

ESTUDIO DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE LOS ANTIEPILEPTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

VINICIUS JOSÉ DE PAIVA *

ANTONIO SUBIRANA **

MANUEL SUBIRANA ***

El objetivo de este trabajo es contribuir, con un mejor conocimiento de los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos, al tratamiento de la epilepsia. Los primeros trabajos publicados en los que se hacía un estudio de los niveles plasmáticos de los antiepilépticos más usados, fueron los de Buchtal & Svensmark en 1960³. En los últimos años se han descrito y utilizado numerosos métodos para la determinación de los niveles plasmáticos de los medicamentos antiepilépticos^{1, 7, 8, 12, 15, 16, 18 y 19}. Entre ellos cabe destacar: 1. Los métodos "Spectrophotometric" (ultravioleta o colorimétrico). Fueron los primeros en ser utilizados para la dosificación plasmática de la difenilhidantoína (DPH) y el fenobarbital (PB)^{1,7}. Su gran ventaja está en su simplicidad y es de gran utilidad para detectar intoxicaciones como prueba de emergencia¹⁹. Sus grandes interferencias con otros fármacos limitan bastante su aplicación. 2. El método "Thin Layer Chromatography". Fué una de las primeras técnicas utilizadas para la dosificación múltiple de antiepilépticos. Sus inconvenientes están en las interferencias, en requerir un desintómetro especial y valorar las drogas de forma semicuantitativa. 3. El método "Gas Liquid Chromatographic". Este método sustituyó plenamente al anterior debido principalmente a su gran sensibilidad y ausencia de interferencias. Sus inconvenientes están en el alto costo del cromatógrafo y requerir personal bastante capacitado. Para algunos autores es actualmente la técnica de elección y la de referencia para todas las demás¹⁹. 4. El método "High Pressure Liquid Chromatography". Es prácticamente de resultados superponibles al anterior pero de costo bastante más elevado. 5. El método "Radioimmuno Assay". Se utiliza esencialmente para la DPH y PB. Sus inconvenientes están en su limitación a estos dos fármacos y en el hecho de requerir un equipamiento altamente especializado debido al manejo de isótopos radioactivos. 6. El método "Enzimo Immuno Assay Thechnic" (EMIT). Es el que hemos utilizado en nuestros pacientes y que luego describiremos^{8,12,15}.

* Asistente Becario del Departamento de Neurologia, Instituto Neurológico Municipal, Hospital General de Ntra. Sra. del Mar, Barcelona. ** Presidente de Honor y Fundador de la Liga Española contra la Epilepsia. *** Jefe de Servicios de Instituciones Nosocomiales y Servicios Especiales del Ayuntamiento de Barcelona.

Las indicaciones clínicas para realizar una determinación de niveles plasmáticos de antiepilépticos han sido: a) crisis incontroladas ó de difícil control; b) pacientes que estaban sometidos a politerapia y a los que queríamos pasar a bi ó monoterapia, ó pacientes en los que intentábamos retirar ó reducir la medicación; c) pacientes que presentaban signos de intoxicación medicamentosa; d) pacientes en los que se sospechaban interacciones medicamentosas; e) pacientes en los que se quería reducir el número de tomas de medicación y f) pacientes en los que se sospechaba que no tomaban correctamente la medicación.

Hemos clasificado a los pacientes epilépticos de nuestra casuística en: 1. Enfermos controlados: consideramos que un paciente epiléptico está bien controlado, cuando ha pasado un año sin crisis ó cuando ha presentado alguna crisis aislada por interrupción de la medicación. 2. Enfermos parcialmente controlados: consideramos que un paciente de un año ha tenido una sola crisis, ó más de una, si estas crisis han tenido un claro desencadenante como puede ser una ingesta excesiva de alcohol ó una privación de sueño. 3. Enfermos mal controlados: consideramos que un paciente está mal controlado cuando en el curso de un año ha tenido más de una crisis sin que existiera uno ó varios de los tres desencadenantes mencionados en los dos apartados anteriores.

MATERIAL Y METODOS

De un total de 560 epilépticos diferentes visitados en el transcurso de 16 meses, hemos practicado 140 dosificaciones plasmáticas de fármacos anticomiciales. Los fármacos que hemos dosificado han sido: fenobarbital (PB), difenilhidantoína (DPH), primidona (PRM), valproato sódico (VPA), carbamacepina (CBZ) y etosuximida (ESM). En este trabajo, del total de 140 pacientes a los que hemos practicado dosificaciones plasmáticas, vamos a revisar únicamente los 70 pacientes que tomaban fenobarbital, solo ó asociado.

Todas las dosificaciones practicadas y que son motivo de este trabajo, han sido realizadas con la técnica EMIT. Esta técnica está basada en conceptos de enlace competitivo de proteínas usando un enzima como marcador y un anticuerpo como la proteína de enlace específica. La actividad enzimática está relacionada con la concentración de medicamento en la muestra. Sin necesidad de un paso de separación, la actividad enzimática se mide convenientemente por espectrofometría. Una prueba se lleva a cabo en menos de un minuto, simplemente mezclando dos reactivos con una pequeña cantidad de suero o plasma no tratados.

Las determinaciones plasmáticas de nuestros casos se han practicado siempre en el mismo laboratorio y a todos los pacientes se les ha realizado la extracción entre las 6 y las 8 horas de la tarde. Los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos considerados eficaces por la mayoría de los autores que han empleado la técnica EMIT son los que se exponen en la tabela 1^{8,12,15}. Todos los pacientes epilépticos a los que se han indicado una dosificación plasmática han sido visitados por el mismo equipo médico que ha sido el que, después de estudiar el caso, ha indicado practicar un estudio analítico.

El grupo de 70 pacientes seleccionados está formado por 40 hembras y 30 varones. La edad de comienzo de las crisis oscilaba entre los 2 días y los 50 años de edad y la edad en el momento de realizar la dosificación plasmática oscilaba entre los 6 y los 62 años. Los tipos de crisis predominantes de los pacientes bien controlados y de los parcial ó mal controlados se detallan en las tablas 2 y 3, respectivamente.

| Fármaco | Niveles plasmáticos eficaces |
|-------------------------|------------------------------|
| Fenobarbital (PB) | 15-40 mcg/ml |
| Primidona (PRM) | 5-12 mcg/ml |
| Difenilhidantoína (DPH) | 10-20 mcg/ml |
| Valproato sodico (VPA) | 50-100 mcg/ml |
| Carbamacepina (CBZ) | 8-12 mcg/ml |
| Etosuximida (ESM) | 40-100 mcg/ml |
| Clonazepam (CZP) | 25-30 nanog/ml |

Tabla 1 — Niveles plasmáticos considerados eficaces de los fármacos antiepilépticos.

| Tipos de crisis | Número de casos |
|--|-----------------|
| Crisis parcial elemental motora adversiva secundariamente generalizada | 5 |
| Crisis parcial compleja con simple trastorno de conciencia | 2 |
| Crisis parcial compleja con automatismos | 5 |
| Ausencias atípicas | 2 |
| Ausencias mioclónicas | 3 |
| Mioclónicas epilépticas masivas | 2 |
| Crisis tónico-clónicas generalizadas | 24 |
| Crisis hemiconvulsivas | 1 |
| Crisis inclasificadas | 1 |

Tabla 2 — Tipos de crisis en pacientes bien controlados.

| Tipos de crisis | Número de casos |
|--|-----------------|
| Crisis parcial elemental motora | 1 |
| Crisis parcial motora secundariamente generalizada | 2 |
| Crisis parcial complejas | 11 |
| Crisis parcial compleja secundariamente generalizada | 4 |
| Ausencia simple | 1 |
| Ausencia y Mioclónicas epilépticas masivas | 1 |
| Crisis tonico-clónicas generalizadas | 3 |
| Crisis reflejas | 2 |

Tabla 3 — Tipos de crisis en pacientes parcialmente y/o mal controlados.

| Antiepiléptico | Aumentado por | Disminuido por |
|-------------------|---------------|-------------------|
| Fenobarbital | VPA, CBZ | ESM |
| Primidona | CBZ, VPA | DPH, PB |
| Difenilhidantoina | DZP, ESM | VPA, PB, CBZ, PRM |
| Valproato sodico | ESM | PB, CBZ, DPH |
| Carbamacepina | | DPH, PB, PRM |
| Etosuximida | | |
| Clonazepam | | |

Tabla 4 — Interacciones plasmáticas entre los fármacos antiepilépticos (DZP, Diazepam).

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Las interacciones entre los diferentes fármacos antiepilépticos que hemos constatado son, con pocas diferencias, superponibles a las ya encontradas por otros autores^{3,4,6,7,13} (Tabla 4). De este interesante apartado queremos destacar como más significativo que existe un notable aumento del PB cuando se asocia al VPA y que el PB determina una marcada disminución de los niveles de DPH y VPA. En nuestra casuística los efectos secundarios más frecuentemente encontrados utilizando los fármacos antiepilépticos han sido: somnolencia y trastornos del carácter usando el PB; gingivitis hipertrófica e hirsutismo utilizando la DPH; alteraciones hemáticas y/o enzimáticas utilizando la CBZ; obesidad e intolerancias digestivas y caída del cabello usando el VPA.

De los 70 pacientes de la muestra únicamente 15 hacían monoterapia con fenobarbital. Este número relativamente bajo se explica porque la mayoría de enfermos que hacen monoterapia están bien controlados y por tanto sólo han sido excepcionalmente motivo de una dosificación. Los 55 pacientes restantes hacían biterapia. De los 15 pacientes que hacían monoterapia con PB y tenían niveles plasmáticos eficaces de fenobarbital, 8 estaban controlados a pesar de tener niveles bajos.

De los 55 pacientes que tomaban PB asociado a otro antiepiléptico, 33 (60%) tenían el fenobarbital en niveles eficaces. De estos mismos 55 casos, 21 (38%) tenían el otro antiepiléptico en niveles plasmáticos eficaces. La distribución de estos 55 pacientes era la siguiente: — 25 pacientes se trataban con PB + DPH y 16 tenían el PB en niveles eficaces; — 13 pacientes se trataban con PB + CBZ y de ellos 9 tenían el PB en niveles eficaces; — 10 pacientes se trataban con PB + VPA y 7 tenían el PB en niveles eficaces; — 7 pacientes se trataban con PB + PRM y solo 1 tenía el PB en niveles eficaces.

De los 70 pacientes, 45 estaban bien controlados. De ellos, 21 (46,5%) no llegaban a niveles eficaces de ninguno de los antiepilépticos utilizados. De los 70 pacientes, 25 estaban parcialmente ó mal controlados. De ellos, 20 (80%) tenían el PB en niveles eficaces, 13 (52%) tenían el otro antiepiléptico en niveles eficaces, 12 (47%) tenían ambos antiepilépticos en niveles eficaces y 4 (16%) no tenían ningún antiepiléptico en niveles eficaces a pesar de utilizar la dosis media eficaz en mg/Kg/día.

De nuestra experiencia personal y de la revisión de una amplia literatura sobre dosificación plasmática de fármacos antiepilépticos, queríamos destacar: 1. Por debajo de los niveles plasmáticos de PB considerados eficaces se puede conseguir un buen efecto terapéutico tanto en mono como en politerapia. 2. Los límites superiores de los niveles plasmáticos de PB considerados eficaces los creemos excesivamente altos y, en general, pensamos que no debe llegarse a los mismos, ya que para alcanzarlos se precisan dosis muy altas de medicación que pueden determinar en muchas ocasiones intolerancias y cuadros tóxicos. 3. La mayoría de enfermos con crisis rebeldes al tratamiento, siguen estando mal controlados a pesar de llegar a niveles plasmáticos considerados eficaces. 4. Las dosificaciones plasmáticas de los antiepilépticos, sólo pueden ser bien valoradas por un especialista con amplia experiencia en el tratamiento de la epilepsia. Esta es, en nuestra opinión, la mejor garantía, por encima de cualquier dosificación plasmática, para establecer la dosis individual idónea que necesita cada paciente.

RESUMEN

De un total de 560 epilépticos diferentes visitados en el transcurso de 16 meses, hemos practicado 140 dosificaciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos utilizando la técnica EMIT. Los antiepilépticos que hemos dosificado han sido: PB, DPH, PRM, VPA, CBZ y ESM. En este trabajo hemos revisado únicamente los 70 pacientes que tomaban PB en monoterapia ó asociado a DPH, CBZ, VPA y PRM. De los 70 pacientes 45 estaban bien controlados. De entre ellos 21 (46,5%) no llegaban a niveles eficaces de ninguno de los antiepilépticos utilizados, y sin embargo hemos conseguido un buen efecto terapéutico tanto en mono como biterapia. De estos mismos 70 pacientes, 25 estaban parcialmente ó mal controlados. De entre ellos 20 (80%) tenían el PB en niveles eficaces, 13 (52%) tenían el otro antiepiléptico en niveles eficaces, 12 (47%) tenían ambos antiepilépticos en niveles eficaces y 4 (16%) no tenían ningún antiepiléptico en niveles eficaces a pesar de utilizar en todos, la dosis media considerada como eficaz y expresada en mg/Kg/día.

SUMMARY

Study of plasma levels of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy.

From a total of 560 different epileptics visited during 16 months, we have practiced 140 plasmatic dosifications of antiepileptic drugs according to EMIT technic. The antiepileptic drugs studied were: PB, DPH, PRM, VPA, CBZ and ESM. In this study only the 70 patients treated with PB in monotherapy or combined with DPH, CBZ, VPA and PRM are considered. From the 70 patients, 45 have been controlled; from them 21 (46,5%) did not reach efficient levels from anyone of the used antiepileptics. From the 70 patients 25 have been partially or bad controlled, 20 of them (80%) had PB in efficient levels, 13 (52%) had the other antiepileptic in efficient levels, 12 (47%) had both antiepileptics in efficient levels and 4 (16%) had no antiepileptic drug in

efficient levels in spite of using the efficient dose in mg/Kg/day. The conclusions of this results are: — we reached a good effect by using PB alone or combined under the considered efficient levels in a 46.5% of the patients; — the bad controlled patients, kept on being bad controlled in spite of having 80% of them PB, the other antiepileptic or both in efficient levels.

REFERENCIAS

1. A Guide to the Therapeutic Monitoring of Antiepileptic Drug Levels. Epilepsy Foundation of America, 1977.
2. BRUNI, J.; WILDER, B. J. & PERCHALSKI, B. J. — Valproic acid and plasma levels of phenobarbital. *Neurology (NY)* 30:94, 1980.
3. BUCHTAL, F. & SVENSMARK, D. — Aspects of pharmacology of phenytoin and phenobarbital relevant to their dosage in treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1:373, 1960.
4. DREIFUSS, F. E. — Uso de los fármacos anticonvulsivantes. *J. amer. med. Assoc.* (ed. en español). 5:152, 1979.
5. GASTAUT, H. & NOEL, P. — A case of fatal toxic hepatitis: recomendations for the administration of sodium valproate. *Epilepsia* 22:711, 1981.
6. KENNTH, W. & ALLAN, S. — Clinical pharmacology of anti-epileptic drugs: a summary of current information. *Clin. Chem.* 23:1964, 1977.
7. KUTT, H. & PENRY, J. K. — Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. *Arch. Neurol. (Chicago)* 31:283, 1974.
8. LEGAZ, M. & RAISYS, V. A. — Correlation of the «Emit» antiepileptic drug assay with a gas liquid chromatographic method. *Clin. Biochem.* 9:35, 1976.
9. LOISEAU, P.; BRACHET-LIERMAIN, A.; LEGROUX, M. & SOGEIX, M. — Interêt du dosage des anticonvulsivants dans le traitement des epilepsies. *Nouv. Presse méd.* 10:813, 1977.
10. LUND, L. — Anticonvulsivant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. *Arch. Neurol. (Chicago)* 31:289, 1974.
11. MOREL, M. A. — Dosage des anti-epileptique seriques. *Encycl. Med. Chir., Masson, Paris*, 17045 A40, 1976.
12. MORREL, G. & PRIBOR, H. C. — Therapeutic drug monitoring: panacea, paradox, or Pandora's box. *Lab. Management (NY)*, July 15, 1978.
13. OLLER DAURELLA, L. & OLLER F. V., L. — «L'Epilepsia». *Monografies Médiques*, nº 18. Academia de Ciencies Mèdiques de Catalunya y Balears, Barcelona, 1979.
14. PARSONAGE, M. — Antiepilepticos. *Brit. J. Hosp. Med.* (ed. en español): 313, 1974.
15. PIPPENGER, C. E. — Clinical applications of a homogeneous immunoassay system (EMIT) for the detection of diphenylhydantoin and phenobarbital. *Epilepsia* 16:197, 1975.
16. PIPPENGER, C. E.; PENRY, J. K. & WHITE, B. G. — Interlaboratory variability in determination of plasma antiepileptic drug concentrations. *Arch. Neurol. (Chicago)* 33:351, 1976.
17. PIPPENGER, C. E.; PENRY, J. K. & KUTT, H. — *Antiepileptic Drugs: Quantitative Analysis and Interpretation*. Raven Press, New York, 1978.
18. SABATER, J.; MAYA, A. & OLLER, F. V., L. — La dosificación plasmática de antiepilepticos. *Anales de Medicina (Barcelona)* 66:63, 1980.
19. SABATER TOBELLA, J. — Control analítico en la terapeutica antiepileptica. *Boletín de la Real Academia de Farmacia de Barcelona*, 1983.
20. SACKELLARES, J.; SATO, S.; DREIFUSS, F. E.; PENRY, J. K. — Reduction of steady-state valproate levels by other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 22:437, 1981.