

Efectos cognitivos de la carbamacepina y del ácido valproico en escolares con epilepsia rolándica benigna

¹ *Psicólogo adjunto del Hospital Infantil Niño Jesús
Profesor asociado de Psicología Clínica
Facultad de Psicología. UCM*

Fournier del Castillo C.¹
García-Vaz F.²

² *FUENCAP (Centro de Atención Psicológica Infantil)
Ayuntamiento de Fuenlabrada (Madrid)*

RESUMEN

Las investigaciones realizadas hasta el momento en el campo de epilepsia, terapia farmacológica y funciones cognitivas han puesto de manifiesto las dificultades para separar el efecto de los fármacos antiepilépticos de la influencia del tipo de crisis, lateralización del foco epiléptico, edad de inicio de éstas, presencia de daño cerebral, de descargas subclínicas, etc. También señalan la complejidad para establecer grupos homogéneos que permitan en el conocimiento de los efectos de las drogas antiepilépticas. Carbamacepina y ácido valproico son fármacos que se manejan comúnmente en la epilepsia pediátrica, pero hay pocos estudios comparativos sobre sus efectos cognitivos. Para la realización del presente estudio se seleccionó un grupo de 26 niños con epilepsia rolándica. Este tipo de epilepsia remite espontáneamente en la pubertad, y por su carácter benigno permite detectar más claramente los posibles efectos adversos de drogas antiepilépticas. El fármaco de elección, cuando se decide tratar a estos pacientes, es la carbamacepina, por lo que existen pocos estudios comparativos con el ácido valproico. Para la evaluación neuropsicológica de las funciones cognitivas se utiliza la Batería de Diagnóstico Neuropsicológico Infantil Luria-DNI, junto con el WISC-R. Los resultados del presente estudio indican que no hay efectos adversos de los fármacos empleados, así como que no existen efectos diferenciales entre los pacientes que ingieren carbamacepina y aquellas que toman ácido valproico.

Los efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos se han mostrado elusivos a la investigación, con resultados contradictorios, a excepción de los adversos efectos de la politerapia (Trimble y Corbett, 1980; Meador, 1994), si bien los efectos parecen ser debidos al nivel sérico de droga más que al número de fármacos administrados (Deckers, Hekster, Meinardi y Reiner, 1997), y cada vez son más las investigaciones dirigidas a conocer los efectos sobre el rendimiento cognitivo infantil de cada una de las drogas antiepilépticas.

Durante los últimos años se han realizado diversos estudios con el fin de conocer los efectos adversos de cada uno de los fármacos empleados en el tratamiento de la epilepsia. Por un lado, encontramos diferentes estudios cuyos resultados se encuentran en la línea del realizado por Mitchell, Chávez, Zhou y Guzmán (1988), quienes investigaron 32 niños que recibían **carbamacepina** en monoterapia a través de pruebas de tiempo de reacción simple y de elección; en estas últimas, las concentraciones elevadas del fármaco estaban

significativamente asociadas con una disminución de los tiempos de reacción y un incremento de los errores de comisión, pero no de omisión. En este sentido, la revisión realizada por Trimble (1990), parece indicar que el ácido valproico puede afectar la ejecución de las pruebas de coordinación motora, mientras que la carbamacepina parece aumentar la velocidad en la realización de tareas que miden coordinación y destreza manual, así como los tiempos de aprendizaje. Sin embargo, los resultados de esta revisión apuntan a que disminuye la precisión de las pruebas realizadas. Stores, Williams, Styles y Zaiwalla (1992) investigan los efectos del **ácido valproico** y la **carbamacepina** en una muestra de 63 escolares de 7-12 años diagnosticados de epilepsia que fueron evaluados antes y después de 12 meses de tratamiento en monoterapia con uno de los dos fármacos mencionados. En ninguno de los niños había enfermedades graves neurológicas o psiquiátricas, ni enfermedad crónica. Se seleccionaron para la muestra pacientes con epilepsia ge-

neralizada (ausencias, mioclonias y crisis tónico-clónicas), parcial (parciales complejas, benignas centrotemporales...) e inclasificables (sólo un caso). La evaluación se llevó a cabo a través del WISC-R abreviado, pruebas pedagógicas de lectura y aritmética; así como habilidades específicas (atención, memoria y coordinación viso-motora). Se empleó un grupo de control para las comparaciones formado por 47 sujetos. A los 12 meses de tratamiento se registraron peores ejecuciones en las medidas de atención focal para el grupo de ácido valproico y peores ejecuciones en las medidas de atención sostenida para el grupo de la carbamacepina.

Investigaciones más recientes, como la realizada por Devinsky (1995), no encuentran evidencia de efectos negativos de la carbamacepina ni ácido valproico. En el estudio realizado por Chen, Kang y So (1996) no aparecen diferencias significativas en la ejecución del WISC-R en niños que ingieren ambos tipos de fármacos. Estos hallazgos están en consonancia con los resultados de la investigación realizada por Mandelbaum y Burack (1997), quienes no encuentran diferencias entre el procesamiento cognitivo de pacientes antes y después de haber iniciado la ingesta de la medicación. Para estos autores los resultados encontrados son indicativos de que los déficit dependen más de variables intrínsecas y del desarrollo del niño que de la medicación administrada. Legarda, Booth, Fennell y María (1996) no encuentran resultados concluyentes sobre los efectos del ácido valproico en el rendimiento cognitivo de la población pediátrica.

Hasta este momento no parecen existir datos concluyentes de los efectos cognitivos de la carbamacepina y el ácido valproico dada la dificultad de generalización al incluir niños de muy distintos tipos de habilidad cognitiva. Los diferentes estudios realizados hasta el momento ponen de manifiesto la necesidad de homogeneizar los grupos que se vayan estudiar para que no puedan influir variables no controladas, así como la de utilizar pruebas de evaluación neuropsicológica que permitan realizar un rastreo cognitivo de las funciones superiores.

Dentro de este marco se sitúa la presente investigación que pretende profundizar en la existencia de efectos adversos diferenciales de dos fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de la epilepsia pediátrica, carbamacepina y ácido valproico, en un grupo homogéneo de niños sin alteraciones neurológicas o de desarrollo que puedan oscurecer los resultados. Para la realización de este estudio se ha elegido un grupo de pacientes con epilepsia benigna rolándica, la cual, a diferencia de la inmensa mayoría de los tipos de

epilepsia, tiene una historia natural y evolución precisable (Campos-Castelló, 1998) y por su incidencia (Cavazzutli, 1980) constituye el síndrome epiléptico más común en la infancia.

La epilepsia rolándica benigna, o epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales es uno de los síndromes idiopáticos reconocidos por la clasificación internacional. Los niños con esta patología muestran un desarrollo normal y son neurológicamente normales (Watanabe, 1996), sin embargo también puede ocurrir en niños con anomalías neurológicas y de desarrollo. Estudios como el de Piccirilli, D Alessandro, Tiacci y Ferroni (1988) muestran que el lenguaje puede estar afectado, si bien las mayores afectaciones cognitivas se dan cuando la lateralización del foco es izquierda (Fournier, 1993). Los criterios diagnósticos incluyen la ausencia de déficit neurológicos o intelectuales, historia familiar de epilepsia, edad de aparición después de los 2 años, crisis breves estereotipadas en su manifestación clínica, con mayor ocurrencia en el sueño y remisión espontánea en la adolescencia (Holmes, 1993). El principal criterio de diagnóstico electroencefalográfico incluye actividad de fondo normal, picos con una particular morfología y localización, activación de la actividad epileptiforme durante el sueño, pero no durante hiperventilación y ocasionales descargas puntas-ondas (Fejerman y Di Blasi, 1987). Por definición, el pronóstico, cuando se compara con otras crisis parciales durante la infancia, es favorable (Blume, 1989; Dravet, Catani, Bureau y Roger, 1989). De 168 pacientes, con seguimiento desde los 7 a los 30 años, 165 se encontraron libres de crisis (Loiseau, Duché, Cordova, Dartigues y Cohadon, 1988).

Dada la naturaleza de esta condición la terapia intensiva es innecesaria, algunos autores no informan de diferencias en frecuencia de las crisis recurrentes o duración de la epilepsia activa entre pacientes tratados y no tratados (Ambrosetto y Tassinari, 1990). Si se decide iniciar el tratamiento la carbamacepina es el fármaco de primera elección, si bien el fenobarbital, la fenitoína y el ácido valproico han mostrado ser efectivos (Watanabe, 1996). En esta forma de epilepsia, dado que remite espontáneamente en la pubertad, muchos clínicos no son proclives a usar fármacos, sobre todo si los ataques son infrecuentes, de tipo parcial y limitados al sueño. No se han realizado estudios comparativos con ácido valproico, si bien algunas experiencias muestran que ha resultado ser eficaz (Gutiérrez-Solana, Ruiz-Falcó y García Peñas, 1998).

El objetivo del presente estudio es profundizar en los efectos cognitivos de la carbamacepina y

ácido valproico en la población pediátrica con epilepsia rolándica benigna.

MÉTODOS

Sujetos

Para la realización del presente trabajo de investigación se evaluaron 26 niños con epilepsia benigna rolándica, 15 varones y 11 mujeres, de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años de edad (edad media de 9 años y 8 meses), tratados en monoterapia con carbamacepina ($N = 18$) o ácido valproico ($N = 8$), sin anomalías neurológicas o de desarrollo. Como grupo control se evaluaron 26 niños, 13 varones y 13 mujeres, con el mismo rango de edad (edad media de 8 años y 10 meses). Los grupos se equipararon en cuanto a cociente intelectual, el CI T medio del grupo epiléptico era de 103,6, y de 103,3 para el grupo normal, para evitar la contaminación de este factor, que ya se mostraba relevante en la investigación previa. En la Tabla I quedan recogidas las características de la muestra.

Evaluación

Para realizar el estudio que nos proponemos y con el objetivo de abarcar una amplia gama de funciones a través de medidas objetivas y estandarizadas, seleccionamos el WISC-R y la Batería de Diagnóstico Neuropsicológico Infantil (Luria-DNI). El uso del WISC-R se justifica dentro del intento de establecer grupos homogéneos y eliminar CI bajos que hacen difícil distinguir si los déficits cognitivos se deben a las variables estudiadas o a la baja capacidad general del sujeto.

La batería Luria-DNI es un instrumento para la evaluación neuropsicológica de niños de 7 a 10 años de edad. Consta de 195 ítems que pertenecen a nueve pruebas, y evalúa las funciones motoras, la organización acústico-motora, las funciones táctil-cinestésicas, las funciones visuales, las capacidades del habla receptiva, habla expresiva, lectura, escritura, aritmética y procesos mnésicos. Las citadas pruebas se subdividen en 19 subtests, a través de los cuales se obtiene un perfil neuropsicológico amplio que permite el estudio detallado de los puntos fuertes y débiles de cada sujeto (Manga y Fournier, 1997). En la Tabla II pueden verse los subtests que componen la batería. Su objetivo principal es posibilitar la aplicación a niños de los métodos de exploración y teoría

TABLA I. Características de la muestra

	Grupo de epilepsia	Ácido valproico	Carbamacepina	Grupo control
Niños	15	4	11	13
Niñas	11	4	7	13
Totales	26	8	18	26

TABLA II. Pruebas que componen la Batería de Diagnóstico Neuropsicológico Luria-DNI

Motricidad	— Funciones motoras de las manos. — Praxias orales y regulación verbal.
Audición	— Percepción y reproducción de estructuras rítmicas.
Tacto y cinestesia	— Sensaciones cutáneas. — Sensaciones musculares y articulares. Esterognosia.
Visión	— Percepción visual. — Orientación espacial y operaciones intelectuales en el espacio.
Habla receptiva	— Audición fonémica. — Comprensión de palabras y frases simples. — Comprensión de estructuras lógico gramaticales.
Habla expresiva	— Articulación y habla repetitiva. — Denominación y habla narrativa.
Escritura y lectura	— Análisis y síntesis fonémicos. — Escritura. — Lectura.
Destreza aritmética	— Comprensión de la estructura numérica. — Operaciones aritméticas.
Procesos mnésicos	— Memoria inmediata. — Memoria lógica.

neuropsicológica de Luria, aportando una evaluación cuantitativa que permite comparaciones entre grupos, al obtener información controlada y estandarizada, y acceder a su utilización con fines investigadores (para una descripción más detallada, véase Manga y Ramos, 1991). Su utilidad pa-

ra la evaluación de niños epilépticos ya ha sido puesta de manifiesto (Fournier, 1993).

Diseño

Se establecieron diferentes diseños factoriales que agrupaban distintas condiciones de las variables del sujeto. El último factor (constituido por las variables de *R*) es idéntico en todos los casos, y con medidas repetidas. Para el análisis estadístico de los datos se llevaron a cabo análisis de varianza.

RESULTADOS

En la Tabla III aparecen los resultados obtenidos, recogiendo las puntuaciones medias y las desviaciones típicas de los dos grupos de fármacos, en cada uno de los 19 subtest de la batería Luria-DNI = 18. En apoyo a la hipótesis de que los fármacos anteriores son los menos nocivos para las competencias cognitivas de los niños, el factor fármaco no fue significativo al explicar la varianza de los resultados; tampoco se encontró efecto cognitivo diferencial alguno entre el uso de carbamacepina o de ácido valproico.

TABLA III. Diferencias entre grupos en función del tipo de fármaco antiepiléptico

	Grupo 1 CBZ (n = 18)		Grupo 2 VAP (n = 8)		Comparaciones de grupos (valores <i>t</i>) 1 y 2
	M	DT	M	DT	
Luria- DNI (subtests)					
01. Manual	44,2	11,8	41,1	16,1	0,54
02. Regulación verbal	40,6	15,8	47,0	12,9	1,03
03. Estructuras rítmicas	44,4	14,7	45,9	10,9	0,25
04. Tacto	43,0	15,0	44,0	10,3	0,17
05. Cinestesia	47,9	11,1	47,9	15,9	0,11
06. Percepción visual	47,2	12,2	51,6	9,6	0,87
07. Orientación espacial	40,2	13,1	38,5	11,3	0,30
08. Audición fonémica	41,5	12,1	35,4	9,4	1,25
09. Comprensión simple	40,3	16,1	48,2	12,5	1,19
10. Comprensión gramatical	40,3	11,7	49,1	12,4	1,76
11. Articulación	33,4	12,0	38,0	12,3	0,87
12. Denominación	37,4	11,2	38,2	14,8	0,16
13. Análisis fonético	33,8	17,9	38,4	18,5	0,61
14. Escritura	41,4	14,9	40,7	12,9	0,10
15. Lectura	37,0	15,8	49,2	13,1	1,84
16. Estructura numérica	42,3	17,5	34,9	14,3	1,03
17. Operaciones aritméticas	37,7	19,1	41,6	17,2	0,48
18. Memoria inmediata	36,6	14,9	39,2	10,5	0,46
19. Memoria lógica	36,4	14,8	47,5	9,2	1,91
WISC-R (CIs)					
CI verbal	90,9	17,8	101,0	9,8	1,54
CI manipulativo	103,7	15,7	107,0	17,1	0,47
CI total	97,8	17,7	105,2	14,2	1,06

* $p < 0,5$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

DISCUSIÓN

El interés de la investigación sobre los efectos nocivos de los fármacos antiepilépticos se fundamenta en su potencial de generar efectos adversos en la cognición y en la conducta de los niños como organismos en desarrollo, interés por el citado carácter potencialmente reversible. El uso de fármacos en el manejo de la epilepsia requiere valorar riesgos-beneficios, para maximizar el control de las crisis minimizando efectos cognitivos adversos que sólo pueden ponerse de manifiesto a través de detalladas exploraciones neuropsicológicas.

Aunque el estudio de los correlatos neuropsicológicos de la epilepsia pediátrica es un campo de especial interés por hallarse los niños inmersos en un proceso de adquisición de habilidades necesarias para su ajuste escolar y social, se reconoce la notable dificultad de caracterizar el grupo de niños epilépticos por las numerosas variables que pueden mediatizar los resultados de la investigación: frecuencia y tipo de crisis, duración de las mismas, edad de aparición, nivel intelectual, lateralización del foco epiléptico, fármacos empleados para el control de las crisis..., y que determinan la enorme disparidad de su funcionamiento cognitivo. Las revisiones hasta el momento recomiendan para su investigación cuidar la selección de las muestras estableciendo grupos más homogéneos en función del tipo de crisis. Si se controlan los problemas metodológicos es esperable una menor magnitud de los efectos nocivos de los fármacos (Trimble, 1990).

Aún son pocos los estudios que evalúan la influencia de las drogas antiepilépticas en niños (puede verse la revisión de Fournier, Navarredonda y Ramos, 1997). A la complejidad del campo por lo anteriormente citado, se suman las dificultades de la evaluación neuropsicológica en niños y la falta de pruebas neuropsicológicas específicas baremadas en población española. Sin embargo, sabemos que un amplio rastreo cognitivo a través de diversas pruebas diseñadas para ello aumenta la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas y que caractericen grupos de niños epilépticos (Allenkamp, Alpherets, Blennow, Elmquist, Heijbel, Nilsson, Sandstedt, Tonnby, Wahlander y Wosse, 1993). Por otro lado, la homogeneización de la muestra de sujetos permite obtener resultados más claros cuando se estudian los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos.

El estudio de los citados autores muestran una ausencia de efectos negativos en la población pe-

diátrica con epilepsia rolándica benigna que ingiere carbamacepina. En esa línea se encuentran los resultados del presente estudio, que no halla efectos cognitivos diferenciales entre la carbamacepina y el ácido valproico en ninguna de las funciones evaluadas con la Batería de Diagnóstico Neuropsicológico Luria-DNI, con lo que nuestros resultados convergen con los obtenidos por Devinsky (1995), que tampoco encuentra efectos diferenciales entre estos fármacos. De la investigación hasta el momento la **carbamacepina** y el **ácido valproico** parecen ser las drogas menos asociadas al daño cognitivo, como ya apuntó Dordrill (1991), aunque los escasos estudios realizados en la infancia hacen que tal afirmación deba tomarse con cautela.

En consonancia con la investigación previa (Meador, 1994; Drane y Meador, 1996), y aunque restringida por el tipo de epilepsia y fármacos empleados, nuestro trabajo pone de manifiesto que a pesar de la enorme cantidad de variables implicadas en el estudio de pacientes epilépticos, los fármacos administrados a dosis terapéuticas causan efectos mínimos, estadísticamente no significativos, así como la ausencia de efectos cognitivos diferenciales de la **carbamacepina** y del **ácido valproico**.

BIBLIOGRAFÍA

- AMBROSETTO G, TASSINARI C A. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia*, 1990; 31: 802-805.
- ALDENKAMP A P, ALPHERETS W C J, BLENNOW G, ELMQUIST D, HEIJBEL J, NILSSON H L, SANDSTEDT P, TONNBY B, WÄHLANDER M A, WOSSE E. Withdrawal of antiepileptic medication in children-effects on cognitive function: The multicenter Holmfrid Study. *Neurology*, 1993; 43: 41-50.
- BLUME W T. Clinical profile of partial seizure beginning at less than four years of age. *Epilepsia*, 1989; 30: 813-819.
- CAMPOS-CASTELLÓ J. Epidemiología de la epilepsia. En: F Villarejo (ed), *Tratamiento de la epilepsia*. Madrid: Díaz de Santos, 1998.
- CAVAZZUTI G B. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia*, 1980; 21: 57-62.
- CHEN Y J, KANG W M, SO W C M. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: A psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia*, 1996; 37: 81-86.
- DECHERS C L, HEKSTER Y A, KEYSER A, MEINARDI H, RENIER W O. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: A critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia*, 1997; 38 (5): 570-575.
- DEVINSKY C B. Behavioral effects of antiepileptic drugs. En: D B Smith, D M Treiman y M R. Trimble (eds),

- Neurobehavioral problems in epilepsy*. New York: Raven Press, 1991; 213-224.
- DRANE D L, MEADOR K J. Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. *Baillieres Clin Neurol*, 1996; 5 (4): 877-885.
- DRAVET C, CATANI C, BUREAU M, ROGER J. Partial epilepsies in infancy: A study of 40 cases. *Epilepsia*, 1980; 30: 807-812.
- FEJERMAN N, DI BLASI A M. Status epilepticus of benign partial epilepsies in children: Report of two cases. *Epilepsia*, 1987; 28: 351-355.
- FOURNIER C. *Análisis neuropsicológico de la epilepsia rolándica benigna y su comparación con el trastorno de hiperactividad en la edad escolar*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 1993 (tesis doctoral).
- FOURNIER C, NAVARREDONDA A B, RAMOS P. Drogas antiepilépticas y función cognitiva en niños. *Act Ped Esp*, 1997; 55: 149-154.
- GUTIÉRREZ-SOLANA L G, RUIZ-FALCÓ M L, GARCÍA-PEÑAS J J. Tratamiento médico de la epilepsia. En: F Villarejo (ed), *Tratamiento de la epilepsia*. Madrid: Díaz de Santos, 1998.
- HOLMES G L. Benign focal epilepsy of childhood. *Epilepsia*, 1993; 34 (suppl 3): S49-S61.
- LEGARDA S B, BOOTH M P, FENNELL E B, MARIA B L. Altered cognitive functioning in children with idiopathic epilepsy receiving valproate monotherapy. *Child Neurol*, 1996; 11 (4): 321-330.
- LOISEAU P, DUCHÉ B, CORDOVA S, DARTIGUES J F, COHADON S. Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A follow-up study of 168 patients. *Epilepsia*, 1988; 29: 229-235.
- MANDELBAUM D E, BURACK G D. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 1997; 39 (11): 731-735.
- MANGA D, FOURNIER C. *Neuropsicología clínica infantil: Estudio de casos en edad escolar*. Madrid: Ed. Universitat, 1997.
- MANGA D, RAMOS F. *Neuropsicología de la edad escolar*. Madrid: Visor, 1991.
- MEADOR K J. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Can J Neurol Science*, 1994; 21 (3): S12-S16.
- MITCHELL W G, CHÁVEZ J M, ZHOU Y Y, GUZMÁN B L. Carbamazepine influences reaction time and impulsivity in children with epilepsy. *Epilepsia*, 1988; 29: 681.
- PICCIRILLI M, D'ALESSANDRO P, TIACCI C, FERRONI A. Language lateralization in children with benign partial epilepsy. *Epilepsia*, 1988; 29: 19-25.
- STORES G, WILLIAMS P L, STYLES E, ZAIWALLA Z. Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Archives of Disease in Childhood*, 1992; 67: 1330-1337.
- TRIMBLE M R, CORBETT J A. Behavioral and Cognitive disturbances in epileptic children. *Irish Med J*, 1980; 73: 21-28.
- TRIMBLE M R. Antiepileptic drugs, cognitive function, and behavior in children: Evidence from recent studies. *Epilepsia*, 1990; 31 (suppl 4): S30-S34.
- WATANABE K. Benign partial epilepsies. En: S Wallace (ed), *Epilepsy in Children*. Londres: Chapman and Hall Medical, 1996.