

# Epilepsia: Uso de Fármacos Psicotrópicos

**Perla David G.**

*Unidad de Neurología Hospital Exequiel González Cortés*

## RESUMEN

Actualmente se reconoce que un porcentaje significativo de pacientes con epilepsia presentan comorbilidad psiquiátrica y también que muchos de ellos requieren tratamiento con fármacos psicotrópicos. En muchos casos estos fármacos tienen un uso racional. Se toma en consideración aspectos relevantes de la farmacodinamia y farmacocinética, considerando las contraindicaciones y factores de riesgo. Se recomienda determinar la etiología del trastorno conductual con evaluación estructurada sistemática.

Por este problema la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE) ha formado la Comisión de Aspectos Psicobiológicos y ha encargado a un grupo de expertos evaluar y discutir este tema con el fin de dar algunas pautas para ayudar a los clínicos en este manejo que es importante (1).

Es necesario comprender los mecanismos e interacciones entre los fármacos psicotrópicos y antiepilépticos. Por su efecto pro-convulsivo y su acción principal sobre los neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC). También es necesario considerar complicaciones asociadas al uso de éstos como la dependencia y la presencia de movimientos anormales.

Los niños con epilepsia presentan muchos más problemas conductuales y cognitivos que los niños con otras enfermedades crónicas y que la población general. Los factores de riesgo son múltiples por la combinación de variables como la enfermedad en sí, su condición neurológica, el tipo de crisis, los fármacos antiepilépticos, la familia y factores personales del niño, de su edad de inicio y de su ambiente personal (1,2,3,4,5,6,7,8,9).

La asociación de epilepsia con trastornos como el síndrome de déficit atencional y el síndrome depresivo como síntomas son los más frecuentes y pueden ser

subdiagnosticados por falta de reconocimiento por parte del médico (1,7,9).

Los trastornos por ansiedad y las psicosis son menos frecuentes en niños con epilepsias. Es importante considerar la psicoterapia, los aspectos psicofarmacológicos y educacionales en estos pacientes por estas razones (1-8). Los fármacos antiepilépticos (FAE) y los Fármacos Psicotrópicos (FPT) son frecuentemente indicados en combinación, por la asociación entre epilepsia y déficit de atención, la posibilidad de interacción farmacocinética entre ambos fármacos es común. Muchas de estas interacciones actúan a nivel metabólico y habitualmente llevan a cambios en la actividad funcional oxidativa enzimática del citocromo p450. Como consecuencia de la inhibición o inducción de enzimas la concentración plasmática del FAE puede llevar a concentraciones subterapéuticas o tóxicas y esto requiere ajuste de dosis por efectos adversos o falta de efectos clínicos. Los FAE inductores de enzimas como Carbamazepina (CBZ) Fenitoína (FNT) y Fenobarbital (FNB) estimulan la biotransformación de psicotrópicos administrados en forma simultánea (1).

Estos fármacos en particular pueden disminuir la concentración plasmática de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos tradicionales y nunca de otros como risperidona, clozapina, olanzapina y algunos benzodiazepínicos.

Los nuevos FAE parecen tener baja interacción potencial con todos los Fármacos Psicotrópicos. Los antidepresivos fluoxetina y fluvoxamina elevan niveles plasmáticos de CBZ y FNT.

Es indispensable una observación clínica cuidadosa y un monitoreo de niveles plasmáticos y FPT con evaluaciones dirigidas, teniendo presentes los efectos de los fármacos psicotrópicos, para mejorar el manejo clínico de los pacientes con epilepsia, además de efectuar un ajuste de dosis de los FAE en estos pacientes.

Es ideal lograr un buen control de crisis, sin efectos colaterales y un buen ajuste escolar familiar y social. Esto debe ser asociado a educación en todos estos niveles.

Cuando se administran dos o más fármacos en forma simultánea se debe tener siempre presente que la interacción clínica puede ser importante. Las interacciones son multifactoriales. La asociación de Epilepsia y déficit atencional es frecuente y por esto el tratamiento con FAE y FPT por su frecuencia de asociación hasta en 70% de los pacientes la hace más importante. La asociación de epilepsia y trastornos psiquiátricos es frecuente, los efectos de la enfermedad y los efectos colaterales se asocian a veces a trastornos del ánimo y conducta. Por otra parte varios FAE entre ellos CBZ, AVP, LTG son utilizados cada vez más en trastornos psiquiátricos, como estabilizadores del ánimo y todo esto lleva a la necesidad de una mejor fármaco vigilancia (1,2).

Los FAE y FPT tienen la mayor influencia en la actividad metabólica de las células hepáticas donde son metabolizados biotransformados y eliminados. Donde envuelven la actividad del citocromo p450 sistema que consta de varias isoenzimas divididas en familias (números arábigos) y subfamilias (letras) en base a las secuencias de aminoácidos similares con isoenzimas individuales que son designadas por un segundo número arábigo. Las enzimas más envueltas en el metabolismo de los FAE incluyen CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4.

La actividad de estas isoenzimas es determinada genéticamente y puede ser influenciada por factores del desarrollo, como por coadministración de FAE.

Estas interacciones teóricas no siempre pueden ser aplicadas al manejo clínico. Sin embargo podrían ayudar al clínico a predecir respuestas de interacción conociendo la acción en dos sustratos que utilizan la misma enzima CYP Inductor o CYP Inhibidor de FPT Y FAE. De muchas interacciones entre FAE y FPT sólo algunas han sido bien documentadas, mientras otras son sólo publicaciones anecdóticas. El efecto de los FPT ha sido revisado en la actualidad para tratar de llegar a un consenso sobre su uso o abuso a nivel mundial. Por ser consideradas sustancias que producen excitación del Sistema Nervioso Central (SNC), al igual que otras como Cocaína, Anfetamina, Marihuana y agentes sicodélicos, que pueden además llevar a convulsiones, se necesitan estudios controlados randomizados en este campo con

estudios cinéticos formales (1,3). El uso de cocaína es asociado con crisis en 1 a 40% de sujetos adictos. Existen pocos estudios epidemiológicos.

Anfetamina y fármacos relacionados: Agentes simpático-miméticos que estimulan el SNC y periférico. Son utilizados con efectos terapéuticos en Narcolepsia, obesidad, síndrome de déficit atencional. El metifenidato puede inhibir el metabolismo de anticoagulantes cumarínicos y antiepilépticos como FNB, FNT y Primidona. La seguridad del uso simultáneo de FAE y FPT no ha sido aún bien establecida. Existen evidencias clínicas que aumentan el riesgo de crisis.

A diferencia de la Cocaína aumentan la estimulación dopaminérgica por aumento de liberación presináptica. El efecto epileptogénico ocurre a dosis elevadas y es mediado por estimulación de receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e inhibición de receptores de ácido gama amino butírico GABA A. La Dextro Anfetamina es 2 o 3 veces más potente que su levo isómero y en ella no se ha estudiado este efecto con estudios controlados.

La Marihuana en contraposición al resto de los Psicoestimulantes tiene acción anticonvulsivante e incluso podría ser utilizada en el tratamiento de la epilepsia, basados en estudios experimentales que demuestran que afecta múltiples sistemas neurotransmisores con efecto serotoninérgico.

El Acido Lisérgico rara vez induce crisis. En humanos se ha encontrado que baja los metabolitos de la serotonina. La Cafeína es el psicoactivo más utilizado en el mundo. Aumenta la estimulación dopaminérgica por aumento de liberación pre sináptica. Su efecto epileptogénico se produce por estimulación de receptores de NMDA e inhibición de GABA A. La relación psicoestimulantes de uso farmacológico en asociación con FAE o sin FAE y la adicción no ha sido demostrada. Ella se asocia más bien con factores de personalidad, familiares y ambientales.

## EPIDEMIOLOGIA

Los niños con epilepsia tienen aumento del riesgo de compromiso del rendimiento académico y de asociar trastornos de conducta y éstos aparecen en todas las enfermedades crónicas y pueden ser aumentados por el compromiso del SNC.

Rutter en un estudio epidemiológico de problemas conductuales en niños encontró una incidencia de 6,6% en la población infantil general, de 11,6% en niños con deformidades físicas sin compromiso del SNC de 28,6% en niños con crisis epilépticas no complicadas y, de 58,3% en niños con crisis epilépticas y compromiso del SNC, lo que muestra el mayor impedimento de los niños con epilepsia y que este es mayor si existe compromiso anatómico del SNC.

Hoare encontró alteraciones psiquiátricas en 48% de los niños con epilepsia versus el 17% en niños con Diabetes Mellitus.

Austin comparó niños con Asma y detectó mayor compromiso físico en ellos, pero encontró mayor compromiso psicosocial, y escolar en niños con epilepsia.

Mc Dermott et al evaluaron los problemas conductuales en niños con epilepsia con problemas cardíacos y en controles sanos. El grupo con epilepsia tenía problemas conductuales en 31%, el con problemas cardíacos en 21% y el grupo de control en 8.5% de los casos.

Además de presentar mayor frecuencia de problemas conductuales, los niños con epilepsia tienen mayores problemas cognitivos. Los niños con crisis epilépticas no controladas o repetidas tienen mayores dificultades académicas (1-8).

El mal rendimiento académico es asociado con crisis de larga duración, múltiples tipos de crisis y más refractarias. En los estudios de los pacientes con epilepsia se ha comprobado que el 50% tiene menor rendimiento escolar y menores conocimientos generales que los de la población escolar general. Entre ellos 33% presentó compromiso en la comprensión lectora, 32% menor rendimiento en lectura y 31% en matemáticas, pero no se encuentra una clara asociación con el tipo de crisis que presentan. Recientemente Austin et al encuentran mayores dificultades en el rendimiento escolar en niños con crisis severas.

## FACTORES DE RIESGO

La disfunción neurológica es el factor de riesgo más definitivo. El compromiso del SNC es consistente en forma directa con mayores problemas conductuales.

Rutter y Breslau encuentran que los niños con compromiso disfuncional del SNC tienen mayor magnitud de compromiso que con otras enfermedades crónicas que no comprometen el SNC. No se ha comprobado diferencias por sexo en el compromiso del SNC.

Cada niño que presenta una crisis inicial presenta un aumento de riesgo de presentar un trastorno de conducta porque que se suman la disfunción del SNC subyacente que puede ser la causa de ambos: crisis y trastorno de conducta.

En un estudio reciente efectuado con niños con epilepsia con menos de 3 meses de su inicio Hoare encontró una asociación de 45% de trastornos conductuales. Dunn et al determinan el compromiso del rendimiento escolar en un 24%. En ellos 16% se presentó en la lectura. Steffenburg et al reportan compromiso psiquiátrico en 59% de los niños con epilepsia y Retardo mental.

La actitud negativa hacia la enfermedad es muy importante en todos los estudios (1,3).

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Muchas variables se han invocado para explicar los problemas conductuales en los niños con epilepsia. Herman et al evaluaron los problemas conductuales asociados con crisis epilépticas en niños de 6 a 11 años y en ellos los factores biológicos explicaban mejor las variaciones conductuales.

El inadecuado control de las crisis fue el mejor predictor, mientras más frecuentes y severas tenían las crisis, mayor era el compromiso del rendimiento escolar.

El tipo de crisis y el síndrome eran menos predictores de problemas conductuales: Las crisis motoras mínimas, ausencias atípicas y espasmos infantiles presentan mayores problemas conductuales probablemente por su asociación con retardo mental (RM). La edad también influye así, las crisis parciales complejas en niños son menos asociadas a trastornos emocionales que en adolescentes y adultos.

Ha sido difícil atribuir los problemas conductuales o cognitivos a los diversos FAE. La politerapia siempre va asociada a problemas conductuales.

El Fenobarbital puede causar problemas cognitivos y conductuales. Así Breen ha descrito intento e ideación suicida y depresión con este tratamiento. Farwel et al encuentran descenso del CI en pacientes con síndrome convulsivo febril que es mayor en pacientes tratados con Fenobarbital que en los no tratados con este FAE. En múltiples estudios esto no se ha podido comprobar estadísticamente aún.

Otro factor que influye en el compromiso neuro-psicológico en los pacientes con epilepsia es la presencia de descargas epileptiformes interictales. Marston et al han tratado con ácido valproico a estos pacientes con reducción del número de descargas eléctricas y mejoría del CI en 8 de 10 pacientes estudiados.

El factor familiar es importante en la determinación de riesgo. En el niño la epilepsia compromete no sólo al niño, sino a toda su familia que requiere nuevas demandas, es estigmatizada y presenta morbilidad secundaria además por todas las restricciones psicosociales que sufre.

#### CONTRAINDICACIONES DEL USO DE PSICOTROPICOS EN EPILEPSIA

Los FPT se deben evitar cuando el trastorno conductual está asociado a un pródromo con trastorno del ánimo, ansiedad con provocación con auras, en asociación a descargas focales, crisis de ausencia frecuentes, reacción adversa a FAE o interacciones de FAE, reacción adversa con epilepsia y causas que no están relacionadas con la epilepsia. Las causas de los trastornos cognitivo-conductuales son múltiples y deben siempre investigarse tratando de encontrar la razón, en el momento en que se determina el fenómeno asociado a la epilepsia.

Como primera causa se debe pensar en la epilepsia misma como su causa cuando existe:

Pródromo con cambios conductuales y del ánimo, los que pueden ocurrir antes de las crisis o en evolución en racimos de crisis. La duración puede variar mucho de un individuo a otro. La duración es muy variable en el tiempo, de pocos minutos a varios días. El tratamiento debe ser apoyo psiquiátrico.

Aura con crisis parciales simples, pueden aumentar la ansiedad, puede ayudar el diazepam o clobazam.

Automatismos. Algunos pueden ser confundidos con trastornos conductuales intencionados.

Trastornos post ictales. Son muy frecuentes, pueden ser muy cortos pero también hay algunos largos. Se debe observar el alerta, buscar amnesia, fuga.

Electroencefalograma que muestra enlentecimiento sin descargas epileptiformes.

La desinhibición post-ictal lleva al diagnóstico de confusión, puede ocurrir en estado post-ictal en crisis del lóbulo frontal.

Trastorno afectivo post-ictal o psicosis esquizo-forme, la que puede ocurrir después de un racimo de crisis y habitualmente puede durar varias horas.

Depresión post-ictal puede ser muy severa, también la manía post-ictal que es autolimitada, especialmente frente a cambios de FAE. Esta situación siempre debe ser evaluada.

Psicosis Inter-Ictal típicamente después de un tiempo libre, sin crisis, puede ser atribuida a nuevo FAE o al FAE previo siendo la causa de la psicosis el aumento de crisis.

Descargas focales: Es evidencia de asociación entre descargas temporales izquierdas y conducta agresiva, particularmente en mujeres jóvenes. Requieren neurolépticos por seguridad de otros. En pacientes con lobectomía mejoran sus crisis y descargas.

Crisis focales y generalizadas: Pueden llevar a compromiso cognitivo transitorio. Puede no ser capaz de registrar la información cuando la descarga está presente, y si se presenta en hemisferio dominante afectar su habilidad verbal, por la que debe sospecharse.

Crisis de Ausencia frecuentes. Pueden llevar a interpretaciones diferentes como déficit atencional, depresión, esquizofrenia, hiperactividad motora.

Espectro Autista: De características comunes en: Espigas Continuas del Sueño Lento(CSWS), Síndrome de Landau-Kleffner (SLK) o Afasia Adquirida asociada con trastornos conductuales y Epilepsia Rolándica Benigna de curso Atípico.

Es importante tener presente que el tratamiento en

estos casos siempre es etiológico hasta donde sea posible como primer paso y sólo descartando estas situaciones con evaluaciones clínicas y de laboratorio como primera alternativa. Las intervenciones terapéuticas incluyen ajuste de dosis de FAE, programas conductuales y luego en los pacientes que asocian problemas psiquiátricos su tratamiento con FPT con fármaco vigilancia estricta.

Hoare y Kerley en sus estudios encuentran a las familias de pacientes con epilepsia estresadas y describen la enfermedad depresiva materna, ya que la enfermedad actúa como una restricción en la vida familiar y lleva asociados problemas conductuales y crisis epilépticas que son inciertas, sorprendidas, problemas económicos, matrimoniales. Todo esto conlleva a disminución de la comunicación, que puede llevar al sobrecontrol y sobreprotección del niño que disminuye su autonomía, y por esto el niño disminuye su confianza, aumentando sus problemas académicos. Los niños con crisis recientes y sus familias requieren apoyo permanente con relación a las necesidades maternas y paternas durante 3 a 6 meses. Los estudios muestran que aún durante este tiempo existe temor a la presencia de un tumor o una crisis epiléptica. Un 10% de los padres y un 50% de las madres requieren apoyo psicológico y psiquiátrico. También es importante la actitud del niño hacia su enfermedad y predice riesgos. Se ha comprobado que una actitud positiva lo reduce. Las crisis epilépticas son incontrolables o imprevisibles. Un curso con repetición de crisis epilépticas empeora las respuestas de la familia y puede llevar a depresión. Los niños que presentan crisis epilépticas tienen interferencias en su adaptación social hasta 6 meses después de una crisis en público y a ellos les importa lo que otros niños pueden decir de ellos. Se ha detectado que 13% no efectúa actividades por temor a tener nuevas crisis. Aproximadamente la mitad de los niños expresa la necesidad de apoyo cuando presentan crisis y también la necesidad de conversar con otros acerca de su condición.

Aún la relación entre la epilepsia, las descargas epileptiformes y los síntomas cognitivos son poco entendidos.

Los niños que presentan alteraciones epileptiformes asocian problemas de lenguaje, cognitivos y conductuales. Sin embargo aún no se acepta en forma unánime que constituyen manifestaciones propias de las encefalopatías epilépticas.

El concepto de que los cambios en las funciones corticales superiores pueden ser secundarios a descargas epilépticas no acompañadas de crisis fue propuesto hace más de 50 años por Schwart en 1939(2).

El compromiso cognitivo transitorio incluye memoria, percepción, atención, organización, planificación, resolución de problemas, apreciación del humor y percepción en otras personas de motivaciones inconscientes (2).

Las habilidades cerebrales para procesar la información y el lenguaje es una parte del conocimiento o forma un sistema integrado, pero independiente, esencial para la comunicación verbal y social así como el pensamiento y la interacción y es comprometido por las descargas epileptiformes.

Los trastornos del lenguaje y del espectro autista son considerados como parte de los trastornos epileptiformes con síntomas cognitivos.

Además se ha visto que existen factores que sirven de pronóstico como: edad de aparición, mayor duración de la epilepsia, severidad de las crisis en duración y/o frecuencia, requerimiento de poli terapia y especialmente compromiso orgánico del SNC. Además de la actividad epileptiforme ínter crítica que merece atención especial en su detección, cuantificación de su duración y magnitud aún en ausencia de crisis epilépticas ya que aunque éstas no existan, el compromiso neuropsicológico sería una expresión epiléptica subclínica aún por falta de sospecha y detección clínica adecuadas.

## COMENTARIO

En un niño que presenta crisis epilépticas es importante evaluar además de su tipo clasificatorio clínico, electroencefalográfico, de neuroimagen y estudios bioquímicos sus funciones corticales superiores en forma evolutiva y plantear el compromiso neuropsicológico, buscando especialmente la morbilidad habitualmente asociada a la epilepsia, como así mismo contemplar las variables familiares, personales y sus requerimientos especiales en etapa inicial como así mismo el apoyo psiquiátrico y psicosocial familiar buscando mejorar la calidad de vida familiar (1-9).

Los fármacos psicotrópicos pueden ser de gran valor cuando clínicamente están claramente indicados. Se

deben evitar cuando el trastorno conductual está asociado a un pródromo con trastorno del ánimo, ansiedad con provocación con auras, en asociación a descargas focales, crisis de ausencia frecuentes, reacción adversa a FAE o interacciones de FAE, reacción adversa con epilepsia, y causas que no están relacionadas a la epilepsia. Siempre el primer paso es determinar la o las causas del trastorno conductual con uso de evaluación sistemática estructurada (1-15).

#### REFERENCIAS

1. Spina E and Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl, 2):37-44
2. Besag FMC. When is it inappropriate to prescribe psychotropic medication? *Epilepsia* 2002; 43(Suppl, 2); 45-50.
3. Zagnoni PG and Albano C Psychostimulants and epilepsy *Epilepsia* 2002;43(Suppl,2);28-36
4. Ostrom KJ, Olthof T, Peters AC et al. Negative emotions in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(3):326-331
5. Ellis N, Upton D, Thompson P. Epilepsy and the family: A review of the current literature. *Seizure* 2000; 9 (1):22-30.
6. Baker GA, Brooks J, Buck D et al The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia* 2000; 41 (1):98-104.
7. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with Centro temporal spikes. *Dev Med Child Neurol* 1999;41(12):813-8.
8. Aldenkamp AP, Overweg-Plandsoen WC et al. An open, randomized clinical comparative study evaluating the effect of epilepsy on learning. *J Child Neurol* 1999; 14(2):795-80.
9. Devinsky O, Westbrook, Cramer J et al Risk factors for poor health-related quality of life in adolescents with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(12): 1715-20:
10. Psychiatric issues in epilepsy. *Neurology* 1999;53 (suppl 2) ( 5) Behavioral i2
11. Ellis N, Upton D, Thompson P. Epilepsy and the family: A review of the current literature. *Seizure* 2000; 9 (1):22-30
12. Salinas J Epilepsia y desórdenes conductuales en la niñez. 2001:2(1) 42-45.
13. David P, Escobari J. Síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos aromáticos: Un diagnóstico subvalorado. *Epilepsia* 2001:2(1) 37-41.
14. David P. Farmacoterapéutica Antiepiléptica. *Revista Chilena de Epilepsia* 2000 :1(1) 36-42.