

Efectos cognoscitivos de los anticonvulsivantes

Cognitive effects of anticonvulsant drugs

Manuel Morales

RESUMEN

Los trastornos del comportamiento y del aprendizaje constituyen la principal comorbilidad en los pacientes con epilepsia. Varios factores, cada uno con muchas variables que actúan de manera interdependiente uno del otro, son la causa de los problemas cognitivos en esta población. En esta revisión analizamos los diferentes factores que intervienen en los trastornos del aprendizaje en los pacientes con epilepsia, haciendo especial énfasis en los medicamentos anticonvulsivantes. Por último se presentan las conclusiones y sugerencias para el manejo adecuado de los pacientes con epilepsia con el fin de minimizar la posibilidad de problemas de aprendizaje.

PALABRAS CLAVES: epilepsia, cognición, anticonvulsivantes.

(Manuel Morales. Efectos cognoscitivos de los anticonvulsivantes. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S3-S7).

SUMMARY

The behavioral and learning disorders are the main comorbidity in patients with epilepsy. Several factors, each one of them with many dependant variables that interact with each other, are the cause of the cognitive problems in this population. From this review, we analyzed the different items involved in learning disorders of patients with epilepsy, with special emphasis on anticonvulsant medications. Finally conclusions and suggestions are given for the correct treatment of patients with epilepsy to minimize the possibility of learning problems.

KEY WORDS: epilepsy, cognition, anticonvulsivants.

(Manuel Morales. Cognitive effects of anticonvulsant drugs. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S3-S7).

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cognitivas constituyen la mayor comorbilidad de los pacientes con epilepsia.

Existen múltiples causas que contribuyen a estas anomalías cognitivas y del comportamiento, como son los factores relacionados con etiología de las crisis, tipo de crisis, edad de inicio, frecuencia, duración y severidad; actividad ictal e interictal, factores hereditarios y psicosociales, localización de la disfunción cerebral y efectos secundarios de la medicación

anticonvulsivante. A continuación nos referiremos únicamente a estos factores.

HISTORIA

El primer reporte de alteraciones cognitivas inducidas por anticonvulsivantes precede al descubrimiento del primer anticonvulsivante descrito; en 1850, Huett notó que los bromuros producían sedación, enlentecimiento mental y disminución de la sexualidad. El efecto anticonvulsivante del bromuro fue descubierto

Recibido: 29/02/08. Revisado: 04/03/08. Aceptado: 04/03/08.

Manuel Morales. Neurólogo Pediatra. Universidad Militar Nueva Granada. Neurólogo Infantil Clínica infantil Colsubsidio y Hospital Central de la Policía.

Correspondencia: irmacaro@gmail.com

después, en 1857, cuando Charles Locock describió su eficacia en la “epilepsia histérica” inducida por masturbación excesiva. La primera investigación sistemática sobre el efecto cognitivo de los anticonvulsivantes la realizó Somerfeld-Ziskind en 1940 cuando hizo un estudio randomizado en el cual se compararon los efectos anticonvulsivantes y se realizaron pruebas neuropsicológicas en 100 pacientes tratados con fenobarbital y dieta cetogénica. En 1985 el Comité de drogas de la Academia Americana de Pediatría, basándose en estudios en adultos, informó que las medicaciones anticonvulsivantes pueden producir efectos negativos en la conducta y la cognición. En los últimos veinte años se han publicado numerosos estudios sobre los efectos cognitivos de los anticonvulsivantes; existe consenso que la politerapia en epilepsia refractaria, y niveles elevados contribuyen a la presencia de estos efectos cognitivos.

FISIOPATOLOGÍA

Los medicamentos anticonvulsivantes disminuyen la excitabilidad de las membranas, incrementan la inhibición postsináptica, o alteran la sincronización de la red neural disminuyendo la excesiva excitabilidad neuronal asociada con el desarrollo de las crisis.

Los anticonvulsivantes ejercen su acción sobre las estructuras cerebrales comprometidas en los procesos de memoria y conducta emocional, como los canales de iones, neurotransmisores, segundos mensajeros, etc. Aunque estas medicaciones ayudan a controlar las crisis, interfieren con la función cerebral normal. El mecanismo de acción de una medicación anticonvulsivante puede incrementar el riesgo específico de un tipo de efecto adverso. Los fármacos que actúan en los canales de sodio tienen menores efectos a nivel cognitivo que las medicaciones que actúan en las vías gabaérgicas. Estos fármacos gabaérgicos comprometen en mayor grado los procesos de aprendizaje por influir negativamente en la vigilancia y atención. Las medicaciones que actúan contra el neurotransmisor excitatorio glutamato, especialmente aquellas que trabajan en los receptores de NMDA, se asocian más

a efectos en el aprendizaje y la memoria, El levetiracetam, por su acción gabaérgica no convencional y Ca^{2+} ha mostrado un efecto cognitivo positivo en animales.

Medicamentos gabaérgicos: vigabatrin, tiagabina, topiramato, ácido valproico, benzodiazepinas, barbitúricos, gabapentin, felbamato.

Medicamentos no gabaérgicos: fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, levetiracetan, etosuccimida.

Fenobarbital (FBT): su mecanismo de acción se basa en el incremento de la duración (no de la frecuencia) de la apertura de canales del ión cloro activados por el GABA reduciendo los efectos del glutamato, potenciando de esta manera la neurotransmisión inhibitoria, también activa los receptores GABA A en ausencia de GABA, se considera que este mecanismo le confiere sus propiedades sedantes.

Puede producir efectos adversos dosis-dependientes de tipo cognitivo y conductual; afectando especialmente la vigilancia, el tiempo de reacción, la memoria reciente y el coeficiente intelectual. En el trabajo publicado por la Dra. Farwell en 1990, se observó una correlación negativa entre los niveles de FBT y los patrones cognitivos en niños con convulsiones febriles, y aunque en este trabajo se demostró una recuperación del CI en estos niños una vez suspendido el tratamiento, es imposible cuantificar el efecto de esa disminución del CI en un período de procesos de maduración y aprendizaje.

Además, por ser un barbitúrico, el FBT puede ocasionar hiperactividad, irritabilidad, depresión y alteración en el patrón de sueño.

Fenitoína (PHT): tiene varios efectos sobre la función neuronal, que además de explicar sus acciones anticonvulsivantes explican varios de sus efectos tóxicos. El principal mecanismo de acción anticonvulsivante es el bloqueo de los canales de sodio (voltaje y frecuencia-dependientes), al inactivar el canal, reduce el disparo neuronal de alta frecuencia. Produce efectos leves sobre el sistema excitatorio del

glutamato y el sistema inhibitorio del GABA, actuando sobre sistemas de segundo mensajero.

El común denominador de los estudios sobre PHT y cognición, revela que la alteración cognitiva inducida por PHT se evidencia en áreas de atención, memoria y velocidad de respuesta mental. Se ha descrito una “encefalopatía por fenitoína” en pacientes crónicamente tratados, caracterizada por sensación constante de mareo, confusión, letargia o euforia y ataxia.

Carbamazepina (CBZ): su principal mecanismo de acción es la inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes con inhibición de la liberación de glutamato. Se ha descrito un leve enlentecimiento motor, compromiso de la atención y memoria, efectos que están relacionados con altos niveles séricos de la medicación; sin embargo, se pueden presentar con niveles terapéuticos. El tratamiento con CBZ se ha asociado con enlentecimiento de la actividad alfa en el EEG, no es claro el significado clínico de este enlentecimiento pero parece que contribuye a la disminución del puntaje en algunas subescalas al aplicar pruebas de WISC-R.

Ácido valproico (VPA): se cree que presenta diferentes mecanismos de acción; siendo la acción sobre el sistema GABAérgico su efecto predominante; el VPA eleva los niveles de GABA al facilitar su síntesis e inhibir su degradación. Se reconoce su acción sobre canales de sodio y calcio. Esta acción sobre el sistema GABA actúa como un efecto inhibitorio sobre el circuito tálamo-cortical, lo que puede producir en algunos pacientes una alteración leve a moderada de la velocidad mental, atención, función vasomotora; pero en general es una medicación con buen perfil cognitivo y conductual.

Benzodiazepinas: actúan en un punto determinado de los receptores postsinápticos del GABA aumentando la frecuencia de apertura de canales de cloro y sobre receptores propios

para las benzodiazepinas. Están relacionados con la potenciación de las repuestas al GABA, causando inhibición neuronal. En unión con los barbitúricos son las medicaciones antiguas que producen mayor compromiso a nivel cognitivo; pueden causar sedación, desatención trastornos del comportamiento como hiperactividad, irritabilidad, y agresividad.

Aunque los datos sobre los nuevos antiépilépticos son aun limitados, las evidencias iniciales sugieren un mejor perfil en la parte cognitiva y del comportamiento que las medicaciones denominadas antiguas.

Vigabatrin (VGB): el primero de los nuevos anticonvulsivantes. Ejerce su acción inhibiendo en forma irreversible la actividad GABAtransferasa, incrementando así la concentración del GABA cerebral hasta un 300 por ciento. Es uno de los mas estudiados, y a pesar de la gran cantidad de neurotransmisor inhibitorio circulante, ha mostrado no alterar la parte cognitiva y estado de ánimo. Sin embargo, se ha descrito depresión, psicosis, hiperactividad, agitación, sedación excesiva; en lactantes con síndrome de West se ha referido un cuadro de encefalopatía aguda reversible.

Oxcarbazepina (OXC): es una prodroga, estructuralmente similar a la CBZ pero con un perfil metabólico diferente. Su mecanismo de acción específico aun no esta claro, se sabe que esta relacionado con el bloqueo de canales de sodio por su metabolito activo. Reduce la liberación presináptica del glutamato. En estudios realizados en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia se observo que la OXC mejoro el desempeño en tareas de fijación de atención, incremento de la velocidad de escritura y no interfirió con los procesos de memoria a largo plazo. Los estudios realizados en adultos no afectaron la función cognitiva; queda en mora la realización de estudios adicionales en niños; hasta el momento solo se ha descrito la somnolencia como el único efecto relacionado con el posible compromiso cognitivo.

Topiramato (TPM): medicación con múltiples mecanismos de acción. Bloquea los canales de sodio voltaje y frecuencia-dependientes, inhibe calcio, eleva las concentraciones cerebrales de GABA hasta un 60 por ciento, inhibe la anhidrasa carbónica eritrocitaria, antagonista de la kaitina receptor subtipo de glutamato. Con este fármaco se han observado los mayores efectos cognitivos entre las nuevas medicaciones anticonvulsivantes. Dentro de los efectos secundarios descritos están somnolencia, vértigo, lentitud mental, déficit de atención, dificultades en memoria e importantes problemas con el lenguaje, comprometiendo el aprendizaje verbal y CI verbal, lo cual lleva en algunas ocasiones a discontinuarlo. Estos efectos secundarios se han descrito más con el inicio y ajuste rápido de las dosis, y en algunos casos dosis-dependientes.

Lamotrigina (LTG): su principal mecanismo de acción es el bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes, bloquea también los canales de calcio. No tiene efectos en el receptor GABA. Se han publicado numerosos estudios sobre el efecto a nivel cognitivo de la LTG sin que se hayan demostrado cambios en la función cognitiva respecto a la función de base; incluso en algunos estudios se demostró un efecto positivo en la función cognitiva; por este posible efecto psicotrópico positivo se ha utilizado en el manejo del afecto en el desorden bipolar, se ha observado este mismo efecto psicotrópico en la mejoría del nivel de alerta en algunos pacientes con síndromes epilépticos refractarios. En general, se considera una medicación segura en lo cognitivo.

Levetiracetan (LEV): es un nuevo anticonvulsivante muy diferente a los demás en su estructura y mecanismo de acción el cual no es muy claro aun; reduce las corrientes de potasio, se une a una proteína presináptica (SV2A) y modula el disparo de neurotransmisores. Existen pocos datos acerca de sus efectos cognitivos, se han descrito efectos afectivos, causando depresión y labilidad emocional. En algunos estudios se demostró mejoría del estado de alerta

hasta en el 33 por ciento de niños, efecto que lo ha llevado a ser utilizado en niños con autismo. También se ha demostrado mejoría en el tiempo de reacción y la memoria, que ocurrió en forma independiente del control de las crisis.

Gabapentin (GBP): es un análogo del GABA; diseñado como agonista del GABA, pero con un efecto específico sobre los sistemas neurotransmisores GABAérgicos que influyen especialmente sobre el recambio del GABA. En estudios en adultos se ha demostrado que no causa, o causa muy pocos efectos cognitivos. Se han reportado algunos casos de sedación, hiperactividad y conductas agresivas en niños, especialmente en aquellos con retardo mental. Se ha informado lentificación de la actividad alfa a nivel electroencefalográfico, aunque en menor proporción que la producida por la CBZ.

Felbamato (FBM): es uno de los nuevos anticonvulsivantes, pero los reportes de anemia aplásica idiosincrásica han limitado su uso. No se han informado efectos a nivel cognitivo, siendo la somnolencia el efecto colateral mas frecuente.

Zonisamide (ZNS): medicación con mecanismos de acción y efectos secundarios similares a los del TPM, existen pocos trabajos sobre ésta. Se ha descrito alto riesgo de síntomas psiquiátricos incluyendo episodios sicóticos o síntomas obsesivos compulsivos.

Tiagabina (TGB): su mecanismo de acción incluye inhibición selectiva de la recaptación del GABA, no tiene efecto sobre canales de sodio o de calcio. Existen muy pocos artículos publicados sobre su efecto cognitivo. Se ha descrito somnolencia, letargia y afasia.

CONCLUSIONES

Aunque existen algunas limitaciones de tipo metodológico se puede concluir que:

-
- Los niños con epilepsia presentan gran riesgo de alteraciones a nivel cognitivo que pueden afectar su rendimiento escolar atribuido a diferentes causas, pero en el cual los anticonvulsivantes utilizados pueden tener algún tipo de participación.
 - Las medicaciones nuevas producen menos efectos cognitivos que los llamados anticonvulsivantes antiguos.
 - La polifarmacia muestra un compromiso más severo de la función cognitiva al compararla con la monoterapia, sin importar el tipo de anticonvulsivantes utilizado.
 - Todos los anticonvulsivantes tienen algún tipo de impacto sobre la función cognitiva. Así sea leve, el impacto se puede magnificar en ciertas condiciones como en el caso de los niños inmersos en un proceso de continuo aprendizaje.
 - Se ha establecido evidencia definitiva de alteración cognitiva para el FBT, de memoria y enlentecimiento mental con PHT, y disfasia y enlentecimiento mental con TPM. Se han descrito efectos leves especialmente a nivel psicomotor con CBZ, OXC, VPA Y LTG. Los efectos de TGB, GBP, LEV Y ZNS no son concluyentes.
 - Existe una necesidad crítica de elaboración de estudios prospectivos a largo término especialmente con las medicaciones nuevas.
 - El tratamiento con medicaciones con mejor perfil neuropsicosocial maximiza el rendimiento a nivel escolar, reduce la necesidad de servicios especiales a nivel escolar e incrementa la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R.** Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44 (suppl.4): 21-9.
- **Kwan P, Brodie MJ.** Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptics drugs. *The Lancet* 2001; 357: 216-222.
- **Lagae L.** Cognitive side effects of antiepileptic drugs The relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 235-241
- **Loring D, Miador KJ.** Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004; 62:872-7
- **Medina Malo C.** Efectos cognitivos de los antiepilépticos: un equilibrio delicado. *Neuropediatría* 2006; 4: 22-30
- **Suárez JH.** Medicamentos anticonvulsivantes y cambios cognitivos en epilepsia. *Acta Neurol Colomb* 2007; 23: 31-8.
- **Trimble MR.** Antiepileptic drugs, cognitive function, and behavior in children: evidence from recent studies. *Epilepsia* 1990; 31(Suppl. 4): S30-34