

casos autóctonos: 28,7/100.000. Edad media de inicio: 32,6 años. Tiempo de evolución media: 12,5 años. Forma clínica más frecuente: remitente-recurrente (48,1%), seguida de progresiva-recurrente (7%), benigna (5,5%) y primaria-progresiva (1,8%). El 5,5% habían fallecido, todos en forma progresiva-secundaria. Incapacidad en EDSS: mayor en forma progresiva-secundaria. La resonancia magnética (RM) fue la prueba más realizada (84% de resultados concordantes, y 13% normales). BOC positivas en el 70% de casos. Estudiamos 202 brotes. Sistemas más afectados: sensitivo y piramidal. Empeoramiento de la EDSS tras recuperación del brote: 51,7%. 29% recibieron interferón- $\beta$ , con cinco casos (31%) de efectos secundarios relevantes (un brote psicótico, tres neutropenias y una reacción alérgica generalizada). Conclusiones. En la Marina Alta, la prevalencia de la EM ajustada a la población autóctona se sitúa en una zona de riesgo medio. Las características clínico-evolutivas de nuestros pacientes son similares a las de otras series nacionales y extranjeras. Las pruebas más rentables fueron la RM craneal y las BOC-LCR. El tratamiento con interferón- $\beta$  requiere un control riguroso por la elevada frecuencia de efectos secundarios serios constatados. [REV NEUROL 2002; 34: 732-7]

**Palabras clave.** Características clínicas. Esclerosis múltiple. España. Estudio epidemiológico. Prevalencia.

cia EM casos autóctonos: 28,7/100.000. Idade média de início: 32,6 anos. Tempo de evolução média: 12,5 anos. Forma clínica mais frequente: remitente-recorrente (48,1%) seguida da progressiva-recorrente (7%), benigna (5,5%) e primária-progressiva (1,8%). 5,5% tinham falecido, todos com forma progressiva-secundária. Incapacidade em EDSS: maior com forma progressiva-secundária. A ressonância magnética (RM) foi a prova mais realizada (84% dos resultados concordantes, e 13% normais). BOC positivas em 70% dos casos. Estudamos 202 surtos. Sistemas mais afectados: sensitivo e piramidal. Agravamento da EDSS após recuperação do surto: 51,7%. 29% receberam interferão- $\beta$ , cinco casos (31%) com efeitos adversos relevantes (um surto psicótico, três neutropenias e uma reacção alérgica generalizada). Conclusões. Na Marina Alta, a prevalência da EM ajustada à população autóctone situa-se numa zona de risco médio. As características clínico-evolutivas dos nossos doentes são similares às de outras séries nacionais e estrangeiras. As provas mais rentáveis foram a RM craniana e as BOC-LCR. O tratamento com interferão- $\beta$  requer um controlo rigoroso pela elevada frequência dos efeitos adversos graves constatados. [REV NEUROL 2002; 34: 732-7]

**Palavras chave.** Características clínicas. Esclerose múltipla. Espanha. Estudo epidemiológico. Prevalência.

## Efectos cognitivos del tratamiento con topiramato en pacientes con epilepsia parcial refractaria

E. Baeta<sup>a</sup>, I. Santana<sup>b</sup>, G. Castro<sup>c</sup>, S. Gonçalves<sup>d</sup>, T. Gonçalves<sup>e</sup>, I. Carmo<sup>f</sup>, A.I. Caritas<sup>g</sup>

### COGNITIVE EFFECTS OF THERAPY WITH TOPIRAMATE IN PATIENTS WITH REFRACTORY PARTIAL EPILEPSY

**Summary.** Introduction. Multiple studies have demonstrated that antiepileptic drug therapy may have consequences on cognitive function. Topiramate (TPM) is a new antiepileptic drug characterized by several mechanisms of action, which has proved to be clinically effective in the reduction of the quantity of crisis in epileptic patients. Clinical studies frequently report subjective cognitive complaints, inconsistently sustained. The main objective of this study was to assess neuropsychological effects attributable to the addition of TPM to the current antiepileptic therapy, in patients with refractory partial epilepsy. Patients and methods. 44 patients were assessed through a cognitive battery applied before beginning of therapy with TPM and 6 months after the dosage had been stabilized. Tests had been chosen to assess verbal and non-verbal memory, executive functions, language, visuomotor processing and psychomotor functions. The cognitive study was conducted in parallel with clinical trials TOPMAT-EPAJ-111 and TOP-PORI. Results. The statistical analysis of results didn't show changes in motor tests, in sustained attention and in logical and visual memory. Deterioration of semantic verbal fluency, verbal learning, work memory and visuomotor skills was observed. Considering the effects of the dosage of topiramate and the total quantity of antiepileptic drugs, major commitment was observed in patients taking more than 400 mg/day. Conclusions. Like other antiepileptic drugs, topiramate, used in polytherapy in patients with refractory epilepsy, may have consequences on cognitive functions. These changes may be related with the potentiating action of this drug at the level of neurotransmission system of gamma-amino butyric acid (GABA), substance that has inhibitory properties in the fore regions of the brain. [REV NEUROL 2002; 34: 737-41]

**Key words.** Adverse effects. Antiepileptic drugs. Epilepsy. Frontal functions. Memory. Polytherapy. Topiramate.

### INTRODUCCIÓN

El principal objetivo del tratamiento de la epilepsia es la disminución y, si es posible, la supresión de las crisis epilépticas. Ese control previene la disfunción cerebral relacionada con la epileptogénesis [1]. Numerosos estudios revelan que los propios fármacos

antiepilépticos (FAE) pueden incluso inducir alteraciones cognitivas. La politerapia, registros precipitados, altas dosis y niveles séricos elevados pueden aumentar la probabilidad de esos efectos. En una revisión reciente de los artículos publicados sobre el tema se ha concluido que las imprecisiones metodológicas son

Recibido: 30.10.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 26.12.01.

<sup>a</sup> Serv. Neurología. Hospital García de Orta. Almada. <sup>b</sup> Serv. Neurología. Hosp. da Universidade de Coimbra. Coimbra. <sup>c</sup> Serv. Psiquiatria. Hospital de S. João. Porto. <sup>d</sup> Serv. Neurología. Hospital de Sto. António. Porto. <sup>e</sup> Serv. Neurología. Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra. <sup>f</sup> Serv. Neurología. Hospital Egas Moniz. Lisboa. <sup>g</sup> Serv. Neurología. Faculdade de Motricidade Humana. Lisboa, Portugal.

Correspondencia: Dra. Élia Baeta. Serviço de Neurologia. Hospital Garcia de Orta. Av. Prof. Torrado da Silva 2800-543. Almada, Portugal. E-mail. eliaborlido@hotmail.com

Agradecimientos. A todos los participantes en los estudios TOPMAT-EPAJ111 y TOPPOR-I, y a la empresa farmacéutica Janssen-Cilag, por haber permitido la realización de este estudio.

© 2002, REVISTA DENEUROLOGÍA

responsables, dada la imposibilidad de comparar los estudios y de interpretar los resultados [2].

El topiramato (TPM) es un FAE reciente, con eficacia confirmada en la supresión de las crisis de individuos que padecen epilepsia parcial, crisis parciales simples o complejas con o sin generalización secundaria. En varios estudios clínicos se ha confirmado una reducción de por lo menos un 50% de las crisis en prácticamente un 45% de los pacientes y, en un 4-10% de los casos se logró un control completo de las crisis [3-5]. La combinación de varios mecanismos de acción podría ser la responsable de la eficacia de este medicamento. El TPM bloquea los canales de *kainato*, *calcio* y *sodio* voltaje dependientes y potencia la acción del ácido *gamma-aminobutírico* (GABA) en los receptores de tipo A, que se encuentran en las regiones anteriores del cerebro [6,7].

En varios de esos estudios clínicos se mencionaron, de manera frecuente, problemas relativos a las funciones cognitivas. Sin embargo, en los estudios iniciales no se incluía la evaluación neuropsicológica específica y los síntomas o señales eran descritos de modo impreciso, e incluían 'confusión', 'lentitud mental y motora' y 'disfunción motora' [4,7-9]. Muy recientemente se han publicado los resultados relativos a la evaluación de los efectos cognitivos de este medicamento [6,10,11], que evidenciaron alteraciones de la fluidez e iniciativa verbales así como de la memoria de los dígitos.

Llevamos a cabo este estudio en paralelo con los ensayos clínicos TOPMAT-EPAJ-111 y TOP-POR1, promovidos por la empresa Janssen-Cilag, con el objetivo de evaluar la repercusión de la adición del TPM en la terapia sobre las funciones cognitivas de los individuos con epilepsia refractaria.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Los ensayos TOPMAT-EPAJ-111 y TOP-POR1 eran ensayos clínicos abiertos, prospectivos y multicéntricos, en los que los pacientes aleatorizados obedecieron a los siguientes criterios de inclusión: 1. Epilepsia con crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria; 2. Medicación con uno o más FAE, por los menos desde hacía dos años; 3. Edad superior a los 12 años; 4. Dos o más crisis en las últimas 12 semanas; 5. Sin antecedentes de estado de mal convulsivo en los últimos tres meses, y 6. Ausencia de enfermedad psiquiátrica o neurológica progresiva.

Este proyecto se desarrolló en paralelo a los estudios clínicos y de calidad de vida. De los 93 pacientes que se integraron en los estudios clínicos, apenas se incluyeron los individuos sin oligofrenia y aquellos a quienes fue posible realizar la evaluación neuropsicológica, antes de la aleatorización y seis meses después del período de estabilización de la dosis del TPM. Se excluyeron los que interrumpieron el ensayo antes de completar el tiempo previsto de estabilización y los que no cumplieron una de las evaluaciones.

Constituyeron la muestra 44 pacientes: 15 de sexo femenino y 29 del masculino, con una media de edad de 26,1±6,9 años y una escolaridad de 6,7±2,8 años. Treinta y seis eran diestros, cinco eran zurdos y tres ambidestros.

La dosis inicial del TPM, en este estudio, fue de 50 mg/día, con incrementos de 50 mg cada semana en un período de registro de 12 semanas. El período de la dosis fija fue de seis meses. Al final de este período se evaluó de nuevo a los pacientes (segunda evaluación). Cabe señalar que, de acuerdo con la metodología del estudio clínico, las dosis diarias se ajustaron respetando los intervalos estipulados durante la fase de registro y según el criterio de cada médico, además de la frecuencia y gravedad de las crisis, no habiéndose decidido previamente qué pacientes tomarían las dosis más elevadas.

### Pruebas cognitivas

La batería fue expresamente elaborada para este estudio y constaba de 12 pruebas con capacidad para medir 23 índices. Los tests escogidos (Tabla I) fueron útiles para la evaluación de múltiples funciones cognitivas en pa-

**Tabla I.** Batería de evaluación neuropsicológica: funciones, pruebas e índices medidos.

Funciones evaluadas	Pruebas (índices)
Atención sostenida y selectiva	Toulouse-Pieron (RT; ID); Stroop C y CW (Stroop C; Stroop CW); <i>Trail A</i> y B ( <i>Trail A</i> , B, B-A)
Procesamiento visual y flexibilidad mental	<i>Trail A</i> y B Toulouse-Pieron
Funciones ejecutivas	Fluidez verbal semántica (FVC-alimentos; FVCA-animales); repetición de dígitos (DD; DI)
Funciones visuoespaciales	Test de orientación visuoespacial, Benton (LOT); matrices progresivas de Raven (MR)
Memoria	EMW: memoria lógica (MLOG); memoria visual (MV); prueba de pares de palabras (PP). Después de 30 min de latencia (MLOGL; MVL; PPL)
Capacidades motoras	<i>Tapping test</i> ; <i>Grooved pegboard</i> (GP)

cientes epilépticos, fundamentalmente de la atención sostenida y selectiva, flexibilidad mental, capacidades visuoespaciales, funciones ejecutivas, funciones espaciales, memoria, destreza y velocidad motoras. La presentación de las pruebas se realizó siempre en el mismo orden en ambas evaluaciones.

### Test de Toulouse-Pieron

Es un test de obstáculos que, aunque lento, es muy útil en la evaluación de la atención mantenida durante largos períodos, procesamiento visual y capacidad de activación e inhibición de las respuestas rápidas [12]. Estas funciones dependen del lóbulo frontal. Se miden dos índices: rendimiento de trabajo (RT) e índice de dispersión (ID).

### Test de Stroop

La forma que utilizamos es una versión reducida de la original, con dos páginas de presentación. Se mide el tiempo de realización en segundos en ambos subtests (Stroop C y Stroop CW). Además, medimos otro índice que refleja el efecto de la interferencia disociativa (CW-C). Gracias a esta prueba, evaluamos la atención interferida por una tarea disociativa, capacidad que depende del lóbulo frontal [7].

### Trail making test A y B

La realización de sus dos formas, *Trail A* y *Trail B*, es cronometrada. El índice *Trail B-A* mide la interferencia ejercida por la necesidad de la alternancia de tareas. Esta prueba es muy vulnerable a los efectos de lesión cerebral y evalúa esencialmente las capacidades de búsqueda visual, atención/concentración visuomotora y flexibilidad mental [13].

### Fluidez verbal semántica

Utilizamos dos versiones de este tipo de prueba: la primera, en la que se pide al individuo que recuerde alimentos (FVC) y otra cuyo campo semántico lo constituyen los animales (FVA). Esta prueba evalúa la memoria semántica y el lenguaje [12].

### Test de orientación de las líneas de Benton (LOT)

Esta prueba es sensible a los trastornos funcionales/estructurales del hemisferio derecho [14]. Durante su aplicación, se pide que se emparejen segmentos de rectas con una misma orientación espacial.

### Matrices de Raven. Forma AB coloreada

Según algunos autores, el grado de realización de esta prueba (MR) es un buen indicador del nivel intelectual no verbal [15]. La forma AB coloreada está normalizada y ya se aplicó en la población portuguesa. Su ejecución implica la selección de una tarjeta que, junto con otras tres, constituyen un patrón visual coherente. Esta tarea de asociación lógica no requiere verbalización.

**Tabla II.** Diferencia estadística entre la primera observación (antes de la medicación con TPM) y seis meses después de la estabilización de la dosis (segunda observación).

Variables	Valor de p
PP/PP2	0,002
PPL/PPL2	0,001
DD/DD2	0,007
DI/DI2	0,002
FVC/FVC2	0,000
FVA/FVA2	0,000
DTB-A/B-A2	0,001
LOT/LOT2	0,018

**Tabla III.** Resultados de las alteraciones verificadas en los dos grupos de pacientes de acuerdo con la dosis diaria de topiramato: el grupo A, constituido por los individuos medicados con una dosis  $\leq 400$  mg/día, y el grupo B, que incluye los pacientes que tomaban dosis  $> 400$  mg/día.

Variables	Grupo A (valor de p)	Grupo B (valor de p)
FVA/FVA2	0,018	0,001
FVC/FVC2	0,031	0,000
DI/DI2	0,022	0,033
DD/DD2	-	0,009
PP/PP2	-	0,000
PPL/PPL2	-	0,009
TRA/TRA2	-	0,008
TRB/TRB2	-	0,001
DTB-A/DTB-A2	-	0,003
LOT/LOT2	-	0,039

**Tabla IV.** Efecto de la politerapia. El grupo 1 está formado por los pacientes que, además de TPM, tomaban uno o dos fármacos antiepilépticos (FAE). En el grupo 2 se incluyeron los individuos medicados con tres o más FAE.

Grupo 1 ( $\leq 2$ ) 25 pacientes	Valor p	Grupo 2 ( $\geq 3$ ) 19 pacientes	Valor de p
FVC/FVC2	0,001	-	-
FVA/FVA2	0,005	FVA/FVA2	0,045
DI/DI2	0,008	-	-
-	-	PP/PP2	0,002
PPL/PPL2	0,031	PPL/PPL2	0,004

### Escala de memoria de Wechsler (EMW)

Adoptamos la forma I de la EMW modificada [12, 16].

- *Control mental (CM)*. Incluye las pruebas de recuento inverso, evocación del alfabeto y recuento de tres en tres. Su realización depende de las capacidades de atención, concentración y planificación.

- *Prueba de la memoria lógica*. Es una prueba que analiza el procesamiento sintáctico-semántico. Consiste en una evocación pormenorizada de dos historias inmediatamente posteriores a su respectiva lectura (MLOG) y después de 30 minutos de latencia, durante los cuales se realizan otros tests (MLOGL). Examina la memoria episódica pero también influyen la

capacidad de atención, concentración y comprensión del contexto de la historia.

- *Repetición de dígitos*. Esta prueba consta de dos subtests: repetición directa (DD) e invertida (ID) de una serie de dígitos. La forma directa evalúa la cantidad de información que cada individuo consigue concentrar en la memoria de trabajo y depende del lóbulo frontal. La repetición invertida se relaciona con la capacidad de atención dividida y con la transposición (dependientes de los lóbulos frontal y parietal) [12].

- *Reproducción visual*. Se presentan cuatro modelos distribuidos en tres tarjetas. El paciente puede observar cada tarjeta durante 10 segundos, después de los cuales debe reproducir lo que vio (MV). Tras 30 minutos de latencia (MVL) se pide que, de nuevo, se proceda a la reproducción por evocación. Para cada modelo no recordado se presentan cinco alternativas de reconocimiento. Esta prueba se diseñó para evaluar la memoria visual, aunque también es posible utilizar estrategias verbales para la realización de la misma.

- *Prueba de pares de palabras*. Esta prueba evalúa la memoria asociativa y la capacidad de aprendizaje verbal. Se pretende que el paciente aprenda, en tres intentos, una lista de pares de palabras, algunas de las cuales poseen asociación semántica (PP). Después de 30 minutos de latencia, durante los cuales se realizan otros tests, se pide una nueva evocación y reconocimiento (PPL). Esta prueba parece estar especialmente afectada por las alteraciones del lóbulo temporal, pero también del lóbulo frontal.

### Finger Tapping Test

Esta prueba es un buen instrumento de evaluación de la destreza manual y de la velocidad motora [17]. Se realizan tres intentos consecutivos y se evalúa el dedo indicador de la mano dominante (TT).

### Grooved Pegboard

Al intentar encajar, de la manera más rápida posible, pequeños clavos en agujeros ranurados, se evalúa, de forma rápida y objetiva, la coordinación motora de la mano dominante. El resultado es la media aritmética de los tres intentos que constituyen la prueba (GP) [17, 18].

### Estudio estadístico

El análisis estadístico de los datos se efectuó mediante el programa SPSS 8.00. Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas (t de Student, U de Mann-Whitney y Wilcoxon), en función del tipo de variables estudiadas.

## RESULTADOS

En el estudio clínico se observó una significativa disminución del número de crisis epilépticas. En un estudio paralelo sobre la calidad de vida no se señalaron diferencias significativas entre las respuestas de los pacientes antes de ser medicados con TPM y después de varios meses de la estabilización de la dosis diaria. Los resultados respectivos no se mencionan en este artículo para no ultrapasarse el ámbito de este trabajo.

### Comparación de la realización entre la primera y la segunda evaluación

Para comparar los resultados de las dos evaluaciones, utilizamos métodos estadísticos para muestras emparejadas. Tomando en consideración el número total de pacientes, el resultado de la evaluación global (Tabla II) mostró una menor realización en la segunda evaluación en las pruebas de aprendizaje y en la memoria asociativa (PPy PPL), en la memoria de dígitos en orden directo e inverso (DD y DI), en los tests de fluidez verbal (FVC y FVA), en la prueba visoespacial de Benton (LOT) y en el índice de flexibilidad mental (TrailB-A).

### Comparación del efecto de la dosis del TPM

Considerando la dosis estable final de TPM, los pacientes se dividieron de manera que se obtuvieron dos grupos con aproximadamente el mismo número de individuos. El grupo A fue constituido por los 23 pacientes sometidos a dosis diarias de TPM inferior o igual a 400 mg y el grupo B incluyó los 19 pacientes que tomaron diariamente más de 400 mg de TPM.

Anticipamos que la necesidad de utilizar una dosis más elevada de TPM (grupo B) podría hacer sospechar una forma más grave de epilepsia y, en consecuencia, una disfunción cognitiva basal más grave. Si se confirmase, esta asimetría podría influir en las alteraciones inducidas por el TPM, y

entonces sería primordial realizar un análisis comparativo preliminar del desempeño de los dos grupos en la primera evaluación. Comprobamos que los pacientes del grupo B evidenciaban una peor realización en la prueba de atención selectiva Stroop CW-C ( $p < 0,047$ ).

En relación con el impacto cognitivo de la adición del TPM (Tabla III), el análisis estadístico mostró diferencias en ambos grupos en las pruebas de fluidez verbal (FVC y FVA) y en la repetición de dígitos en orden inverso (DI). El grupo de los pacientes que tomaron una dosis más elevada de TPM evidenció también alteraciones en la prueba de repetición de dígitos en orden directo (DD), memoria asociativa inmediata y tras la latencia (PP y PPL), flexibilidad mental (*Trail A*, *Trail B* e índice *Trail B-A*) y en el test visuoespacial (LOT) (Tabla III).

#### Efectos de la politerapia

Teniendo en cuenta que la politerapia es uno de los factores que contribuyen en los efectos tóxicos de los FAE [19], procuramos evaluar la influencia del número y tipo de FAE en las funciones cognitivas.

Consideramos cualitativamente los FAE que los pacientes tomaban antes de la adición del TPM, pero no fue posible correlacionar la aparición de defectos cognitivos y la presencia de uno de ellos en particular.

Se decidió entonces determinar la influencia del número de FAE (evaluación cuantitativa). Con el fin de obtener dos grupos con un número semejante de individuos, la población fue dividida de la siguiente manera: en el grupo 1 se incluyeron 25 individuos que tomaban uno o dos FAE y el grupo 2 se constituyó con 19 pacientes que se medicaban con tres o más FAE, además de TPM.

Los resultados de este análisis aparecen en la tabla IV. Las diferencias que más destacan se relacionan con la disminución de las capacidades de procesamiento verbal, fundamentalmente las relativas a la memoria verbal asociativa (PP y PPL) y la fluidez verbal (FVC y FVA). Aunque se verifique alguna asimetría cualitativa en la perturbación de cada una de estas funciones (número de pruebas con alteración), la gravedad del deterioro (valor de  $p$ ) es similar en los dos grupos. Curiosamente, la prueba de repetición de dígitos, relacionada con la memoria de trabajo, se modificó de manera significativa en el grupo sometido a un menor número de FAE, el grupo 1.

## DISCUSIÓN

En este estudio procuramos evaluar el impacto, en las funciones cognitivas, de la medicación adicional con TPM en 44 pacientes con epilepsia parcial refractaria. En la comparación de los valores obtenidos en la mayoría de los individuos en las pruebas que constituyen la batería de evaluación, se verificó una disminución significativa de la ejecución en ocho de los 23 índices medidos. Nuestros resultados parecen confirmar que el TPM, cuando se añade a otros FAE, puede inducir efectos cognitivos en pacientes con epilepsia con crisis parciales resistentes al tratamiento médico. Las alteraciones observadas no pueden atribuirse a la propia epilepsia, ya que el estudio clínico reveló mejora en el control de las crisis. Por otro lado, aunque se reconoce que las dosis inicial y de registro del TPM utilizadas (50 mg) pueden considerarse hoy excesivas [20], esta circunstancia no parece justificar las alteraciones cognitivas, dado que se respetó un período lo suficientemente largo para cubrir los posibles efectos del registro.

Uno de los objetivos de este estudio fue verificar si existiría algún patrón de disfunción cognitiva típico del fármaco. Esta cuestión es especialmente relevante, dado que los resultados obtenidos por otros autores no son completamente superponibles [10, 11, 21]. En la muestra estudiada verificamos que la ejecución en la segunda observación evidenciaba un declive en el conjunto de las pruebas verbales y no verbales, cuya capacidad de realización depende de las funciones frontales. Nuestros resultados son coincidentes con los de Thompson [11] y Aldenkamp [10], en lo que se refiere a la realización de las funciones relacionadas con el procesamiento verbal, pero, al igual que

Burton y Harden [21], también obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en funciones no verbales. El perfil de disfunción cognitiva evidenciado en este estudio muestra una susceptibilidad preferencial de las regiones funcionales anteriores del cerebro. Esto permite integrar y comprender los resultados aparentemente paradójicos de estos autores. Como comentaremos más adelante, las diferencias en las dosis podrán igualmente encontrarse en el origen de la vulnerabilidad diferencial de los tests para la introducción del TPM. Por otro lado, el patrón de selectividad regional es una consecuencia previsible del mecanismo de acción preferencial del TPM como antiepiléptico —la potenciación de la acción del GABA en los receptores de tipo A de las regiones anteriores del cerebro [6, 7]—. Como la acción de este neurotransmisor sobre estas estructuras es de naturaleza inhibitoria, se esperaban, lógicamente, efectos cognitivos más marcados y de manera temporal dependientes de las dosis en las funciones asociadas a estas áreas. Esta hipótesis es corroborada por el análisis de la ejecución de los dos grupos de pacientes sometidos a diferentes dosis de TPM. Efectivamente, los pacientes sometidos a regímenes con dosis inferiores a 400 mg presentaban un deterioro prácticamente limitado a las funciones verbales, mientras que en el subgrupo con dosis superiores, se registró un declive más marcado en estas funciones y se observó una asociación con la alteración de las capacidades visuoespaciales. Como se sabe, las funciones visuoespaciales dependen, fundamentalmente, del hemisferio no dominante. Podremos así concluir que el incremento de la dosis de TPM parece tener un impacto negativo en la ejecución cognitiva, lo que determina un déficit funcional más grave y más difuso.

Respecto a este aspecto de la dosis queremos añadir un comentario. Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de la muestra estudiada, anticipamos que podrían existir otros factores, y no únicamente el TPM, que contribuyan a la mayor vulnerabilidad asociada a las dosis más elevadas. En este sentido, se efectuó un análisis preliminar comparando el desempeño cognitivo de los dos grupos en la evaluación inicial. Se comprobó que los individuos que tomaron una dosis más alta de TPM mostraron una mayor susceptibilidad a la interferencia disociativa en la prueba de atención verbal selectiva (CW-C:  $p = 0,047$ ). Este resultado reafirma la evidencia de que los pacientes con epilepsia refractaria son particularmente susceptibles a la disfunción cognitiva. El tiempo de duración de la epilepsia, la naturaleza de la enfermedad y la dosis de los FAE asociados son otros de los factores que deben tenerse en cuenta en este tipo de investigación. Desgraciadamente, la naturaleza del estudio no nos permitió analizar variables relacionadas con la etiología de la epilepsia y, además, el tamaño de la muestra dificultó el análisis de la posible influencia de las dosis de los otros FAE.

Se acepta de manera general que la politerapia potencia los efectos tóxicos de los FAE, especialmente los que se relacionan con la esfera cognitiva. Sin embargo, en nuestra muestra, no pudimos comprobar que el número de antiepilépticos influyera negativamente en la realización cognitiva. Uno de los tests de fluidez verbal y el de la memoria asociativa mostraron un deterioro significativo en los dos grupos, evidenciado, una vez más, la vulnerabilidad aumentada de las pruebas que implican procesamiento verbal. No obstante, y curiosamente, las pruebas que no se alteraron simultáneamente en los dos grupos son del mismo tipo. Una justificación admisible para estos resultados es que el número de FAE, en el grupo sometido a menos fármacos, sea por sí mismo suficiente para potenciar la toxicidad de la

politerapia. El análisis que se preconiza en el futuro consistirá en confrontar grupos de pacientes en mono y politerapia.

Los resultados del estudio demuestran nuevamente la gran importancia de la evaluación neuropsicológica en los pacientes

con epilepsia. Además del ámbito estrictamente del diagnóstico, el estudio cognitivo desempeña un papel fundamental en la orientación personalizada del tratamiento antiepiléptico, en la adecuación de la dosis y en la vigilancia farmacológica.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Devinsky O. Cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 2): S46-65.
- Cochrane H, Marson A, Baker G, Chadwick D. Neuropsychological outcomes in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia* 1998; 39: 1088-97.
- Glauser T. Topiramate. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): S71-80.
- Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. Topiramate placebo controlled dose: ranging trial in refractory partial epilepsy using 600, 800, and 1,000 mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1678-83.
- Stephen L, Sills G, Brodie M. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000; 41: 977-80.
- Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321-7.
- Ben-Menachem E. Topiramate: current status and therapeutic potential. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6: 1085-94.
- Ben-Menachem E, Dam M, Mikkelsen M, Engelskjøn T, Henriksen O, Johannessen SI, et al. Topiramate add-on treatment in patients with intractable partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 2): S109.
- Fisher R, Blum D. Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate and other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 2): S105-14.
- Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, Doelman J, et al. A multicenter randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial onset seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1167-78.
- Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JW. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 636-41.
- Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. New York: Oxford University Press; 1987.
- Reitan R, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Battery: theory and clinical interpretation. Arizona: Neuropsychological Press; 1985.
- Benton AL, Hamsner KS, Varney NR, Spreen O. Judgement of line orientation form H: contribution to neuropsychological assessment. Oxford: Oxford University Press; 1983.
- Raven JC. Raven progressive matrices: a perceptual test of intelligence. London: HK Lewis; 1938.
- Russell EW. A multiple scoring method for assessment of complex memory functions. *J Consult Clin Psychol* 1975; 3: 800-9.
- Lezak MD. Neuropsychological assessment. 2ed. New York: Oxford University Press; 1995.
- Stringer A. A guide to adult neuropsychological diagnosis. Philadelphia: FA Davis Co; 1996. p. 239-40.
- Reynolds E. Mental effects of antiepileptic medication: a review. *Epilepsia* 1983; 24 (Suppl 2): S85-95.
- Sander JW. Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1): S56-8.
- Burton LA, Harden C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res* 1997; 27: 29-32.

#### EFECTOS COGNITIVOS DEL TRATAMIENTO CON TOPIRAMATO EN PACIENTES CON EPILEPSIA PARCIAL REFRACTARIA

**Resumen.** Introducción. Múltiples estudios demostraron que la medicación antiepiléptica puede tener repercusiones en el funcionamiento cognitivo. El topiramato (TPM) es un nuevo medicamento antiepiléptico que presenta varios mecanismos de acción y cuya eficacia se ha comprobado clínicamente en la reducción del número de crisis de pacientes epilépticos. En los estudios clínicos se hace referencia frecuentemente a las quejas cognitivas subjetivas, objetivadas de manera poco consistente. La principal finalidad de este estudio fue evaluar la ocurrencia de los efectos neuropsicológicos, que eran atribuibles a la adición del topiramato en la terapéutica antiepiléptica de pacientes con epilepsia parcial refractaria. Pacientes y métodos. Se evaluó a 44 pacientes con una batería cognitiva aplicada antes de iniciar la terapéutica con el TPM, y seis meses después se estabilizó la dosis. Los tests elegidos evaluaron la memoria verbal y no verbal, las funciones ejecutivas, lenguaje, procesamiento visuomotor y funciones psicomotoras. El estudio cognitivo se desarrolló en paralelo a los estudios clínicos TOPMAT-EPAJ-111 y TOP-PORI. Resultados. El análisis estadístico de los resultados no mostró alteraciones en los tests motores, en la atención sostenida y en la memoria lógica y visual. Se evidenció el declive de la fluidez verbal semántica, aprendizaje verbal, memoria de trabajo y capacidades visuomotoras. Si se considera el efecto de la dosis del topiramato y el número total de antiepilépticos, se comprobó una mayor afectación en los pacientes que tomaban más de 400 mg/día. Conclusiones. Como otros antiepilépticos, el TPM, que se utiliza en pacientes con epilepsia refractaria en régimen de politerapia, puede tener efectos sobre las funciones cognitivas. Estas alteraciones pueden relacionarse con la acción potenciadora de este medicamento en el sistema de neurotransmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA), sustancia con propiedades inhibitorias en las regiones anteriores del cerebro. [REV NEUROL 2002; 34: 737-41]

**Palabras clave.** Antiepilépticos. Efectos secundarios. Epilepsia. Funciones frontales. Memoria. Politerapia. Topiramato.

#### EFEITOS COGNITIVOS DA TERAPÊUTICA COM TOPIRAMATO EM DOENTES COM EPILEPSIA PARCIAL REFRACTÁRIA

**Resumo.** Introdução. Múltiplos estudos demonstraram que a medicação antiepiléptica pode ter repercussões no funcionamento cognitivo. O topiramato (TPM) é um novo medicamento antiepiléptico com vários mecanismos de ação e tem provado ser clinicamente eficaz na redução do número de crises em doentes epilépticos. Nos estudos clínicos são frequentemente referidas queixas cognitivas subjetivas, inconsistentemente objetivadas. A principal finalidade deste estudo foi avaliar a ocorrência de efeitos neuropsicológicos atribuíveis à adição de TPM à terapêutica antiepiléptica, em curso, em doentes com epilepsia parcial refractária. Doentes e métodos. Foram avaliados 44 doentes com uma bateria cognitiva aplicada antes do início da terapêutica com topiramato e 6 meses após estabilização de dose. Os testes escolhidos avaliaram memória verbal e não verbal, funções executivas, linguagem, processamento visuomotor e funções psicomotoras. O estudo cognitivo decorreu em paralelo com estudos clínicos TOPMAT-EPAJ-111 e TOP-PORI. Resultados. A análise estatística dos resultados não mostrou alterações nos testes motores, na atenção sustida e na memória lógica e visual. Evidenciou-se declínio na fluência verbal semântica, aprendizagem verbal, memória de trabalho e capacidades visuomotoras. Considerando o efeito da dosagem de TPM e o número total de antiepilépticos verificou-se maior compromisso nos doentes que tomavam mais de 400 mg por dia. Conclusões. Tal como outros antiepilépticos o TPM, usado em doentes com epilepsia refractária em regime de politerapia, pode ter efeitos sobre as funções cognitivas. Estas alterações podem estar relacionadas com a ação potenciadora deste medicamento ao nível do sistema de neurotransmissão do ácido gamma-aminobutírico (GABA), substância que tem propriedades inibitórias nas regiões anteriores do cérebro. [REV NEUROL 2002; 34: 737-41]

**Palavras chave.** Antiepilépticos. Efeitos secundários. Epilepsia. Funções frontais. Memória. Politerapia. Topiramato.