

Carbamazepina y Valproato de Magnesio en el tratamiento de la Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial de debut

Dr. Guillermo Toledo Sotomayor; Dr. René Andrade Machado; Dra. Ariadna Pérez Montoto;
Dra. Anabel Rodríguez Dieguez; Dra. Arlety García Espinosa; Dra. Angela Susana Borges González

Instituto de Neurología y Neurocirugía
Calle 29 y D, Vedado, Plaza
Ciudad de la Habana, Cuba

Resumen

Introducción: La Epilepsia del Lóbulo Temporal mesial es la epilepsia focal más frecuente del adulto. No existen estudios sobre eficacia, efectividad y tolerabilidad de la Carbamazepina y el Valproato de Magnesio en esta. **Objetivo:** Comparar la eficacia clínica y tolerabilidad de la Carbamazepina y el Valproato de Magnesio en el síndrome de Epilepsia del Lóbulo temporal medial al debut. **Método:** Se efectuó un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, con Carbamazepina y Valproato de Magnesio en pacientes con Epilepsia del Lóbulo temporal mesial. Los pacientes fueron seguidos por un 1 año. Se aleatorizaron 56 pacientes, 43 entraron al estudio cruzado y lo concluyeron 33. Se evaluó eficacia, efectividad y tolerabilidad de las drogas. **Resultados:** La eficacia terapéutica del Valproato fue mayor que la de la Carbamazepina luego del estudio cruzado, con una reducción de la tasa de crisis/mes de 7,9 a 2,6 ($p = 0,02$). Ninguno de los dos antiepilépticos se asoció a una mejoría en la escala de Hamilton. Los pacientes con Valproato presentaron al año mejoría de más del 20 % de la calidad de vida ($p < 0,01$). El número de pacientes con efectos adversos no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos ($p > 0,05$), aunque el Valproato produjo una mayor variedad de reacciones adversas. **Conclusión:** La eficacia y efectividad del Valproato es superior a la Carbamazepina en pacientes con Epilepsia del Lóbulo temporal mesial de debut, aunque fue menos tolerado.

Palabras Clave: Epilepsia del Lóbulo Temporal mesial, carbamazepina, valproato, eficacia, efectividad, tolerabilidad.

Summary

Introduction: Mesial Temporal Lobe Epilepsy is the most frequent symptomatic focal epilepsy in adults. There are no prospective studies that compare the efficacy and effectiveness of carbamazepine and valproic acid in this group of patients. **Objective:** to compare the efficacy, effectiveness and tolerability of Carbamazepine and Valproic Acid in patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy. **Methods:** We conducted a prospective, controlled and randomized study of parallel groups in patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy at time of onset. The patients were followed-up for one year. Fifty six patients were recruited. Forty three patients participated in a crossover study and only thirty three concluded it. We evaluated the efficacy, effectiveness and tolerability of two antiepileptic drugs. **Results:** After cross-over, the efficacy of Valproic Acid was superior to Carbamazepine reducing seizure frequency from 7,9 to 2,6 seizures per month ($p = 0,02$). None of antiepileptic drugs were associated with an improvement in Hamilton scale. Treatment with valproic Acid improved the quality of life by 20 % after a year of treatment ($p < 0,01$). The number of patients with side effects was not significant statistically, even though valproic acid produced a greater variety of adverse effects. **Conclusion:** The effectiveness and efficacy of Valproic Acid in patients with mesial Temporal Lobe Epilepsy at onset is superior to carbamazepine although it is less tolerated.

Key words: Mesial Temporal Lobe Epilepsy, Carbamazepine, Valproic Acid, effectiveness, tolerability and efficacy.

Introducción

La Epilepsia del Lóbulo Temporal mesial (ELTm) es la más frecuente de las epilepsias en el adulto. La ILAE en el año 2006 estableció las guías de tratamiento de las epilepsias y encontró que no existen estudios con nivel de recomendación A o B relacionados con la eficacia y efectividad de los antiepilépticos en monoterapia inicial en esta enfermedad.¹ Para el presente estudio se buscó evidencia adicional en las bases de datos Cochrane y Pubmed con los siguientes descriptores utilizados en inglés y español: Epilepsia, lóbulo temporal, epilepsia mesial temporal, ensayo clínico, monoterapia, Carbamazepina o Valproato; buscando en todos los campos, limitado a estudios controlados aleatorizados en humanos. Se hallaron tres estudios con estas características que examinaban la eficacia y efectividad de la monoterapia inicial con Carbamazepina o Valproato en las crisis parciales complejas, pero ninguno de ellos valoró la ELTm atendiendo a su expresión sindrómica, al control de crisis, repercusión en la calidad de vida y estado de ánimo.^{2,3-7} Con la presente investigación pretendemos comparar la eficacia y la efectividad de la Carbamazepina y el Valproato de Magnesio en un grupo de pacientes con este síndrome al debut, durante un año de seguimiento con un esquema flexible que simula la práctica clínica habitual.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y con grupos paralelos durante un año. Cuando un paciente no toleró un medicamento o este no fue eficaz, se inició terapia con el medicamento alternativo de la lista aleatoria (estudio cruzado). Los pacientes que reunieron los criterios diagnósticos de Síndrome de ELTm al debut según la ILAE⁸ fueron de la Consulta de Orientación y Clasificación de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INN).

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años y menores de 60 años con diagnóstico de ELTm de debut sin tratamiento antiepiléptico previo que estuviesen de acuerdo en participar en el estudio previa firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión: los que no otorgaron el consentimiento para participar, cuando se diagnosticó una causa distinta de epilepsia, o cuando existían enfermedades comórbidas.

Diseño del estudio: Fase de aleatorización: Los pacientes fueron aleatorizados con una lista, construida por el programa

estadístico Statistic versión 6.0. Se comenzó la investigación con un total de 56 pacientes, de ellos 29 fueron asignados al grupo de Carbamazepina (CBZ) y 27 al grupo de Valproato de Magnesio (VLP Mg). Abandonaron el estudio 13 pacientes, 8 del grupo de CBZ y 5 del de VLP Mg, quedando un total de 43 pacientes. Las causas que motivaron el abandono fueron: 2 pacientes no aceptaron el diagnóstico de la enfermedad, 7 pacientes no asistieron a consulta durante la etapa de incremento de la dosis, 1 paciente fue diagnosticado con metástasis cerebral como causa de su epilepsia y en 3 pacientes no precisamos la causa de abandono. La tasa de abandono terapéutico no fue significativamente diferente entre ambos grupos (test de probabilidad exacta de Fisher; $p = 0,34$).

Fase de seguimiento: Varios de los 43 pacientes restantes fueron cambiados de grupo de aleatorización (Estudio cruzado). Las causas del cambio fueron las siguientes: no se logró el control de las crisis, aparecieron efectos adversos importantes y/o complicaciones neuropsiquiátricas con el tratamiento, o se perdió la eficacia de la DAE. En esta fase del estudio, los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: 21 asignados al grupo de CBZ y 22 al de VLP Mg. De ellos, 9 pasaron del grupo de CBZ al de VLP Mg y 11 en forma inversa. El seguimiento se realizó a 26 pacientes asignados a la CBZ y 17 al VLP Mg.

Seguimiento durante el estudio cruzado: En esta etapa, salieron del protocolo 10 pacientes, 5 de cada grupo. Las razones que motivaron el abandono fueron la pérdida de la eficacia de la DAE o la no tolerabilidad. En estos casos, la tasa de abandono terapéutico tampoco fue significativa entre los grupos (probabilidad exacta de Fisher $p = 0,61$). Terminaron el estudio un total de 33 pacientes, 21 en el grupo de CBZ y 12 en el de VLP Mg.

Procedimientos con los pacientes: En la primera consulta se le realizó al total de pacientes ($n=56$) una historia clínica. Se determinó la tasa o frecuencia de crisis en los tres meses previos a esta primera consulta, definiéndose este período de tiempo en nuestro estudio como período basal. Se les aplicó Test de Hamilton para evaluar la gravedad de la depresión y Cuestionario de Calidad de vida QOLIE – 31. Indicamos un electroencefalograma (EEG). Se les indicó Resonancia Magnética Nuclear (RMN) como protocolo mínimo de evaluación de epilepsia y analítica sanguínea. Se remitieron los pacientes para evaluación neuropsicológica.

Procedimientos con los pacientes (grupo de intención de tratar): Una vez que a los pacientes se les indicó una u otra DAE, se procedió a iniciar el tratamiento con dosis mínima de 10mg/Kg/día (300mg/día) para la CBZ (tabletas de 200 mg) y 30mg/Kg/día (570mg/día) para el VLP Mg (tabletas de 190 mg). Las dosis se incrementaron cada 15 días hasta la dosis máxima tolerada. En el caso de la CBZ se monitorearon los niveles plasmáticos de la droga. No se realizó con el VLP Mg por no contar con esta posibilidad.

Procedimientos con los pacientes (estudio cruzado): En este período la dosis del nuevo medicamento se incrementó al igual a como se hizo durante el período de intención de tratar.

Los pacientes fueron seguidos en consulta cada 15 días, recogiéndose la presencia o no de crisis, la frecuencia y características de las mismas. Se indagó acerca del estado de ánimo, eventos relacionados con la salud y la posible aparición o no de efectos adversos. Si el paciente logró una respuesta adecuada se mantuvo con esta dosis; si esto no ocurrió se prosiguió el incremento hasta la dosis máxima tolerada. Los pacientes podían asistir a consulta cuando tuvieran recurrencia de crisis o efectos adversos por la medicación.

En cada fase del estudio se evaluó la tasa de crisis y la tasa de abandono terapéutico. Se les realizó hemoquímica, se les aplicó el Test de Hamilton y el cuestionario QOLIE-31 al año de tratamiento. Aquellos pacientes que no respondieron a ninguna de las dos DAE fueron considerados como falta de respuesta al tratamiento y se excluyeron del protocolo, también a aquellos que no toleraron el fármaco o en los que se perdió la eficacia.

Definición de términos:

—Eficacia Terapéutica: Reducción mayor o igual a un 50% del número de crisis.

—Efectividad: Reducción mayor o igual a un 50% del número de crisis, más una mejoría en dos o más niveles de gravedad en el Test de Hamilton, o el paso a categoría “sin depresión”, y la no afectación de la calidad de vida, o una mejoría del 20% en el puntaje total de la misma, sin la presencia de efectos adversos.

—Tasa de crisis: Número de crisis / mes.

—Fallo Terapéutico: Número de pacientes que suspenden el tratamiento por efectos adversos, por no tolerabilidad de la DAE o en los que no se logra disminuir más de un 50% la tasa de crisis.

—Variables neurobiológicas: Incluye la edad, tiempo de evolución de la epilepsia, tasa de crisis y puntaje total del Test de Hamilton.

Análisis estadísticos

Los datos fueron incluidos en una base de datos en Statistic versión 6.0. Las variables cuantitativas continuas fueron analizadas mediante el test de Student, para análisis multivariados a variables cuantitativas continuas utilizamos las mediciones repetidas de ANOVA (Wilk Lamda) con F de entrada de 3,5. Para la comparación de variables cuantitativas discontinuas se utilizó la estadística no paramétrica, test U de Mann y Whitney. Para realizar el análisis del tiempo necesario para alcanzar el control de crisis y la proporción de pacientes libre de crisis al año por medicamentos, utilizamos el análisis de supervivencia (curvas de Kaplan y Meier y la Regresión (Cox) de riesgo proporcional [Test Gehan Wilcoxon]).

Cuando se quiso conocer el riesgo relativo de causar determinado efecto adverso se utilizó la Regresión Logística. Las comparaciones del control de crisis se analizaron atendiendo a las diferencias entre la proporción de efectos adversos causados por medicamentos y la proporción de eficacia de pacientes que mejoraron sus crisis en más de un 50 % según los medicamentos utilizados (diferencias de proporciones T-test). En todos los casos aceptamos como significativos niveles de $p \leq 0,05$.

Resultados

En el Gráfico 1 puede apreciarse que al inicio del estudio, ambos grupos eran homogéneos en cuanto a la edad, tiempo de evolución de la epilepsia (años), tasa de crisis por mes y puntaje total del Test de Hamilton ($p=0,8$).

Grupo de Intención de Tratar (GIT):

En el Gráfico 2 (A y B) se muestra que, a pesar de existir una disminución en la media de la tasa de crisis/ mes en ambos grupos

de aleatorización, esto no fue estadísticamente significativo (Gráfico 2 A: CBZ [p = 0,44] y gráfico 2B VLP [p = 0,94]). La tasa de abandono terapéutico tampoco fue estadísticamente significativa para ninguno de los dos grupos (Test de probabilidad exacta de Fisher; p = 0,34).

Estudio Cruzado:

En el Gráfico 2 (C y D) se muestra la comparación de la tasa de crisis/mes al inicio y al año de tratamiento en los pacientes que culminaron el estudio (se incluye en cada grupo, aquellos con tolerancia de la DAE desde el inicio y los que se añadieron luego del cruce). Se comprueba que los pacientes tratados con VLP Mg (2 D) sí presentaron una marcada disminución de la media de la tasa de crisis/ mes: de $7,9 \pm 4,9$ a $2,6 \pm 2,5$, diferencia que alcanzó significación estadística (p= 0,02). La tasa de abandono terapéutico tampoco fue estadísticamente significativa entre los grupo (probabilidad exacta de Fisher p = 0,61).

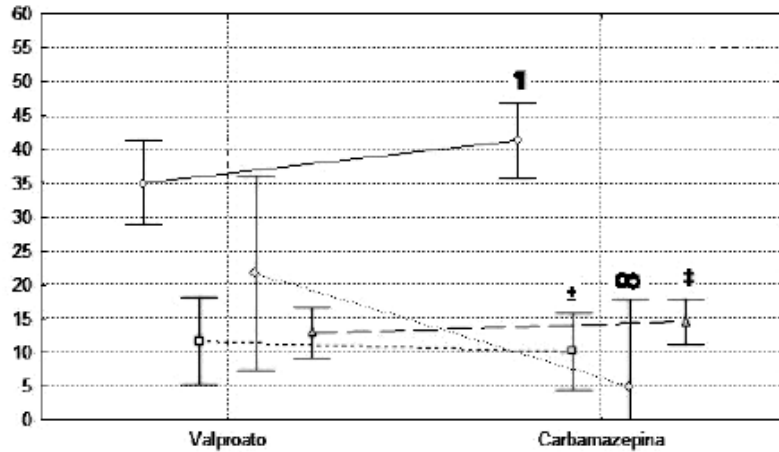
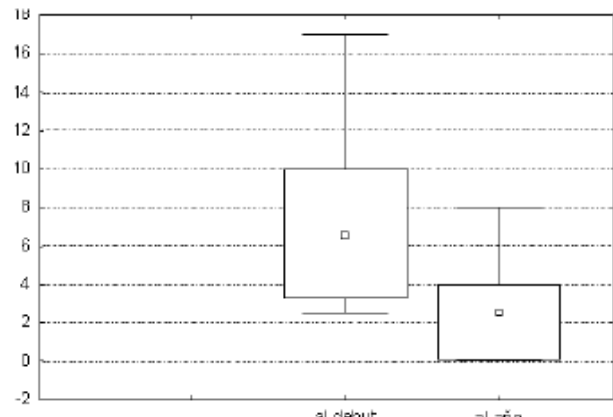
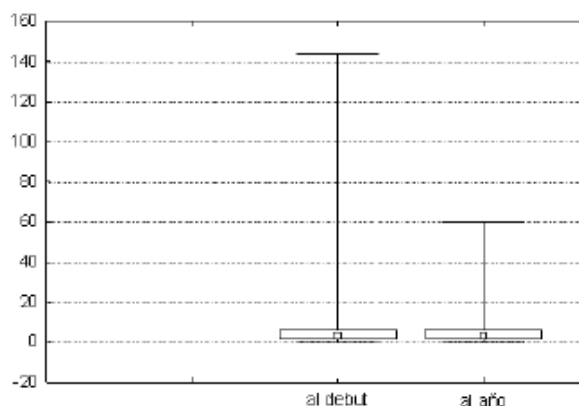
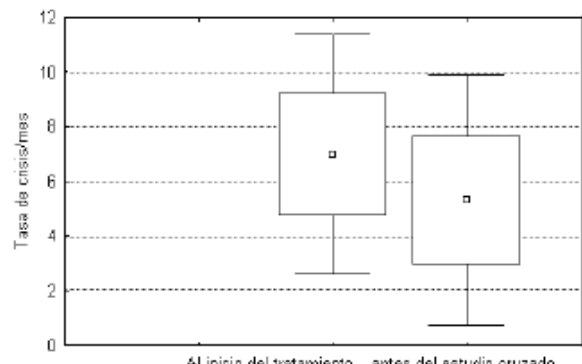
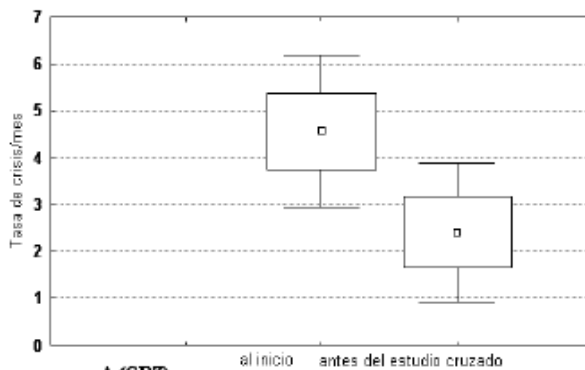


Gráfico 1: Variables neurobiológicas al debut de la enfermedad según grupo de aleatorización.

Anova one-way Wilks Lambda = 0,8, F (4,38)= 2,2, p = 0,08

- ¶ edad
- △ Escala de Hamilton
- tasa de criss por mes
- ▽ tiempo de evolución con la epilepsia



C
(CBZ)

D

(VLP)

Legenda
 □ Media □ 25%-75% ▭ Min-Max

Gráfico 2. Tasa de crisis por mes según antiepilépticos en el Grupo de Intención de Tratar y al finalizar el estudio.

A) N = 29: Wilcoxon Matched test p = 0,44 (inicio $4,5 \pm 3,3$ [3-6,2], antes del estudio cruzado $2,4 \pm 2,6$ [1-3,9]). B) N = 26: Wilcoxon Matched test p = 0,94 (inicio $7,9 \pm 4,9$ [2,3-11,8], antes del estudio cruzado $5,3 \pm 8,4$ [0,4-10]). C) N = 21: Wilcoxon Matched test p = 0,84 (inicio $13,3 \pm 32,5$ [0,2-144], al año $9,3 \pm 17,3$ [0-60]). D) N = 12: Wilcoxon Matched test p = 0,22 (inicio $7,9 \pm 4,9$ [2,5-17], al año $2,6 \pm 2,5$ [0-8]) E) Escala NDDI-E

En el Gráfico 3 (A y B) se muestran los cambios en la gravedad de la depresión en el GIT (puntaje total del Test de Hamilton). Se constata que en el grupo asignado a la CBZ se logró una disminución discreta de la media: de $13,3 \pm 8,1$ a $12,1 \pm 9,4$. En los pacientes tratados con VLP Mg se aprecia una reducción de la media: de $12,6 \pm 8,02$ a $11,3 \pm 7,02$ y del rango, sin que estos cambios resultaran estadísticamente significativos ($p=0,54$ en la CBZ y $p=0,69$ para VLP Mg).

Al analizar el gráfico 3 C y D (pacientes que completaron un año bajo tratamiento) los asignados a la CBZ (3 C) mostraron una disminución significativa de la media del puntaje total del Test de Hamilton: de $15,1 \pm 8,2$ a $10,4 \pm 7,1$ ($p= 0.04$). Por su parte, los pacientes del grupo de VLP Mg (3 D), presentaron una ligera disminución en los valores del Test: de $11,4 \pm 7,2$ a $9,3 \pm 7,6$, lo que no fue estadísticamente significativo ($p= 0,44$). Ninguna de las dos DAE logró reducir los niveles de gravedad de la depresión.

En la Tabla 1 se comparan las puntuaciones de los distintos dominios de la Escala de Calidad de Vida en los grupos estudiados, al inicio del estudio y al año (pacientes en el estudio cruzado), a los pacientes que salieron del estudio no se le realizaron Escalas de Calidad de Vida evolutivas. Analizando la tabla se comprueba que en el grupo de la CBZ se constató solo un empeoramiento en los valores de la media de la percepción de los efectos adversos de la medicación antiepiléptica: de $99,1 \pm 4,2$ a $57,8 \pm 35$, diferencia que fue significativa estadísticamente ($p < 0,05$). Por el contrario, en los pacientes tratados con VLP Mg sí se obtuvo una mejoría en varios de los dominios (preocupación por las crisis, calidad de vida global, bienestar, energía vs fatigabilidad, y efecto de las DAE, así como en el puntaje total de la escala al año) todos con evolución hacia la mejoría, valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$ y $p < 0,01$).

La Gráfica 4 representa las curvas de Kaplan-Meier para los grupos de aleatorización en el Estudio Cruzado (Figura A) y en el Grupo de Intención de Tratar (Figura B). Puede verse en el estudio cruzado que la proporción de pacientes libres de crisis fue significativamente mayor en los tratados con VLP de Mg ($p = 0,004$). Sin embargo, en el Grupo de Intención de Tratar, la proporción de pacientes libres de crisis fue similar para ambos medicamentos $p = 0,84$.

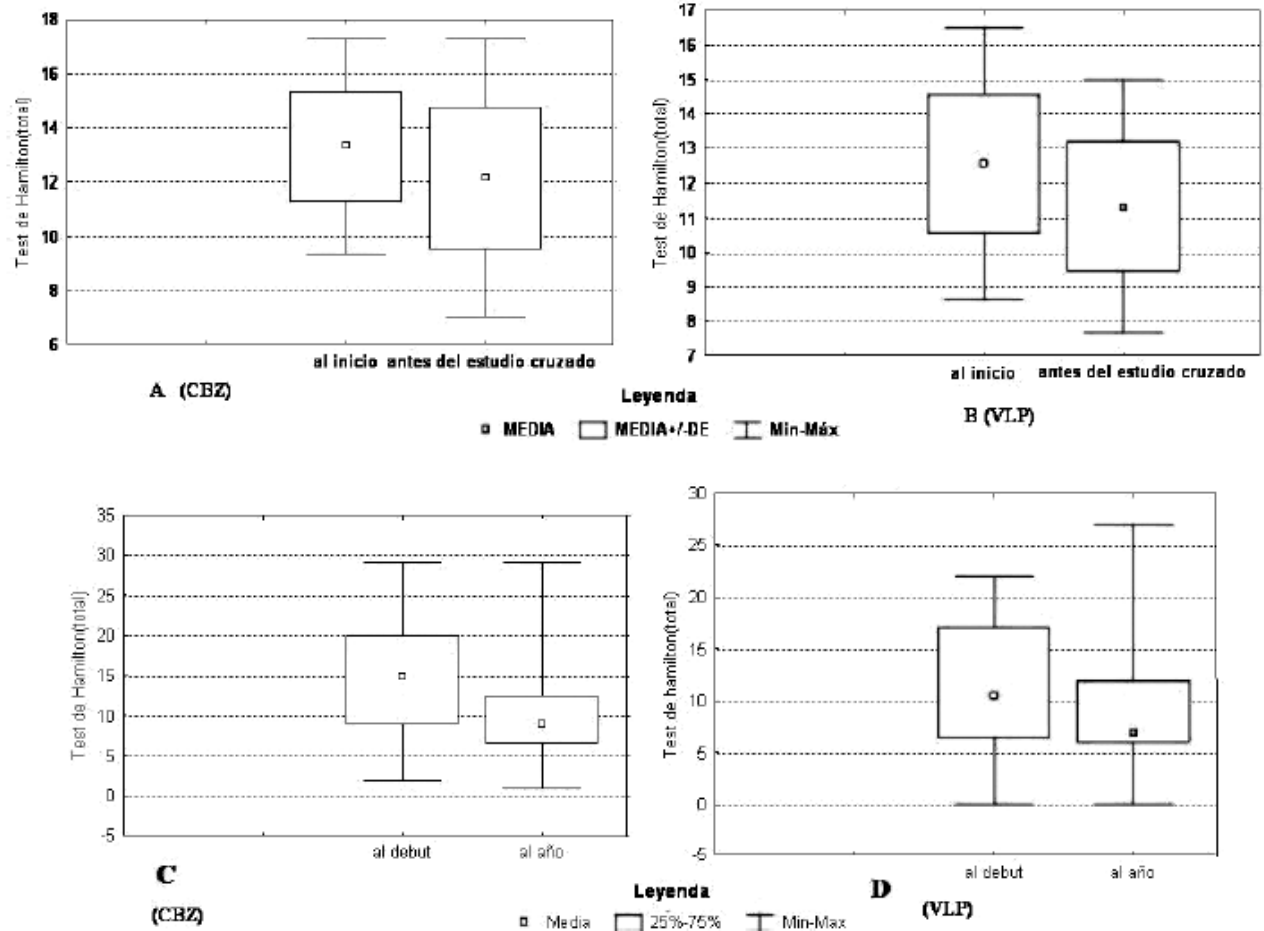


Gráfico 3. Cambios en la gravedad de la depresión en el Grupo de Intención de Tratar y después del estudio cruzado

A) N = 29; Wilcoxon Matched test p = 0,56 (inicio 13,3±8,1[9-17], antes del estudio cruzado 12,1 ±9,4 [7-17]). B) N = 26; Wilcoxon Matched test p = 0,69 (inicio 12,6± 8,02 [9-17], antes del estudio cruzado 11,3 ± 7,2 [8-15]). C) N = 21; Wilcoxon Matched test p = 0,04 (al debut 15,1±8,2[2-29], al año 10,4 ±7,1 [1-29]). D) N = 12; Wilcoxon Matched test p = 0,44 (al debut 11,4± 7,2 [0-21], al año 9,3 ± 7,6 [0-27])

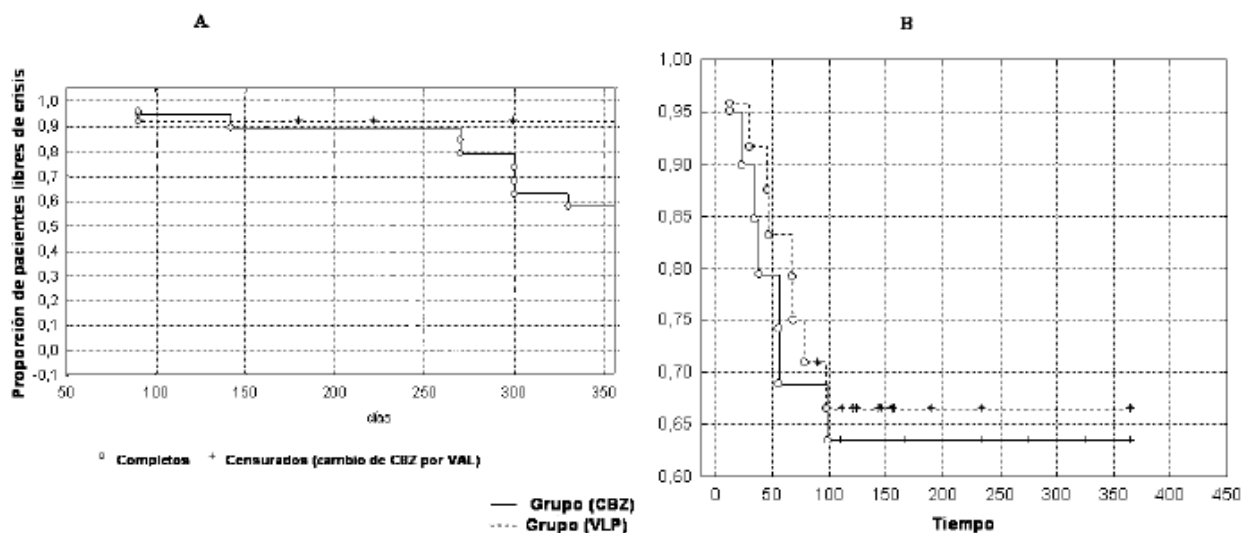


Gráfico 4: Proporción de pacientes libres de crisis en el Grupo de Intención de Tratar y en el Estudio Cruzado.

A) Test de Gehan-Wilcoxon = 2,36; p = 0,004

B) Test de Gehan-Wilcoxon = -0,36; p = 0,84

La línea de puntos indica tratados con Valproato y la línea de triángulos indica pacientes tratados con carbamazepina. + indica pacientes que salieron del estudio y (o) indica pacientes que llegaron al final del estudio

Tabla 1. Calidad de vida al inicio y luego del estudio cruzado según grupo de aleatorización.

Carbamazepina	Media (DE) [Rango] al inicio		Media (DE) [Rango] al año	
Preocupación por las crisis	30,9	(23,3)	[0-90]	42,5 (29,2) [0-95]
Calidad de vida Global	54,4	(19,8)	[15-100]	64,5 (17,1) [35-100]
Bienestar	48	(16,9)	[12-96]	58 (23,4) [24-100]
Energía y Fatigabilidad	48,8	(12,4)	[25-80]	58,9 (19,8) [30-95]
Cognición	40,2	(21,4)	[8,9-77]	44,5 (22,7) [26,7-94]
Efectos de las DAE	99,1	(4,2)	[80,6-100]	57,8 (35,0) [0-100] **
Funcionamiento social	49,7	(33,8)	[0-100]	63,7 (34,6) [0-100]
Calidad de Vida total	45,8	(16,5)	[14-77]	51,1 (15) [27,6-81]
Valproato de Magnesio				
Preocupación por las crisis	49	(33)	[0-100]	70 (23,5) [17-100] **
Calidad de vida Global	71,1	(18,3)	[35-100]	70,9 (21,4) [30-100] **
Bienestar	59,8	(24,5)	[24-100]	65,5 (18,8) [36-92] ***
Energía y Fatigabilidad	60,4	(23,9)	[20-100]	70 (18,2) [40-100] ***
Cognición	51,2	(28,7)	[2-100]	57 (31,2) [0-100]
Efectos de las DAE	99,3	(31,6)	[0,100]	79,8 (21,2) [44,4-100] **
Funcionamiento social	68,4	(31,2)	[10-100]	80,5 (23,9) [20-100]
Calidad de Vida total	58,4	(19,4)	[28,8-93]	68 (20,1) [21,3-93]

Test estadístico: Wilcoxon Matched Pair Test. Los asteriscos se refieren a los valores de significación estadística. ** $p \leq 0,05$, *** $p < 0,01$

Análisis de la tolerabilidad.

El número de pacientes con efectos adversos no fue diferente estadísticamente entre ambos grupos de tratamiento ($p > 0,05$) (Tabla 2). En el Grupo de Intención de Tratar, al comparar los efectos adversos de los pacientes asignados al Valproato de Magnesio, con respecto a los tratados con Carbamazepina, se observa que los primeros presentaron un porcentaje mayor de efectos adversos sobre el sistema endocrino-metabólico (94,1 % vs 5,9%) y gastrointestinal (86,5% vs 33,5%). La proporción de estos efectos en cada uno de estos sistemas alcanzó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 3).

Después del estudio cruzado, los pacientes que se encontraban en régimen terapéutico con Valproato de Magnesio manifestaron también mayor porcentaje de efectos adversos sobre los sistemas gastrointestinal (63,6% vs 36,4%) y endocrino-metabólico (100 % vs 0%) con relación a los tratados con Carbamazepina, diferencia que alcanzó significación estadística ($p < 0,05$). En este período solo un paciente tuvo eritema y estaba en régimen de Carbamazepina.

No encontramos que el riesgo relativo de depresión alternativa, el fenómeno de normalización forzada y la severidad del riesgo suicida, se incrementara en los pacientes estudiados a causa de los medicamentos utilizados. (Tabla 4).

En la Tabla 5 se muestra que en los tratados con VLP Mg, la droga logró una marcada efectividad con reducción de más del 50 % de las crisis en un 58 % de los pacientes, acompañándose esto de una mejoría mayor del 20 % en la calidad de vida y en la gravedad de la depresión. Las diferencias fueron significativas en comparación a las producidas por la Carbamazepina (cambios en la Calidad de Vida y la eficacia terapéutica).

Tabla 2. Pacientes con efectos adversos según grupo de aleatorización

Efectos adversos	Grupo de medicamento			
	Carbamazepina N (%)		Valproato de Magnesio N (%)	
	Intención de tratar	Estudio cruzado	Intención de tratar	Estudio cruzado
Sí	16 (55,2) *	3 (11,5) *	18 (66,6) *	6 (35,3) *
No	13 (44,8)	23 (88,5)	9 (33,4)	11 (64,7)

Los asteriscos significan el valor de probabilidad: Chi 2 = 2,3, GL= 1 * $p > 0,05$. Los porcentajes están calculados con relación al total de pacientes de cada grupo según el momento del estudio: Inicio: (CBZ) n=29, (VLP Mg) n = 27. Después del estudio cruzado: (CBZ) n=26, (VLP Mg) n=17.

Tabla 3. Efectos adversos por sistemas en el Grupo de intención a Tratar y luego del estudio cruzado.

Efectos adversos por sistemas	GIT		Estudio cruzado		Total n (%)
	CBZ n (%)	VLP Mg n (%)	CBZ n (%)	VLP Mg n (%)	
Sistema Nervioso Central	19 *		7 *		
Diplopía	3 (15,8)				3 (11,4)
Parkinsonismo				1 (14,3)	1 (3,8)
Psicosis				1 (14,3)	1 (3,8)
Cefalea	2 (10,5)	3 (15,8)	1 (14,3)		6 (22,8)
Ataxia, temblor y vértigo	4 (21)	2 (10,5)	1 (14,3)		7 (26,9)
Disartria			1 (14,3)		1 (3,8)
Insomnio		1 (5,3)			1 (3,8)
Somnolencia	3 (15,8)	1 (5,3)	2 (3,6)		6 (22,8)
Subtotal	12 (63,2)	7 (36,8)	5 (7,14)	2 (28,6)	26 (100)
Sistema gastrointestinal	22 ***		11 **		
Constipación	1 (4,5)			1 (9,1)	2 (8,1)
Diarrea		2 (9)			2 (8,1)
Anorexia		3 (13,5)		1 (9,1)	4 (12,2)
Epigastrialgia, náuseas y vómitos	2 (9)	14 (63,8)	4 (36,4)	5 (45,5)	25 (75,5)
Subtotal	3 (13,5)	19 (86,5)	4 (36,4)	7 (63,8)	33 (100)
Sistema Endocrino-Metabólico	17 ***		4 **		
Acné, alopecia, edemas	1 (5,9)	6 (35,3)		2 (50)	9 (42,9)
Aumento de peso		5 (29,4)		2 (50)	7 (33,3)
Trastornos menstruales		3 (17,6)			3 (14,3)
Pérdida de libido		1 (5,9)			1 (4,8)
Aumento de enzimas hepáticas		1 (5,9)			1 (4,8)
Subtotal	1 (5,9)	16 (94,1)		4 (100)	21 (100)
Inmunológico	8 **		1 *		
Eritema	1 (12,5)				1 (11,2)
Eritema (Lupus-like)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (100)		3 (33,3)
Stevens-Johnson	4 (50)	1 (12,5)			5 (55,5)
Subtotal	6 (75)	2 (25)	1 (100)	0 (0)	9 (100)

Los porcentajes están calculados con relación al total de efectos adversos por sistemas. Las diferencias están calculadas atendiendo a la proporción de efectos adversos por sistemas según medicamentos. Los asteriscos significan el valor de probabilidad: * $p > 0,05$; ** $p \leq 0,05$; *** $p < 0,01$.

Tabla 4. Complicaciones neuropsiquiátricas luego del estudio cruzado según grupo de aleatorización.

Complicación neuropsiquiátrica	Carbamazepina	Valproato de Magnesio
Depresión alternativa OR (IC) p	9 (1 - 1.2) *	7 (1 - 1.4) *
Normalización forzada OR (IC) p	17 (1 - 1.4) *	11 (2 - 2.3) *
Gravedad de Riesgo Suicida OR (IC) p	2 (1 - 1.4) *	3 (2 - 3) *

Los asteriscos significan el valor de probabilidad * $p > 0,05$.

Prueba estadística Regresión Logística: OR significa Riesgo relativo, (IC) intervalo de Confianza

Discusión

En la presente investigación se utiliza una dosificación e incremento de dosis flexibles, se realizó cambio terapéutico por falta de eficacia o no tolerabilidad simulando lo que se hace en la práctica clínica diaria. Hemos tenido en cuenta tanto a los pacientes que ingirieron alguna dosis de medicamento como los que terminaron el estudio. Los criterios de entrada y de salida no fueron forzados y se expusieron claramente. Analizamos la eficacia, la efectividad, y la tolerabilidad de las dos drogas.

Se realizó el estudio cruzado por la existencia de una N pequeña, no obstante según las indicaciones de la ILAE para probar eficacia y tolerabilidad de un fármaco antiepiléptico la N debe ser al menos de 10 satisfaciendo nuestro estudio esta especificación.^{5,9}

Al comienzo del estudio los dos grupos eran homogéneos en cuanto al sexo, la edad, el tiempo de evolución de la epilepsia, la tasa de crisis/ mes y el puntaje total del test de Hamilton.

El estudio mostró que la eficacia terapéutica lograda con el VLP Mg fue mayor que con la CBZ. En el estudio cruzado se hizo ostensible la superioridad del VLP Mg para lograr reducir las crisis en más de un 50 %. El potente efecto gabaérgico del VLP Mg que no posee la Carbamazepina, pudiera explicar el mayor efecto de este último sobre el control de las crisis.^{4,5,10-17} La ELTm es considerada refractaria al tratamiento medicamentoso, quizás los pacientes que mejoraron con el tratamiento represente formas benignas de la enfermedad.¹⁸⁻²³

La depresión es el desorden psiquiátrico más frecuentemente identificado en pacientes con epilepsia y se conoce que incrementa el riesgo de suicidio y empeora la calidad de vida.²⁴ Ninguno de los medicamentos usados mejoró significativamente la gravedad de la depresión, por lo que no deben usarse como terapia antidepresiva en estos pacientes, a pesar de su conocido efecto neuromodulador en el estado de ánimo, véase que los pacientes se mantuvieron en el mismo rango de gravedad dentro de la escala de Hamilton aunque con discretas mejorías.

Tabla 5. Mejoría clínica según grupo de aleatorización después del estudio cruzado.

Criterios / medicamento utilizado	Eficacia terapéutica	Reducción del puntaje de Hamilton en dos o más niveles	Mejoría > 20 % de Calidad de vida
Valproato de Magnesio	7 (58 %) **	4 (33, 3 %)	8 (66, 7 %) ***
Carbamazepina	5 (23 %)	7 (33, 3 %)	4 (19 %)

Los asteriscos significan el valor de probabilidad: ** $p \leq 0,05$; *** $p < 0,01$. Los porcentajes se calcularon con relación al total de pacientes de cada grupo que finalizó el estudio: (CBZ) $n = 21$; (VLP Mg) $n = 12$

La CBZ empeoró la calidad de vida al referir un empeoramiento en la percepción de los efectos de la medicación.

Por el contrario, los pacientes tratados con VLP Mg sí mostraron cambios en varios de los dominios, todos con evolución hacia la mejoría. Esta mejoría puede guardar relación con el mayor control de las crisis que presentó este grupo.²⁵⁻²⁶

Aunque el número de efectos adversos no fue diferente entre ambos grupos de tratamiento, la proporción de aparición de reacciones adversas fue mayor para el grupo de enfermos que recibió tratamiento con VLP Mg. Con esta aparecieron un número importante de reacciones adversas sobre los sistemas endocrino- metabólico y gastrointestinal. Mientras tanto, las reacciones inmunológicamente mediadas como el Steven Johnson, y el eritema, se reportaron con más frecuencia en los pacientes tratados con CBZ, efectos adversos que se han descrito en múltiples series, aunque en el estudio SANAD no se encontró diferencias en este aspecto entre los medicamentos usados.²⁷⁻³³

Los cambios en la frecuencia de crisis tuvieron significación clínica y para la percepción de salud del paciente.

Nosotros establecimos como criterio de mejoría, lograr el control en más de un 50% de las crisis, mejorar la calidad de vida al menos un 20% y cambiar la gravedad de la depresión a niveles que determinen menos complicaciones y riesgo suicida para el paciente. Así constatamos que aunque el VLP produce iguales cambios en la gravedad del trastorno afectivo que la CBZ, cuando es tolerado, es más efectivo en el control de crisis y mejora más la calidad de vida que la CBZ.

Bibliografía

- Glauser TA, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120.
- Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382-9.
- Matson RH, Cramer JA, Colling JF, et al. Comparison of carbamazepine, Phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-151.
- Lux S, Kurthen M, Helmstaedter C, et al. The localizing value of ictal consciousness and its constituents function: a video-EEG study in patients with focal epilepsy. *Brain* 2004; 125: 2691-8.
- Glauser TA, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120.
- Matson RH, Cramer JA, Colling JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondary generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-771.
- Privitera MD, Brodie MJ, Matson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S, for the EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107:165-175.
- Heinz-Gregor W, et al. ILAE Commission Report: Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45(6): 695-714.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 24; 369(9566): 1016-1026.
- Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg* 2005; 82: 220-7.
- Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42: 357-62.
- Semah F, Picot M-C, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 2005; 57: 1256-62.
- Fisher RS, van Emde BW, Blumer W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
- Foldavary N. Symptomatic focal epilepsies. In Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: Principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2007. P. 467-474.
- Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disord* 2009; 3: 125-32.
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2004; 2: 347-356.
- Marson A, Jacoby A, Jhonson A, et al. Immedited versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 35: 2007-13.
- Engel Jr J, Pedley T, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd ed., vols. 1-3. Philadelphia: Wolters Kluwers/ Lippincot Williams & Wilkins; 2007.
- Engel J Jr, Williamson P, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy, a comprehensive textbook*. New York: Raven Press, 2007: 2417-2.
- Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49:1230-8.
- Velis D, Plonin P, Gotman J, et al. Recommendations regarding the requirements and applications for long term recording in

epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 379-84.

22. Zaveri HP, Duckrow RB, de Lanerolle NC, et al. Distinguishing subtypes of temporal lobe epilepsy with background hippocampal activity. *Epilepsia* 2001; 42: 725-32.

23. Wieser HG, Williamson P. Ictal semiology. In: Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 2005:161-7.

24. Glosser G, Zwil AS, Glosser DS, et al. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 8: 53-8.

25. Blumer D, Wakhlu S, Davies K, et al. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 2008; 39(5): 478-86.

26. Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behav* 2004; 5: 97-80.

27. Jacoby A, Baker GA. Quality of life trajectories in epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy & Behav* 2008; 12: 557-71.

28. Losher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2008; 50: 123-42.

29. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 24; 369(9566): 1000-1015.

30. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, et al; the American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007; 8: 1249-50.

31. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 39: 579-584.

32. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 2003; 329: 1383-88.

33. Zaccara G, Franciotta d, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1233-44.