

TERAPIA CON VALPROATO DE MAGNESIO EN AUTISMO CON EPILEPSIA O ANOMALIAS EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA

RUSSO, S.; SCIFO, R.

Servicio de Neuropsiquiatría Infantil. U.S.L. 3 Catania, Italia.

INTRODUCCION

Muchos autores han cifrado la tasa de asociación entre autismo y epilepsia en un 35-45% (Gillberg, 1987; Olsson, 1988), mientras que la existente entre autismo y anomalías en el EEG asciende al 60% (Demyer, 1973). Muchos estudios sugieren que algunos medicamentos antiepilépticos, como la fenitoína, fenobarbitona y las benzodiazepinas, pueden empeorar la condición del comportamiento del niño autista epiléptico (Gillber, 1991).

En muchos casos no hay signos clínicos definitivos de epilepsia, sino de Electroencefalograma con descarga epileptogénica. La carbomacepina y el ácido valproico se consideran entre los primeros medicamentos que se prescriben para niños autistas epilépticos (Gualtieri, 1987) por sus supuestas propiedades psicotrópicas. Estos últimos años se ha encontrado una alternativa a la conocida mezcla de medicamentos en la que el magnesio sustituye al sodio (valproato de magnesio). Se han descrito alentadores resultados de la terapia combinada de magnesio y vitamina B6 (Lelord, 1981) para niños autistas sin epilepsia, así como una reducción del déficit de atención y la hiperactividad (Dell'Anna, 1988) en niños epilépticos con trastornos del comportamiento asociados a los que se trata con valproato de magnesio.

En el presente estudio se ha explorado la seguridad y los efectos del valproato de magnesio sobre niños autistas con epilepsia o con anomalías del EEG específicas, bajo control clínico y de laboratorio.

METODO

En este estudio tomaron parte 9 niños autistas de edades comprendidas entre 3 y 12 años (media = 7,02). Cinco de ellos (grupo 1) no sufrían crisis, pero presentaban anomalías del EEG como picos dispersos o localizados, actividad paroxística en picos y ondas, ondas marcadas...

La ralentización por sí sola no se ha considerado anómala. A 4 de ellos (grupo 2) se les diagnosticó epilepsia asociada y se les puso en tratamiento con fenobarbital en tres casos y con valproato de sodio en el otro. Todos los niños (todos eran varones) cumplían los criterios diagnósticos del DSM-III-R para autismo infantil. Un niño del grupo 1 tuvo meningoencefalitis a la edad de 6 meses y otro presentaba trastornos asociados a Hipo melanosis de Ito; en el grupo 2, un niño presentaba síndrome de West, otro trastornos asociados a esclerosis tuberosa y otro trisomía con translocación entre los cromosomas 11 y 22. En la tabla se resumen los tipos de crisis. El funcionamiento intelectual de los niños oscilaba entre retraso mental profundo y moderado.

Se trató de un estudio abierto. A cuatro de los niños del grupo 1 (sin epilepsia) se les había suspendido el tratamiento con medicamentos cuatro semanas antes del período base de dos semanas; uno de ellos había estado en tratamiento (prescrito por el pediatra) con una dosis muy baja de fenobarbital durante 10 años, como medida de profilaxis tras la meningoencefalitis y algunas convulsiones febriles: poco a poco se cambió este tratamiento por valproato de magnesio.

En tres de los niños del grupo 2 (con una modalidad parecida) el tratamiento con fenobarbital se sustituyó gradualmente por valproato de magnesio, mientras que con el niño con síndrome de West el cambio de valproato de sodio a valproato de magnesio se realizó bruscamente. La dosis de valproato de magnesio que se administró fue de 15 mg/kg/día, y se alcanzó en un período de dos semanas. Se administraba dos veces, mañana y tarde, como jarabe. Para controlar las crisis de los niños del grupo 2, se aumentó la dosis según las exigencias clínicas.

Antes de cada dosis de valproato de magnesio se evaluaba las líneas básicas de comportamiento y durante ocho semanas a partir de la primera dosis se realizaron también estos exámenes después de cada dosis.

Un psiquiatra infantil evaluó a cada niño en contexto de juego semiestructurado en la sala de juegos según la Escala de Evaluación del Autismo Infantil CARS (Childhood Autism Rating Scale) (Schopler, 1988); durante el período base y la octava semana, los padres los evaluaron según la Evaluación de Comportamiento Resumida BSE (Behavioural Summarized Evaluation) (Barthelemy, 1990)

Antes de comenzar el tratamiento con valproato de magnesio y cuatro semanas después de su comienzo se realizó una serie de exámenes de EEG y pruebas de laboratorio, entre las que señalaremos las de enzimas hepáticas y nivel de ácido valproico en plasma.

RESULTADOS

En los nueve casos se ha detectado una reducción de los valores globales tanto del CARS como del BSE. Como se muestra en la tabla, el *t*-test del CARS, que compara la evaluación de las líneas básicas con las realizadas después de cada dosis, muestra una mejora significativa ($p=0,006$); el único ítem que con mayor frecuencia muestra una reducción (77,7%) es el que indica el «nivel de actividad». En otros ítems los resultados no son significativos.

El *t*-test adecuado del BSE indica una mejora significativa ($p<0,0005$); los ítems que muestran reducción más frecuentemente son los que se refieren a «déficit de atención» y «excitación» (100%) y los de «intolerancia frente a los cambios» (66,6%). La reducción de «mirada anómala» (44,4%) también es interesante.

En el EEG, en todos los niños del grupo 1 se observó una notable reducción en dos casos, pero no se detectó cambio alguno en los otros dos (síndrome de West y esclerosis tuberosa). Las pruebas de laboratorio no revelaron alteraciones.

El nivel de ácido valproico en plasma oscilaba entre 35 y 95 (media 55,2) en el grupo 1, en el que sólo en un caso fue necesario elevar la dosis inicial para controlar su alta hiperactividad; en el grupo 2 el nivel oscilaba entre 42 y 91 (media 68,7). Como agente antiepiléptico, el valproato de magnesio ha demostrado la misma eficacia que el resto de los medicamentos que se utilizaban anteriormente.

DISCUSION

En nuestra experiencia clínica diaria, muy a menudo encontramos pacientes autistas cuyo tratamiento viene determinado por la epilepsia asociada a su trastorno, lo que representa grandes dudas acerca de la posible interferencia de los antiepilépticos de primera opción de acuerdo con la sintomatología del autismo, más que de acuerdo con el tipo de epilepsia. En este sentido, el ácido valproico se reconoce también como medicamento de primera opción para muchos síndromes epilépticos.

La presencia de anomalías en el EEG puede ser la expresión de una disfunción general del cerebro cuya reducción farmacológica podría favorecer el ajuste funcional por medio del tratamiento de

rehabilitación global. En particular, hemos observado en nuestro estudio una acción positiva del valproato de magnesio para reducir el déficit de atención y la hiperactividad también en niños autistas que sólo presentan anomalías en el EEG. Todos los niños de este estudio seguían un programa terapéutico educativo completo e integrado, así que no sabemos cuál de los dos estímulos (educativo o farmacológico) tienen mayor efecto sobre la mejoría clínica global; en cualquier caso, hemos detectado una aceleración de los progresos tras la introducción del valproato de magnesio.

En conclusión, creemos que deben confirmarse estos resultados con un grupo mayor de pacientes, posiblemente en condición de doble ciego y placebo, pero también comparando el valproato de magnesio con otros medicamentos antiepilépticos con posible acción positiva sobre el comportamiento (por ejemplo, la carbomacepina).

BIBLIOGRAFIA

- BARTHELEMY, C.; ADRIEN, J.L.; TANGUAY, P.; GARREAU, B.; FERMIAN, J.; ROUX, S.; SAUVAGE, D.; LELORD, G. (1990): The Behavioural Summarized Evaluation: validity and reliability of a scale for the assessment of the autistic behaviors. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 20, 189-201.
- DELL'ANNA, M.E.; TORRIOLLI, M.G.; CALZOLARI, S.; BAGIELLA, E. (1988): Child epilepsy and behavioral disorders: treatment with magnesium valproate. *Rivista di Neuroscienze Pediatriche*, 4, 165-172.
- GILLBERG, C.; STEFFENBURG, S. (1987): Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: a population-based study of 46 cases followed through puberty. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 273-287.
- GILLBERG, C. (1991): The treatment of epilepsy in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21, 61-77
- GUALTIERI, T.; EVANS, R.W.; PATTERSON, D.R. (1987): The medical treatment of autistic people. Problems and side effects. In: Schopler E. Mesibow G. *Neurobiological Issues in Autism*. New York: Plenum, 374-388.
- LELORD, G.; MUH, J.P.; BARTHELEMY, C.; MARTINEAU, J.; GARREAU, B. (1981): Effects of pyridoxine and magnesium on autistic symptoms; initial observations. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 11, 219-230.
- SCHOPLER, E.; REICHLER, R.J.; ROCHEN RENNER, B. (1988): *The Childhood Autism Rating Scale*. Los Angeles, Western Psychological Services.

GRUPO 1

(SIN EPILEPSIA)

Paciente nº	01	02	03	04	05
Síndromes asociados	Hipomelanosis de Ito	—	Encefalitis	—	—
Retraso mental	leve	leve	grave	leve	leve
Tratamiento ED anterior	CB	—	PB	—	—
Total del CARS pre-post	40,5 - 33,5	31,5 - 26,5	34,5 - 32,5	32 - 30	38 - 31
Total del BSE ptr-post	32 - 16	43 - 26	45 - 29	57 - 32	32 - 28
EEG previo	ondas marcadas	picos ondas	ondas marcadas	picos paroxísticos	picos paroxísticos
EEG posterior	normal	normal	lento	normal	picos esporádicos
Nivel de ácido valproico en plasma	95	40	66	40	35

GRUPO 2
(CON EPILEPSIA)

Paciente nº	06	07	08	09
Síndromes asociados	Síndrome de West	Ausencia atípica	Esclerosis tuberosa	translocación genes 11-12
Retraso mental	Grave	Grave	Grave	Profundo
Tratamiento AED anterior	Sodio Ácido valproico	PB	PB+ vigab.	PB
CARS pre - post	50 - 38	45 - 43	32,5 - 30,5	48,5 - 47
BSE pre - post	60 - 45	67 - 45	40 - 32	69 - 65
EEG anterior	picos ondas	picos ondas	ondas ondas	delta- paroxismo
EEG posterior	picos picos	ondas ondas	picos delta	delta esporádico
Nivel de ácido valproico en plasma	60	72	91	42