía hemograma completo, bioquímica y perfil hepático, valorando la existencia o ausencia de alteraciones.

La analítica fue normal en todos los pacientes del grupo 1 así como en todos los del grupo 2.

3.3.18. NUMERO DE FAES PREVIOS.

Se detalló el número de FAES así como el tipo de FAE que recibieron los pacientes antes de iniciar el tratamiento en monoterapia con topiramato. A

continuación se detallan el número de FAES que reciben los pacientes en cada grupo:

	Ensayo clínico		Estudio abierto	
	Recuento	%	Recuento	%
.00	9	100.0%	8	40.0%
1.00			4	20.0%
2.00			6	30.0%
3.00			1	5.0%
5.00			1	5.0%

3.3.19. INTERVALO DIAGNOSTICO-TRATAMIENTO.

Se contó el tiempo transcurrido entre la primera crisis epiléptica y la fecha de inicio del tratamiento con topiramato en monoterapia. El primer diagnóstico se produjo en la Unidad de Consultas Externas del Servicio correspondiente, en el Servicio de Urgencias del Hospital Virgen del Rocío.

3.3.20. FECHA DE INICIO Y DURACION DEL TRATAMIENTO.

Se registró la fecha en la que el paciente inicia el tratamiento en monoterapia con topiramato y la periodo de tiempo que lleva el paciente con el tratamiento.

3.3.21. RESULTADOS.

Se valoró los resultados obtenidos del tratamiento en monoterapia de topiramato dividiéndolo en ; sin crisis, respondedores y no respondedores.

3.3.22. EFECTOS SECUNDARIOS.

Se describieron los efectos adversos aparecidos en cada paciente durante el tratamiento con TPM en monoterapia, determinando el tiempo de aparición y la duración de los mismos. Así como aquellos que obligaron a la retirada del tratamiento.

3.3.23. GRUPO CONTROL.

Por último describimos un grupo control, constituidos por pacientes que reciben TPM como terapia añadida, con la finalidad de realizar un análisis comparativo con los resultados obtenidos en monoterapia.

Este grupo está formado por un total de 30 pacientes pertenecientes al hospital Virgen del Rocío.

La edad media de los pacientes es de 11 años y 3 meses, siendo de 3 años y 4 meses el paciente de menos edad y de 18 años el de mayor edad.

En cuanto a la distribución por sexos, el 50% son hombres y el 50% mujeres.

Con respecto a la etiología el 69% son sintomáticas y un 31% criptogenéticas.

La tipología de crisis se distribuye de la siguiente manera: 20,7% corresponden a crisis parcial simple, 58,6% son parciales complejas, un 6,9% son parciales simples con generalización secundaria, 13,8% presentan crisis parcial compleja con generalización secundaria.

3.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

Los pacientes estudiados procedían de las consultas externas del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Se realizó en las consultas citadas con anterioridad, una historia clínica y una exploración neurológica detallada. Se efectuó un estudio EEG en vigilia a todos los pacientes y en algunos un EEG en privación de sueño ó durante el sueño, una analítica que incluía hemograma completo, bioquímica y perfil hepático junto a estudios de neuroimagen(TAC, RNM, SPECT).

Las crisis se clasificaron en función a la clasificación de crisis epilépticas definidas por la ILAE.

El seguimiento de los pacientes se efectuó mediante revisiones periódicas en las consultas externas del Servicio de Neurología infantil, cerrándose la entrada de datos el 30 de Septiembre del 2001.

GRUPO 1: DISEÑO DEL ESTUDIO.

Los pacientes incluidos en este grupo, pertenecen a un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos que compara la eficacia y seguridad de dos dosis de TPM en monoterapia en pacientes pediátricos que aún no se ha finalizado. El ensayo consta de cuatro fases; basal, tratamiento abierto, central doble ciego, y seguimiento. En la Fase basal se evalúa la frecuencia de las crisis, con una duración de 3 meses. Las crisis deberán estar documentadas en la historia clínica del

paciente. A los pacientes que estén tomando un FAE, se les retirará gradualmente. Se obtendrá el consentimiento informado y se confirmará que el paciente cumple los criterios de inclusión y de exclusión. Además se realizara un examen físico y neurológico, se registrará el peso, altura y las constantes vitales, se hará un estudio EEG, así como pruebas de laboratorio que incluyen hemograma, bioquímica, análisis de orina y a las mujeres en edad fértil se les realizará una prueba de laboratorio. En la Fase de Tratamiento Abierto los pacientes recibirán una dosis de TPM de 25 mg/día durante siete días. Los pacientes aptos para el estudio son asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento, durante esta Fase Central Doble-Ciego se ajustará el tratamiento de los pacientes hasta conseguir el objetivo de la dosis asignada. Cada paciente será asignado r aleatoriamente para recibir una dosis de 50mg/día de TPM ó bien una dosis de 400mg/día de TPM. El periodo de escalada de la dosis tendrá una duración de 6 semanas. Los pacientes aleatorizados al grupo de dosis de 50 mg/día continuarán tomando 25mg/día durante 14 días. A principios de la tercera semana, se incrementará la dosis en 25mg/día para conseguir la dosis objetivo de 50. Los pacientes aleatorizados al grupo de dosis de 400mg/día recibirán una dosis de 50mg/día durante 7 días. A principios de la segunda semana, se irá incrementando ésta dosis a razón de 50mg/día hasta 100mg/día. Posteriormente, se aumentará la dosis en 50 mg/día cada semana hasta alcanzar los 200mg/día, y luego en 100mg/día semana hasta alcanzar la dosis objetivo de 400mg/día o dosis máxima tolerada. Se realizan visitas clínicas periódicas para evaluar la seguridad mediante las siguientes determinaciones: constantes vitales, pruebas de laboratorio, exploración física, recuento de la medicación, registro de datos sobre las crisis, y de efectos adversos. Una vez finalizada la escalada de la dosis da comienzo el Periodo de Estabilización, en el que se encuentran los pacientes de nuestro

estudio. Durante el mismo, los pacientes continuarán con la dosis de la medicación del estudio que estaban tomando durante el tiempo de escalada de dosis. Se realizan visitas clínicas programadas en la que se realizan pruebas de laboratorio, se recogen las constantes vitales, un recuento de la medicación y un control de los efectos adversos. Las visitas serán realizadas después trimestralmente. Los pacientes serán incluidos en la Fase de Seguimiento si presentan una primera crisis durante la fase central doble-ciego ó están en curso en esa fase en el momento en que ésta finalice.

Se considerará que un paciente ha completado el estudio si continúa en él a la finalización del mismo o si ha cumplido el parámetro de eficacia primario del estudio al experimentar una primera crisis durante la fase central doble-ciego(sin contar el periodo de retirada). Los pacientes podrán finalizar el estudio por cualquiera de los siguientes motivos; acontecimiento adverso, por decisión del propio paciente, por pérdida de seguimiento, otros. El motivo de retirada deberá documentarse en la historia. La medicación del estudio previamente asignada a dicho paciente no volverá a ser asignada a otro. Los pacientes que abandonen el estudio no serán reemplazados.

GRUPO 2: DISEÑO DEL ESTUDIO.

Los pacientes del estudio observacional son incluidos siguiendo unos criterios de inclusión/exclusión anteriormente citados. Los pacientes del estudio se ven en visita clínicas con una frecuencia regular aproximadamente con un intervalo de 3 meses. En la primera visita se recogen los datos demográficos del paciente, se realiza una historia clínica básica en la que se especifica entre otras cosas el tipo de crisis epiléptica y su frecuencia mensual(últimos tres meses), el tipo de síndrome epiléptico y los FAES que

el enfermo ha recibido previamente. La pauta de administración de Topiramato varía de $\frac{1}{2}$ a 1 mg/kg de peso inicialmente, con subidas de 1 mg/kg de peso cada 2 semanas, completando la escalada de la dosis a las 8 semanas. En el seguimiento de los pacientes en las visitas clínicas se recoge el cumplimiento de la medicación, la dosis de TPM que reciben en ese momento, el tipo y la frecuencia mensual de crisis epilépticas (últimos 2 meses) y las reacciones adversas acaecidas. El paciente finaliza el estudio si ha completado todas las visitas clínicas. La retirada del paciente del estudio puede estar originada por: pérdida de seguimiento, ausencia de colaboración del paciente, mala cumplimentación persistente, intolerancia, ausencia de respuesta clínica/empeoramiento, ingreso hospitalario, otros.

3.5. ANALISIS ESTADISTICO.

Las variables se recogieron mediante protocolización. Se utilizó una Hoja de recogida de datos que fue rellenándose a partir de los datos extrapolables en las historias clínicas. Una vez obtenidos los datos, procedimos a organizar, presentar y sintetizar los datos

El primer paso del estudio consistió en un análisis descriptivo de las variables estudiadas. Para conocer como era la distribución de frecuencias que mostraba el reparto de individuos según los valores de la variable, empleamos dos tipos de medidas:

- Indicadores de localización ó tendencia central: media, valor máximo, valor mínimo etc.
- Indicadores de dispersión o variabilidad: rango, desviación típica etc.

Para la representación de los datos utilizamos tablas que mostraran las categorías de cada variable y el número de eventos observados en cada categoría .

Para el análisis comparativo entre el grupo en monoterapia y el grupo en politerapia se hizo un estudio de la normalidad de las variables y se utilizó un test estadístico no paramétrico, utilizando el programa estadístico SPSS 10.0.

3.6. MATERIAL BIBLIOGRAFICO.

En la revisión bibliográfica realizada, hemos utilizado el sistema informático MEDLINE y MEDLINE EXPRESS y el index Medicus.

Los artículos originales fueron fotocopiados en la versión libre de derechos de autor para uso en fines de investigación a través de las bibliotecas de las Facultades de Medicina de la Universidad de Sevilla, del Hospital Universitario Virgen del Rocío y del Servicio de Neurología Infantil del Hospital Virgen del Rocío.

Las traducciones fueron completadas con el programa Globalink Telegraph versión 1.0 (Copyright © Globalink Inc. 1996, licencia busse 7- 1.00-300).

3.7. SOPORTE INFORMATICO.

El software utilizado consistió en Windows'98 2E (Copyright © Microsoft Corp. 1998), con soporte Microsoft Office, licencia 34411-040-0108633-36515, sobre un ordenador PC OEM Computer, Pentium ® III, 500 Mhz, 128 Mb RAM y una impresora HP 690C.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

A la hora de valorar los resultados, hemos tenido en cuenta dos variables:

1. Eficacia.
2. Seguridad.

4.1. EFICACIA

Hemos valorado la eficacia de TPM en monoterapia en cada uno de los grupos .

GRUPO 1

La valoración de los resultados, se realizó evaluando la frecuencia de la crisis que presentaba el paciente durante la fase basal, antes de iniciar el tratamiento de TPM con monoterapia .

El recuento de las crisis se realizó mediante un calendario de crisis o diario de crisis que se aportó a cada paciente una vez iniciada la fase de tratamiento abierto.

Se valoró la frecuencia de crisis trimestralmente después de haber iniciado el tratamiento, durante la fase de escalada de la dosis y el periodo de estabilización.

La variable de eficacia primaria que se siguió fue el tiempo transcurrido hasta que el paciente presentaba una nueva crisis.

La duración del tratamiento de los pacientes ha sido de cuatro meses el paciente con menor tiempo de duración y de un año y cinco meses el

paciente que lleva más tiempo con el tratamiento, con una media de duración de 8,4 meses.

De los diez pacientes incluidos en este grupo, todos los pacientes han sido diagnosticados de epilepsia idiopática.

De este grupo de pacientes en la actualidad solo un caso ha sufrido una nueva crisis, a los nueve meses de tratamiento el resto de los pacientes (90%) continúan sin crisis.

Los resultados de éste grupo de pacientes se muestran en la TABLA XVII.

GRUPO 2

En este grupo los resultados son evaluados contabilizando el número de crisis sufridas por el paciente y la diferencia existente con el número de crisis que presentaba el paciente en los tres meses previos al inicio del TPM con monoterapia .

A la hora de valorar los resultados , hemos dividido a los pacientes en tres grupos :

1. Sin crisis .
2. Respondedores : Entre los que incluimos a todos aquellos pacientes en los que las crisis se han reducido un 50% o más .
3. No respondedores : Entre los que incluimos a todos aquellos pacientes en los que no han disminuido las crisis o en que la disminución ha sido inferior al 50 % .

De los 20 pacientes que componen este grupo, cuatro pacientes han sido evaluados a parte , ya que son pacientes con diagnóstico de Síndrome de West que requieren un tratamiento a dosis más altas para el control de las crisis dado el mal pronóstico de este tipo de Síndrome.

De los cuatro paciente diagnosticados de Síndrome de West un caso es Criptogenética y los restantes son sintomática .

La dosis utilizada ha sido de 3,4 mg/kg para el paciente que recibió la menor dosis hasta 15 mg/kg el paciente tratado con menor dosis con una media de dosis de 11,3 mg/kg.

La duración media del tratamiento ha sido de 8,5 meses con un rango de 2 a 15 meses .

De los cuatro pacientes sólo uno de ellos está actualmente sin crisis y los tres restantes son “no respondedores “, de los cuales dos han sido retirados del estudio por ineficacia terapéutica. Los resultados se muestran en la TABLA XIX.

Los 16 pacientes restantes, afectos de crisis parciales se distribuyen del siguiente modo :

- Cinco son diagnosticados de epilepsia Criptogénica.
- Seis corresponden a Epilepsia Sintomática.
- Seis son Epilepsia Idiopáticas.

La duración media del tratamiento ha sido de 8,6 meses.

De este grupo de pacientes :

- Sólo uno, ha sido clasificado como “no respondedor “.
- Dos, se han clasificado como “respondedores”.
- Doce, pacientes permanecen sin crisis.
- Uno, ha presentado una crisis a los cuatro años y dos meses de tratamiento.

Los resultados se exponen en la TABLA XVIII.

4.2. SEGURIDAD.

Hemos valorado la aparición de efectos adversos en ambos grupos durante el tratamiento con topiramato en monoterapia.

GRUPO 1

Para la evaluación de seguridad y tolerancia de TPM en el ensayo clínico se han llevado a cabo las siguientes determinaciones:

- Acontecimientos adversos: comunicados por el paciente o por el representante legalmente autorizado cuando proceda a lo largo del estudio.
- Exploraciones físicas.
- Registro de las constantes vitales: tensión arterial y pulso en posición de sentado después de 3 minutos de reposo.
- Pruebas clínicas de laboratorio: incluyendo hemograma, bioquímica y perfil hepático completo.

De los 10 pacientes que continúan en el ensayo clínico, se han registrado efectos adversos en el 90% de los pacientes. Los efectos adversos se recogen en la TABLA XXI.

La mayoría de los efectos adversos que se recogen, son debidos a una perdida de peso, que registramos en el 60% de los pacientes del estudio.

En la TABLA XX; podemos observar la evolución del peso de los 10 casos incluidos en el ensayo clínico. En la misma se especifica el peso

basal del paciente o el peso que tenía el paciente antes de iniciar el tratamiento de TPM en monoterapia, así como el peso registrado a los 3 meses, a los 6 meses, y a los 8 meses de iniciar el tratamiento con TPM en monoterapia. También se recoge la fecha de inicio del tratamiento.

Desde el punto de vista objetivo, hemos constatado una pérdida ligera de peso en 6 de los 10 pacientes, ésta pérdida de peso ha oscilado entre el 0,2 al 1%. Como observamos en la TABLA XX, casi todos los pacientes revisados a los 6 meses del tratamiento(80%), habían recuperado el peso perdido, incluso en tres casos se observó una ganancia de peso. Ninguno de los pacientes abandonó al tratamiento por la pérdida de peso.

No se registraron náuseas, ni vómitos ni dolor abdominal.

En el 30% de los pacientes aparecieron trastornos de la termoregulación, que se observaron coincidiendo con aumentos de la temperatura ambiental. Los pacientes experimentaron rubeosis facial y corporal, hipertermia que osciló entre 37,5 a 38,5° y ausencia de sudoración.

Se recogió la presencia de anorexia en el 20% de los pacientes. En éstos apareció a los 2-3 meses de iniciado el tratamiento con TPM, con una duración media de 3 meses.

Entre los trastornos referidos al S.N.C., el 20% de los pacientes refirieron la aparición de somnolencia ligera en los primeros meses de iniciar el tratamiento (entre 1 a 1,5 mes) y de poco tiempo de duración. El resto de los efectos adversos referidos el S.N.C fueron trastornos en la coordinación consistentes en torpeza motora apareciendo en el 10% de los

pacientes y alteraciones cognitivas como trastornos de la memoria que se vieron en el 10% de los casos.

No se registraron la aparición de trastornos neuropsiquiátricos así como tampoco aparecieron cálculos renales en ninguno de los pacientes del ensayo clínico.

Sólo en uno de los pacientes presentó más de un efecto adverso durante el tratamiento.

En tres de los pacientes se les retiró la medicación por persistencia de los trastornos de la termoregulación.

Las pruebas de laboratorio que se realizaron y que incluían hemograma, perfil hepático y bioquímica resultaron normales en todos los pacientes.

GRUPO 2

En este grupo la evaluación de la seguridad y tolerancia del TPM, se valoró mediante la recogida de efectos adversos comunicados por el paciente o representante legal, mediante exploraciones físicas, y pruebas de laboratorio que incluían hemograma, bioquímica y perfil hepático.

De los 4 pacientes con diagnóstico de síndrome de West, no se han registrado efectos adversos, aunque reconocemos que es difícil valorar en niños tan pequeños.

En el resto de los 16 pacientes aparecen efectos adversos en el 35% de los casos.

La mayoría de los efectos adversos se refieren a una pérdida de peso ligera que aparecen en el 20% de los pacientes como podemos observar en la TABLA XXII, y aparece en los primeros meses de inicio del tratamiento. Sigue la misma evolución que los pacientes del grupo 1.

La anorexia se ha registrado en el 5% de los pacientes durante el tratamiento, tratándose de una anorexia ligera que aparece en el primer trimestre del tratamiento.

Entre los trastornos neuropsiquiátricos, se han recogido en el 10% de los pacientes trastornos de la conducta, consistentes en cambios del carácter y agresividad apareciendo en los primeros meses de tratamiento.

Los trastornos de la termoregulación, aparecen en el 10% de los pacientes, y como en el grupo 1 se observan coincidiendo con aumentos de

la temperatura. Los pacientes refirieron la aparición de rubeosis facial, ausencia de sudoración e hipertermia.

Entre los efectos adversos del S.N.C, aparecen parestesia en un 5% de los pacientes, también se registró la aparición de alteraciones cognitivas en un 5% así como se recogió en un 5% la presencia de astenia.

En dos de los pacientes se han recogido la presencia de más de un efecto adverso.

Sólo en dos de los pacientes se retiró la medicación debido a la persistencia de efectos adversos. En uno de los pacientes se debió a la persistencia de los trastornos de la termoregulación. En el otro debido a la persistencia de las alteraciones cognitivas así como también de los trastornos de la termoregulación.

No se han recogido la presencia de nauseas, dolor abdominal como tampoco la existencia de cálculos renales.

4.3. RESULTADOS DEL GRUPO CONTROL.

La eficacia de los pacientes en TPM en politerapia la hemos valorado del mismo modo que el grupo 2 de monoterapia: “Sin crisis”, “Respondedores” y “No Respondedores”.

De los 30 pacientes incluidos en éste grupo 9 están “Sin Crisis”, 10 son clasificados como “Respondedores” y 11 son “No Respondedores”.

La seguridad de los pacientes en politerapia la hemos valorado del mismo modo que en los grupos de monoterapia. TABLA XXIII.

De los 30 pacientes, el 70% tienen efectos adversos y sólo el 30% no padece efectos secundarios. Entre los efectos secundarios la pérdida de peso es la más frecuente apareciendo en el 46,7% de los pacientes. Los trastornos de la termoregulación se ven en un 16,7% de los pacientes, con la misma presentación que el grupo de monoterapia. Un 26,7% de los pacientes presentan anorexia.

Entre los efectos adversos referidos al S.N.C aparecen trastornos cognitivos en el 23,3% de los pacientes, astenia en un 3,3% y somnolencia en el 10% de los pacientes.

En cuanto a los efectos secundarios neuropsiquiátricos se observan trastornos de la conducción en el 6,7% y trastornos psicóticos en un 3,3%.

En referencia a los trastornos genitourinarios se aprecia retención urinaria en el 3,3% de los pacientes.

4.4. RESULTADOS DEL ANALISIS COMPARATIVO.

Para la realización del análisis comparativo hemos asociado los dos grupos (grupo 1 y grupo 2) en monoterapia al obtener resultados muy parecidos en ambos, y los hemos comparado con un grupo control en politerapia.

Para la comparación estadística de las variables del estudio se ha optado por la utilización de test estadísticos no paramétricos. Esta opción se ha escogido después del estudio de normalidad de cada una de las variables, para lo cual se ha usado el test estadístico de Kolmogorov y la modificación de Shapiro-Wilk. Este estudio de normalidad ha dado como resultado distribuciones que no cumplen criterios de la misma.

El test que se ha utilizado para la realización del análisis comparativo entre el grupo de monoterapia y el grupo en politerapia ha sido el test de U de Mann-Whitney.

Los resultados obtenidos se muestran en la TABLA XXI donde comparamos los resultados obtenidos en el grupo en monoterapia con el grupo de politerapia, así como los efectos adversos y la dosis media determinando el grado de significación estadística.

TABLA XXIV: ANALISIS COMPARATIVO MONOTERAPIA-POLITERAPIA

Variables	Monoterapia	Politerapia	Significación
Resultados			
• Sin crisis	20	9	p<0,05
• Respondedores	6	10	p<0,05
• No Respondedores	4	11	p<0,05
Efectos Secundarios	16	21	p>0,05
Dosis Optima (mg/kg).	5,8	7,4	p<0,05

DISCUSSION

5. DISCUSION.

El tratamiento antiepiléptico ha mejorado sensiblemente en los últimos años, gracias a la concurrencia de una serie de hechos acaecidos en ellos.

- La monitorización de los niveles plasmáticos ha permitido conocer mejor la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos (FAES), las dosis a administrar y las interacciones entre ellos, y ha aportado una mejora en la eficacia y seguridad del tratamiento. No obstante la monitorización de los niveles plasmáticos no deja de ser un test dinámico que completa la interpretación clínica de la epilepsia del niño.
- La universalización de las Clasificaciones Internacionales de crisis epilépticas (ICES,1981) y Epilepsia y Síndromes Epilépticos (ICE;1989) ha facilitado un lenguaje común y unas “herramientas” de trabajo especialmente útiles a la hora de ubicar un paciente afecto de crisis epilépticas. Bien es cierto que, en un porcentaje discreto, tal ubicación no es posible.

- Los avances en los exámenes neurofisiológicos han facilitado la obtención de registros continuos con la ventaja de conseguir un mayor número de registros críticos y un mejor conocimiento del punto de partida de las crisis.
- La entrada en el diagnóstico etiológico de los métodos de neuroimagen estructural –TC y RNM cerebral--y neuroimagen funcional --PET y SPECT—ha permitido mostrar la causa “in vivo” ó la base etiopatogénica de muchas epilepsias, de más ó menos difícil control, incrementando el número de epilepsias sintomáticas a expensas de las epilepsias criptogénicas.
- Los avances de la biología molecular en la detección de marcadores génicos en Síndromes Epilépticos ya conocidos – convulsiones neonatales familiares benignas, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con paroxismos rolándicos— ó la identificación de otros Síndromes Epilépticos.
- Un uso mas racional de los FAES clásicos, teniendo en cuenta todos los puntos anteriores. Tratar en función del tipo de crisis epilépticas ó epilepsias ó Síndrome epiléptico; excepcionalmente se aconseja un fármaco como primera elección en función del agente causal. Agotar las posibilidades del fármaco teniendo en cuenta la respuesta terapéutica. niveles y efectos adversos. Recurrir a la biterapia cuando han fracasado todas las monoterapias razonables. Teniendo en cuenta todos estos criterios y usando

la mejor técnica y estrategia terapéutica, con los FAES clásicos se consigue el control crítico en el 70-75% de los nuevos casos de epilepsia.

- Los avances sobre los mecanismos básicos de la epilepsia han sugerido dos hipótesis fundamentales sobre la epileptogénesis. La primera la pone en relación con una hipofunción del principal neurotransmisor inhibitor cerebral, el ácido gamma-aminobutírico ; la segunda, con una hiperfunción de los aminoácidos glutamato y aspartato, los principales neurotransmisores excitadores cerebrales, que activan los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) y ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionico (AMPA) y los receptores metabotrópicos. Estas hipótesis han abierto una nueva era en el tratamiento antiepiléptico al hacer posible la creación de los “fármacos de diseño”.

La epilepsia en los niños, se ha asociado con deterioro cognitivo, social y educacional, particularmente cuando las crisis son refractarias al tratamiento (239,240). Además entre los adultos con crisis parciales complejas, la mitad desarrollaron crisis en la infancia (241).

Como en los adultos , el control de las crisis parciales de larga evolución en niños , puede ser difícil de alcanzar con los FAES tradicionales en monoterapia

Sólo el 25-50% con epilepsias parciales se mantuvieron libre de crisis durante más de dos años después de iniciar el tratamiento (242 , 243).

Los nuevos fármacos antiepilépticos surgen con el objetivo de alcanzar el control de las crisis, inicialmente en algunos pacientes que no responden a los FAES clásicos, sin aparentes efectos adversos, y garantizando una buena calidad de vida. Un buen número de nuevos FAES han demostrado su eficacia en adultos y presumiblemente deberían de ser eficaces en niños .

Entre los nuevos FAES introducidos en el mundo en la pasada década , TPM es el último que se ha comercializado en España , estando disponible desde Junio de 1998 .

El TPM tiene una estructura diferente a la de los otros FAES. Además tiene múltiples mecanismos de acción actuando a nivel de los receptores glutamérgicos, a nivel de los aminoácidos excitadores así como sobre los canales de sodio y los canales de calcio tipo L. Esta estructura singular así como sus múltiples mecanismos de acción contribuye a su amplio espectro terapéutico.

Para investigar la eficacia terapéutica del TPM se comenzaron a realizar estudios preclínicos en los modelos animales. Estos estudios demostraron que TPM tenía una actividad anticonvulsiva en los modelos animales por electroshock máximo y en los modelos de epilepsia hereditaria en roedores (155-160). A partir de estas conclusiones, se empezaron a realizar estudios clínicos para demostrar su eficacia como antiepiléptico en humanos

Por razones éticas obvias , el TPM al igual que el resto de los nuevos FAES ha sido utilizado inicialmente como fármaco coadyuvante en Epilepsias rebeldes que no han respondido ha FAES clásicos .

La eficacia de TPM en politerapia, en el tratamiento de las epilepsia rebeldes a los FAES convencionales ha sido probada tanto en adultos (164-169), como en niños (184-191,194) .

El porcentaje de casos libres en el grupo control de politerapia estudiado es del 30% , es ligeramente superior a los porcentajes obtenidos en los estudios de Glauser (19%) (186) y de Herranz (21%) (217) . La cifra de respondedores al 50% o más en la disminución de la frecuencia de las crisis obtenidas en el estudio es del 33,7% muy similar a la de los estudios de Elterman con una cifra del 39% (194) ,e inferior a los estudios de Glauser (63%) y a los de Herranz (64%) .La dosis media utilizada en el grupo control fue de 7,4 mg/Kg de peso.Esta diferencia de eficacia entre nuestros resultados y la de los últimos autores pensamos que es debida a que en la actualidad, al ver comprobada su eficacia , lo utilizamos como primera o segunda opción en politerapia mientras que en la casuística de Glauser y Herranz , como en nuestros primeros casos , se empleaba cuando estos no respondía a ninguno de los FAES clásicos y nuevos que había precedido a TPM en su comercialización . Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

TOPIRAMATO EN POLITERAPIA EN EPILEPSIAS PARCIALES

Autores	Año	Casos	Sin Crisis	Red. 50%	Estudio
GLAUSER	1977	48	19%	63%	Ext A-D.C.
ELTERMAN	1999	41	5%	39%	D.C.
HERRANZ	1999	14	21%	64%	A.
CASUISTICA	2001	30	30%	33,7%	A.

Ext: Extensión . A :Abierto . DC :Doble Ciego .

TPM también ha demostrado su eficacia como medicación añadida al tratamiento en el control de las crisis generalizadas (177-179) , así como en diversos síndromes epilépticos ,demostrando buenos resultados en el síndrome de Lennox-Gastaut (195-198) , en el síndrome de West (199 , 200) ,en el síndrome de Angelman (201) y en la epilepsia mioclónica severa (202).

La eficacia demostrada, así como el perfil de seguridad con ausencia de acontecimientos adversos graves, hacen que actualmente se esté planteando su uso como FAE de primera línea .

Son escasos los trabajos publicados sobre TPM en monoterapia y la mayoría corresponden a ensayos clínicos y/o estudios observacionales (180-182 , 203) que, aunque son un buen test de prueba del fármaco no son un fiel reflejo de cómo usarlo en la practica diaria .

Glauser en un trabajo publicado recientemente (244) propone tres criterios que debe cumplir cualquier FAE nuevo para ser utilizado en monoterapia en crisis parciales en niños :

- Eficacia demostrada en el tratamiento de las crisis parciales pediátricas en dos o más ensayos clínicos tipo doble ciego en pacientes menores de doce años de edad, utilizando monoterapia en al menos uno de los ensayos .
- Un perfil favorable en pruebas con monoterapia y ausencia de reacciones idiosincráticas severas .
- Un uso fácil en niños de distintas edades .

Los estudios sobre la eficacia de TPM en monoterapia en adultos son escasos , pero aún son menos los referidos a los niños .

Los resultados obtenidos en el estudio en epilepsias parciales indican que TPM , es por lo menos en nuestra experiencia tan efectivo como los FAES clásicos que se utilizan en la práctica diaria (VPA y/o CBZ) , estas mismas conclusiones han sido recogidas en un ensayo clínico multicéntrico EPMN-105 (203) en el que se compara TPM en monoterapia , con terapia estándar CBZ y VPA en epilepsia de diagnóstico reciente.

El único estudio hallado en la literatura respecto a la eficacia de TPM en monoterapia en niños es el realizado por Privitera y colaboradores (203) , tratándose de un ensayo clínico aleatorizado , doble ciego multicéntrico que incluye 37 niños de un total de 252 pacientes .En este estudio se comparan dos dosis de TPM ; 25/50 mg/día (n=23) y 200/500 mg/día (n=14) .Entre los pacientes que recibían la

primera dosis un 39% quedaban libres de crisis , un 22% presentaban una crisis y un 39% dos crisis .El 57 % de los paciente que recibían dosis de 200/500 quedaban libres de crisis , presentando una crisis el 7% y 2 crisis el 36% .Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas debido al pequeño número de pacientes .

Entre los efectos adversos recogidos en este estudio no se encuentran reacciones idiosincráticas severas .

En nuestro estudio , de los 30 pacientes incluidos que recibían tratamiento con TPM en monoterapia , el 66,7% quedaba libre de crisis ,13,3% fueron clasificados como "no respondedores" (no reducían la frecuencia de crisis más del 50%) y en un 20% fueron " respondedores" (reducían la frecuencia de crisis en más del 50%) .La dosis media utilizada en el grupo de monoterapia fue de 5,8 mg/Kg de peso .

De los 30 pacientes, 10 pertenecen a un ensayo clínico y 20 a un estudio abierto.

De los 10 pacientes incluidos en el ensayo clínico que reciben TPM en monoterapia, el 90% permanecen libres de crisis, y sólo uno de los pacientes ha presentado una crisis los nueve meses de tratamiento. En todos los pacientes pertenecientes a éste grupo la etiología de las crisis ha sido idiopática.

De los 20 pacientes que forman parte del estudio abierto, 4 pacientes se han diagnosticado de Síndrome de West y los 16 restantes de epilepsias parciales.

La etiología de los 4 pacientes con síndrome de West se distribuye del siguiente modo; 3 son sintomáticas, y 1 es idiopática. Sólo éste último ha permanecido sin crisis durante el tratamiento, los tres restantes han permanecido con crisis . Estos tres últimos casos se trata de síndrome de West refractario a la

medicación convencional, que habían recibido más de un FAE previo antes de empezar el tratamiento con TPM en monoterapia y que puede explicarnos la ineficacia terapéutica. Esta ineficacia terapéutica contrasta con la referida a otros estudios que utilizan TPM en politerapia (200). Así en el estudio de Glauser (200) que incluyó a 8 niños con Síndrome de West refractario a la medicación habitual, el 50% de los mismos quedaron libres de espasmos, el 88% experimentaron una reducción de más del 50% de los espasmos y en el 38% de los pacientes se les retiró la medicación añadida

De los 16 pacientes restantes incluidos en el estudio observacional, el 75% de los pacientes permanecen sin crisis, 25% son " respondedores" y 25% son clasificados como "no respondedores". La etiología de la epilepsia en éstos 16 pacientes se distribuye de la siguiente manera; 5 son de etiología criptogénica, 6 sintomáticas y 6 son ideopáticas.

Las diferencias en cuanto a la eficacia en ambos grupos puede ser debida a la etiología de la epilepsia, ya que las epilepsia parciales idiopática son las que presentan mejor pronóstico. Sin embargo esta diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa debido al pequeño número de pacientes.

En el análisis comparativo de la eficacia entre el grupo de monoterapia con el grupo control de politerapia , las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$) tanto para los resultados como para la dosis a favor del grupo que recibe TPM en monoterapia , el cual obtiene menores resultados con dosis más bajas que el grupo en politerapia .

Los efectos adversos son frecuente en todos los estudios realizados , oscilando entre el 30% (205) y el 100% (199) .

Habitualmente los efectos adversos son moderados, bien tolerados por los pacientes y de carácter transitorio, suelen comenzar hacia las cuatro a seis semanas del inicio del tratamiento y desaparece espontáneamente hacia los tres meses, obligando excepcionalmente a la retirada de la medicación .

En la mayoría de los ensayos clínicos registrados, los efectos adversos sobre el Sistema nervioso central y periférico son los más frecuentes observados durante el tratamiento con TPM, apareciendo en el 77% de los pacientes a dosis entre 200 y 1000 mg/día(209).

Los efectos adversos registrados en el sistema nervioso central en nuestro estudio , son muy similares a los descritos en la literatura (205) .

Entre los efectos adversos referidos al Sistema nervioso central en el estudio, aparecen trastornos de la coordinación en un 3,3% sólo en el grupo de monoterapia .

En ninguno de los pacientes de ambos grupos se han registrado la aparición de parestesias. Las parestesias que aparecen con frecuencia en otros estudios (209), son probablemente debidas a la alcalosis causada por la inhibición que produce el TPM sobre las isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica.

En cuanto a las alteraciones cognitivas aparecen en un 6,7% en el grupo de monoterapia y 23,3% en el grupo de politerapia , las alteraciones cognitivas registradas en el grupo de monoterapia ,todas son debidas a trastornos de la memoria mientras que las del grupo control (politerapia) , se deben a trastornos del habla .Los trastornos del habla registrados son descritos por los pacientes como dificultades para encontrar palabras y parece ser un efecto bastante específico de TPM en politerapia (205 , 209 , 210) .

Se ha descrito una mayor incidencia de alteraciones cognitivas cuando administramos TPM que cuando utilizamos gabapentina y lamotrigina (213). También se ha registrado una mayor repercusión sobre la función cognitiva cuando administramos TPM asociado a CBZ, comparado con los producidos por VPA asociado a CBZ en pacientes con epilepsia parcial, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa (215).

Otros efectos adversos referentes al sistema nervioso central como somnolencia y astenia aparecen en un 10% y un 3,3% no encontrándose diferencias entre los dos grupos .

La pérdida de peso es un efecto que se observa frecuentemente en el tratamiento con TPM (209 , 218) . Hay análisis que sugieren que esta pérdida de peso está en relación con la dosis y con el peso inicial del paciente .

En sujetos con epilepsia parcial de diagnóstico reciente (203) tratado con TPM en monoterapia, se observó una pérdida de peso del 2,8% en los pacientes que recibían altas dosis de TPM, mientras que se observó una pérdida de peso del 0,2% en los que recibían bajas dosis de TPM . Esta pérdida de peso registrada no fue clínicamente significativa, sólo obligó a la retirada de tratamiento en dos de los pacientes y en uno de ellos se redujo la dosis del TPM .La pérdida de apetito parece ser uno de los factores contribuyentes y el más común en los ensayos clínicos que contribuye a ésta pérdida de peso.

En nuestro estudio , la pérdida de peso aparece en un 33,3% en el grupo en monoterapia y en un 46,7% de los pacientes con politerapia siendo en ambos un efecto transitorio y recuperándose a niveles basales con la terapia continuada al

igual que en otros estudios (209) .La pérdida máxima de peso se registro en el tercer mes al igual que en otros estudio (245) .

Entre los trastornos neuropsiquiátricos los más frecuentes observados en el estudio son los referidos a los trastornos de la conducta (agresividad , cambios en el carácter) y aparecen en el mismo porcentaje (6,7 %) en ambos grupos .

Los síntomas psicóticos al igual que lo descrito en la literatura (209 - 216) son escasos , apareciendo en un 3,3% y sólo en el grupo con politerapia , y se manifiestan como alucinaciones y nerviosismo.

La anorexia es más frecuente e intensa en el grupo control (26,7%) , que en el grupo de monoterapia (10%) .

Las alteraciones digestivas (dolor abdominal) y síntomas genitourinarios (retención urinaria) sólo se han descrito en el grupo de politerapia . La retención urinaria obligó a la retirada de TPM en uno de los pacientes. Parece que ésta alteraciones son debidas a la disfunción autonómica producida por el fármaco.

Uno de los efectos adversos de más interés , recogidos en el estudio que no está descrito en la literatura, y que ha sido comunicado por primera vez por nuestro grupo(247) , ha sido los trastornos de la termoregulación . Estos trastornos de la termoregulación se han recogido en 10 pacientes de 277 que participan en un estudio con TPM como medicación añadida. En éstos pacientes al asociar TPM según la pauta habitual y coincidiendo en la época de verano con un aumento de la temperatura ambiental > 37%, presentan : piel seca y áspera ,con ausencia de sudoración, , rubeosis facial y aumento de la temperatura corporal (febrícula que alcanza 38° C en dos de los pacientes), fatigabilidad y cansancio, rasgos que se acentúan con el ejercicio .En tres casos hubo que suspender el tratamiento con

TPM; en un caso, los síntomas desaparecían mientras el paciente se desplazó a un clima menos caluroso, reapareciendo al regresar a su localidad .En el resto, desaparecen cuando llega Septiembre coincidiendo con una bajada de las temperaturas. La sequedad de la piel, rubefacción e hipertermia parece implicar un fallo en la pérdida de calor por la sudoración de la piel. Estos pacientes no producen sudor probablemente por la disfunción autonómica del sistema colinérgico simpático que inerva las glándulas sudoríparas, puesta de manifiesto cuando existe un aumento de la temperatura ambiental en pacientes susceptibles. Este efecto se ha descrito tanto en el grupo de monoterapia (16,7%) como en el grupo de politerapia (16%) .

En ninguno de los pacientes estudiados han aparecido cálculos renales , ya que aunque es un efecto muy bien conocido , es muy poco común (<2%) durante el tratamiento con TPM (209,221,222) .

La incidencia de nefrolitiasis observadas cuando se administra TPM en ensayos clínicos es aproximadamente 1-5%. La mayoría de éstos pacientes continúan con TPM a pesar de éste efecto. Se cree que la formación de cálculos renales se relaciona con un incremento del pH en la orina y una disminución en la excreción de citrato asociado a la actividad inhibitoria ejercida por TPM sobre la anhidrasa carbónica.

No se han puesto de manifiesto alteraciones analíticas, siendo el hemograma, las pruebas bioquímicas y de perfil hepático normales en todos los casos estudiados.

Durante el tratamiento de TPM en monoterapia en pacientes con epilepsia de diagnostico reciente(203) se registró una reducción en los niveles de dióxido de carbono de 2,2 mmol/L cuando los pacientes recibían dosis bajas de TPM (25/50 mg) y una reducción de los niveles de dióxido de carbono de 3 mmol/l en el grupo de pacientes que recibían dosis altas de TPM (200/500 mg/kg).

Esta disminución en los niveles de dióxido de carbono es un efecto conocido del TPM, y se atribuye al efecto que TPM ejerce como inhibidor de la anhidrasa carbónica.

No se ha recogido casos de acidosis metabólica que se deben al efecto inhibidor del fármaco sobre la anhidrasa carbónica producida por TPM como describen algunos estudios(226,227).

Tampoco se han observado anomalías en los exámenes físicos o neurológicos, como tampoco alteraciones clínicamente significativas referentes al aparato respiratorio, al cardiovascular y gastrointestinal durante el tratamiento con TPM.

La frecuencia de efectos adversos en el estudio es similar en varones y en mujeres y son más frecuentes al poco tiempo de iniciar el tratamiento , tal y como se describe en la literatura (205) .

Es posible la existencia de efectos adversos sinérgicos debido al uso concomitante de TPM con otros fármacos y hay recientes publicaciones que indican que cuando TPM es usado en monoterapia a dosis bajas o moderadas es considerablemente mejor tolerado (204) . Algunos estudios han demostrado que la toma concomitante de TPM con VPA hacen más pronunciada la perdida de peso que si se tomo junto a PHT o CBZ (219, 220).

En el estudio comparativo no se ha demostrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) .Cuando analizamos los efectos adversos en uno y otro grupo a diferencia de otros estudios (246) .

Parece ser que los efectos adversos tienen relación más que con la dosis administrada , con la velocidad de escalada de la dosis (205 , 206 , 207) .

De los 30 pacientes que reciben TPM en monoterapia pertenecientes al estudio , 10 están incluidos en un ensayo clínico (grupo 1) y 20 forman parte de un estudio observacional (grupo 2) .

Los 10 pacientes pertenecientes al ensayo clínico , han sido aleatorizados en dos grupos ,para recibir una dosis de 50 mg/día o bien una dosis de 400 mg/día .Entre los pacientes aleatorizados al grupo de dosis de 400 mg/día la escalada de la dosis se ha realizado semanalmente .

Los 20 pacientes que forman parte del estudio observacional , la escalada de la dosis se ha realizado cada dos semanas .

Si comparamos el porcentaje de efectos secundarios entre el grupo 1 y el grupo 2 que reciben tratamiento en monoterapia podemos observar que en el grupo 1 aparecen una mayor cantidad de efectos adversos (90 %) comparado con el grupo 2 u observacional (35%) en el que la cantidad de efectos adversos es menor.

Esta diferencia de efectos adversos entre los dos grupos de monoterapia , parece ser debida a la diferente escalada de dosis realizada en ambos grupos siendo la velocidad de escalada mucho más rápida en el grupo 1 donde los efectos adversos aparecen con más frecuencia , que en el grupo 2 donde los efectos adversos son menores y la velocidad de escalada de la dosis es más lenta .

Todo ello explica el alta porcentaje de efectos adversos obtenidos en el grupo de monoterapia llegando a un total de 53,3% y que al compararlo con el porcentaje de efectos secundarios del grupo de politerapia (70%) no se obtengan diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES.

- 1. El TPM es un nuevo FAE con una estructura singular que lo hace diferente de los demás FAES, se trata de un derivado de un monosacárido sulfamato sustituido ; el sulfamato 2,3;4,5-bis-0 (1-metiletildeno)-b-D-fructopiranososa .**
- 2. El TPM actúa prácticamente en todos los mecanismos involucrados en la producción de crisis epilépticas , lo cual le confiere la característica de antiepiléptico de amplio espectro ; actuando a nivel de los aminoácidos excitadores e inhibidores así como también sobre la anhidrasa carbónica, las canales de sodio y las canales de calcio tipo L .**
- 3. El TPM tiene un buen perfil farmacocinético con una cinética lineal, escasa variabilidad interindividual y una reducida actividad inductora enzimática; por lo que sus interacciones farmacocinéticas tienen generalmente poca relevancia clínica .**
- 4. Su vida media de eliminación es larga , oscilando alrededor de las 24 horas , por lo que nos permite administrar el TPM en una o dos dosis .**

- 5. En estudios preclínicos se ha demostrado su actividad anticonvulsiva en los modelos de epilepsia por electroshock máximo (MES) en animales .**

- 6. La eficacia terapéutica en humanos , se ha puesto de manifiesto : en ensayos clínicos , estudios observacionales y estudios abiertos a largo plazo;cuando se ha utilizado como medicación añadida a otros FAES , demostrando buena actividad antiepiléptica tanto en epilepsias parciales como generalizadas .**

- 7. Los estudios con TPM en monoterapia son escasos , pero han demostrado que es al menos tan eficaz como los FAES clásicos en el tratamiento de las epilepsias parciales .**

- 8. En cuanto a la etiología de las crisis , se ha demostrado una mejor eficacia terapéutica para las que son idiopáticas , dado el buen pronóstico de estas en comparación con las criptogenéticas y sintomáticas .**

- 9. En el síndrome de West los resultados obtenidos han sido de un 25% libre de crisis, aunque el escaso número de pacientes impide darle valor absoluto al resultado .**

- 10. La dosis media efectiva de TPM utilizada ha sido de 5,8 mg/Kg de peso y día , inferior a cuando la utilizamos como medicación añadida que ha sido de 7,5 mg/Kg de peso y día .**

- 11. Los efectos adversos han sido transitorios y leves , apareciendo al inicio del tratamiento y desapareciendo espontáneamente con la terapia continuada .**

- 12. Se ha demostrado una relación entre la velocidad de escalada de la dosis y la aparición de efectos adversos , hallándose una mayor incidencia de efectos adversos cuando se realizó una escalada rápida de la dosis .**

- 13. La utilización de TPM en monoterapia muestra una gran facilidad a la hora del cumplimiento terapéutico , dado que puede ser administrado en una o dos dosis .**

TABLAS

Tabla I: Clasificación de las crisis epilépticas revisada por la ILAE

- I. Crisis parciales (focales, locales):
- A. Crisis Parciales Simples (sin afectación de la conciencia):
1. Con signos motores:
 - Focal motora sin marcha.
 - Focal motor con marcha Jacksoniana.
 - Versiva.
 - Postural.
 - Fonatoria (vocalización o bloqueo del lenguaje).
 2. Con síntomas somatosensoriales especiales (alucinaciones simples):
 - Somatosensorial.
 - Visual.
 - Auditiva.
 - Olfatoria.
 - Gustativa.
 - Vertiginosa.
 3. Con síntomas o signos autonómicos (sensación epigástrica, palidez, sudoración, enrojecimiento, piloerección y dilatación pupilar).
 4. Con síntomas psíquicos (alteraciones de funciones cerebrales superiores):
 - Disfásicos.
 - Dismnésicos (alteración de la memoria).
 - Cognitivos (despersonalización, alteración de sentido del tiempo):
 - Afectivos (miedo, cólera, etc.).
 - Ilusiones (macropsia).
 - Alucinaciones estructuradas (música, escenas).
- B. Crisis Parciales Complejas (con afectación de la conciencia):
1. Comienzo parcial simple seguido de afectación de conciencia:
 - Con crisis parciales simples.
 - Con automatismos.
 2. Con afectación de la conciencia desde el comienzo:
 - Exclusivamente afectación de la conciencia.
 - Con automatismos.
- C. Crisis Parciales que evolucionan a crisis secundarias generalizadas (tónicas, clónicas, tónico-clónicas):
1. Crisis parciales simples secundariamente generalizadas.

2. Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas.
3. Crisis parciales simples que evolucionan a complejas y, a secundariamente generalizadas.

II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas):

A. Ausencias:

1. Ausencias típicas:

- Con afectación de la conciencia exclusivamente.
- Con componente clónico ligero.
- Con componente atónico.
- Con componente tónico.
- Con automatismo.
- Con componente autonómico.

2. Ausencias atípicas:

- Cambios en el tono muscular mas pronunciados que en ausencias típicas.
- Comienzo y/o final menos brusco.

B. Crisis Mioclónicas Simples o Múltiples.

C. Crisis Clónicas.

D. Crisis Tónicas.

E. Crisis Tónico-clónicas.

F. Crisis Atónicas (astáticas).

III. Crisis epilépticas.

Tabla II: Clasificación internacional de las epilepsias y de los síndromes epilépticos

- I. Epilepsias y síndromes relacionados con la localización (locales, focales, parciales):
 1. Idiopáticos (con inicio relacionado con la edad):
 - Epilepsia benigna de la infancia con foco centro-temporal.
 - Epilepsia infantil con paroxismos occipitales.
 - Epilepsia primaria de la lectura.
 2. Sintomáticos:
 - Epilepsia parcial continua crónica progresiva de la infancia. Síndrome de Kojewhi-Kow
 - Síndromes caracterizados por crisis precipitadas por factores específicos.
 - Epilepsias lóbulo frontal.
 - Epilepsias lóbulo temporal.
 - Epilepsias lóbulo parietal.
 - Epilepsias lóbulo occipital.
 3. Criptogénicos (presumiblemente sintomáticos, de etiología desconocida).
- II. Epilepsias y síndromes epilépticos generalizados:
 1. Idiopáticos (inicio relacionado con la edad, por orden cronológico):
 - Convulsiones neonatales familiares benignas.
 - Convulsiones neonatales benignas.
 - Epilepsia mioclónica benigna de la infancia.
 - Epilepsia-ausencia de la infancia (picnolepsia).
 - Epilepsia-ausencia juvenil.
 - Epilepsia mioclónica juvenil (petit mal impulsivo).
 - Epilepsias con crisis tónico-clónicas (gran mal) al despertar.
 - Otras epilepsias generalizadas idiopáticas no definidas.
 - Epilepsias con crisis precipitadas por factores específicos de activación.
 2. Criptogénicos o sintomáticos (por orden cronológico):
 - Síndrome de West (espasmos infantiles).
 - Síndrome de Lennox-Gastaut.
 - Epilepsia con ausencia mioclónicas.
 - Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas.
 3. Sintomáticos:
 - 3.1. Con etiología inespecífica:
 - Encefalopatía mioclónica precoz.
 - Encefalopatía epiléptica infantil precoz con paroxismo-supresión.
 - Otras epilepsias generalizadas sintomáticas no definidas.
 - 3.2. Síndromes específicos:
 - Las crisis epilépticas pueden complicar muchas enfermedades.

III. Epilepsias y síndromes epilépticos de carácter indeterminado focal o generalizado:

1. Con crisis generalizadas y focal simultáneamente:

- Convulsiones neonatales.
- Epilepsia mioclónica severa de la infancia.
- Epilepsia con punta-onda continua delante del sueño lento.
- Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner).
- Otras epilepsias indeterminadas no definidas.

2. Sin características inequívocas de carácter focal o generalizados.

IV. Síndromes especiales:

1. Crisis ocasionales:

- Convulsiones febriles.
- Crisis aislada o status epiléptico aislado.
- Crisis desencadenadas por factores metabólicos o tóxicos-agudos.

Tabla III: Síndromes epilépticos identificados

Etapa	Epilepsia	Síndromes admitidos ICE	Síndromes pendientes de admisión
Periodo neonatal	Generalizada Idiopática Sintomática	CNN familiares benignas CNN benignas Encefalopatía mioclónica precoz Encefalopatía epiléptica infantil precoz con P-S	
Lactancia y primera infancia	Generalizada Idiopática Criptogénica/Sintomática Parciales/Idiopáticas Indeterminada	E. mioclónica benigna Síndrome de West Síndrome de Lennox-Gastaut E. mioclónico-astática E. mioclónica severa	C. infantiles familiares benignas E. infantil benigna con Cr. P.C.
Segunda infancia	Generalizada Idiopática Criptogénica/Sintomática Parcial/Idiopática	E. ausencia infantil E. Gran Mal infantil E. Ausencias mioclónicas E. con foco centro-temporal E. infantil con paroxismos occipitales E. primaria de la lectura EP focos variables E. PO continua durante sueño lento Afasia epiléptica adquirida	Mioclónias palpebrales con ausencias Mioclónias periorales con ausencia E.rolándica con ispraxia del habla EPB con potenciales evocados s.s. EPB con semiología afectiva EPB con paroxismos frontales Síndrome bi-opercular EPB atípica
Adolescencia	Generalizada Idiopática E. mioclónica juvenil Gran Mal del despertar Parcial/Idiopática	E. Ausencia juvenil	EPB de la adolescencia E. familiar lóbulo temporal E.nocturna lóbulo temporal E.familiar síntomas auditivos E. calcificaciones Esclerosis mesial temporal E. heteropia periventricular

A. Estudio imprescindible.

1. Historia clínica.

1.1. Características clínicas de la crisis.

- Fenómenos precríticos.
- Circunstancias desencadenantes.
- Relación ritmo nictameral.
- Estadio de conciencia.
 - Conservada.
 - Afectación parcial.
 - Afectación total.
- Síntomas acompañantes.
 - Motores.
 - Automáticos.
 - Autonómicos
- Duración.
- Fenómenos post-críticos.

1.2. Antecedentes familiares.

- Convulsiones o Epilepsia.
- Enfermedad condicionada genéticamente.

1.3. Antecedentes personales.

- Prenatales.
- Perinatales.
- Post-natales.

2. Exploración.

2.1. Examen Clínico general.

2.2. Examen Neurológico detallado.

2.3. Evaluación Madurativa.

3. Exámenes complementarios.

3.1. EEG.

- Vigilia. Reposo.
- Activaciones habituales.

3.2. Fondo de ojos.

B. Estudio necesario.

1. Analítica sanguínea.
 - 1.1. Hemograma.
 - 1.2. Calcemia. Magnesemia.
 - 1.3. Glucemia.
 - 1.4. Uremia.
 - 1.5. Ionograma.
 - 1.6. EAB.
 2. Analítica urinaria.
 - 2.1. Densidad.
 3. Exámenes morfológicos.
 - 3.1. Radiografía cráneo.
 - 3.2. Ecografía transfontanelar (primer año).
- C. Estudio opcional.
1. Analítica sanguínea.
 - 1.1. Cromatografía aminoácidos.
 - 1.2. Acido láctico. Acido pirúvico.
 - 1.3. Enzimas séricos.
 - 1.4. Amoniemia.
 - 1.5. Plombemia. Delta ALA-Dehidratasa.
 - 1.6. Sero-reacciones para toxoplasmas, rubeola, citomegalovirus, herpes.
 - 1.7. Enzimas lisosomiales.
 2. Analítica urinaria.
 - 2.1. Cromatografía aminoácidos
 - 2.2. Sustancias reductoras.
 - 2.3. Cuerpos de inclusión citomegálica.

3. Examen LCR.
 - 3.1. Rutina
 - 3.2. Electrofóresis
4. Estudio médula ósea.
5. Estudio electroneurofisiológico.
 - 5.1. Potenciales evocados.
 - 5.2. EEG de sueño.
 - 5.3. Registros continuos EGG.
6. Exámenes de neuroimagen.
 - 6.1. TAC.
 - 6.2. RMN.
 - 6.3. SPECT.
 - 6.4. PET.

Tabla V. Cuestionario CAVE: Calidad de Vida del niño con Epilepsia.

	Puntuación 1	Puntuación 2	Puntuación 3	Puntuación 4	Puntuación 5
Conducta	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Asistencia Escolar	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Aprendizaje	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Autonomía	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Relación Social	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Frecuencia de la Crisis	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Intensidad de la Crisis	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Opinión de los padres	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena

Calificación máxima: 40 puntos: Mayor Calidad de Vida

Calificación mínima: 8 puntos: Menor Calidad de Vida.

Tabla VI: Fármacos antiepilépticos convencionales.

FARMACO	AÑO
Fenobarbital	1.912
Fenitoina	1.938
Primidona	1.952
Etosuximida	1.958
Carbamacepina	1.963
Acido Valproico	1.964
Clonacepam	1.969
Clobazam	1.978

Tabla VII: Fármacos antiepilépticos nuevos.

FARMACO	AÑO
Vigabatrina	1.989
Lamotrigina	1.991
Gabapentina	1.993
Felbamato	1.995
Tiagabina	1.998
Topiramato	1.998

Tabla VIII: Características deseables en un nuevo fármaco antiepiléptico.

- **Tan eficaz como los ya existentes.**
- **Mejor índice terapéutico que los ya existentes (es decir, menos tóxico en relación al beneficio esperado).**
- **Una vida media de 12 a 24h, que permita su administración una ó dos veces al día.**
- **Sin interacciones medicamentosas por inhibición o inducción de las enzimas hepáticas.**
- **Sin problemas de tolerancia farmacológica ó de retirada del tratamiento.**

Tabla IX: FAES Clásicos: Mecanismos de acción e indicaciones.

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones
Fenobarbital	Acción agonista GABA _A .	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis tónicas, clónicas y parciales. • Ocasional en status epiléptico, ausencias y mioclonias.
Fenitoina	Inhibición de los canales de Na ⁺ .	Crisis tonicoclónicas, simples y parciales complejas.
Primidona	Acción agonista GABA _A .	Ocasional en crisis tonicoclónicas y parciales.
Etosuximida	Inhibición de la síntesis GHB. Inhibición de los canales de Ca ²⁺ tipo T.	De elección en ausencias simples.
Carbamacepina	Inhibición de los canales de Na ⁺ .	Crisis parciales complejas, tonicoclónicas y parciales simples.
Acido Valproico	Inhibición de la síntesis GHB. Aumento de las concentraciones del GABA. Inhibición de los canales de Na ⁺ .	Epilepsias generalizadas idiopáticas, crisis parciales y secundariamente generalizadas.

Tabla XII: FAES Clásicos: Interacciones Farmacológicas.

FAE	INTERACCIONES INDUCIDAS POR EL FAE	INTERACCIONES QUE AFECTAN AL FAE
Fenobarbital	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ niveles; metadona, cimetidina, ciclosporina, clorpromacina, CBZ, VPA, ADT, teofilina, otros. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de FB; dextropropoxigeno, clorampericos, quinina, VPA, PHT. • ↓ niveles de FB; clorpromacina, tiroidacina, procloperazina.
Fenitoina	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles; PRM, FB. • ↓ niveles de; meperidina, metadona, doxiciclina, dicumarínicos, ácido fólico, ACD, vitamina D, CBZ, VPA, LTG, clobazam, otros. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de PHT; propoxifeno, fenilbutazona, cloramfenicol, sulfonamidas, omeprazol, amiodarona, otros. • ↓ niveles de PHT; salicilatos, tolbutamina, ácido fólico, rifampicina y CBZ.
Primidona		<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de PRM; ISN, VPA, DXM, coonacepam. • ↓ niveles de PRM; PHT, acetazolamida.
Etosuximida		<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de ETX; VPA, ISN. • ↓ niveles de ETX; CBZ, rifampicina.
Carbamacepina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ niveles de; VPA, ETX, BZD, FBM, TGB, TPM, ACO, ADT, PRM, PHT. ciclosporina, neurolépticos, betabloqueantes, otros. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de CBZ; VPA, FBM, LTG, ISN, litio, macrolidos, fluoxetina, verapamil, otros. • ↓ niveles de CBZ; ETX, PHT, FB, danazol, doxorubicina, cisplatino, otros.
Acido Valproico	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de; PB, PRM, LTG, dicumarínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de VPA; FBM, AAS, clobazam. • ↓ niveles de VPA; PHT, CBM, FB, PRM, rifampicina.

Tabla XIII: Los Nuevos FAES: Mecanismos de acción e indicaciones.

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones
Vigabatrina	Aumento de las concentraciones del GABA.	Epilepsia normal no controlada por otros fármacos.
Lamotrigina	Inhibición de los canales de Na ⁺ .	Crisis parciales y secundariamente generalizadas.
Gabapentina	Aumento concentraciones del GABA. Inhibición de los canales de la Ca ²⁺ tipo L.	Crisis parciales y secundariamente generalizadas tonicoclónicas y refractarias.
Felbamato	Acción antagonista glutamatérgica. Inhibición de los canales de Na ⁺ . Inhibición de los canales de Ca ²⁺ tipo L. Acción potenciadora gabaérgica no identificada.	Casos refractarios de síndrome de Lennox-Gastaut.
Tiagabina	Aumento de las concentraciones del GABA.	Crisis parciales complejas y parciales simples.
Topiramato	Inhibición de los canales de Na ⁺ . Acción agonista GABA _A . Acción Antagonista glutamatérgica.	Crisis parciales y secundariamente generalizadas. Tonicoclónicas refractarias.

Tabla XI: FAES Clásicos: Efectos Adversos.

FAE	EFECTOS ADVERSOS
Fenobarbital	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotoxicidad; sedación, nistagmo, ataxia, paradójicamente hiperexcitabilidad (58). • Alt. del tejido conjuntivo; contractura de Dupuytren, fibromatosis plantar (57). • SD Hipersensibilidad, deplección de vitamina K, vitamina D, y ácido fólico.
Fenitoina	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis Dependiente; SD Cerebelovestibular (puede producir degeneración cerebelosa) (61), SD Extrapiramidal y piramidal, Encefalopatía aguda reversible. • Admon Crónica; Neuropatía periférica, AH cognitivas, alt piel y sist conectivo (Hiperplasia gingival), atrofia cerebelosa, (62), alt metabolismo óseo, otros. • Idiosincráticas; Rash cutáneo, CID, miositis, alt tiroidea (63), teratogenicidad (64), otros.
Primidona	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotoxicidad; sedación, astenia, vértigo, etc. • Reacciones Sistémicas; trombocitopenia, leucopenia, contractura de Dupuytren, otros. • Hipersensibilidad; exantema maculopopuloso.
Etosuximida	<ul style="list-style-type: none"> • Afecta a diversos órganos y sistemas (69, 70, 71); • Alt digestivas (nauseas, vómitos, dolor abdominal, etc.). • Alt cutáneas (eritema multiforme, cuadros urticariforme). • Alt hematológicas (leucopenia, agranulocitosis, otras). • Alt SNC (cefalea, sedación, irritabilidad, otros). • Alt varias; perdida peso, hipo, otros.
Carbamacepina	<ul style="list-style-type: none"> • AH. Digestivas; diarrea, gingivitis, hepatitis, granulomatosis, otros. • Hematológicas; anemia aplásica, leucopenia trombocitopenia, y otros. • Cutáneas; rash maculopopular, NET, sd hipersensibilidad, otros. • Cardiovasculares; ICC, HTA, trastornos de conducción, otros. • Alt metabolismo óseo. • Otras.
Acido Valproico	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis Dependiente; alt GI, aumento de peso, alt capilares temblor, encefalopatía, alt analíticas (aumenta transaminasa, amilasa, amonio), alt endocrina y hematológicas. • Idiosincráticas; insuficiencia hepática aguda, pancreatitis, otras. • Teratogenicidad; malformaciones.

Tabla X: FAES Clásicos: Características Farmacocinéticas.

FARMACOS	ABSORCION Y DISTRIBUCION				ELIMINACION		
	T _{max} (hr)	F (%)	UP (%)	Vd (l/Kg)	Vías	Metabolitos Activos	T ₂ (hr)
Fenobarbital	2 ^{a,n}	100 ^{a,n}	45 ^{a,n}	0,61-0,05 ^a	Renal Hepática	NO	77-128 ^a 60-90 ⁿ
Fenitoina	4-7 ^a	> 95 ^a	90 ^a	0,36-0,43 ^a 0,4-0,8 ⁿ	Hepática	NO	Dosis depend
Primidona	2-6 ^a 2-12 ⁿ	-	< 20 ^a	0,44-1,02 ^a	Renal Hepática	Fenobarbital PEMA	15
Etosuximida	3-7 ^{a,n}	-	0	0,7 ^{a,n}	Hepática	NO	40-60 ^a 30-40 ⁿ
Carbamacepina	4-8 ^a 2-12 ⁿ	-	75	0,8-2 ^a 1,2 ⁿ	Hepática	10, 11 Epoxido	5-26 ^a 6-20 ⁿ
Acido Valproico	1-2 ^a	100 ^a	> 90 ^a	0,14-0,18 ^a 0,2-0,4 ⁿ	Hepática	Varios	10-20 ^a 7-13 ⁿ
Clonacepan Clobazan	0,5-2 ^a 1-4 ^a	> 80 ^a	87-90 ^a 86 ^a	1,5-4,4 ^a	Hepática Hepática	NO NO	25 ^a 20-40 ^a

F: Biodisponibilidad, Vd: Volumen de Distribución, a: adultos, n: niños

Tabla XIV: FAES Nuevos: Parámetros Farmacocinéticos.

FARMACOS	ABSORCION Y DISTRIBUCION				ELIMINACION		
	T _{max} (hr)	F (%)	UP (%)	Vd (l/Kg)	Vías	Metabolitos Activos	T ₂ (hr)
Vigabatrina	0,5-2 ^{a,n}	60-80 ^a	0 ^{a,n}	0,8 ^a	Renal	-	5-7 ^{a,n}
Lamotrigina	1-3 ^a	-	55 ^a	0,87-1,2 ^a	Hepática	NO	24-35 ^a
Gabapentina	2-3 ^a	Dosis Depend	0 ^{a,n}	0,65-1 ^a	Renal	-	5-9 ^a 3,7-6,4 ⁿ
Felbamato	3-5 ^a	-	22-36 ^a	0,76-0,81 ^a	Renal Hepática	NO	14-23 ^a
Tiagabina	0,8-1,5 ^a	90 ^a	96 ^a	1-1,3 ^a	Hepática	NO	4-8 ^a
Topiramato	1-4 ^a	80 ^a	13-17 ^a	0,6-0,8 ^a	Hepática	NO	19-25 ^a

Tabla XV: FAES Nuevos: Efectos Adversos.

FAE	EFECTOS ADVERSOS
Vigabatrina	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotoxicidad; sedación, mareo, fatiga, hiperactividad, somnolencia. • Otros; cansancio, aumento del apetito y del peso, ataxia, etc.
Lamotrigina	<ul style="list-style-type: none"> • Exantema maculopapuloso, Sd de Stevens-Johnson. • Otros; cefalea, ataxia, náuseas, vómitos, mareos, etc.
Gabapentina	<ul style="list-style-type: none"> • Leves; somnolencia, mareos, ataxia, cefaleas, diplopia, temblor, nistagmus, etc. • Reacciones de hiperactividad en niños con retraso mental(87).
Felbamato	<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia intestinal. • Neurotoxicidad moderada; sedación, somnolencia. • Insomnio en niños (93). • Reacciones idiosincráticas severas; anemia aplásica y fracaso hepático agudo (94).
Tiagabina	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotoxicidad leve; mareo, astenia, dificultad de concentración, sedación.

Tabla XVI: FAES Nuevos: Interacciones Farmacológicas.

FAE	INTERACCIONES INDUCIDAS POR EL FAE	INTERACCIONES QUE AFECTAN AL FAE
Vigabatrina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ concentración de PTH. 	
Lamotrigina		<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de LTG; VPA. • ↓ niveles de LTG; PRM, PTH, CBZ.
Gabapentina	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de FB (88). 	
Felbamato	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de; VPA, FB, PTH. • ↓ niveles de; CBZ. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ niveles de FB; VPA. • ↓ niveles de FB; CBZ, y PTH. (95).
Tiagabina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ niveles de; VPA. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ niveles de TG; CBZ, PTH, FB, PRM.

Tabla XVII: Casuística del Hospital Infantil Virgen del Rocío. Grupo 1: Ensayo Clínico.

CASO	ETIOLOGIA	TPO. DE TTO.	RESULTADOS
1	Idiopática.	1 a. 5 m.	Sin crisis.
2	Idiopática.	1 a. 4 m.	Sin crisis.
3	Idiopática.	1 a. 3 m.	Sin crisis.
4	Idiopática.	1 a. 3 m.	1 crisis a los 9 meses.
5	Idiopática.	10 m.	Sin crisis.
6	Idiopática.	7 m.	Sin crisis.
7	Idiopática.	6 m.	Sin crisis.
8	Idiopática.	6.5 m.	Sin crisis.
9	Idiopática.	5 m.	Sin crisis.
10	Idiopática.	4 m.	Sin crisis.

Tabla XVIII: Casuística del Hospital Infantil Virgen del Rocío. Grupo 2: Estudio abierto.

Nº CASO	ETIOLOGIA	TPO. DE TTO.	RESULTADOS
1	Criptogénica.	15 m.	Respond. 75%.
2	Criptogénica.	2 m.	Sin crisis.
3	Idiopática.	6 m.	Sin crisis.
4	Idiopática.	7 m.	Sin crisis.
5	Sintomática.	6.5 m.	Sin crisis.
6	Idiopática.	6 m.	Sin crisis.
7	Sintomática.	2 a. 5 m.	Sin crisis.
8	Criptogénica.	1 a. 9 m.	Respond. 90%.
9	Sintomática.	10 m.	Sin crisis.
10	Sintomática.	4 m.	No respond.
11	Criptogénica.	2 m.	Sin crisis.
12	Idiopática.	3 m.	Sin crisis.
13	Idiopática.	2.5 m.	Sin crisis.
14	Idiopática.	5.5 m.	Sin crisis.
15	Sintomática.	1.5 m.	Sin crisis.
16	Criptogénica.	4 a. 7 m.	1 crisis a los 4 a. y 2 m.

Tabla XIX: Casuística del Hospital Infantil Virgen del Rocío. Grupo 2: Síndrome de West.

Nº CASO	ETIOLOGIA	TPO. DE TTO.	RESULTADOS
1	Criptogénica	1 a. 10 m.	Sin crisis.
2	Sintomática		No respond.
3	Sintomática	1.5 m.	No respond.
4	Sintomática	2m.	No respond.

Tabla XX: Evolución del peso en los casos incluidos en Ensayo Clínico.

Nº CASO	FECHA INICIO TTO.	PESO BASAL	PESO 3º MES	PESO 6ª MES	PESO 8º MES
1	24 / 4 / 2000	38	37.5	41.4	49.5
2	22 / 5 / 2000	82.5	81.1	80.6	85.7
3	7 / 6 / 2000	35.5	35.5	35.6	35
4	12 / 6 / 2000	42.5	40	41	42.5
5	27 / 11 / 2000	50.5	51.5	50	50
6	7 / 12 / 2000	47.6	47.7	48.5	
7	22 / 12 / 2000	30	33	36.5	
8	12 / 2 / 2001	53.5	51	52.8	
9	7/5/2001	35.4	36.5		
10	1/6/2001	28.5	29		

Tabla XXI: Casuística del Hospital Infantil Virgen del Rocío. Efectos adversos. Grupo 1: Ensayo Clínico.

		Nº DE PACIENTES	%
1	<ul style="list-style-type: none"> • SNC <ul style="list-style-type: none"> - Trast. Coordinación. 1 - Parestesias. 0 - A. H. Cognitivas. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dificultad memoria 1 ▪ Trastornos habla 0 - somnolencia. 2 - Astenia. 0 		
2	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso. 6 		60%
3	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropsiquiátricos. <ul style="list-style-type: none"> - Trast. Conducta. 0 - Sonambulismo. 0 - Sint. Psicóticos. 0 		
4	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia. 2 		20%
5	<ul style="list-style-type: none"> • Sist. Genitourinario. <ul style="list-style-type: none"> - Retención urinaria 0 		
6	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la termoregulación. 3 		30%

Efectos adversos → 90% (9).
No aparecen → 10% (1).

Tabla XXII: Casuística del Hospital Infantil Virgen del Rocío. Efectos adversos. Grupo 2: Estudio abierto.

		Nº DE PACIENTES	%
1	<ul style="list-style-type: none"> • SNC <ul style="list-style-type: none"> - Trast. Coordinación. - Parestesias. - A. H. Cognitivas. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dificultad memoria ▪ Trastornos habla - somnolencia. - Astenia. 	0 1 1 1 1	5% 5% 5% 5%
2	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso. 	4	20%
3	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropsiquiátricos. <ul style="list-style-type: none"> - Trast. Conducta. - Sonambulismo. - Sint. Psicóticos. 	2 0 0	20%
4	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia. 	1	5%
5	<ul style="list-style-type: none"> • Sist. Genitourinario. <ul style="list-style-type: none"> - Retención urinaria 	0	
6	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la termoregulación. 	2	10%

Efectos adversos → 35%.
No aparecen → 65%.

Tabla XXIII: Casuística del Hospital Infantil Virgen del Rocío. Efectos adversos. Grupo Control.

		Nº DE PACIENTES	%
1	<ul style="list-style-type: none"> • SNC <ul style="list-style-type: none"> - Trast. Coordinación. 0 - Parestesias. 0 - A. H. Cognitivas. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dificultad memoria 0 ▪ Trastornos habla 7 - somnolencia. 3 - Astenia. 1 		23,3%
2	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso. 	14	46,7%
3	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropsiquiátricos. <ul style="list-style-type: none"> - Trast. Conducta. 2 - Sonambulismo. 0 - Sint. Psicóticos. 1 		6,7%
4	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia. 	8	26,7%
5	<ul style="list-style-type: none"> • Sist. Genitourinario. <ul style="list-style-type: none"> - Retención urinaria 1 		3,3%
6	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la termoregulación. 	5	16%
7	<ul style="list-style-type: none"> • Alt digestivas. 	1	3,3%

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA TESIS

1. Diccionario de Epilepsia (1973): Ed. O.M.S. Ginebra.
2. COMMISSION ILAE. Proposal for Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1985; 26:268-278.
3. NIETO BARRERA M, PITA CALANDRE E. Delimitación conceptual y definiciones básicas. En NIETO BARRERA M. PITA CALANDRE E. Epilepsias y Síndromes Epilépticos en el Niño. Public Universidad de Granada. 1993; 11-18.
4. COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification on epileptic seizure. *Epilepsia*. 1981; 22:489-501.
5. COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;20:389-399.
6. NIETO BARRERA M: Problemas diagnósticos en la epilepsia del niño. *Rev Neurol*. 1998;26:298-301.

7. NIETO BARRERA M: Etapas madurativas. En NIETO BARRERA M. PITA CALANDRE E.: Epilepsias y síndromes epilépticos en el niño. Public. Universidad de Granada. 1.993:51-63.
8. NIETO BARRERA M, PITA CALANDRE E: Aspectos epidemiológicos. En NIETO BARRERA M. PITA CALANDRE E: Epilepsias y síndromes epilépticos en el niño. Public Universidad de Granada. 1993:37-49.
9. ALLEN HAUSER W. Epidemiology. Incidence and Prevalence. En: ENGEL J. TIMOTHY A. PEDLEY MD: Epilepsy a comprehensive textbook. Vol 1 47-51.
10. GABA 2000. Analisis de datos epidemiologicos de la epilepsia en España. Centro de investigación estadística Cibest.
11. GARCIA DE LEÓN, M: Incidencia y prevalencia de epilepsia en una muestra completa y selectiva de adultos y jóvenes. *Rev. Esp. Epilepsia*, 1: 35-38. 1986.
12. NIETO BARRERA M, PITA CALANDRE E. Estudio del niño con crisis cerebral. En NIETO BARRERA M, PITA CALANDRE E. Epilepsias y síndromes epilépticos en la infancia. Universidad de Granada 1993:119-151.

13. RODRIGUEZ BARRIONUEVO AC. Estudio global del enfermo epiléptico en edad pediátrica. *Epilepsia*: 3º curso de formación continuada. Sanofi. Sevilla. 1992.
14. RODRIGUEZ BARRIONUEVO AC, BAUZANO POLEY E. Diagnostico clínico. En *Diagnostico y tratamiento de la epilepsia en la infancia*. Editores Medicos SA. 1995: 65-69.
15. CORDES M, CHRISTIE N, HENKES H *et al*. Focal epilepsies: HM-PAO SPECT compared with CT, MR, and EEG. *J. Comput Assirt Tomogr*. 1990; 14:402-409.
16. MARTI JM, MALDONADO A. SPECT cerebral: fundamentos e interpretación. *Rev Neurol*. 1994; 22 (Supl 1): S9-S18.
17. CHADWICK WD. An overview of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1997 Vol 38(Suppl 1): S59-S62.
18. CHADWICK D, REYNOLDS E H. When do epileptic patients need treatment? .Starting and stopping medication. 1984 *British Medical Journal* ..290:1885 .
19. SHINNAR S, BERG AT, MOSHE BSL, PETIX M *et al* . The risk recurrence following a first unprovoked seizure in childhood : a prospective study *Pediatrics* 1990 ;85 .1076-85 .

20. HAUSSER WA, ANDERSON VE, LOEWNESON RB, MC ROBERTS ASM. A seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Eng J Med*. 1982 ;307:522-8 .
21. FOY PM, COPELAND GP, SHAW MDM. The incidence of postoperative seizures. *Acta Neurochir* . 1981 ;55:253-264 .
22. FOY PM, CHADWICK DW, AJGOPALAN N et al. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures following craniotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 1992 ;55:753-7 .
23. CHADWICK D. Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:264-277.
24. SHORVON SD, REYNOLDS EH. Reduction of polypharmacy for epilepsy. *Br Med J* 1979;2:1023.
25. REYNOLDS EH, SHORVON SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy?. *Epilepsia*. 1981; 22:1-10.
26. CRAMER JA, SMITH DB, MATTSON RH *et al*. A method of quantification for the evaluation of antiepileptic drug therapy. *Neurology* 1983; (suppl 1):14-25.
27. REYNOLDS EH, SHORVON SD: "Single drug or combination therapy for epilepsy?" . 1981. *Drugs* 21:374-382.

28. SHORVON SD, CHADWICK D, GALBRAITH AW (1978): One drug for epilepsy. *Br.Med.J.* 1:474-476.
29. SHORVON SD, GALBRAITH AW, LAUNDY M (1980). Monotherapy for epilepsy. En: Antiepileptic Therapy: Advances in Drug monitoring. JOHANNESSEN SI, MORSELLI PL, PIPPENGER CE, RICHENS A (eds). *Raven Press* New York, pp.213-220.
30. SHORVON SD, REYNOLDS EH (1997): Unnecessary polypharmacy for epilepsy. *Br Med J.*1: 1635-1637.
31. SHORVON SD, REYNOLDS EH (1979): Reduction in polypharmacy for epilepsy. *Br Med J.* 2:1023-1025.
32. JOHANNESSEN SI, VITERI C, MARTINEZ-LAGE JN (1989): Monitorización farmacológica del tratamiento antiepiléptico. *RevEsp Epilepsia.* 4:26-31.
33. MORSELLI PL(1983): Development of physiological variables important for drugs kinetics. En:Antiepileptic drug therapy in pediatrics. MORSELLI PL, PIPPENGER CE PENRY JK (eds). *Raven press.* New York pp.1-12.

34. RICHENS A, PERUCCA E. Principios generales del tratamiento farmacológico de la epilepsia. En: A textbook of epilepsy LAIDLAW J, RICHENS A, CHADWICK D. Capítulo 15.1993.
35. SMITH DB, DELGADO-ESCUETA AV, CRAMER JA. Historical perspective on the choice of antiepileptic drugs for the treatment of seizures in adults. *Neurology*.1983; 33(suppl 1): 2-7.
36. SCHMIDT D (1985): Discontinuation of antiepileptic drugs. En: The Epilepsies. PORTER RJ, y MORSELLI PL (eds). Butterworth& Co. London, pp 227-241.
37. OLLER-DAURELLA L, OLLER FERRER-VIDAL L (1988): Supresion del tratamiento en epilepsia; experiencia de 15 años. *Neurologia*, 3:34-40.
38. DEAN JC, PENRY JK (1989) General principles. Discontinuation of antiepileptic drugs. En: Antiepileptic Drugs. LEVY RH, DREIFUSS FE, MATTSON RH (eds). 3ª ed. *Raven Press*. New York, pp. 133-142.
39. PORTER RJ, CHADWICK D. Epilepsias 2. 1998 Ed. Novartis
40. DAURELLA O (ed). Atlas crisis epilépticas, 1975.

41. GLADTKE E, HEIMAN G: Problemas especiales en la monitorización de fármacos. *Ann Nestlé*. 1984; 42:37-49.
42. CASAS FERNANDEZ C: Experiencia con el cuestionario de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol*. 1997; 25: (139): 415-421.
43. HERRANZ JL, CASAS C. Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol*. 1996; 24: 28-30.
44. CULL CA: Cognitive function and behaviour in children. En TRIMBLE MR, REYNOLDS EH eds. *Epilepsy, behaviour and cognitive function*. Chichester; John Wiley & Sons, 1988; 97-111.
- 45 MAESTÚ F, MARTIN P, SOLA RG et al. Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia. *Rev Neurol*. 1999; 28(8); 793-798.
- 46 DODRILL CB. Neuropsychological aspects of epilepsy. *Psychiatr. Clin North Am* 1992; 15:383-394
- 47 PESTAÑA EM, SARDIÑAS N; TRUJILLO C. Factores que deben considerarse en la valoración del rendimiento intelectual en el niño epileptico. *Rev Neurol*. 1997; 25(144): 1225-1228.

- 48 MATARÓ-SERRAT M, JUNQUÉ- PLAJA C. Memoria y epilepsia. *Rev Neurol*. 1997; 25(144); 1241-1245.
- 49 HERRANZ JL. Efectos neuropsicologicos de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol*. 1997; 25(Supl 4); S433-S438.
- 50 PALAO A. Epilepsia y rendimiento escolar. *Rev Neurol* 1997; 25 (144): 1202.
- 51 ARTIGAS J. Implicaciones psicologicas y sociales de la epilepsia del adolescente. *Rev Neurol*. 1998; 28 (161): 43-49.
- 52 VERMEULEN J, ALDENKAMP AP. Cognitive side- effects of cronic antiepileptic drug treatment: A review of 25 years of research. *Epilepsy Res*. 1995; 22: 65-95.
- 53 CASAS- FERNANDEZ C. Epilepsia del adolescente. Actitud terapeutica. En Epilepsia del adolescente. Eds. Glaxo- Wellcome. Madrid. 1998. P. 27-38.
- 54 CONNEY AH. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol Rev* 1967; 19:377-66.
- 55 BERNUS I, DICKINSON RJ, HOOPER WD. Urinary excretion of phenobarbitone and its metabolites in chronically treated patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994; 46: 473-475.

- 56 WHYTE MP, DEKABAN AS. Metabolic fate of Phenobarbital. A qualitative study of p- hydroxiphenobarbital elimination in man. *Drug Metab Dyspos* 1997;63-70.
- 57 SCHMIDT D. Connective tissue disorders induced by antiepileptic drugs. En: OXLEY L, JANZ D, MEINARDI H, eds. Chronic toxicity of antiepileptic drugs. New York: *Raven Press*; 1983. pp. 115-124.
- 58 REYNOLDS EH, TRIMBLE MR. Adverse neuropsychiatric effects on anticonvulsant drugs. *Drugs* 1985; 25:571-580.
- 59 THOMAS AB, MATHEWS GC, FERRENDELLI JA. Mechanims of actions of antiepileptic drugs. En; WILLEY E ed. The treatment of epilepsies: Principles and Practice 2^a ed. Baltimore: Willian & Wilkins, 1996, 700-701.
- 60 DELGADO-ESCUETA AV, HORAN MP. Phenytoin: biochemical membrane estudies. *Adv Neurol* 1980; 27:377-398.
- 61 MASUR H, FAHRENDORF G, OBERWITTLERC. Cerebellar atrophy following acute intoxication with phenytoin. *Neurology* 1990; 40; 1800.
- 62 NEY GC, LANTOS G, BARR WB. Cerebelar atrophy in patients with long-term phenytoin exposure and epilepsy. *Arch Neurol* 1994; 51; 767- 771.

- 63 DAM M. Phenytoin: toxicity. En: WOODBURY DM, PENRY JK, PIPPENGER CE, eds. Antiepileptics drugs. New York: *Raven Press*; 1982. Pp. 247-252.
- 64 DELGADO-ESCUETA AV, JANZ D, BECK-MANNAGETTA G. Pregnancy and teratogenesis in epilepsy. *Neurology* 1992; 42(supl 5): S8-S16.
- 65 CLOYD JC, LEPPICK IE. Primidone: absorption, distribution and excretion. En; LEVY RH, MATTSON RH, MELDRUM BS eds. Antiepileptics Drugs, 4^a ed. Nueva York: *Raven Press*, 1995; 459-466.
- 66 BROMFIELD EB. Ethosuximide and other succinimides. En: ENGEL JR y PEDLEY TA eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Filadelfia: Lippincott- Raven, 1997,1503-1508.
- 67 FAINGOLD CL, BROWNING RA. Mechanisms of anticonvulsant drugs action. Drugs primarily used for absence epilepsy. *Eur J Pediatr* 1987;146: 8-14.
- 68 BIALER M, XIAODONG S, PERUCCA E. Ethosuximide: absorption, distribution and excretion. En: LEVY RH, MATTSON RH, MELDRUM BS, eds. Antiepileptic Drugs, 4^a ed. New York: Raven Press, 1995, 659-665.
- 69 WOLFF D. Ethosuximide. En: WYLLIE E Ed. *The treatment of epilepsy: Principles and Practice*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2^a ed; 1997: 856-864.

- 70 SHERWIN AL: Ethosuximide: clinical use. En: LEVY RH, MATTSON RH, MELDRUM BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. 4^a ed. New York: Raven Press; 1995:667-673.
- 71 BROWNE TR, DREIFUSS FE, DYKEN PR et al. Ethosuximide in the treatment of absence (petit mal) seizures. *Neurology*, 1975; 25: 515-524.
- 72 DAILEY JW, REITH MEA; YAN QS: Carbamazepine increases extracellular serotonin concentration: lack of antagonism by tetrodotoxin or zero Ca^{2+} . *Eur J Pharmacol* 1997; 328: 153-162.
- 73 VAYER P, CASH DC, MAITRE M. Is the anticonvulsant action of valproate linked to its interaction with the cerebral g-hydroxybutyrate system?. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 9: 127-129.
- 74 FARIELLO RG, VARASI M, SMITH RC. Valproic acid: mechanisms of action. En: LEVY RH, MATTSON RH, MELDRUM BS, eds. *Antiepileptic Drugs*, 4^a ed. New YORK, Raven Press, 1995, 581-588.

- 75 LEVY RH, SHEN DD. Valproic acid: absorption, distribution and excretion. En: LEVY RH, MATTSON RH, MELDRUM BS, eds. Antiepileptic Drugs, 4^a ed. New York: Raven Press, 1995, 605-619.
- 76 MacDONALD RL. Benzodiazepines: mechanisms of actions. En: LEVY RH, MATTSON RH, MELDRUM BS; eds. Antiepileptic Drugs, 4^a ed. New York: Raven Press, 1995, 695-703.
- 77 SHORVON SD: Benzodiazepines: clobazam. En; LEVY RH, MATTSON RH, MELDRUM BS, eds. Antiepileptic Drugs, 4^a ed. New York; Raven Press, 1995, 763-777.
- 78 KO DY, RHO JM, DeGIORGIO CM. Benzodiazepines. En: ENGEL JR y PEDLEY TA eds. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997, 1475-1489.
- 79 PATSALOS PN, DUNCAN JS: Nuevos fármacos antiepilépticos, revisión de su estado actual y su potencial clínico. 1994; 2:43.
- 80 REY E, PONS G, RICHARD MO. Pharmacokinetics of the individual enantiomers of vigabatrin in epileptic children. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:253-257.

- 81 von WEGERER J, HESSLINGER B, BERGER M. Calcium antagonistic effect of the new antiepileptic drug lamotrigine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:77-81.
- 82 MEYER FP, BANDITT P, SCHUBERT A. Lamotrigine concentrations in human serum, brain tissue and tumor tissue. *Epilepsia* 1999; 40:68-73.
- 83 GOA KL, SORKIN EM. Gabapentin: a review of its pharmacologicals properties and clinical potential in epilepsy . *Drugs* 1993; 46:409-427.
- 84 CHADWICK D, BROWNE TR. Gabapentin. En; ENGEL J JR y PEDLEY TA eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997, 1521-1530.
- 85 STEFANI A, SPADONI F, BERNARDI G. Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology*, 1998; 37:83-91.
- 86 ELWES RDC, BINNIE CD. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs: lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 403-415.
- 87 KHURANA DS, RIVIELLO J, HELMERS S. Efficacy of gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. *J Pediatr* 1996; 128:829-833.
- 88 PERUCCA E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl. 9): S7-S13.

- 89 MELDRUM BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl. 6): S4-11.
- 90 STEFANI A, SPADONI F, BERNARDI G. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy?. *Epilepsia* 1997; 38:959-965.
- 91 KLECKNER NW, GLAZEWSKI JC, CHEN CC. Subtype-selective antagonism of N-methyl-D-aspartate receptors by felbamate: insights into the mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, 289:886-894.
- 92 PALMER KJ, McTAVISH D. Felbamate: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 45: 1041-1065.
- 93 PELLOCK JM, BOGGS JG. Felbamate: a unique anticonvulsant. *Drugs of today* 1995; 31:9-16.
- 94 MARTINA E, DUANE SR, DREIFUSS FE. Felbamate: toxicity. En; LEVY RH MATTSON RH, MELDRUM BS eds. Antiepileptic drugs, 4^a ed. New York: Raven Press, 1995; 823-827.
- 95 HOWARD JR, DIX RJ, SUMAKER RC. Effect of felbamate on carbamazepine pharmacokinetics. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 3): 84-85.

- 96 KELLEY MT, WALSON PD, COX S. Population pharmacokinetics of felbamate in children. *Ther Drug Monit* 1997; 19:29-36
- 97 LEACH JP, BRODIE MJ. Tiagabine. *Lancet*. 1998; 351:203-207.
- 98 ADKINS JC, NOBLE S. Tiagabine: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. *Drugs* 1998; 55:437-460.
- 99 LEPPIK IE, GRAM L, DEATON R. Safety of Tiagabine: Summary of 53 trials. *Epilepsy Res* 1999; 33: 235-246.
- 100 SHANK RP, GARDOCKI JF, STREETER AJ, MARYANOFF BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics and mechanism of actions. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1:S3-S9.
- 101 SHANK RP, GARDOCKI JF, VAUGHT J. Topiramate: Preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1994; 35: 450-460.
- 102 PRIVITERA MD. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Ann. Pharmacother.* 1997; 31: 1164-1173.
- 103 MARYANOFF BE, COSTANZO MJ, NORTEY SO *et al.* Structure-activity studies on anticonvulsant sugar sulfamates related to topiramate. Enhanced potency with cyclic sulfate derivatives. *J. Med. Chem.* 1998; 41: 1315-1343.

- 104 LANGTRY HD, GILLIS JC, DAVIS R. Topiramate: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy . *Drugs* 1997; 54:752-73.
105. DeLORENZO RJ, SOMBATI S, COULTER DA. Effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous recurrent seizure discharges in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 1): S 40-4 .
- 106 ZONA C, CIOTTI MT, AVOLI M: Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rats cerebellar granule cells in culture . *Neurosci Lett* 1997; 231: 123-126.
- 107 McLEAN MJ, BUKHARI AA, WAMIL AW. Effects of Topiramate on sodium-dependent action potential firing by mouse spinal cort neurons in cell culture. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): S21-4 .
- 108 TAVERNA S, SANCINI G, MANTEGAZZA M. Inhibition of transient and persistent Na^+ current fractions by the new anticonvulsant Topiramate. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 960-8.
- 109 WU SP, TSAI JJ, GEAN PW. Frequency-dependent inhibition of neuronal firing by topiramate in hippocampal slices. *Br J Pharmacol* 1999 ; 125:826-32.

- 110 WHITE HS, BROWN SD, WOODHEAD JH. Topiramate modulates GABA -evoked currents in murine cortical neurons by a non benzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 2000 : 41 (suppl 1): S17-20.
- 111 KUZNIECKY R, HETHERINGTON H, HO S *et al.* Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 1998; 51: 627-629.
- 112 PETROFF OAC, HYDER F, MATTSON RH. Topiramate increases brain GABA ,homocarnosine,and pyrrolidinone in patients with epilepsy . *Neurology* 1999; 52:473-8
- 113 SILLS GJ, LEACH JP, KILPATRICK WS, FRASER CM, THOMPSON GG, BRODIE MJ. Concentration- effect studies with topiramate on selected enzymes and intermediates of the GABA shunt. *Epilepsia*. 2000; 41 Suppl 1: S30-S34.
- 114 GORDEY M, DeLOREY TM, OLSEN R. Differential sensitivity recombinant GABA_A receptors expressed in xenopus oocytes to modulation by topiramate. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): S25-29.
- 115 SEVERT L, COULTER DA, SOMBATI S. Topiramate selectively blocks kainate currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 1995;36 (Suppl 4): S38 .

- 116 SKRADSKI S, WHITE HS. Topiramate blocks kainate-evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 1):S45-7 .
- 117 WHITE HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 5: S2-10.
- 118 ZHANG X, VELUMIAN AA, JONES OT. Topiramate reduces high-voltage activated calcium currents CA1 pyramidal neurons in vitro. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 6): S44.
- 119 ZHANG X, VELUMIAN AA, JONES OT, CARLEN PL. Modulation of high voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 1:S52-S60.
- 120 DODGSON SJ, SHANK RP, MARYANOFF BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S35-S39.
- 121 WASSERSTEIN AG, RAK I, REIFE RA. Nephrolithiasis during treatment with topiramate. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 3): S53.
- 122 PASTERNAK M, VOIPIO J, KAILA K. Intracellular carbonic anhydrase activity and its role in GABA-induced acidosis in isolated rat hippocampal pyramidal neurones. *Acta Physiol Scand* 1993; 148:229-31.

- 123 TAIRA T, LAMSA K, KAILA K. Posttetanic excitation mediated by GABA(A) receptors in rat CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 1997; 77: 2213-318.
- 124 NAYAK RK, GISCLON LG, CURTIN CA, et al. Estimation of the absolute bioavailability of topiramate in humans without intravenous data. *J Clin Pharmacol* 1994; 34(10): 1029.
- 125 EASTERLING DE, ZAKSZEWSKI T, MOYER MD. Plasma pharmacokinetics of topiramate, a new anticonvulsant in humans. *Epilepsia* 1988; 29:662.
- 126 DOOSE DR, SCOTT VV, MARGUL BL, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of topiramate in healthy male subjects. *Epilepsia* 1988; 29 (5): 662.
- 127 PERUCCA E. Pharmacokinetic profile of topiramate in comparison with other new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 2: S8- S13.
- 128 DOOSE DR, WALKER SA, GISCLON LG, NAYAK RK. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *J. Clin. Pharmacol.* 1996;36: 884-891.
- 129 BEN MENACHEM E. Potential antiepileptic drugs: topiramate. En: LEVY RH, MATTSON RH, MELDRUM BS, eds. Antiepileptic drugs, 4^a ed. New york, *Raven Press*, 1995; 1063-70.

- 130 REIFE RA, PLEDGER G, DOOSE D, et al. Relationship of steady-state plasma topiramate concentration to clinical efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 3): S152.
- 131 JOHANNESSEN SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 1: S18-S23.
- 132 SHORVON S. Antiepileptic drugs, topiramate. En; Handbook of Epilepsy Treatment. Ed. Blackwell Science. 141-145.
- 133 WU WN, HEEBNER JB, STREETER AJ, et al. Evaluation of the absorption, excretion, pharmacokinetics and metabolism of the anticonvulsant, topiramate in healthy men. *Pharm Res* 1994; 11(Suppl):S336.
- 134 DOOSE DR. Pharmacokinetic properties of topiramate. En: DODSON WE, SHORVON SD, eds. Topiramate: pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. Royal Society of Medicine Press, London Round Table Series No. 39, 1996: 1-6.
- 135 SACHDEO RC, SACHDEO SK, WALKER SA, KRAMER LD, NAYAK RK, DOOSE DR. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1996. Aug; 37(8): 774-80.

- 136 GISCLON LG, CURTIN CR, KRAMER LD. The steady-state pharmacokinetics of phenytoin and topiramate in epileptic patients on monotherapy and during combination therapy. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 8): 54.
- 137 LEVY RH, BISHOP F, STREETER AJ, et al. Explanation and prediction of drug interactions with topiramate using a CYP450 inhibition spectrum. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 4): 47.
- 138 LANGTRY HD, GILLIS JC, DAVIS R. Topiramate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54:752-773.
- 139 ROSENFELD WE, DOOSE DR, WALKER SA, et al. Steady-state pharmacokinetics of topiramate as adjunctive therapy in pediatric subjects with epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 3): S158.
- 140 GLAUSER TA, MILES MV, TANG P, CLARK P, MCGEE K, DOOSE DR. Topiramate pharmacokinetics in infants. *Epilepsia* 1999; 40:788-791.
- 141 STEINMANN TL, STEINMANN MA. Chronic renal failure: can we delay its progression?. *Contemp Int Med* 1997; 9:22-8.
- 142 REIFE R, PLEDGER G, WU S. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 1): S66-71.

- 143 GISCLON LG, RIFITTS JM, SICA DA, et al. The pharmacokinetics of topiramate in subjects with renal impairment as compared to matched subjects with renal normal function. *Pharm Res* 1993; 10(Suppl); S397.
- 144 GISCLON LG, CURTIN CR. The pharmacokinetics of topiramate in subjects with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55; 196.
- 145 DOOSE DR, WALKER SA, VENKATARAMANAN R, et al. Topiramate pharmacokinetics in subjects with liver impairment. *Pharm Res* 1994; 11(Suppl):S446.
- 146 GISCLON LG, CURTIN CR, KRAMER LD. A comparative study of the steady-state pharmacokinetics of phenytoin and of topiramate in male and female epileptic patients on monotherapy and during combination therapy. *Pharm Res* 1994; 22(Suppl): S445.
- 147 LEVY RH, BISHOP F, STREETER AJ, et al. Explanation and prediction of drug interactions with topiramate using a CYP450 inhibition spectrum. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 4): 47.
- 148 DOOSE DR, WALKER SA, SACHDEO R, et al. Steady-states pharmacokinetics of Tegretol(carbamazepine) and Topamax(topiramate) in patients with epilepsy on monotherapy and during combination therapy. *Epilepsia* 1994, 35(Suppl 8): 54.

- 149 SACHDEO RC, SACHDEO SK, WALKER SA. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1996;37:774-80.
- 150 ROSENFELD WE, LIAO S, KRAMER LD *et al.* Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1997: 38: 324-33
- 151 DOOSE DR, WALKER SA, PLEDGER G, *et al.* Evaluation of phenobarbital and primidone/phenobarbital(primidone's active metabolite) plasma concentrations during administration of add-on topiramate therapy in five multicenter, double-blind, placebo-controlled trials in outpatients with partial seizures. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 3): S158.
- 152 LIAO S, PALMER M. Digoxin and topiramate drugs interaction study in male volunteers. *Pharm Res* 1993; 10(Suppl):S405.
- 153 ROSENFELD WE, DOOSE DR, WALKER SA, NAYAK RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997: 38:317-323.
- 154 SEDOR DD, QLDHAM JW. Testing of McN-4853 in the primary rat hepatocyte/DNA repair assay. *Data On File at RWJPRI*(May 1985).

- 155 VAUGHT JL, MARYANOFF BE, SHANK RP. The pharmacological profile of topiramate: a structurally novel clinically effective anticonvulsant. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl 3): S19.
- 156 NAKAMURA J, TAMURA S, KANDA T, et al. Inhibition by topiramate of seizures in spontaneously epileptic rats and DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol* 1994; 254:83-89.
- 157 NAKATSUKA T, KOMATSU T, FUJII T. Axial skeletal malformations induced by acetazolamide in rabbits. *Teratology* 1992; 45:629-636.
- 158 EDMONDS H, JIANG D, ZHANG P. Topiramate in a rat model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl 3):S15.
- 159 JAHROMI SS, PELLETIER MR, MCDONALD PJ, KHOSRAVANI H, CARLEN PL. Antiepileptic efficacy of topiramate:assessment in two in vitro seizure models. *Brain Res*, 2000; 872:20-28.
- 160 YANG Y, SHUAIB A, LI Q, SIDDIQUI MM. Neuroprotection by delayed administration of topiramate in a rat model of middle cerebral artery embolization. *Brain Res*. 1998; 804:169-176.

- 161 MATTSON RH. Drug treatment of partial epilepsy. En: CHAUVEL P, DELGADO-ESCUETA AV, HALGREN E. Frontal lobes seizures and epilepsies. New York: *Raven Press*; 1992:643-650.
- 162 LOISEAU P. Intractable epilepsy: prognostic evaluation. En: SCHMIDT D, MORSELLI PL, eds. Intractable epilepsy: experimental and clinical aspects. New York: *Raven Press* 1986.
- 163 WALKER MC, SANDER JWAS. The impact of new antiepileptic drugs on the prognosis of epilepsy: seizure freedom should be the ultimate goal. *Neurology* 1996; 46:912-4.
- 164 FAUGHT E, WILDER BJ, RAMSAY RE *et al.* Topiramate placebo controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*. 1996;46: 1684-1690.
- 165 PRIVITERA M, FINCHAM R, PENRY J *et al.* Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, 1000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology* 1996; 46:1678-1683.
- 166 SHARIEF M, VITERI C, BEN MENACHEN E, *et al.* Double blind placebo controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25: 217-224.

- 167 TASSINARI CA, MICHELUCCI R, CHAUVEL P, *et al.* Double-blind placebo controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996;37: 763-8.
- 168 BEN MENACHEN E, HENRIKSEN O, DAM M *et al.* Double blind placebo, controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996;37:539-543.
- 169 ROSENFELD W, ABOU-KHALIL B, REIFE R, *et al.* Placebo controlled trial of topiramate as adjunctive therapy to carbamazepine or phenytoin for partial onset epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 5): 153.
- 170 FAUGHT E. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience. *Epilepsia* 1997: 38 Suppl 1: S24-S27.
- 171 BEN MENACHEN E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience. *Epilepsia* 1997: 38 Suppl 1: S28-S30
- 172 REIFE RA, PLEDGER GW. Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials. *Epilepsia* 1997: 38 Suppl 1: S31-S33.
- 173 LANGTRY MD, GILCOS JC, DAVIS R. Topiramate. *Drugs* 1997; 54 (5):752-772.

- 174 ROSENFELD WE, SACHDEO RC, FAUGHT RE, PRIVITERA M. Long-term experience with topiramate as adjunctive therapy and as monotherapy in patients with partial onset seizures: retrospective survey of open-label treatment. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 1: S34-S36.
- 175 ABOU – KHALIL B. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. Topiramate YOL Study Group. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl : S72-S76.
- 176 STEPHEN LJ, SILLS GJ, BRODIE MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000; 41:977-980.
- 177 BITON V, REIFE R, KAMIN M, et al. Preliminary open-label experience with topiramate in primary generalized seizures. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 1: S42-S44.
- 178 BITON V, MONTOURIS GD, RITTER F *et al.* A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group (published erratum appears in *Neurology* 1999 Sep 22; 53 (5): 1162. *Neurology* 1999; 52: 1330-1337.
- 179 MONTOURIS GD, BITON V, ROSENFELD WE. Non focal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. Topiramate. YTC/YTCE Study Group. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S77-S81.

- 180 SACHDEO RC, REIFE RA, LIM P, PLEDGER G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 294-300.
- 181 RAJESH C, SACHDEO, RAMESH PATEL. Long term experience with topiramate monotherapy. *Epilepsia* vol 38. Suppl 8. 1997.
- 182 CHAUVEL P. Clinical efficacy in partial seizures adjunctive therapy and conversion to monotherapy in topiramate. Closing the therapeutic gap in epilepsy. *Jassen-Cilag* 1996. P 4-5.
- 183 THANEDAR S, ROSENFELD WE. Topiramate well tolerated by pediatric patients. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl 4:34.
- 184 ROSENFELD WE. Topiramate: pharmacokinetics, efficacy and tolerability. En: DODSON WE, SHORVON SD, eds. London: Royal Society of Medicine Press. Round Table Series No. 39, 1996: 21-2.
- 185 ESPE-LILLO J, RITTER FJ, FROST MD, *et al.* Topiramate in childhood epilepsy: titration, adverse events, and efficacy in multiple seizure types. *Epilepsia* 1995: 36 Suppl 4:56
- 186 HERRANZ JL, ARTEAGA R. Eficacia y tolerabilidad del topiramato a largo plazo en 44 niños con epilepsias rebeldes. *Rev. Neurol.* 1999; 28 : 1052-1056.

- 187 PRATS VINAS JM, GARAIZAR AXPE C, MARTINEZ GONZALEZ MJ. Evolucion de las crisis epilepticas en pacientes tratados con topiramato. *Rev Neurol.* 2001 Mar 16; 32(5): 405-408.
- 188 NIETO BARRERA M, CANDAU FERNANDEZ-MENSAQUE R. Utilidad del topiramato en la epilepsia del niño. En: NIETO BARRERA M. Manual de tratamiento de las epilepsias y sindromes epilépticos en el niño. Public Janssen- Cilag, 1999; 153-161.
- 189 RITTER F, GLAUSER TA, ELTERMAN RE, WYLLIED E. Effectiveness, tolerability and safety of topiramate in children with partial- onset seizure. Topiramate YP Study Group. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S82-S85.
- 190 MOHAMED K, APPLETON R, ROSENBLOOM L. Efficacy and tolerability of topiramate in childhood and adolescent epilepsy: a clinical experience. *Seizure.* 2000; 9: 137-141.
- 191 COPPOLA G, CALIENDO G, TERRACCIANO MM, BUONO S. PELLEGRINO L, PASCOTTO A. Topiramate in refractory partial-onset seizures in children adolescents and young adults: a multicentric open trial. *Epilepsy Res.* 2001 Mar; 43(3): 255-60.

- 192 ULDALL P, BUCHHOLT JM. Clinical experiences with topiramate in children with intractable epilepsy *Europ.J.Pediatr. Neurol.*1999; 3: 105-111.
- 193 PELLOK JM, APPLETON R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 6: S29-S38
- 194 ELTERMAN RD, GLAUSER TA, WYLLIE E, REIFE R, WU SC, PLEDGER G. A double blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology* 1999; 52:1338-1334.
- 195 FRENCH JA, BOURGEOIS BFD, DREIFUSS FE, *et al.* An open-label multicenter study of topiramate in patients with the Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1995; 45 Suppl 4: A250.
- 196 SACHDEO R, KUGLER S, WENGER E, *et al.* Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 4; 117.
197. SACHDEO RC, GLAUSER TA; RITTER F, REIFE R, LIM P, PLEDGER G. A double – blind, randomized trial of topiramate in Lennox- Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group *Neurology* 1999; 52: 1882-1887.
- 198 GLAUSER TA, LEVISOHN PM, RITTER F, SACHDEO RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open- label of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia* 2000; 41 suppl 1: S86-S90.

- 199 GLAUSER TA, CLARK PO, STRAWSBURG R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39; 1324-1328.
- 200 GLAUSER TA, CLARCK PO, MCGEE K. Long- term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000; 41 :Suppl 1:S91-S94.
- 201 FRANZ DN, GLAUSER TA, TUDOR C, WILLIAMS S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1185-1188.
- 202 NIETO-BARRERA M, CANDAU R, NIETO -JIMENEZ M, CORREA A, DEL PORTAL LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure*. 2000 Dec; 9 (8): 590-4.
- 203 PRIVITERA MD, BRODIE MJ, NETO W, WANG S, and the Topiramate EPMN-105 Study Group. Monotherapy in newly diagnosed epilepsy: topiramate vs investigator choice of carbamazepine or valproate. Abstract Presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Los Angeles, CA, December 1-6, 2000.
- 204 GILLIAM FG, VELOSO F. Tolerability of topiramate as monotherapy in patients with recently diagnosed partial epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 Suppl 6:56.
- 205 SHORVON SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 2: S 18-S22.

- 206 EDWARDS KR, KAMIN M. The beneficial effect of slowing the initial titration rate of topiramate. *Neurology* 1997; 48: A39.
- 207 BITON V, EDWARDS KR, MONTOURIS GD, SACKELLARES JC, HARDEN CL, KAMIN M. Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacother*. 2001 Feb; 35(2): 173-9.
- 208 SANDER JWAS. Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1): S56-S58.
- 209 JANSSEN-CILAG Ltd. Topiramate (monograph). Cheshire: Gardiner Caldwell Communications Ltd, 1998.
- 210 CRAWFORD P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure* 1998; 7; 207-211.
- 211 STEPHEN LJ, MAXWELL JE, BRODIE MJ. Transient hemiparesis with topiramate. *BMJ* 1999; 318:845.
- 212 BURTON LA, HARDEN C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res*. 1997; 27: 29-32.

- 213 MARTIN R, KUZNIECKY R, HO S, *et al.* Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52; 321-7.
- 214 GEBER PE, HAMIWKA L, CONNOLLY MB, FARREL K. Factors associated with behavioral and cognitive abnormalities in children receiving topiramate. *Pediatr. Neurol.* 2000; 22: 200-203.
- 215 ALDENKAMP AP, BAKER G, MULDER OG, *et al.* A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000;41: 1167-1178.
- 216 KHAN A, FAUGHT E, GILLIAM F, KUZNIECKY R. Acute psychotic symptoms induced by topiramate. *Seizure.* 1999; 8: 235-237.
- 217 GLAUSER TA. Topiramate. *Semin. Pediatr. Neurol* 1997; 4:34-42.
- 218 ROSENFELD WE, SCHAEFER PA, PACE K. Weight loss patients with topiramate therapy. *Epilepsia* 1997; 38; Suppl 3:58.
- 219 ROSENFELD WE, DOOSE DR, WALKER SA, BALDASSARRE JS, REIFE RA. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 1999;20:339-344.

- 220 BESAG FMC, BERRY D, POOL F. The relationship between topiramate dose, serum concentration, efficacy and toxicity in teen-age and young adult patient. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 3: 93.
221. WASSERSTEIN AG, RAK I, REIFE RA. Nephrolithiasis during treatment with topiramate. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl. 3: S153.
222. WASSERSTEIN AG, RAK I, REIFE RA. Investigation of the mechanistic basis for topiramate associated nephrolithiasis: examination of urinary and serum constituents. *Epilepsia* 36 Suppl 3: S153.
223. GUBBAY SS. The occurrence of drug induced myopia as a transient side effect of topiramate(letter). *Epilepsia* 1998; 39:451.
224. BJORO K, GJERSTAD L, BENTDAL O *et al.* Topiramate and fulminant hepatic failure (letter). *Lancet* 1998;352:1119.
225. HAMMER HM, KNAKE S, SCHOMBURG U, ROSENOW F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in presence of topiramate. *Neurology* 2000;54:230-232.
226. WILNER A, RAYMOND K. POLLARD R. Topiramate and metabolic acidosis. *Epilepsia* 1999; 40: 792-795.

227. STOWE CD, BOLLINGER T, JAMES LP, HALEY TM, GRIEBEL ML, FARRAR HC. Acute mental status changes and hyperchloremic metabolic acidosis with long-term topiramate therapy. *Pharmacotherapy* 2000; 20:105-109.
228. LASKEY AL, KORN DE, MOORJANI BI, PATEL NC, TOBIAS JD. Central hyperventilation related to administration of topiramate. *Pediatr Neurol.*2000; 22:305-308.
229. HERRANZ JL. Topiramato, un nuevo farmaco antiepiléptico. *Rev. Neurol.* 1997; 25: 1221-1225.
230. GLAUSER TA. Topiramate. *Epilepsia.* 1999; 40 Suppl 5: S71- 80. Review.
231. EDWARDS KR, KAMIN M and the Topiramate TPS-TR study group. The beneficial effect of slowing the initial titration rate of topiramate. *Neurology* 1997; 48 Suppl 3: A39.
232. HERRANZ JL. Datos actuales sobre el topiramato. *Rev Neurol* 2000; 30 (Supl 1): S132-S136.
233. DODSON WE, PELLOCK JM, eds. Pediatric epilepsy, diagnosis and therapy. New York: Demos, 1993.

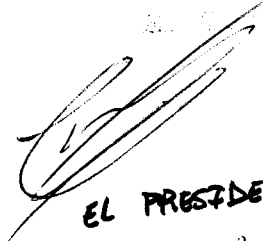
234. PELLOCK JM, WATEMBERG N. New antiepileptic drugs in children: present and future. *Semin Pediatr Neurol* 1997; 4:9-18.
235. PELLOCK JM. Drug treatment in children with epilepsy. In; ENGEL J, PEDLEY TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. New York: Lippincott-Raven, 1997: 1205-1211.
236. SHERIDAN PH, JACOBS MP. The development of antiepileptic drugs for children. Report from the INH workshop. February 17-18, 1994; Bethesda, Md. *Epilepsy Res* 1996; 23:87-92.
237. PELLOCK JM. Pediatric trials: practical issues, special populations and trial design. In; FRENCH JA, LEPPICK IE, DICHTER MA, eds. *Advances in neurology*. Vol. 76. *Antiepileptic drug development*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 167-171.
238. GUBERMAN A. Monotherapy or polytherapy for epilepsy?. *Can J Neurol Sci*. 1998 Nov; 25(4): S3-8. Review.
239. FARWELL JR, DODRILL CB, BATZEL LW. Neuropsychological abilities of children with epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26:395-400.
240. BECKUNG E, UVEBRANT P. Impairments, disabilities and handicaps in children and adolescents with epilepsy. *Acta Paediatr* 1997; 86:254-60.

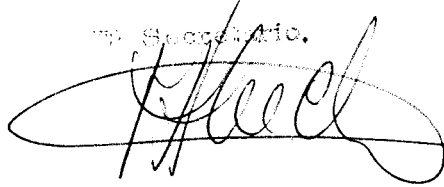
241. KOTAGAL P, ROTHNER AD, ERENBERG G. Complex partial seizures of childhood onset. *Arch Neurol* 1987;44: 1177-80.
242. DE SILVA M, MaCARDLE B, McGOWAN M, *et al.* Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996;347:709-13.
243. VERITY CM, HOSKING G, EASTER DJ. A multicenter comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. *Dev Med Clin Neurol* 1995;37:97-108.
244. GLAUSER TA. Expanding first-line therapy options for children with partial seizures. *Neurology* 2000; 55.11(Suppl 3): S30-7.
245. DOREEN POTTER, KEITH R, NORTON J. Sustained weight loss associated with 12-month topiramate therapy. *Epilepsia*, vol 38, Suppl 8, 1997.
246. GILLIAN GF, REIFE R, WU SC. Topiramate monotherapy: Randomised controlled trial in patients with recently diagnosed localization-related epilepsy. *Neurology* 52, April 1999(Suppl 2).
247. NIETO JIMENEZ M, NIETO BARRERA M, CANDAU R. Trastornos de la termoregulación asociado al tratamiento con topiramato. *Rev Neurol* 2000 Nov, Separata, XXXVIII Reunión anual de la laga española contra la epilepsia. Abstrac.

ANA e ANDAU PEREZ
EN MEDICINA (Y CIRUJIA)
Eficacia del topiramato en
el tratamiento de epilepsia infantil
Jornada de la Cruz
Jueves por la tarde
7

Marzo

2002
Votos


EL PRESIDENTE
Munoz

Secretario


El Doctorado
