

## ESTUDIO PRELIMINAR DE LA PROFILAXIS DE LA EPILEPSIA EN ACÚMULOS, CON MIDAZOLAM.

Gustavo Paredes<sup>1</sup>, J. Rondón<sup>1</sup>, M. Vielma<sup>2</sup>, M. Andrade<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Postgrado Neurología, <sup>2</sup> Postgrado Medicina de Familia, <sup>3</sup> Postgrado Medicina Interna.  
Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

### *Resumen*

**Introducción:** Epilepsia en acúmulos (EA) corresponde a pacientes con epilepsia, que presenten un patrón de ocurrencia de crisis epilépticas (CE) mayor o igual a un 50% de 3 o más crisis en 24 horas, siendo su presentación irregular o de patrón cíclico (crisis epilépticas catameniales, EA de patrón cíclico). que puede terminar en un cuadro de estado epiléptico como consecuencia aguda, o bien ir hacia la progresión crónica de refractariedad. En la epilepsia catamenial, su patrón de ocurrencia de CE es predecible y cíclico (75%); probablemente debido a los cambios hormonales del período menstrual, observándose acentuación de las CE en los 2 a 3 días previos a la misma, y con el primer y segundo días de sangrado menstrual. **Metodología:** realizamos una investigación tipo clínico experimental prospectivo con grupo control, sobre la evolución clínica de 11 pacientes que presentaban EA con patrón cíclico de los cuales 6 recibieron terapia intermitente profiláctica con midazolam y 5 pacientes intermitente de ataque con midazolam durante 8 meses. **Resultados:** Disminución en la frecuencia de CE en acúmulos, mayor al 50% en quienes recibieron tratamiento profiláctico con MDZ; contrario a las pacientes con tratamiento de ataque con MDZ, quienes no modificaron la frecuencia de su EA. **Conclusiones:** El MDZ surge como terapia profiláctica eficaz en el control de la epilepsia catamenial en acúmulos. El midazolam se plantea como alternativa eficaz para el manejo de EA; planteándose que su utilización por V.O, ofrece fácil administración y seguridad.

**Palabras Clave:** Epilepsia en acúmulos, midazolam, epilepsia catamenial

### *Abstract*

#### **Preliminary study of prophylaxis of cluster seizure with midazolam.**

**Introduction:** Cluster seizure corresponds to all those patients with epilepsy who present a recurrent seizures pattern higher or equal than a 50 % of three or more seizures in 24 h. Its presentation could be irregular or contrary keeps a cyclic pattern (epileptic catamenials seizures, cluster seizures of cyclic pattern) which can be end up in a epileptic state as a chronic consequence or goes toward the chronic progression and inevitable refract with its marked consequences to the patient and his/her family. In the catamenial epilepsy, its pattern of crisis frequency is predictable and cyclic (75%), probably due to the hormonally changes in female patients during the menstrual cycle, noticing that seizures appears 2 or 3 days before it, and during the first and second day of bleeding. **Methods:** A prospective clinic experimental investigation with a control group was done with 11 patients (10 female and 1 masculine) who presented epilepsy in cluster with a cyclic pattern. Six of them received prophylactic intermittent therapy with midazolam, and five patients intermittent of attack were treated with midazolam during 8 months. **Results:** There was a decrease of frequency of cluster seizures, higher that 50% of those who received a prophylactic treatment with MDZ, in contrast with the patients of attack, where there was no modification in the frequency of their seizures in cluster. **Conclusions:** The MDZ arises like a therapy effective prophylaxis in the control of the epilepsy catamenial in cluster.

**Key words:** clusters seizures, clusters epilepsy, midazolam management, catamenial management.

### **INTRODUCCIÓN**

En la mayoría de los casos, aproximadamente un 60% de los pacientes conocidos con epilepsia, las crisis epilépticas son controladas fácilmente con monoterapia antiepiléptica apropiada para cada tipo de crisis. El resto de pacientes presentarán recurrencia de sus crisis epilépticas, las cuales serán denominadas como epilepsia refractaria, definiendo como tal, la ausencia de control de crisis después de 1 a 2 años de su diagnóstico utilizando 2 o más drogas antiepilépticas (DAE)

(Arrollo et al. 2002), aunque en la actualidad se tiende a despreciar el factor temporal en la definición. Los aspectos considerados en la definición de Epilepsia Refractaria (ER) resultan insuficientes e inapropiados, debido a que podemos estar presentes ante múltiples variables, que deben ser tomadas en cuenta antes de identificar a un paciente con dicho término; cabe mencionar entre algunas de estas condiciones, la falla del uso de dos DAE por: selección inadecuada del medicamento para el tipo de crisis en cuestión, farmacodinamia de ambos medicamentos, interacción

medicamentosa y/o inducción enzimática. Además de las implicaciones sobre calidad de vida que tiene el diagnóstico, ya que lleva implícita irreversibilidad del cuadro, preferimos el término de epilepsia de difícil manejo (EDM) (Folvary et al. 2003). Por tanto, es de vital importancia separar e identificar la terapéutica inapropiada por cualquier causa, de aquellos casos de EDM, donde existe una condición de deterioro progresivo neuronal, cognoscitivo y psicosocial; donde ha fallado el control de crisis epilépticas en un período de 1 a 2 años, después del diagnóstico inicial de epilepsia, habiendo recibido adecuadamente como mínimo dos DAE diferentes. (Debido a falta de eficacia y no por efectos adversos y/o interacción). (Folvary et al. 2003). Se han identificado indicadores predisponentes para desarrollar EDM, pero lamentablemente ninguno de estos marcadores es absolutamente sensible o específico para la EDM. Debiéndose tomar en cuenta que la literatura es altamente contradictoria al momento de identificar los mejores indicadores de refractariedad. Sin embargo, se deben considerar en conjunto a todos estos marcadores que pudieran ser altamente orientadores y su empleo sistemático permitirá otorgarles un verdadero valor pronóstico (Folvary et al. 2003). Edad de aparición menor de 1 año (A temprana edad, mayor predisposición), crisis epilépticas focales, epilepsias catastróficas del niño (Síndrome de West, Lennox-Gastaut, Encefalitis de Rasmussen, Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia), ausencia de respuesta con la primera DAE, uso de más de dos DAE, epilepsia en acúmulos, presencia de lesiones estructurales cerebrales (Esclerosis hipocámpal, esclerosis mesial temporal y digenesias corticales, principalmente), paroxismos generalizados en el EEG, actividad de fondo electroencefalográfica anormal. La implicación clínica de estas condiciones predisponentes es muy importante, ya que si la refractariedad no es predeterminada genéticamente, pudiese ser posible intervenir terapéuticamente en un período precoz o inicial sobre algunos factores y así, prevenir farmacológicamente la progresión de la epilepsia evitando sus deletéreas consecuencias para el paciente y su entorno familiar. Dentro de estos factores pronósticos involucrados en la aparición de la EDM, nos ha llamado particularmente la atención el papel desempeñado por la epilepsia en acúmulos en la evolución de la historia natural de la refractariedad, considerándose que cursan con epilepsia en acúmulos, aquellos pacientes con

historia de epilepsia, cuyas crisis se presenten con una frecuencia de tres o más crisis epilépticas en 24 horas; siendo este patrón de ocurrencia de crisis, igual o mayor al 50% (requisito fundamental). Este patrón que en primera instancia, predispone al difícil manejo predispone al difícil manejo en primera instancia, posteriormente conllevará a la refractariedad y podría especularse que el efecto acumulativo o sumatorio de las crisis epilépticas, se asemeja el efecto "kindling"; o sea la capacidad de las células neuronales de adoptar características de marcapaso, pudiendo así despolarizarse espontáneamente a su libre albedrío, una vez que han sido sometido previamente a estímulos irritantes y repetitivos, explicando en la investigación fisiopatológica de la epilepsia el automantenimiento de la actividad epileptogénica, con perdurabilidad del foco epiléptico (Folvary et al. 2003). Es de hacer notar, que este patrón de ocurrencia o presentación, puede tener una frecuencia irregular o bien, ser predecible (patrón cíclico), como es el caso, de las crisis epilépticas catameniales o crisis epilépticas en acúmulos con patrón cíclico (Folvary et al. 2003). Dentro de las crisis epilépticas de patrón cíclico, resalta principalmente la epilepsia catamenial, la cual afecta aproximadamente a un tercio de las mujeres con epilepsia variando según diferentes series de trabajos entre 10% hasta 78%. Este tipo de epilepsia ha sido definida como un incremento en la frecuencia de las crisis inmediatamente antes y durante la menstruación. Sin embargo, como es conocido el ciclo menstrual se caracteriza por una interacción dinámica entre las glándulas cerebrales neuroendócrinas y los órganos reproductivos de la mujer. Observándose que las fluctuaciones marcadas de los esteroides y péptidos gonadales durante el ciclo menstrual claramente tienen un efecto directo sobre la homeostasis y función del cerebro; por lo que se han descrito recientemente 3 formas de presentación temporal de las crisis epilépticas catameniales: perimenstrual, periovulatoria, y luteal. Donde el estradiol y la progesterona juegan un papel protagónico en la facilitación o inhibición de la presentación de las crisis epilépticas. Así tenemos el efecto proconvulsivante demostrado en una gran variedad de animales de laboratorio y en humanos del estrógeno; observándose facilitación del efecto kindling en la amígdala, hipocampo y neocórtex, el incremento de conexiones sinápticas anómalas (circuitos reverberantes) entre botones pre-sinápticos individuales con múltiples botones post-sinápticos de las células piramidales CA1 del hipocampo, lo que trae como consecuencia un incremento de la actividad eléctrica; finalmente disminuye la amplitud y frecuencia de las descargas post-sinápticas inhibitorias gabaérgicas de las

células CA1 hipocampales, condicionando a su vez la desinhibición de las células piramidales hipocampales. Por otro lado, tenemos como hormona contrarreguladora, con propiedades antiepilépticas a la progesterona, donde sus metabolitos aumentan la respuesta gabaérgica de manera similar a las benzodiazepinas y barbitúricos, por acción en el complejo receptor ionóforo cloro/GABA/benzodiazepina. Reduciendo las espinas dendríticas de las células piramidales CA1 hipocampales después del ciclo estrogénico, o sea disminuyendo los circuitos reverberantes anómalos (Arrollo et al. 2002). En los últimos años ha surgido una benzodiazepina que ha sido aprovechada en el manejo terapéutico de la emergencia epiléptica el Midazolam, (8-cloro-6-(2fluorofenil)-1-metil- 4H imidazol), sintetizada por Fryer y Walse (1976) con diversos usos terapéuticos (hipnótico, ansiolítico, miorrelajante, antiepiléptico, inductor pre-anestésico); Brown (1979) describe su actividad antiepiléptica, varias investigaciones hacen referencia a su efectividad en el control del estado epiléptico refractario (Arrollo et al. 2002). Posee dentro de su estructura un anillo imidazol el cual le confiere propiedades físico-químicas que le distinguen de otras benzodiazepinas en cuanto a sus características farmacológicas y farmacocinéticas a saber (Arrollo et al. 2002). Este anillo le da estabilidad en medio acuoso a pH ácido, lo que permite su uso diluido en solución salina, glucosada, ringer lactato e incluso en sales ácidas de otras drogas. La absorción por vía parenteral, incluso intramuscular es inmediata al igual que por la vía oral (Herranz et al. 2000). A pH fisiológico el anillo imidazol sufre apertura haciéndose un compuesto altamente lipofílico, permitiendo su rápida absorción gastrointestinal y su penetrancia al sistema nervioso central por cualquiera de las vías administradas. No requiere monitoreo hemodinámico. Su vida media de eliminación es de 0,84 a 5,4 horas dándole una corta duración de acción y rápida recuperación posterior a su uso disminuyendo de forma importante la estancia hospitalaria y con ello los costos inherentes. Todas estas bondades que exhibe el midazolam le otorgan una serie de ventajas en la terapia de la emergencia epiléptica. Su uso ha sido bien documentada en el manejo del status epilepticus refractario (Foldvary et al. 2002, Rivera et al. 1993, Ruiz et al. 2002) recientemente en el manejo de crisis epilépticas seriadas (Kumar et al. 1992, Arrollo et al. 2002). Ahora bien, pensamos que su uso en el control de la epilepsia en

acúmulos, gracias a sus ventajas farmacológicas, y capacidad similar a la progesterona de acoplarse en el complejo ionóforo cloro/GABA/benzodiazepinas podría brindar beneficio traducibles en mejorar la evolución de la enfermedad, retardando la aparición de la refractariedad, es decir alterando el curso de la enfermedad (Herranz et al. 2000). Por tal motivo se realizó una investigación clínico experimental prospectivo con grupo control en la consulta externa de Neurología y emergencia adultos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I. A. H. U. L. A.), Mérida, Venezuela, desde Junio de 2003 hasta Junio 2004, en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia en acúmulos, con la finalidad de modificar la evolución de la misma, por medio del efecto de la terapia profiláctica intermitente con midazolam, de la epilepsia en acúmulos.

## **METODOLOGÍA**

El presente estudio es de tipo clínico experimental prospectivo con grupo control, donde la población en estudio está representada por 22 pacientes que ingresaron por el área de consulta externa de Neurología o al área de emergencia con criterios clínicos de epilepsia de patrón cíclico, de los cuales 11 cumplían los criterios de epilepsia en acúmulos de patrón cíclico con una media de edad de 28 más o menos 2 años, dividiéndose en dos grupos: Grupo de estudio: 6 pacientes con epilepsia en acúmulos de patrón cíclico conocido, que recibieron tratamiento profiláctico intermitente con Midazolam. Grupo control: 5 pacientes con epilepsia en acúmulos de patrón cíclico conocido, que no recibieron tratamiento profiláctico. Criterios de Inclusión: todos aquellos pacientes que presentaron las siguientes características y consintieron participar en el estudio: pacientes con patrón de epilepsia en acúmulos, pacientes con epilepsia de patrón cíclico, pacientes con epilepsia de difícil manejo y/o refractaria. Criterios de Exclusión: pacientes que no tolerasen vía oral, pacientes con status epilepticus, pacientes con diagnóstico conocido de lesión ocupante de espacio y/o estructural de tejido cerebral (Neurocisticercosis, enfermedad cerebrovascular, tumores), pacientes con crisis epilépticas seriadas, pacientes que no cumplan adecuadamente terapéutica de base, pacientes de domicilio lejano. Instrumentos de Recolección de Datos: se utilizó un formato especial diseñado para esta investigación y denominado: Evolución Epilepsia en Acúmulos. Dicho formato tuvo como objeto el registro de variables demográficas, clínicas, relativas a la terapéutica y a la evolución de la enfermedad. Consta de nueve partes: datos de identificación, patrón de presentación, frecuencia de presentación inicial,

indicadores de epilepsia refractaria, examen físico y neurológico, tratamiento seleccionado, niveles séricos, recurrencia de crisis, frecuencia de presentación posterior a tratamiento profiláctico, frecuencia de presentación posterior a tratamiento de ataque. Método de Procedimiento: Se solicitó formalmente consentimiento por escrito a participar en la presente investigación (el y/o su representante legal), según formato anexo, a 11 pacientes con criterios clínicos de epilepsia en acúmulos de patrón cíclico, con una media de edad de 28 más o menos 2 años, de la Unidad de Neurología que ingresaron al área consulta externa y emergencia de adultos del I.A.H.U.L.A., bajo la coordinación de la Clínica de Epilepsia durante el período comprendido entre Junio 2003 a Mayo 2004. Una vez identificados los pacientes con epilepsia en acúmulos con patrón cíclico de presentación, (según evaluación de calendario de crisis y/o historia cíclica de epilepsia),

con previa constatación de niveles séricos de DAE dentro de niveles normales; se procedió a distribuir en grupo de estudio o grupo control. Se obtuvo una muestra de 22 pacientes, de los cuales 3 pacientes se negaron a participar en el estudio, se excluyeron 8 pacientes por no presentar epilepsia en acúmulos y tener un patrón cíclico irregular. Conformando el grupo de estudio 6 pacientes y 5 pacientes el grupo control. De acuerdo a la frecuencia observada en el calendario de crisis, se planificó en el grupo de estudio la aplicación de tratamiento profiláctico ambulatorio con midazolam 0,3mg/kg de peso/día vía oral en forma intermitente (tres días previos y dos posteriores a la fecha esperada de presentación del acúmulo) durante 8 meses consecutivos. Ambos grupos (estudio y control), continuaron recibiendo tratamiento antiepiléptico de base. Al grupo control se le administró tratamiento vía oral de ataque a las 0 horas y 6 horas con midazolam (0,3 mg/kg/dosis) al presentar las crisis epilépticas en cluster. Registrándose en una hoja control la frecuencia de crisis, número de DAE utilizadas o requeridas, al primer, segundo, tercer, sexto y octavo mes de haber iniciado la terapia respectivamente. Esto con el objeto de realizar control adecuado y observación estricta del curso evolutivo de la epilepsia. Se realizó un estudio piloto, en el cual se incluyeron los dos primeros pacientes con epilepsia en acúmulos que se lograron captar. Los objetivos del mismo eran: aplicar el formato de recolección de datos; evaluar la metodología a emplear y su factibilidad. Estos pacientes se incluyeron a posteriori en el grupo de

estudio, ya que como se sabe la investigación estuvo limitada por el tiempo y por la frecuencia con que se presentan pacientes con epilepsia en acúmulos. Procesamiento y análisis estadístico: Al concluir la recolección de datos se procedió a la elaboración de una base de datos utilizando el Programa SSPS versión 10.0 para la realización de tablas y gráficos, que contienen porcentajes y proporciones univariadas. El cruce de variables se planteó mediante el uso de tablas tetracóricas (2x2), analizándose estadísticamente de acuerdo al tipo de variable (univariable bicategorico), Chi-cuadrado y con t de Student.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se señalan todos los pacientes con epilepsia en acúmulos de patrón cíclico con la droga antiepiléptica de mantenimiento, dosis respectiva ajustada a peso y sus niveles séricos correspondientes.

Tabla 1. Resumen de pacientes según tratamiento de mantenimiento y niveles séricos de la droga antiepiléptica.

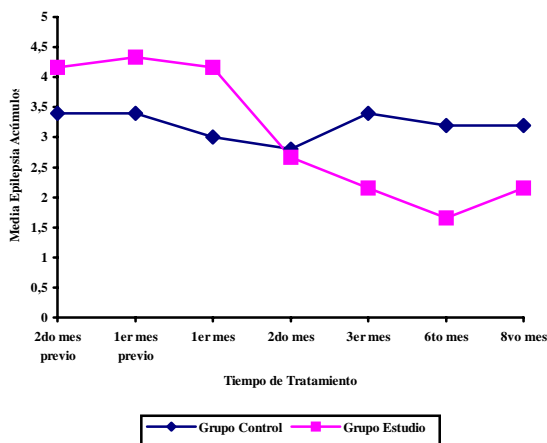
| Paciente | Droga Antiepiléptica                              | Dosis   | Nivel Sérico             |
|----------|---|---|--------------------------|
| Nº 1     | Oxcarbazepina *                                   | 1200mg/día<br>(26.6mg/kg/día)   | --                       |
| Nº 2     | Difenilhidantoina                                 | 300mg/día<br>(4.2mg/kg/día)   | 20.46 µg/ml              |
| Nº 3     | Lamotrigina *<br>Carbamazepina                    | 350mg/día<br>1200 mg/día<br>(22.2mg/kg/día)                                     | 8.34 µg/ml               |
| Nº 4     | Fenobarbital                                      | 100 mg/día<br>(2.2 mg/kg/día)   | 16 µg/ml                 |
| Nº 5     | Ácido valproico<br>Difenilhidantoina              | 1000 mg/día<br>(22.2mg/kg/día)<br>200 mg/día<br>(4.44 mg/kg/día)                | 73.5 µg/ml<br>18.55µg/ml |
| Nº 6     | Carbamazepina                                     | 800 mg/día<br>(17.77 mg/kg/día)   | 7, 33 µg/ml              |
| Nº 7     | Ácido valproico                                   | 1260 mg/día<br>(26.59 mg/kg/día)  | 78.54 µg/ml              |
| Nº 8     | Ácido valproico                                   | 1500mg/día<br>(25 mg/kg/día)  | 70.75 µg/ml              |
| Nº 9     | Oxcarbazepina *<br>Lamotrigina *<br>Carbamazepina | 1200 mg/día<br>(23.43 mg/kg/día)<br>50 mg/día<br>600mg/día<br>(14.63 mg/kg/día) | ---<br>6.72 µg/ml        |
| Nº 10    | Fenobarbital                                      | 100mg/día<br>(2.43 mg/kg/día)   | 17.77 µg/ml              |
| Nº 11    | Difenilhidantoina                                 | 200 mg/día<br>4.54 mg/kg/día  | 19. 26 µg/ml             |
|          | Oxcarbazepina *                                   | 1500 mg/día<br>(24.19)  | -----                    |
|          | Lamotrigina *                                     | 75 mg/día   | -----                    |

\* Para Oxcarbazepina y Lamotrigina no se hacen mediciones de niveles séricos en el país.

En la tabla 2, se muestra la media (X) de crisis epilépticas en acúmulos durante el 2do y 1er mes previo y 8 meses con tratamiento con midazolam en el grupo de control y el grupo de estudio. Observándose en el grupo control una media relativamente constante durante los 10 meses de observación. En contraposición, en el grupo estudio se aprecia una media constante durante los 2 meses previos y el 1er mes con tratamiento profiláctico, con posterior disminución de la misma a partir del 2do mes, siendo más evidente durante el 6to y 8vo mes.

Tabla 2. Distribución de la media de crisis epilépticas en acúmulos durante el 2do y 1er mes previo y 8 meses con tratamiento con midazolam en el grupo de control y el grupo de estudio.

| Tiempo de Tratamiento | Grupo Control X | Grupo Estudio X |
|-----------------------|-----------------|-----------------|
| 2 meses previos       | 3,4             | 4,16            |
| 1 mes previo          | 3,4             | 4,33            |
| 1er mes               | 3               | 4,16            |
| 2do mes               | 2,8             | 2,66            |
| 3er mes               | 3,4             | 2,16*           |
| 6to mes               | 3,2             | 1,66*           |
| 8vo mes               | 3,2             | 2,16*           |
| Total Promedio        | 22,4            | 12,8            |



\*  $p < 0,005$  de t de Student.

Figura 1. Distribución de la media de crisis epilépticas en acúmulos durante el 2do y 1er mes epilepsia refractaria, menoscabando la calidad de vida y pronóstico de estos pacientes.

En la figura 1 observamos la distribución de la media en el grupo control y estudio durante los 2 meses previos y los 8 meses con tratamiento con

midazolam, apreciándose en el grupo control una media relativamente constante durante los 10 meses de observación. En contraposición, en el grupo estudio se aprecia una media constante durante los 2 meses previos y el 1er mes con tratamiento profiláctico, con posterior disminución de la misma a partir del 2do mes con tratamiento profiláctico, siendo más evidente durante el 6to y 8vo mes con tratamiento profiláctico.

## DISCUSIÓN

La epilepsia en acúmulos de patrón cíclico es una entidad recientemente estudiada y escasamente comprendida, de suma importancia en la instalación y progresión de la refractariedad en los pacientes conocidos con epilepsia, lo que predispone y fomenta hacia la epilepsia de difícil manejo, también conocida como epilepsia refractaria.

En nuestro estudio hemos podido constatar al igual que estudios previos como el publicado por Arroyo et al. 2002 y Foldvary et al. 2003, donde la incidencia de la epilepsia de patrón cíclico es muy variable, desde 10% hasta un 78% de toda la población en edad reproductiva con epilepsia; siendo en nuestro estudio un 8% de la población conocida y controlada en la Clínica de Epilepsia de Neurología del IAHULA (Arroyo et al. 2002).

Correspondiendo a un tipo de crisis epilépticas focales secundariamente generalizadas en un 100% de la población estudiada con epilepsia en acúmulos de patrón cíclico, comprobando la hipótesis planteada al inicio del trabajo. Nuestro resultado es similar al reportado por Arroyo et al. 2002, Foldvary et al. 2003, Haut et al. 1999, Elwes et al. 1988.

Además, se verifica la hipótesis de la prevalencia para la epilepsia en acúmulos de patrón cíclico del género femenino en un 90.09% sobre el género masculino en 9.91%, apoyado por los resultados en nuestro estudio en donde la proporción fue de 10:1 para el sexo femenino. Haciendo la salvedad de la ausencia de reporte bibliográfico con respecto a este dato epidemiológico.

A pesar de tener identificado a la epilepsia catamenial como prototipo del patrón cíclico, está limitada a los pacientes de género femenino, quedando fuera de este grupo los pacientes de sexo masculino que tienen patrón cíclico y por ende esperado en determinados lapsos de tiempo relativamente constante, siendo susceptibles de igual manera de recibir tratamiento profiláctico con la posibilidad de modificar su evolución favorablemente.

Al comparar y analizar los resultados obtenidos en la observación de la evolución de la epilepsia en acúmulos en los pacientes del grupo control y de estudio, en quienes se ajusto dosis según peso de las DAE de mantenimiento, con sus niveles séricos normales, se

constato su frecuencia durante 2 meses previos a recibir la terapia por interrogatorio al paciente y familiar, siendo criterio de mejoría una disminución igual o mayor al 50% de frecuencia de crisis en acúmulos previas. Evidenciando en los pacientes del grupo control, quienes recibieron terapia de ataque con midazolam, claramente ninguna modificación en la recurrencia de la epilepsia en acúmulos a lo largo del período de estudio, siendo su porcentaje de mejoría a los 2 meses de 16% y al 6to mes tan sólo un 6%. Por el contrario, en el grupo estudio se constata un porcentaje de mejoría al 2do mes de 46% y al 6to mes de 61%, a pesar de no mostrar mejoría durante el 1er mes de tratamiento profiláctico. Por tanto, podemos asegurar que se modifica la evolución de la epilepsia en acúmulos de patrón cíclico con midazolam vía oral bajo régimen de terapia profiláctica en los pacientes estudiados, la cual se hace evidente al 2do y sexto mes de tratamiento, corroborándose la eficacia del midazolam.

Igualmente, se verificó la seguridad en la administración del tratamiento ambulatorio con midazolam vía oral, tanto en esquema de ataque como del profiláctico, con único efecto adverso reportado de somnolencia inmediata de 2 horas de duración, lo que ubica ventajosamente a esta benzodicepina de acción inmediata de novedosa utilización en estos tipos de epilepsia, al comparar con los reportes por Foldvary et al. 2003, del tratamiento clásico con clobazam, acetazolamida y progestágenos. Recomendándose el midazolam como una excelente alternativa para el manejo de la epilepsia en acúmulos profiláctica.

## CONCLUSIONES

La epilepsia en acúmulos en nuestra población corresponde a un 8% de los pacientes conocidos y tratados por epilepsia en la Clínica de Epilepsia de Neurología, IAHULA. La epilepsia en acúmulos de patrón cíclico es más frecuente en el género femenino, proporción 10:1. La epilepsia en acúmulos

de patrón cíclico en ambos géneros, en nuestra población es de tipo focal secundariamente generalizada. Es posible modificar la evolución de la epilepsia en acúmulos de patrón cíclico

predecible con tratamiento profiláctico con midazolam. El uso de midazolam vía oral y ambulatorio, ofrece múltiples ventajas tales como eficacia, fácil administración y seguridad.

## REFERENCIAS

- Arroyo S, Brodie M, Avanzini G et al. 2002. Is Refractory Epilepsy Preventable? *Epilepsia*, 43: 437 - 444.
- Cleton A, Danhof M. 1998. Adaptive changes in the pharmacodynamics of midazolam in different experimental models: kindling, cortical stimulation and genetic absence epilepsy. *Br J Pharmacol*, 125: 615 - 620.
- Elwes RD, Johnson AL. 1988. The course of untreated epilepsy. *BMJ*; 297: 948-950.
- Foldvary-Schaefer, Falcone T. 2003. Catamenial epilepsy: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 61 (6) Supplement 2.
- Haut SR, Shinnar S, Moshe SL et al. 1999. The association Between Seizure Clustering and Convulsive Status Epilepticus in Patients with Intractable Complex Partial Seizures. *Epilepsia* Dec; 40: 1832 - 1834.
- Herranz J, Argumosa A. 2000. Características de los fármacos utilizados en las convulsiones agudas y de los estados convulsivos. *Rev Neurol*, 31: 757 - 762.
- Kumar A, Bleck T. 1992. Intravenous Midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Critical Care Medicine*, 20: 483-488.
- Novoa M. 1993. Epilepsia en la consulta Externa de Adultos en el Servicio de Neurología. I.A.H.U.L.A Mérida. Venezuela 1985-1990. Tesis de grado en Neurología. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. (No publicada).
- Rivera R, Segnini M, Baltodano A, et al. 1993. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Critical Care Medicine*, 21: 991-994.
- Ruíz L, Rondón J. 2002. Eficacia y efectividad relativa de Midazolam y Difenilhidantoína en la terapéutica de las crisis epilépticas seriadas en pacientes de la Unidad de Neurología del I.A.H.U.L.A durante los meses mayo a octubre del 2002. Tesis de grado en Neurología. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. (No publicada).

Recibido: 16 jun 2005. Aceptado: 20 oct 2005.

**MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.**

**Apartado 870. Mérida. Venezuela. medula@ula.ve**