

pel esencial en la profilaxis del SUDEP en pacientes con epilepsia de larga evolución, de la misma forma que en pacientes con crisis de reciente comienzo.

C. González-Mingot^a, S. Santos-Lasaosa^a,
J.A. Mauri-Llerda^a, L. Ballester-Marco^a,
M.J. Callejo-Plaza^b, L. Martínez-Martínez^a,
L.F. Pascual-Millán^a

Aceptado tras revisión externa: 01.08.08.

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

Correspondencia: Dra. Cristina González Mingot. Pamplona Escudero, 41, 1.º dcha. E-50005 Zaragoza. E-mail: crismingot@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000; 57: 1685-8.
- Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990; 47: 513-9.
- Cheung RTF, Hachinski V. Cardiology. In Samuels MA, ed. *Hospitalist Neurology*. Woburn: Butterworth-Heinemann; 1999. p. 305-30.
- Keller C, Williams A. Cardiac dysrhythmias associated with central nervous system dysfunction. *J Neurosci Nurs* 1993; 25: 349-55.
- Oppenheimer SM, Gelb AW, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727-32.
- Leutmezer F, Scherthaner C, Lurger S, Potzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 348-54.
- Sander D, Klingelhofer J. Changes of circadian blood pressure patterns and cardiovascular parameters indicate lateralization of sympathetic activation following hemispheric brain infarction. *J Neurol* 1995; 242: 313-8.
- Li C, Dong W. Abnormal dynamic electrocardiogram in patients with acute cerebral infarction. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1999; 8: 239-41.
- Oppenheimer SM, Martin WM, Kedem G. Left insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone. *Clin Auton Res* 1996; 6: 131-40.
- Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 2006; 47: 737-44.
- Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res* 2006; 16: 6-11.
- González-Martínez F, Navarro-Gutiérrez S, De León-Belmar JJ, Valero-Serrano B. Electrocardiographic disorders associated to recent onset epilepsy. *Neurología* 2005; 20: 698-701.
- Garaizar C. Muerte súbita, inesperada e inexplicable en epilepsia. *Rev Neurol* 2000; 31: 436-41.
- Jehi L, Najm IM. Sudden unexpected death in epilepsy: impact, mechanisms, and prevention. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (Suppl 2): S66-70.

15. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 2113.

16. Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, Drislane FW, Liporace J, Romeo A, et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 338-45.

Parkinsonismo y deterioro cognitivo reversibles tras tratamiento con ácido valproico

El ácido valproico (VPA) es un fármaco ampliamente utilizado en la población epiléptica, sobre todo en las edades pediátrica y juvenil, en el tratamiento de diversos tipos de crisis principalmente generalizadas (epilepsias idiopáticas), y/o crisis parciales con generalización secundaria [1]. Es un fármaco útil en la profilaxis de la migraña y en el tratamiento del dolor neuropático o del trastorno bipolar. Muy eficaz y bien tolerado, no está exento de efectos adversos, ya sean dependientes de la dosis o en forma de reacciones idiosincráticas. Las más frecuentes del primer grupo incluyen náuseas, vómitos, aumento de peso, alteraciones del cabello (fundamentalmente alopecia), alteraciones neurológicas (temblor, sedación, alteración del nivel de conciencia, etc.) y alteraciones endocrinológicas –ovario poli-quístico [2]–. Entre las segundas se encuentran las alteraciones hematológicas, hepatopatías, alteraciones pancreáticas o la encefalopatía hiperamoniémica [3].

No obstante, existen pocos casos descritos sobre el desarrollo de un síndrome parkinsoniano asociado a deterioro cognitivo, reversibles, en pacientes tratados con VPA.

Mujer de 78 años con diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial crónica y fibrilación auricular. En seguimiento por nuestra Unidad de Demencias desde el año 2006 cuando se realizó el diagnóstico de demencia degenerativa primaria tipo enfermedad de Alzheimer de grado leve, iniciándose tratamiento con donepecilo en dosis de 10 mg/día con buena tolerancia. En revisiones semestrales posteriores se observó un deterioro lentamente progresivo en las funciones cognitivas y en la realización de las actividades de la vida diaria (AVD), estableciéndose en junio de 2007 un 4 según la escala de deterioro global (GDS) de Reisberg [4]. En febrero de 2008 la paciente presentó un síncope convulsivo, por el que se inició, en el Servicio de Urgencias, un tratamiento con VPA en dosis de 500 mg/8 horas. Evaluada en nuestra consulta dos meses después, la familia nos refería un empeoramiento muy significativo y de evolución muy rápida, tanto físico como cognitivo desde que se inició el tratamiento anticonvulsivo: gran dificultad para la deambulación hasta el punto de no poder caminar sin ayuda de otra persona, caídas frecuentes, incontinencia de esfínteres, marcada lentitud mental con lenguaje muy escaso, grave afectación de la memoria, dificultad para el reconocimiento de

sus familiares y total dependencia para la realización de las AVD.

En la exploración encontramos a la paciente con una marcada bradicinesia y bradipsiquia, facies hipomímica, lenguaje muy pobre e hipofónico. Aumento del tono muscular en las cuatro extremidades con marcada rigidez axial. Marcha lenta a pequeños pasos, con tendencia a caer hacia delante. Ausencia de temblor de reposo y marcada afectación de los reflejos posturales. Durante la entrevista se mostraba inatenta con grave dificultad para seguir una conversación sencilla; desorientada en espacio y tiempo, obedecía órdenes muy simples con una marcada lentitud, siendo incapaz de fijar los nombres de tres objetos, de comprender una orden escrita, de copiar el dibujo o escribir una frase (*Minimal State Examination*, MMSE < 10).

Se decidió retirar de forma inmediata el tratamiento con VPA y se reevaluó a la paciente a las ocho semanas. Presentó una mayor expresividad facial con lenguaje normal, marcha insegura, pero sin precisar ayuda y persistía una leve rigidez axial con tono muscular levemente aumentado de las cuatro extremidades, con movimientos alternantes y reflejos posturales normales. En el MMSE se obtuvo una puntuación de 21 con cinco fallos en orientación, tres en memoria diferida y uno en comprensión escrita. La familia indicó que la paciente contenía esfínteres y que precisaba mínima ayuda para las AVD (sobre todo aseo y vestido).

El VPA es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro, eficaz en otras patologías del sistema nervioso como el dolor neuropático, la migraña o el trastorno bipolar. Si bien es un fármaco seguro y bien tolerado, no está exento de efectos adversos (digestivos, endocrinológicos, hematológicos, hepáticos o pancreáticos). Efectos graves neurológicos como el temblor o la encefalopatía hiperamoniémica [3] son bien conocidos. Sin embargo, son pocos los casos publicados de pacientes tratados con VPA (normalmente niños o adultos jóvenes) en los que se desarrolla un cuadro parkinsoniano asociado a deterioro cognitivo reversible tras su suspensión [5-7], a pesar de ser una complicación cuya prevalencia se estima en torno al 6% [6].

En nuestro caso nos encontramos ante una paciente de edad avanzada sin historia previa de epilepsia, en la que el tratamiento con VPA dio lugar a un parkinsonismo con notable agravamiento del deterioro cognitivo previo. Con la suspensión del antiepiléptico se logró la completa recuperación del cuadro motor, con una mejoría significativa del deterioro cognitivo hasta volver a la situación previa al inicio del tratamiento. El mecanismo por el cual se produce este complejo trastorno se desconoce, si bien se han planteado diversas hipótesis, como un trastorno en el sistema gabérgico de los ganglios basales [8] o una afectación de las neuronas dopaminérgicas y de los sistemas no dopaminérgicos [6]. Si bien es un efecto adverso más frecuente en niños o adultos jóvenes, es preciso considerar una mayor vulnerabilidad en los pacientes ancianos donde una alteración del metabolismo, una mayor sensibilidad a los metabolitos tóxicos o una altera-

ción en la distribución del fármaco podrían justificar la aparición de este cuadro [9].

En conclusión, el desarrollo de un síndrome parkinsoniano con deterioro cognitivo asociado debe considerarse como un efecto adverso relacionado con el tratamiento con VPA, sobre todo en los pacientes ancianos. Su detección hace necesaria la retirada inmediata del fármaco, dado su carácter reversible, con la completa desaparición de los síntomas en las semanas siguientes.

**M.E. Toribio-Díaz, J. Morera-Guitart,
S. Palao-Duarte**

Aceptado tras revisión externa: 25.07.08.

Servicio de Neurología. Unidad de Neurología de la Conducta y Demencias. Hospital de San Vicente. San Vicente del Raspeig, Alicante, España.

Correspondencia: Dra. M. Elena Toribio Díaz. Servicio de Neurología. Hospital de San Vicente. Lillo

Juan, 137. E-03690 San Vicente del Raspeig (Alicante). E-mail: etoribod@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aircadi J, Aicardi's epilepsy in children. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 103-4.
2. Ribacoba-Montero R, Martínez-Faedo C, Salas-Puig J. Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Rev Neurol* 2003; 37: 975-82.
3. Durán-Ferreras E, Jiménez-Vilches PL, Galán-Barranco JM, Fernández-Bolaños Porras R. Encefalopatía hiperamoniémica por ácido valproico. *Rev Neurol* 2008; 46: 537-9.
4. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
5. Armon C, Shin C, Millar P, Carwile S, Brown E, Edinger JD, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996; 47: 626-35.
6. Easterford K, Clough P, Kellett M, Fallon K, Duncan S. Reversible parkinsonism with normal β -CI-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology* 2004; 62: 1435-6.
7. Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, Andrejak M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 9-12.
8. Masmoudi K, Gras-Champel V, Bonnet I, Pannier M, Masson H, Rosa A, et al. Dementia and extrapyramidal problems cause by long-term valproic acid. *Therapie* 2000; 55: 629-34.
9. Ristic A, Vojvodic N, Jankovic S, Sindelic A, Sokic D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 2183-5.

CARTAS AL DIRECTOR

Migraña y mujer

Se ha publicado recientemente en *Revista de Neurología* una interesante revisión de Raña-Martínez sobre la migraña en la mujer [1]. En el apartado sobre migraña y lactancia se hace referencia a que la lactancia materna, en cierta manera, protege a la mujer frente a la aparición de crisis de migraña, pese a lo cual hasta el 43% de las mujeres sufre al menos una crisis de migraña durante el período de lactancia.

Si bien es cierto que se dan algunas recomendaciones cuando es necesario tomar medicamentos, se inclinan por evitar el uso de fármacos durante la lactancia.

Nosotros estamos de acuerdo en que se deben tener en consideración datos farmacocinéticos [2] a la hora de elegir el tratamiento más adecuado, como el peso molecular, pues por encima de 500 Da, el paso a leche está dificultado y por encima de 1.000 Da es prácticamente nulo, así como la unión a proteínas, ya que por encima del 80%, el paso a leche también es muy bajo. Sin embargo, prácticas como la de aconsejar a unas mujeres que frecuentemente sufren niveles de estrés superiores a los soportados en otros momentos de su vida, derivados del mayor trabajo que supone su condición de madres, que soporten estoicamente su ataque de migraña no nos parecen una buena opción, especialmente, si tenemos en cuenta el gran arsenal terapéutico del que actualmente se dispone para poder recomendar un tratamiento con gran seguridad para sus hijos. A este respecto diremos que el empleo de fármacos como el paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ácido mefenámico o los triptanes [3], entre otros, resultan absolutamente seguros para los niños que disfrutan de la alimentación más sana que sus madres pueden ofrecerles como es la leche materna [4-6].

En el artículo de Raña-Martínez [1] se hace referencia a la absoluta contraindicación del uso de los derivados ergóticos [7]; ello es debido más que a los posibles efectos adversos en los lactantes, a que inhiben la producción de prolactina y, por lo tanto, interfieren con la lactancia por la disminución en la producción de leche materna. Otra razón por la que es mejor evitarlos es por el hecho de que van asociados a cafeína; sin embargo, una dosis de hasta 300 mg al día no se asocia con nerviosismo e irritabilidad en los lactantes, por lo que se podrían tomar hasta tres dosis al día, ya que los preparados para la migraña aportan 100 mg por dosis. Tras revisar la bibliografía, sólo hay una publicación que describe efectos secundarios graves en los lactantes como vómitos, diarrea y convulsiones, pero es del año 1934 [8] y no se han podido constatar estos efectos en publicaciones posteriores.

Por otra parte, existen opciones terapéuticas profilácticas que son seguras durante la lactancia, como el propranolol [9], la amitriptilina [10], el ácido valproico [11] o los inhibidores de la recaptación de la serotonina [4,5].

No es tampoco necesario recurrir a prácticas como tomar la medicación justo después de cada toma, pues es bien sabido que el éxito de la analgesia en las crisis agudas es directamente proporcional a la precocidad con la que se instaura dicho tratamiento, por lo tanto es posible que si la ingesta de analgésico es precoz, quizá estas mujeres necesiten menos dosis y, por lo tanto, expongan menos a sus hijos.

Por último, no quiero perder la oportunidad de darles a conocer la página web que sobre lactancia materna y medicamentos se ha desarrollado desde el Servicio de Pediatría del Hospital Marina Alta de Denia [2], donde se puede corroborar la información aportada anteriormente, así como la compatibilidad de cualquier otro fármaco o grupo terapéutico con la lactancia.

Dados los grandes conocimientos de que disponemos actualmente, así como el amplio abanico de productos farmacéuticos disponibles, no parece justo forzar a un importante grupo de mujeres a elegir entre sufrir sus episodios de migraña para poder disfrutar de seguir dando de mamar a sus hijos o vivir estos momentos con la sensación de culpabilidad sobre posibles efectos en sus hijos, los cuales, como ya hemos comentado, no son más que cortinas de humo.

**B. Beseler-Soto^a, J.M. Paricio-Talayero^b,
M. Sánchez-Palomares^b, M. Benloch-Muncharaz^b,
L. Santos-Serrano^b, L. Landa-Rivera^b**

Aceptado tras revisión externa: 05.06.08.

^a Servicio de Pediatría. Hospital Lluís Alcanyis. Xàtiva, Valencia. ^b Servicio de Pediatría. Hospital Marina Alta. Denia, Alicante.

Correspondencia: Dra. Beatriz Beseler Soto. Servicio de Pediatría. Hospital Lluís Alcanyis. Ctra. Xàtiva-Silla, km 2. E-46800 Valencia. E-mail: beseler_bea@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Raña-Martínez N. Migraña en la mujer. *Rev Neurol* 2008; 46: 373-8.
2. Web de Lactancia Materna. Servicio de Pediatría. Hospital Marina Alta. URL: <http://www.e-lactancia.org> [09.04.2008].
3. Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P, Duscic LJ, Paech M, Ilett KF. Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 217-21.
4. Moretti ME, Lee A, Ito S. Which drugs are contraindicated during breastfeeding? Practice guidelines. *Can Fam Physician* 2000; 46: 1753-7.
5. Bowes WA Jr. The effect of medications on the lactating mother and her infant. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23: 1073-80.