

Diagnóstico y tratamiento médico de la epilepsia

Pedro Luis Rodríguez García

Especialista de segundo grado en Neurología. Master en urgencias médicas. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Servicio de Neurología. Hospital "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas, Cuba. Hospital IESS Babahoyo Nivel II. Babahoyo. Los Ríos, Ecuador

Recibido: 6.05.2015. Aceptado: 25.05.2015. Publicado: 1.07.2015.

Correspondencia: Dr. Pedro Luis Rodríguez García. Servicio de Neurología. Hospital IESS Babahoyo Nivel II. Babahoyo, Los Ríos. Ecuador. Código postal EC120150. Correo electrónico: neurocuba@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Rodríguez García PL. Diagnóstico y tratamiento médico de la epilepsia. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015 [citado día, mes y año];5(2):164-85. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/206>

© 2015 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

RESUMEN

Objetivo: Proponer unas guías prácticas basadas en la mejor evidencia científica y clínica disponible para el manejo diagnóstico y el tratamiento médico del paciente con epilepsia.

Desarrollo: En una primera parte se hace un análisis de las definiciones de crisis epiléptica y de epilepsia formuladas por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE). Varios elementos de la definición de epilepsia más reciente resultan polémicos y otros constituyen un paso de avance con respecto a las concepciones originales. Se revisan los criterios con respecto a: 1) La epilepsia considerada como enfermedad, 2) La distinción de las crisis epilépticas "no provocadas" y reflejas, 3) La valoración del riesgo de recurrencia de las crisis epilépticas, y 4) Las implicaciones prácticas del término epilepsia "resuelta". En la segunda parte se aborda el manejo médico especializado de los pacientes con epilepsia, específicamente la organización de la consulta especializada, las ocho medidas de calidad o estándares para el manejo señaladas por la Academia Americana de Neurología, y las recomendaciones sobre el régimen de vida e integración social y los principios de la terapéutica con los fármacos antiepilépticos orales. En este último acápite se incluyen las recomendaciones para la selección del fármaco antiepiléptico oral según el tipo de crisis epiléptica y las características del paciente. Al final se valoran determinadas características farmacológicas de los fármacos antiepilépticos disponibles y otros que han sido incorporados en los últimos años.

Conclusiones: El diagnóstico y tratamiento médico de la epilepsia en la práctica clínica debe de considerar las recientes publicaciones sobre el tema y las diferentes perspectivas aportadas por los expertos. Al final, el manejo óptimo de esta enfermedad debe de lograrse a través de la discusión formal de las opciones disponibles entre el médico de asistencia y el paciente o sus cuidadores.

Palabras clave. Fármacos anticonvulsivantes. Convulsiones. Epilepsia. Guía de práctica clínica. Neurología.

Medical diagnosis and treatment of epilepsy

ABSTRACT

Objective: To propose practical guidelines based on the best scientific and clinical evidence available for handling diagnostic and medical treatment of the patient with epilepsy.

Development: The first part is an analysis of seizures and epilepsy definitions formulated by the International League Against Epilepsy (ILAE). Several elements of newer epilepsy definition are controversial and others constitute a step forward with respect to original concepts. A criteria review was made regarding: 1) Epilepsy considered as a disease, 2) Distinction of "unprovoked" and reflex seizure, 3) Assessment of recurrence risk of seizures, and 4) Practical implications of "resolved" epilepsy term. The second part deals with the specialized medical management of patients with epilepsy, specifically organization of specialized consultation, eight measures of quality or standards for management recognized by American Academy of Neurology, and recommendations about life regime and social integration, and principles of therapy with oral antiepileptic drugs. This last section includes recommendations for the selection of oral antiepileptic drug according to seizure type and patient characteristics. Finally, are valued certain pharmacological characteristics of available antiepileptic drugs and others that have been incorporated in recent years.

Conclusions: The diagnosis and medical treatment of epilepsy in clinical practice should be based in recent publications about the subject and different perspectives provided by experts. Ultimately, the optimal management of this disease must be achieved through the formal discussion of options between the attending physician and the patient or their caregivers.

Key words. Antiepileptic drugs. Clinical practice guidelines. Epilepsy. Neurology. Seizure.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un problema neurológico común y ampliamente reconocido, pero tiende a ser pobremente comprendida, mal diagnosticada y

tratada inadecuadamente. En la última década se han efectuado avances en el diagnóstico y manejo médico de la epilepsia (1-4). En correspondencia con esto, previamente en la Revista Cubana de

Neurología y Neurocirugía han sido publicadas guías y recomendaciones para la atención de problemas particulares: 1) Sexualidad, fertilidad y anticoncepción en adolescentes epilépticos (5), 2) Situaciones especiales en adolescentes epilépticos (embarazo, parto y lactancia) (6), 3) Diagnóstico y tratamiento del estado epiléptico (7), y 4) Atención y manejo de los problemas médicos de las mujeres con epilepsia (8).

Este documento propone unas guías prácticas basadas en la mejor evidencia científica y clínica disponible para el manejo diagnóstico y el tratamiento médico del paciente con epilepsia. Sus recomendaciones se enfocan hacia los cuidados brindados por el especialista en neurología, pero también son relevantes para otros profesionales médicos, y para los servicios educacionales y sociales. La aplicación de los procedimientos terciarios (como las relacionadas con la cirugía de la epilepsia) y el manejo de las situaciones especiales (como las crisis neonatales y el estado epiléptico) no se incluyen en el presente documento.

Tampoco esta guía pretende servir como protocolo estándar de cuidados para todos los pacientes con epilepsia, ni pretende reemplazar el juicio ante el paciente concreto o incluir todas las modalidades terapéuticas que se pueden aplicar actualmente. Los protocolos de cuidados se determinan a partir de todos los datos y recursos disponibles para el caso individual y sufren cambios con los avances científico-técnicos. Al final, el manejo óptimo del paciente con epilepsia debe de lograrse a través de la discusión formal de las opciones disponibles entre el médico de asistencia y el paciente o sus cuidadores.

Estrategia de búsqueda y criterio de selección

Las referencias se identificaron mediante la búsqueda en PubMed de las publicaciones de los últimos 5 años en inglés con el término: "Epilepsy/diagnosis", "Seizure/diagnosis", "Epilepsy/treatment", "Antiepileptic drugs". Se añadieron los artículos relevantes publicados en Cuba en los últimos 5 años.

Solamente se revisaron los artículos accesibles de forma libre. Se añadieron algunas publicaciones que sobrepasan los 5 años de antigüedad, pero que son claves para el tema tratado.

DIAGNÓSTICO DE LA EPILEPSIA

En el año 2005, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) formuló las definiciones de crisis epiléptica y de epilepsia. Una crisis epiléptica es la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a la actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro. La epilepsia es un

trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas, y por la consecuencia neurobiológica, cognitiva, psíquica y social del trastorno. La definición de epilepsia requiere de la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica (1).

R. Fisher et al publicaron en el número de abril del 2014 de la revista *Epilepsia* la descripción de la definición operativa de epilepsia con el propósito de establecer el diagnóstico clínico (3). Acorde con esta nueva definición, la epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Al menos 2 crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) que ocurren con una diferencia superior a 24 horas;
2. Una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y la probabilidad de crisis epilépticas adicionales similar al riesgo de recurrencia general (al menos un 60 %) después de 2 crisis epilépticas no provocadas, en un periodo de los próximos 10 años; o
3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia, incluso cuando el riesgo de crisis subsiguientes sea bajo (por ej.: epilepsia benigna con puntas centrotemporales en niños) (3).

Estos criterios también tienen repercusiones potenciales en los estudios investigativos clínicos y epidemiológicos. La inclusión de más pacientes en la definición de epilepsia puede afectar los estimados de incidencia y prevalencia (3). La definición práctica descrita en el reporte del grupo de la ILAE se enfoca en el diagnóstico clínico, pero puede no ser adecuada para ciertos estudios investigativos. Por lo tanto, al describir los métodos de cualquier estudio se deben de identificar con claridad la definición usada (la del 2005 o la del 2014).

Lograr un cambio y consenso en las definiciones sobre el tema es complejo. Varios elementos de esta definición resultan polémicos y otros constituyen un paso de avance con respecto a las concepciones originales (9,10). A continuación se recopilan algunos análisis que resultan de utilidad para el diagnóstico de la epilepsia.

La epilepsia considerada como enfermedad

Tradicionalmente la definición de epilepsia señala que se trata de un trastorno en vez de una enfermedad. El término trastorno se aplica para una entidad compleja y heterogénea como la epilepsia. Así, se enfatiza que comprende a múltiples enfermedades diferentes y se aplica una mejor expresión para las disímiles evoluciones clínicas de las distintas formas de epilepsia (1,10-12).

Recientemente la ILAE y el Buro Internacional para la Epilepsia (IBE) acordaron que la epilepsia es mejor considerarla una enfermedad teniendo en cuenta dos aspectos:

- 1) Un trastorno (*disorder*) implica una disfunción no necesariamente duradera, pero el término enfermedad puede (pero no siempre) transmitir la existencia de una disfunción más duradera.
- 2) La palabra trastorno es pobremente comprendida por el público y minimiza el impacto de la epilepsia. Existen varios problemas de salud heterogéneos (por ej.: cáncer o diabetes) que comprenden a múltiples sub-trastornos y son también considerados como enfermedades (3).

No obstante, ambos planteamientos resultan polémicos. La diferencia expresada entre ambos términos en cuanto a duración es redundante y no se basa en un criterio objetivo (10). En varios contextos médicos y públicos las dos palabras tienen un significado equivalente al no existir un consenso en la nomenclatura al respecto. En otros, la epilepsia no es una enfermedad en el sentido habitual que se aplica ante un trastorno con una causa específica, única y bien definida (por ej.: enfermedad de Unverricht–Lundborg).

En segundo lugar, los problemas de salud planteados como heterogéneos tienen un trastorno distintivo en su patogénesis (por ej.: el crecimiento incontrolado de las células que ocurre en enfermedades como el cáncer de pulmón, el cáncer gástrico, etc. y la hiperglucemia por un déficit de la secreción y/o acción de la insulina en las diferentes formas de presentación clínica y complicaciones de la diabetes mellitus) (10).

Al definir la epilepsia como trastorno, y ahora como enfermedad, se coincide en que un rasgo esencial es la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica. Aparentemente el término más apropiado depende de los diferentes puntos de vistas al valorar determinados contextos clínicos y las implicaciones que poseen las manifestaciones epilépticas y la lesión causal. La relevancia clínica del diagnóstico de la epilepsia como enfermedad es más apropiada en un paciente con una lesión cerebral estructural focal adquirida que se manifestó con las crisis epilépticas (por ej.: epilepsia cuya causa se desconoce o que es la manifestación predominante de una neoplasia cerebral). En contraste, cuando el paciente sufre de crisis epilépticas recurrentes, deterioro mental severo, déficits motores y otros signos neurológicos focales por una encefalopatía progresiva (por ej.: epilepsia por un trastorno metabólico), el diagnóstico de epilepsia como entidad fundamental resulta un reduccionismo o un enfoque erróneo.

Distinción de las crisis epilépticas no provocadas y reflejas

Los rasgos definitorios y los calificativos para las crisis epilépticas merecen un comentario al constituir el fundamento para el diagnóstico de epilepsia. La crisis epiléptica es un evento clínico consistente en un fenómeno anormal transitorio que incluye alteración de la conciencia, síntomas motores, sensitivos, autonómicos o psíquicos (cognitivos) experimentados por el paciente. A partir de las características de las crisis sufridas por el paciente se asume la existencia de una actividad neuronal anormal (excesiva o sincrónica), y usualmente autolimitada. Cuando el trastorno se prolonga es posible inferir su patogenia con una correlación adecuada con la actividad epileptiforme en el registro de EEG (11,13,14).

La crisis epiléptica “provocada” se considera como sinónimo de “reactiva”, “aguda sintomática” o “relacionada con situación”. Se trata de una crisis provocada por un factor transitorio que actúa en un cerebro normal hasta ese momento y reduce el umbral epiléptico. El evento ocurre en relación temporal estrecha con la lesión aguda del SNC (por ej.: metabólica, tóxica, estructural, infecciosa, inflamatoria) (15).

Una lesión no debe confundirse con un factor provocador porque ciertas causas producen una tendencia sostenida a presentar crisis epilépticas (por ej.: un tumor cerebral que se presenta con una crisis epiléptica, pero no es un factor transitorio). Las crisis epilépticas sintomáticas agudas representan aproximadamente el 55 % de todas las crisis epilépticas (15).

Las crisis epilépticas reflejas recurrentes (por ej.: fotosensibles) se definen como una forma de epilepsia. Aunque dichas crisis son provocadas, la tendencia a presentarse repetidamente ante un estímulo las hace cumplir la definición de epilepsia (3). En este acápite no se incluye la privación de sueño porque ha sido estudiado insuficientemente como un precipitante en los individuos sin epilepsia o como un factor de riesgo de crisis epilépticas en personas con epilepsia (15).

El término “no provocado” implica la ausencia de un factor clínico temporal o reversible que reduzca el umbral epiléptico y produzca una crisis epiléptica en ese punto del tiempo (15). Se trata de un término dicotómico arbitrario e impreciso porque es imposible tener la seguridad de que no existe un factor provocador, y la identificación de un factor provocador no contradice la existencia de una anomalía epileptógena perdurable. Además, existen factores provocadores relevantes (por ej.: el alcohol y la privación de sueño) en la epilepsia y en otros contextos acorde a determinados aspectos

cuantitativos y cualitativos. Recientemente se ha sugerido la posibilidad de un continuo conceptual entre las crisis reflejas y espontáneas en lugar de una dicotomía y la noción de que la mayoría de las crisis podrían ser provocadas (16). La identificación de un factor provocador de la crisis epiléptica no contradice la presencia de una epilepsia.

A pesar de las desventajas del término “no provocado”, el grupo de la ILAE difirió la discusión de este aspecto (3). El intervalo de tiempo entre dos crisis no provocadas también es ambiguo. El concepto vigente es que las crisis epilépticas no provocadas agrupadas en un periodo de 24 horas deben de considerarse como una sola crisis no provocada para predecir el riesgo de recurrencia (1,14).

Para el diagnóstico de la epilepsia se sugiere que no se siga empleando los calificativos de no provocado y provocado para las crisis epilépticas. Así, se evitan las confusiones y dificultades en su aplicación, especialmente con respecto a las crisis reflejas. Simplemente, el primer criterio para el diagnóstico de epilepsia es la ocurrencia de dos crisis epilépticas que no tienen una relación temporal demostrable con una lesión aguda del SNC y que ocurren con una diferencia superior a 24 horas. Asimismo, aquellas crisis epilépticas en que se demuestra una relación temporal clara con una lesión cerebral se califican como sintomáticas.

Valoración del riesgo de recurrencia de las crisis epilépticas

El segundo criterio diagnóstico de epilepsia se enfoca hacia aquellos pacientes con una sola crisis epiléptica que tienen un alto riesgo de recurrencia. Este criterio se aplica en los siguientes ejemplos: 1) Una convulsión luego de la fase aguda de un ictus o un traumatismo cerebral grave, 2) Una crisis epiléptica asociada con una lesión estructural y EEG con actividad epileptiforme, y 3) Un síndrome epiléptico específico con alteración persistente del umbral diagnosticado luego de una crisis epiléptica (3).

La vinculación de la definición práctica de epilepsia con la probabilidad predefinida de crisis epilépticas brinda mayor claridad sobre el proceso diagnóstico. Su aplicación óptima generalmente requiere de habilidades diagnósticas especializadas (como la valoración del riesgo de recurrencia y el diagnóstico de los síndromes). Este es el caso de la valoración de la certidumbre sobre el potencial epileptógeno de una lesión demostrada por la resonancia magnética. El riesgo no debe equipararse con causalidad (3).

Cuando el médico considera que la lesión cerebral genera una predisposición duradera para las crisis

epilépticas, con un riesgo comparable a aquellos que cumplen el primer criterio de las dos crisis epilépticas, entonces este paciente debe diagnosticársele la epilepsia. La selección de un número específico para el umbral del riesgo ha sido polémica, pero para la comparación general se consideró como apropiado un nivel del 60 % basado en una prestigiosa investigación clínica (3,10,16).

Los términos “riesgo de recurrencia” y “predisposición duradera” deberían de evitarse al definir la epilepsia porque son problemáticos en su aplicación. Para los médicos en general resulta muy difícil de entender el proceso para identificar la situación práctica que supera el umbral de riesgo señalado. La determinación del riesgo de recurrencia ante una primera crisis epiléptica mayoritariamente no se conoce para los casos individuales, y ciertas situaciones pueden actuar de manera diferente en un determinado sujeto. Además, hay que subrayar que existen criterios de las investigaciones clínicas que resultan difíciles de extrapolar a la práctica clínica.

Un tema pendiente para el grupo de la ILAE podría ser la enumeración de aquellas situaciones que superan el umbral de riesgo para las crisis epilépticas adicionales en lugar de describir solamente algunos ejemplos. Un modelo predictivo podría ser útil para predecir el riesgo de recurrencia después de una primera crisis epiléptica en personas con varias combinaciones de factores de riesgo (17). El riesgo de recurrencia implica el análisis de los hallazgos clínicos, de laboratorio y de neuro-imágenes (IRM) en un grupo de pacientes. Estos criterios para ser precisos deben de tener en cuenta los factores de riesgo (como la carga genética, lesión cerebral perinatal, traumatismos cerebrales), la lesión epileptógena detectada por IRM/TC y la actividad epileptiforme en el EEG. La presencia de una crisis epiléptica con una lesión cerebral no es suficiente para diagnosticar epilepsia porque la lesión puede ser incidental (o no epileptógena).

Otro aspecto clave radica en el reconocimiento de las siguientes dos situaciones donde el diagnóstico de epilepsia resulta incierto porque es cuestionable o limitada la información sobre: 1) La documentación de la crisis epiléptica u otros datos claves, o 2) El riesgo de tener una recurrencia en un paciente con una primera crisis epiléptica (por ej.: existe riesgo, pero no supera el 60 % establecido como guía aproximada) (17). En ausencia de información segura la expresión más simple y honesta podría ser decirle al paciente que tiene el diagnóstico de “epilepsia probable” o “probablemente tiene epilepsia”.

Ante dicho problema la ILAE no define una condición denominada “probable o posible epilepsia”, pero deja la posibilidad abierta para el futuro (3). Al decir el médico “usted tiene una epilepsia probable o posible” se transmite una sensación de inseguridad e incompetencia diagnóstica. Es más recomendable usar el término “riesgo de epilepsia” porque se basa más en las evidencias disponibles en estos casos y brinda un mensaje claro de que el individuo no tiene una epilepsia todavía, pero existe un elevado riesgo de desarrollarla.

Epilepsia resuelta

La definición tradicional al incluir la frase “predisposición duradera” no permite nunca la desaparición del estigma de padecer epilepsia (1,3). Sin embargo, la ausencia de crisis epilépticas por un intervalo prolongado de tiempo puede resultar en varias circunstancias y tratamientos diferentes. En la presente definición de epilepsia es posible plantear su posible terminación (3).

La epilepsia se considera como resuelta para los individuos que: 1) Tengan un síndrome de epilepsia dependiente de la edad, pero actualmente hayan pasado la edad aplicable, o 2) Han tenido un periodo libre de crisis epilépticas por al menos 10 años y sin medicinas anti-epilépticas por al menos 5 años (3).

El término “resuelto” no es necesariamente idéntico al punto de vista convencional de “remisión”, “cura” o “inactividad”. Cuando la epilepsia está resuelta se expresa que la persona no tiene más dicho trastorno, pero esto no es garantía que no pueda retornar. El riesgo de recurrencia de las crisis epilépticas después del diagnóstico de epilepsia se reduce con el tiempo, pero el riesgo puede nunca llegar a los niveles de los individuos normales que no han tenido una crisis previa. Los límites de años establecidos predicen la ausencia de crisis epilépticas en el futuro en un alto número de casos (3).

G. Krauss señala que el concepto es razonable, pero el calificativo “resuelto” es probablemente la sección menos fundamentada en la nueva definición de epilepsia. Los autores combinan varios resultados de estudios de 2 a 5 años, pero la mayoría de los casos fueron monitorizados y el menor riesgo que puede ser concluyentemente estimado es de aproximadamente un 2 % de ausencia de crisis. La epilepsia frecuentemente es un proceso biológico estocástico y la nueva definición práctica no sustituye las definiciones fisiológicas previas (18).

MANEJO MÉDICO ESPECIALIZADO DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA

Consulta especializada en epilepsia

Se han desarrollado varios modelos y estrategias de servicios como respuesta a las insuficiencias percibidas en la provisión de cuidados del paciente con epilepsia. Dentro de las intervenciones con cierta evidencia de beneficio están la enfermería especializada en epilepsia y la educación auto-manejada (19).

Una de las estrategias pobremente considerada es la consulta clínica especializada en epilepsia. Dicha intervención tiene el potencial de asegurar una asistencia neurológica avanzada y más eficaz, la docencia y la investigación clínica sobre dicho problema (20,21). Su implementación es recomendable en los hospitales con servicio de neurología. Debe distinguirse de la unidad de epilepsia, que es adecuada para centros asistenciales de tercer nivel y se enfoca en la cirugía de la epilepsia, registros invasivos, estudios preclínicos, y otros procedimientos que requieren de recursos costosos (21–24).

La organización de dicha consulta externa monográfica no supone gastos especiales y mejora la gestión (21,22). Desde el punto de vista asistencial aumenta la eficiencia y profundidad en la evaluación y tratamiento de los pacientes con crisis epilépticas, y especialmente aquellos con mayor dificultad en su manejo o que requieren la remisión hacia centros terciarios. En el aspecto docente pueden recibir neurólogos visitantes o residentes rotantes durante períodos cortos de tiempo en correspondencia con el programa. También, es clave para la ejecución de ensayos clínicos delineados para el uso óptimo de las opciones terapéuticas actuales y el estudio de tratamientos nuevos promisorios.

Los pacientes con crisis epilépticas o problemas relacionados comparecen a partir de la primera consulta externa ofrecida por el servicio de neurología (frecuentemente el primer lugar de contacto con el hospital) o luego de ser egresados del hospital. Se recomienda que el paciente con sospecha de crisis epiléptica de inicio reciente sea valorado en un plazo de 14 días por un neurólogo. Esto garantiza un diagnóstico precoz y la iniciación de una terapia apropiada a sus necesidades. La programación del seguimiento del proceso neurológico crónico esta en dependencia de la situación específica del paciente, y los deseos del paciente o de sus cuidadores. Dado que los factores que determinan el tiempo para la siguiente visita son modificables, con esta medida se podría disminuir el número de visitas al año, mejorando la situación clínica de los pacientes (20). El

seguimiento permite brindar información continuada sobre el proceso, educar sobre las actuaciones más adecuadas, controlar las crisis adicionales, y brindar apoyo psíquico.

La consulta de epilepsia puede realizarse por uno o dos neurólogos con el reconocimiento de experto en epileptología y electroencefalografía. Puede involucrar la colaboración de otros profesionales (médico general, psicólogo, fisioterapeuta, trabajador social, etc.). No obstante, el personal multidisciplinario comprometido con la consulta no es un requisito imprescindible. Se exige una dedicación mínima de una jornada completa semanal dedicada exclusivamente a esa actividad, de forma regular y estable. Deberá cumplir las condiciones mínimas de tiempo por consulta recomendadas (20–45 min.) (21).

El laboratorio de EEG debe ser parte del servicio de neurología, y su desempeño se integra altamente con la consulta clínica de epilepsia (22). Dentro de sus servicios se incluyen el registro del EEG estándar a pacientes hospitalizados o no, y el monitoreo prolongado del EEG estándar o EEG con video sincronizado. Su personal debe comprender a uno o dos técnicos en electroencefalografía (pueden ser enfermeras) que se incluyen en la plantilla del servicio de neurología.

Medidas de calidad o estándares para el manejo la epilepsia

En la consulta del paciente deben seguirse las ocho medidas de calidad o estándares para la epilepsia delineadas por la Academia Americana de Neurología (AAN) en el año 2011 (4). Estas medidas (Tabla 1) se justifican ante la disparidad entre el cuidado que debe recibir el paciente con epilepsia y el cuidado que tradicionalmente se aplica. A pesar de los amplios avances en epilepsia, los profesionales médicos varían en sus habilidades y enfoques para el diagnóstico, la determinación del

tipo de crisis epiléptica, la identificación de la causa, y la administración del tratamiento apropiado. A esto se añaden las disparidades socioeconómicas para acceder al tratamiento (especialmente la cirugía) o su aplicación inadecuada ante la carencia de cuidado especializado (4,25–27).

Las medidas de cuidados en epilepsia están escritas en un lenguaje o formato sencillo para facilitar su implementación. En la descripción se señala la población elegible (por ej.: todos los pacientes), su aplicación temporal (por ej.: al menos anualmente) y como conducir el cumplimiento de la medida. Estas medidas pueden incrementar la carga en la documentación en el registro médico, pero su valor lo supera el incremento en la calidad de los cuidados. Con la adherencia amplia y uniforme existe el potencial de mejorar sustancialmente el cuidado de los pacientes con epilepsia (4,28).

Determinación del tipo de crisis y la frecuencia actual de la crisis epiléptica

En todas las visitas hay que preguntar directamente y documentar en el registro médico el tipo(s) de crisis epiléptica(s) y la frecuencia actual para cada tipo de crisis. El paciente puede referir que se siente bien y esto no significa la ausencia de crisis. Además, existen ciertos tipos de crisis epilépticas que son más incapacitantes que otras y requieren una atención diferenciada. Dos exclusiones aplicables que deben documentarse son: 1) La incapacidad del paciente de comunicarse y la ausencia de un informante, y 2) El paciente o informante se niega a responder o cumplir con lo solicitado (4).

Una historia detallada de la crisis debe de obtenerse de la persona que la sufrió, aunado a los detalles observados por un testigo del evento cuando sea posible. El diagnóstico de una crisis epiléptica debe basarse en la combinación de la

Tabla 1. Medidas de calidad en la atención a pacientes con epilepsia

| Medida | Momento |
|---|----------------------------------|
| No. 1. Tipo de crisis y frecuencia actual de crisis epilépticas | Todas las visitas |
| No. 2. Documentación de la causa de la epilepsia o del síndrome epiléptico | Todas las visitas |
| No. 3. Solicitar, revisar o repasar los resultados de un EEG | Todas las evaluaciones iniciales |
| No. 4. Solicitar, revisar o repasar una IRM/TC | Todas las evaluaciones iniciales |
| No. 5. Preguntar y aconsejar sobre los efectos adversos de los FAE | Todas las visitas |
| No. 6. Considerar remitir para tratamiento quirúrgico en epilepsias intratables | Al menos cada 3 años |
| No. 7. Aconsejar sobre cuestiones específicas de seguridad en epilepsia adecuadas a la edad del paciente, tipo y frecuencia de las crisis epilépticas, ocupación y actividades en el tiempo libre, etc. Por ej.: prevención de lesiones, restricciones de conducción o baño | Al menos una vez anual |
| No. 8. Aconsejar a las mujeres en edad fértil potencial (12-44 años de edad) con epilepsia | Al menos una vez anual |

TC: tomografía computarizada; EEG: electroencefalograma; IRM, imagen por resonancia magnética; FAE: fármaco antiepileptico. Modificado de: Fountain NB, Van Ness PC, Swain-Eng R, Bever CT. Quality improvement in neurology: AAN epilepsy quality measures. Report of the Quality Measurement and Reporting Committee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011;76:94–9.

descripción de los síntomas ocurridos y los síntomas ausentes. Dentro de los hallazgos importantes a considerar están: 1) La actividad previa (sueño o somnolencia, cambio postural, cambio de iluminación) y durante la crisis, 2) Los síntomas sugestivos de aura, 3) Síntomas durante el evento (pérdida de conciencia, falta de respuesta, mirada fija, apertura y cierre de ojos, parpadeo ocular, desviación ocular, movimientos faciales, chupeteo, rigidez del cuerpo, tipo de sacudidas de las extremidades, palidez o cianosis, relajación de esfínteres, traumatismos, mordedura de la lengua), 4) Secuencia y duración de los eventos, y 5) Lo ocurrido al cesar la crisis y su duración (confusión post-ictal). Cuando han ocurrido varias crisis se determinarán si hay diferencias entre estas. Cada tipo de crisis se diferencia por representar un conjunto de síntomas, mecanismo fisiopatológico y sustrato anatómico único (4,11,13,29).

Puede existir inseguridad diagnóstica luego de la primera crisis epiléptica. Para facilitar la comunicación se recomienda adoptar el sistema de clasificación y terminología recientemente propuesto por la ILAE (30). En la mayoría de las instancias es posible distinguir dos tipos mayores de crisis epilépticas: generalizada (origen en un cierto punto con rápida distribución bilateral a redes bilaterales) y focal (origen en cierto punto dentro de redes limitadas a un hemisferio). Dentro de las generalizadas están la tónico-clónica, clónica, ausencias, mioclónicas, tónica y atónica. Las focales se describen ahora partiendo de sus manifestaciones como las discognitivas (sustituye el término crisis parciales complejas), focal motora (clónica elemental, tónica asimétrica, con automatismos), focal autonómica y focal con evolución a crisis convulsiva bilateral (focal secundariamente generalizada). En ocasiones al valorar los tipos de crisis epilépticas con la edad de inicio, los hallazgos del EEG y otras características es posible reconocer un síndrome epiléptico electroclínico (13,14,29,30).

Cuando un paciente con epilepsia recibe una consulta de seguimiento debe estimarse el número de crisis desde la última consulta. Dicha determinación permite conocer la efectividad del tratamiento y se requiere antes de decidir la aplicación de cualquier intervención (4,29).

Documentación de la causa de la epilepsia

La historia natural, selección del tratamiento, respuesta posible al tratamiento, y el contenido sobre el consejo están determinados por la causa de la epilepsia. Por lo tanto, la causa de la epilepsia debe determinarse en las consultas iniciales. También en todas las visitas hay que revisar y

documentar la causa de la epilepsia en caso de conocerse o señalar como desconocida o criptógena. Esto permite determinar la posibilidad de una terapia alternativa de alta calidad. Existen ciertas causas, como los tumores, que requieren de un seguimiento regular y otros pueden sugerir una resolución eventual, como es la epilepsia ausencia de la infancia (4).

En el esquema de clasificación revisado recientemente la causa se refiere en tres grandes grupos: genética, estructural-metabólica y desconocida (30). La epilepsia genética es el resultado directo de un defecto genético conocido o presumido (esto no excluye la influencia de los factores ambientales). En la epilepsia estructural-metabólica hay un trastorno estructural o metabólico que se asocia significativamente con el desarrollo de epilepsia (por ej.: tumores cerebrales, traumatismos, infecciones, ictus, malformaciones vasculares, alcohol, esclerosis hipocámpal, etc.). La causa es desconocida cuando no se puede incluir la epilepsia en alguno de los dos grupos anteriores (epilepsia criptógena) (29).

Otras investigaciones, incluyendo el hemograma y la hemoquímica (glucemia, creatinina, transaminasas) debe valorarse para excluir otras enfermedades, la causa de la epilepsia y ciertas complicaciones por el uso de los FAE. El electrocardiograma de 12 derivaciones con cálculo del intervalo QT debe realizarse en el paciente que es diagnosticado de epilepsia para excluir la posibilidad de síncope cardiogénico (29,31). Además, la prolongación del intervalo QT se involucra en la arritmia cardíaca relacionada con la muerte súbita inexplicable/inesperada (SUDEP) (32).

Solicitar, revisar o repasar los resultados de un EEG

Toda evaluación inicial comprende los resultados de un EEG revisado o solicitado, o se indica el EEG cuando no se haya efectuado previamente. Dos exclusiones aplicables que deben documentarse son: 1) La razón médica para no indicar actualmente un EEG en un paciente sin estudio previo (por ej.: lesión cutánea craneal severa que impide la adhesión de electrodos del EEG), y 2) La razón del paciente que impide revisar o solicitar los resultados del EEG, o la indicación del EEG a pesar de no efectuarse previamente (por ej.: el paciente se niega a cooperar) (4).

El electroencefalograma (EEG) puede servir para determinar el tipo de crisis epiléptica, valorar el riesgo de recurrencia, identificar los factores precipitantes y caracterizar el síndrome de epilepsia. Esto frecuentemente sirve para predecir la historia natural y la respuesta al tratamiento. La

actividad epileptiforme inequívoca en el EEG puede usarse para valorar el riesgo de recurrencia de las crisis epilépticas (11,29).

Para hacer el diagnóstico de epilepsia el EEG no debe de usarse de manera aislada. El estudio debe efectuarse solamente para apoyar el diagnóstico de epilepsia en el paciente cuya historia clínica sugiera que las crisis tienen un origen epiléptico. No debe de usarse el EEG para excluir el diagnóstico de epilepsia en el paciente, incluso cuando la presentación clínica apoya el diagnóstico de un trastorno no epiléptico. Aquí se incluye el caso con síncope probable porque existe la posibilidad de un resultado falso positivo. Tampoco debe usarse el EEG como justificación para guiar la decisión de comenzar o no el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) (29,31).

El EEG estándar debe realizarse lo más pronto posible e idealmente en un periodo menor de 4 semanas luego de su indicación. La detección de anomalías en el EEG útiles para el diagnóstico sindrómico se incrementa marcadamente cuando el estudio se ejecuta dentro de las primeras 24 horas de una crisis epiléptica (31). En la epilepsia generalizada, un EEG en la mañana es más productivo (33). La estimulación luminosa e hiperventilación se incluyen dentro del EEG estándar. El paciente, familiares y sus acompañantes deben de conocer que estos procedimientos de activación pueden inducir una crisis epiléptica y que tienen el derecho de rechazarlos.

La repetición del EEG estándar puede ser útil cuando el diagnóstico de epilepsia o el síndrome es impreciso. No obstante, cuando el diagnóstico ha sido establecido, la repetición del EEG probablemente no es útil. En todos los casos en que se piensa retirar un FAE se sugiere en obtener un EEG. Cuando un EEG estándar es normal o no contribuye al diagnóstico o clasificación de la epilepsia, se indica un EEG de sueño. Cuando se usa apropiadamente, los registros de sueño pueden contribuir significativamente a la clasificación de la epilepsia y especialmente de ciertos síndromes (por ej.: epilepsia rolándica benigna con puntas centrotemporal, epilepsia mioclónica juvenil, espasmos infantiles). En el paciente con epilepsia mioclónica juvenil un EEG con privación de sueño obtenido luego de una siesta es más útil porque las crisis y las descargas epileptiformes son más probables luego del despertar del sueño) (29,31).

Solicitar, revisar o repasar una IRM/TC

Toda evaluación inicial comprende la revisión de al menos un TC/IRM, o se indica el TC/IRM cuando no se haya efectuado previamente. El resultado de la neuroimagen debe de estar disponible con un

plazo máximo de 4 semanas. Dos exclusiones aplicables que deben documentarse son: 1) La razón para no revisar o repasar los resultados de la IRM o TC, cuando no existe un estudio previo de IRM o TC, para no indicarlo (por ej.: la imagen cerebral no se requiere de rutina cuando hay un diagnóstico confiable de la epilepsia generalizada idiopática y hay una rápida y completa respuesta a la primera línea de FAE) y 2) La razón del paciente para no revisar o repasar los resultados de la IRM o TC, cuando no existe un estudio previo de IRM o TC para no indicarlo (por ej.: el paciente se niega a cooperar) (4).

La TC permanece como la prueba más usada para la evaluación inicial por neuroimagen de la crisis epiléptica, especialmente ante un trastorno agudo, pero puede obviar algunas causas importantes. Dicha prueba se usa para identificar una lesión grosera cuando la IRM no está disponible o se contraindica (4,29,31).

La IRM es la modalidad de elección para identificar una lesión cerebral estructural en los pacientes con epilepsia de debut (especialmente la displasia cortical y la esclerosis hipocampal). Cuando está disponible de manera inmediata o el paciente puede esperar se permite obviar la TC como estudio inicial. La prueba es particularmente importante ante: 1) Sospecha de inicio focal de las crisis por las manifestaciones clínicas o del EEG, y 2) Las crisis continúan a pesar de la terapia de primera línea. También se recomienda ante un déficit focal post-ictal prolongado o ante la presencia de un deterioro cognitivo o motor inexplicable. La neuroimagen no se requiere de rutina ante el diagnóstico firme de epilepsia generalizada idiopática (por ej.: epilepsia ausencia de la infancia, epilepsia mioclónica juvenil o epilepsia ausencia juvenil) (4,29,31).

Preguntar y aconsejar sobre los efectos adversos de los FAE

Un efecto adverso es cualquier respuesta a una intervención que es anormal, no intencional, y ocurre cuando la intervención se aplica con las modalidades normalmente usadas para el tratamiento de la epilepsia. Su valoración es difícil porque ciertos elementos de subjetividad son inevitables. Sin embargo, usualmente los médicos pueden hacer juicios subjetivos razonables basados en el examen médico y la entrevista al paciente y acompañantes para categorizar la presencia o ausencia de efectos adversos en respuesta a la intervención (34).

La producción de efectos adversos es común con los FAE y esto puede llegar a afectar la calidad de vida del paciente. Los patrones de efectos adversos

difieren según el tipo de FAE. En general se incluyen síntomas del sistema nervioso central (sedación, somnolencia, deterioro cognitivo, ataxia), efectos gastrointestinales, efectos metabólicos, reacciones idiosincráticas, interacciones con otros fármacos, efectos teratogénicos y otros (35).

En todas las visitas el paciente o su cuidador debe ser interrogado y aconsejado sobre los efectos adversos de los FAE (Tabla 2), y estas acciones deben documentarse en el registro médico. Los efectos adversos pueden estar en relación con la dosis (por ej.: sedación) y ser indicación de reducción de la dosis. Ciertos efectos adversos se relacionan con la interacción con otros fármacos. Otros pueden ser por idiosincrasia (por ej.: erupción cutánea) requiriendo la suspensión del FAE. A menos que se interroguen específicamente al respecto, los pacientes frecuentemente fallan al reportar los efectos adversos (principalmente las limitaciones cognitivas o neuropsíquicas). También debe documentarse la razón médica para no interrogar y aconsejar al paciente sobre los efectos adversos de los FAE (por ej.: el paciente no está recibiendo el FAE o es incapaz de comunicarse y no existe un informante disponible) (4).

Remisión a un centro terciario para el tratamiento quirúrgico en las epilepsias resistentes al tratamiento médico

Cuando un paciente no está libre de crisis la epilepsia se califica como “no controlada” y puede existir la posibilidad de lograr el control con otros esquemas de FAE (36). La ILAE en el año 2010 propone como definición de epilepsia resistente a

fármacos la falla de ensayos de dos o más esquemas de FAE tolerados, adecuados y apropiadamente seleccionados (ya sea en monoterapia o en combinación) para lograr un cese sostenido de las crisis epilépticas. La aplicación de este esquema implica que: 1) La intervención aplicada debe ser apropiada para el tipo de epilepsia y crisis epiléptica del paciente acorde a las evidencias científicas; 2) La aplicación de la intervención debe ser adecuada en dosis por un período de tiempo suficiente (la referencia en adultos puede ser la dosis por día de mantenimiento asumida como promedio); 3) La ausencia de crisis incluye a todas sus formas (incluyendo las auras) y debe ser de un mínimo de tres veces el mayor intervalo intercrisis preintervención (determinado por las crisis que ocurrieron dentro de los pasados 12 meses) o en los 12 meses previos cuando dicho intervalo sea más prolongado. Cuando un paciente ha estado libre de crisis por 3 veces el intervalo intercrisis preintervención, pero por menos de 12 meses, el control se califica como “indeterminado”. Si ocurre otra crisis antes de finalizar el período de 12 meses el tratamiento se considera que “fallo”, incluso cuando se han reducido las crisis comparado con el momento basal (34). Ante la resistencia al tratamiento debe valorarse la posibilidad de un error diagnóstico (por ej.: falso positivo de epilepsia, un glioma de bajo grado) o terapéutico (por ej.: mala prescripción o adherencia).

Todos los pacientes con diagnóstico de epilepsia resistente/refractaria al tratamiento médico deben considerarse para la evaluación neurológica de la

Tabla 2. Recomendaciones sobre el régimen de vida e integración social en los pacientes con epilepsia

| |
|--|
| Mantener un sueño nocturno regular |
| Evitar la hiperventilación y la fotoestimulación |
| Potenciar que asista y se mantenga en la escuela si su capacidad mental lo permite |
| Brindar información escrita a los profesores sobre el plan a cumplir |
| No subir por escaleras de pared o a lugares altos desprotegidos |
| No usar bañeras con paredes elevadas, ni asearse en la bañera con la puerta cerrada con llave (se prefiere el baño en ducha con control termostático y sin la puerta cerrada) |
| Al tripular una embarcación riesgosa ponerse un salvavidas |
| Puede practicar la mayoría de los deportes, incluso los competitivos, si se tienen en cuenta las medidas de seguridad |
| Para la natación se requiere de vigilancia por un monitor y con la compañía de un buen nadador (no nadar en lugares profundos) |
| Prohibir los deportes de máximo riesgo no supervisables (como el alpinismo o la pesca submarina) o de combate (como el boxeo o lucha) |
| No laborar con armas (policía, militar, guardia de seguridad, cazador), en alturas peligrosas (bomberos, electricistas), en ambientes con peligro de ahogarse (marinero, pescador, submarinista, profesor de natación), con sustancias explosivas, en horarios nocturnos (vigilante) o conduciendo vehículos (transporte público, aviones, embarcaciones, grúas y tractores) |
| Aconsejar la pertinencia de determinado trabajo acorde a los riesgos implícitos |
| Usar el transporte manejado por otras personas (no aprobar la conducción de vehículos automotores) |
| Puede practicar el ciclismo si esta controlada la epilepsia en los dos últimos años y no hay riesgo de síntomas cognitivos o psicomotores (en lo posible evitar el tráfico, hacerse acompañar y usar un casco protector) |
| Prohibir las bebidas alcohólicas y las sustancias psicoactivas |
| No contraindicar el café a las dosis habituales |

pertinencia de terapia quirúrgica y la consideración será documentada en el registro médico dentro de los 3 años previos. Dicho intervalo de tiempo se explica por los cambios en las técnicas quirúrgicas que pueden modificar el criterio para ser candidato. Los pacientes con seguimiento en un centro de referencia de cuidados terciarios pueden cumplir esta medida declarándose la ejecución de la evaluación prequirúrgica (o de la cirugía) o las razones para no ser candidato a la cirugía. Es prudente la revisión periódica, inclusive en un centro terciario, de los pacientes no candidatos para cirugía (4).

Los criterios de selección para la cirugía de la epilepsia incluyen: 1) Diagnóstico confirmado de epilepsia; 2) Resistencia al tratamiento médico; 3) Crisis epilépticas discapacitantes (o regresión del desarrollo cognitivo en niños); 4) Foco resecable (excepto para los candidatos de callosotomía, estimulación del nervio vago y estimulación cerebral profunda); 5) Paciente motivado; 6) Ausencia de causa subyacente progresiva (excepto la encefalitis de Rasmussen), y 7) Alta probabilidad que el mejor control de las crisis incremente la calidad de vida (23,24,37).

Aconsejar sobre las cuestiones específicas de seguridad en epilepsia

El diagnóstico de epilepsia no debe considerarse un impedimento para el desempeño laboral, escolar y deportivo en condiciones de seguridad adecuadas. Por otro lado, las personas con epilepsia pueden incurrir en dificultades legales cuando su enfermedad deriva en lesiones a otros o poseen alguna discapacidad cognitiva.

Todos los pacientes (o su cuidador) al menos una vez al año deben ser aconsejados sobre temas de seguridad en el contexto específico adecuado a la edad del paciente, tipo y frecuencia de las crisis epilépticas, ocupación y actividades en el tiempo libre, etc. Aquí se incluyen las medidas para la prevención o reducción de lesiones (quemaduras, caídas, fracturas), restricciones de conducción de vehículos, ocupaciones y baño (**Tabla 2**). Debe documentarse la razón para no aconsejar al paciente sobre temas de seguridad específica (por ej.: el cuidador no está disponible para el paciente que es incapaz de comprender el tema) (4).

El paciente con epilepsia debe de tener un régimen de vida lo más normal posible. La mayoría de los que viven en su medio familiar no debe tener ninguna restricción en su régimen de vida. En algunos casos las restricciones no son necesarias porque el paciente solamente tiene crisis epilépticas nocturnas o un patrón de crisis predecible. El consejo y la tranquilización simples ayudan a

prevenir o superar los sentimientos de inferioridad y la preocupación que puede tener el paciente. Se desestimulará la sobresolicitud y la sobreprotección. Cuando exista o se sospeche alguna dificultad educacional, ocupacional o cognitiva que interfiera en el desempeño psicosocial se indica la evaluación neuropsicológica (4).

Hay que aconsejar sobre las medidas para el manejo no médico de la crisis epiléptica en la comunidad. Durante la crisis se protegerá al paciente de traumatismos y colocará en decúbito lateral para evitar una aspiración de secreciones. Cuando la crisis epiléptica es prolongada (dura 5 minutos o más) o repetida (tres o más en una hora) es preciso llamar a la ambulancia y trasladarse urgente a un centro hospitalario. Se prescribe midazolam IM/subyugal (0,3–0,5 mg/kg con máximo de 10 mg) o diazepam rectal (0,5 mg/kg con máximo de 10 mg) para uso en la comunidad en el paciente que ha tenido un episodio previo de crisis convulsivas prolongadas o seriadas. Dichos FAE deben administrarse por personal médico entrenado o por cuidadores del paciente con apropiado entrenamiento a través de un protocolo individual acordado con el neurólogo. Debe de observarse la función respiratoria y cardiaca (31,38–40).

Por último, en caso de convulsiones febriles hay que controlar la fiebre y el foco infeccioso. Es clave la educación acerca de la detección precoz y control posterior agresivo con medidas antitérmicas (baños templados, ibuprofeno, paracetamol o dipirona) de la febrícula (temperatura axilar de 37–38 °C) y la fiebre (temperatura axilar >38 °C). Puede reducir las convulsiones febriles recurrentes y ser apropiada después de la segunda crisis febril la profilaxis con FAE de manera intermitente (por ej.: en el niño con fiebre administrar 5 mg de diazepam rectal en <2 años y 10 mg >2 años y repetir a las 8 horas) o continua diaria. Se indica el ingreso ante las crisis febriles de duración prolongada, rebeldes a la medicación o que repitan unas horas más tarde (31,38–41).

Aconsejar a las mujeres en edad fértil potencial con epilepsia

Todas las pacientes femeninas en edad fértil potencial (12–44 años de edad) diagnosticadas con epilepsia deben aconsejarse sobre la enfermedad y como su tratamiento puede afectar la contracepción y embarazo al menos una vez al año. Aquí se declara un rango de edad, pero existen pacientes excluibles de la medida cuando no tienen el potencial de embarazo (por ej.: esterilidad quirúrgica) (4). La suplementación oral de ácido fólico, la preferencia de la monoterapia para la

epilepsia, el cumplimiento del tratamiento indicado, el uso de dosis bajas de medicamentos cuando sea posible y el adecuado cuidado obstétrico deben discutirse con la paciente para que comprenda los riesgos involucrados y como reducirlos. Para más detalles al respecto se recomienda consultar las guías de prácticas clínicas para la atención y el manejo de los problemas médicos de las mujeres con epilepsia (8).

Recomendaciones para la terapéutica con los FAE orales

La decisión terapéutica requiere de una perspectiva separada del diagnóstico y debe ser individualizada acorde a los deseos del paciente, la razón riesgo-beneficio individual, las características de la enfermedad (tipo de crisis epiléptica y síndrome epiléptico, comedicación, comorbilidad) y las opciones disponibles (3,37,42). El diagnóstico y la decisión de tratamiento de la epilepsia son dos aspectos relacionados, pero diferentes. Una persona puede tener epilepsia, pero la decisión puede ser no indicar la terapia antiepiléptica porque las crisis epilépticas son muy leves o el efecto adverso del tratamiento es peor en comparación con el riesgo de otra crisis para el paciente (3,16,37). Dentro de los factores que incrementan el riesgo de recurrencia están una lesión sintomática remota, examen neurológico anormal, crisis epiléptica nocturna, historia familiar de crisis epiléptica y anomalías en el EEG (40).

Los objetivos del tratamiento deben discutirse con el paciente y cuidadores tempranamente. En la epilepsia recientemente diagnosticada el objetivo del tratamiento con FAE es lograr el cese de las crisis epilépticas con ausencia o mínimos efectos adversos. En la epilepsia resistente al tratamiento médico el objetivo es lograr la mejor calidad de vida a través de un equilibrio entre la eficacia de los FAE y sus efectos adversos (37,38,40). Dichos objetivos precisan del cumplimiento de ciertos principios.

En primer lugar debe seleccionarse un solo FAE acorde al síndrome epiléptico de presentación. Cuando no se pueda definir un síndrome epiléptico la selección se realizará acorde al tipo de crisis epiléptica (**Tabla 3**). Cuando el tipo de crisis es desconocida se recomienda usar un FAE de amplio espectro que sea efectivo contra las crisis generalizadas y focales: valproato, lamotrigina, topiramato, zonisamida o levetiracetam (40).

El segundo principio a tener en cuenta para seleccionar el FAE es el perfil de efectos adversos y las características del paciente (40) (**Tablas 4 y 5**). Los efectos adversos más frecuentes se relacionan con la dosis, son ligeros y reversibles (38). Debe informársele a los pacientes que el riesgo de

eventos adversos producidos por los FAE puede oscilar entre 7 a 31 % y que estos eventos adversos predominantemente son ligeros y reversibles (43). La toxicidad comprobada y relacionada con determinado FAE es una razón para suspenderlo. Cuando la terapia es eficaz y sin efectos adversos no se justifican las modificaciones. Para detectar determinadas alteraciones se sugiere el monitoreo hematológico (al usar carbamazepina, etosuximida, valproato, felbamato) y con transaminasas hepáticas (al usar carbamazepina, valproato, primidona, fenobarbital) (37).

Luego hay que atender las interacciones de los FAE con otros tipos de fármacos que involucran el sistema de la enzima hepática citocromo P450 (como la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona que reducen la eficacia de la warfarina, antagonistas del calcio, esteroides, antimicrobianos, antineoplásicos, y anticonceptivos orales). También existen otras interacciones donde otros fármacos inducen o inhiben el metabolismo de los FAE (por ej.: el aumento de las concentraciones de carbamazepina sérica con la eritromicina y el descenso de la lamotrigina sérica con los contraceptivos que contienen estrógenos) (44).

Se considerará la pauta de dosis diaria y el costo en la selección del FAE. Para mejorar la adherencia se prefiere la menor cantidad posible de dosis en el día (40). Es ideal el FAE que se administra no más de dos veces al día. El tratamiento se facilita si se pide al paciente que anote sus medicamentos diarios y el número, la hora y las circunstancias de las crisis. También puede indicársele que el domingo separe el medicamento de una semana para evidenciar la omisión de una dosis (45,46).

Se sugiere “comenzar con dosis bajas e incrementar lentamente la dosis” para reducir los efectos adversos (11,40). La dosis de mantenimiento oscila dentro de un rango amplio porque no existe una dosis estándar final para determinado FAE (**Tabla 6**). El aumento de la dosis se hace hasta que se logre el cese de las crisis, ocurran efectos adversos significativos o se alcance la dosis máxima señalada por el fabricante. La dosis terapéutica se determina en cierto grado mediante el método de “prueba y error”.

La monoterapia es siempre preferible a la politerapia (40), y es suficiente para la mayoría de los pacientes (37). Cuando el primer FAE no sea efectivo se indica el inicio con otro y su incremento hasta la dosis terapéutica adecuada (puede ser un FAE de primera o segunda línea). Entonces se reduce el primer FAE lentamente. Una pauta aceptable es retirar el FAE a razón de un cuarto de la dosis total cada semana (excepto el fenobarbital,

que se retira cada 2 semanas o más). Dependiendo de la eficacia relativa y los efectos adversos se decidirá la suspensión del primer o del segundo

F AE. El solapamiento de los FAE tiene cierta utilidad para prevenir las crisis epilépticas (38,40).

Tabla 3. Recomendaciones para la selección del fármaco antiepiléptico oral disponible en Cuba según el tipo de crisis epiléptica (11,38,40,47-51)

| Tipo de crisis epiléptica | Primera línea | Segunda línea | Tercera línea | No indicado |
|-----------------------------|---|--|---|--|
| Focal | Carbamazepina, fenitoína | Valproato*†, gabapentina | Lamotrigina‡, vigabatrina, topiramato | |
| Tónico-clónica generalizada | Valproato† | Carbamazepina, clobazam‡, lamotrigina‡, topiramato | Fenitoína, fenobarbital, primidona, clonacepam‡ | Etosuximida |
| Ausencias | Valproato | Etosuximida§, topiramato | Lamotrigina, clobazam‡, clonacepam‡ | Carbamazepina, fenitoína, gabapentina |
| Mioclónicas | Valproato | Clobazam‡, clonacepam‡, piracetam‡, topiramato | Fenobarbital, lamotrigina | Carbamazepina, fenitoína, gabapentina¶ |
| Tónica | Valproato** | Lamotrigina‡, clobazam‡, clonacepam‡, topiramato | Primidona, fenobarbital, fenitoína | Carbamazepina |
| Atónica | | | Primidona, fenobarbital | Carbamazepina, fenitoína |
| Espasmos infantiles | Vigabatrina, ACTH o corticoesteroides (prednisona o hidrocortisona) | Valproato | Nitracepam‡††¶, topiramato, lamotrigina‡, piridoxina‡ | |

*Asociarla a la carbamazepina en las crisis focales complejas refractarias. †Evitar el valproato en la mujer con potencial de embarazo, pero si no es posible seleccionar un método contraceptivo adecuado y tomar ácido fólico. ‡Asociarla al valproato en las crisis refractarias. §Es de elección en la ausencia típica; puede ser eficaz en las crisis mioclónicas; asociar al valproato en la ausencia generalizada refractaria. ||Ocasionalmente la lamotrigina exacerba las mioclonías. ¶Todos pueden precipitar o agravar las ausencias y crisis mioclónicas. **El valproato y la lamotrigina son de elección para las crisis donde exista duda sobre su tipo o clasificación sindrómica. ††Otras benzodiazepinas (clonacepam, clobazam) tienen menos efectividad en estas crisis.

Tabla 4. Recomendaciones para la selección del fármaco antiepiléptico oral según las características del paciente (11,37,38,40,47-51)

| Característica | Recomendación |
|----------------------------------|---|
| Anciano | Se prefiere: lamotrigina, levetiracetam, gabapentina, y topiramato. Evitar la polifarmacia y los fármacos con múltiples interacciones con medicamentos. Es mayor la susceptibilidad a los efectos adversos de la carbamazepina y la fenitoína. Aumentar lentamente la dosis y usar dosis de mantenimiento conservadoras |
| Niño | Evitar: fenobarbital (por inducir depresión y afectar el aprendizaje) y fenitoína (por efectos adversos cosméticos y absorción errática) |
| Mujer con potencial reproductivo | Se prefiere: lamotrigina, topiramato, levetiracetam, y oxcarbazepina. Evitar el valproato a altas dosis (teratogeno), e inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) cuando se requieran los contraceptivos orales |
| Deterioro cognitivo | Evitar: fenobarbital, benzodiazepinas y topiramato si es inaceptable el riesgo de deterioro cognitivo |
| Depresión | Se prefiere: lamotrigina y topiramato |
| Ataques de pánico | Se prefiere: clonacepam |
| Trastorno bipolar | Se prefiere: valproato, carbamazepina, lamotrigina, y topiramato |
| Migraña | Se prefiere: valproato y topiramato |
| Dolor neuropático | Se prefiere: gabapentina (neuralgia postherpética), carbamazepina (neuralgia del trigémino), pregabalina (neuropatía diabética, neuralgia postherpética) |
| Enfermedad mitocondrial | Evitar el valproato |
| Insuficiencia renal severa | Se prefiere: valproato, carbamazepina, clonacepam, fenitoína, tiagabina. Reducir la dosis de los fármacos con excreción renal primaria (gabapentina, pregabalina, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina). Contraindicado: piracetam |
| Hepatopatía activa | Se prefiere: gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, y topiramato. Precaución con: carbamazepina, clonacepam, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, y tiagabina. Evitar: valproato por riesgo de encefalopatía hepática. Contraindicado: piracetam |
| Cardiopatía | Se prefiere: valproato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato. Precaución con: carbamazepina y fenitoína |
| Porfiria | Se prefiere: gabapentina y oxcarbazepina. Precaución con: clonacepam. No indicar: carbamazepina, valproato, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, tiagabina, primidona, y topiramato. |
| Obesidad | Se prefiere: topiramato. Evitar: valproato y pregabalina |

Tabla 5. Efectos adversos relevantes y contraindicaciones de los fármacos antiepilépticos orales disponibles en Cuba (38-40,46-50).

| Nombre genérico (Siglas) | Efectos adversos relevantes | Contraindicaciones |
|---|--|---|
| Valproato (VPA) † | Ganancia de peso, alopecia, temblor, hemáticos (tiempo de hemorragia prolongado, hemorragia, leucopenia y trombocitopenia), digestivos (dispepsia, náusea, vómitos, dolor abdominal, anorexia), insuficiencia hepática y pancreatitis fatal | Hipersensibilidad, enfermedad hepática activa, antecedentes familiares de insuficiencia hepática severa, porfiria, trastorno mitocondrial, trastornos del ciclo de la urea |
| Carbamacepina (CBZ) † | Toxicidad aguda (ataxia, diplopía, nistagmo, reducción del campo visual, confusión mental), erupción cutánea, discrasias sanguíneas, hepatitis, hiponatremia, diabetes insípida, depresión de la médula ósea (anemia aplásica o pancitopenia), DRESS, bloqueo auriculoventricular | Hipersensibilidad, porfiria, antecedente de depresión de la médula ósea, trastornos de la conducción auriculoventricular |
| Fenitoína (PHT) † | Cutáneas severas (lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis tóxica epidérmica o DRESS), hepatitis, discrasias sanguíneas, por uso crónico (hirsutismo, hipertrofia gingival, tosquedad de los rasgos faciales en niños, ataxia por degeneración cerebelosa y neuropatía periférica), anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico, toxicidad aguda (ataxia, diplopía, visión borrosa, nistagmo, confusión mental, estupor, coma y depresión respiratoria), digestivos (náusea, vómitos, constipación, dolor epigástrico, disfagia, pérdida del gusto, anorexia y pérdida de peso), bradicardia sintomática | Hipersensibilidad, (exantema morbiliforme o escarlatíniforme, fiebre, linfadenopatía, eosinofilia, discrasias sanguíneas, poliarteritis), porfiria |
| Fenobarbital (PB) y primidona (PRM) † | Toxicidad aguda (somnolencia o excitación, dificultad en el aprendizaje, depresión, nistagmo y ataxia), digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, constipación), tegumentarios (estomatitis, conjuntivitis, rinitis, uretritis, balanitis, dermatitis exfoliativa, rash morbiliforme y DRESS), hemáticos (diátesis hemorrágica y tendencia a infección), prolongación del intervalo QT | Hipersensibilidad (incluye a otros barbitúricos), porfiria, bronconeumonía u otra insuficiencia respiratoria severa. Evitar o usar con precaución en nefritis o insuficiencia renal |
| Etosuximida (ESM)* | Náuseas, vómitos, anorexia, malestar gástrico, dolor abdominal, cefalea, diátesis hemorrágica, aplasia medular, erupción acneiforme, eritema multiforme | Hipersensibilidad, porfiria. Evitar la lactancia materna si es posible |
| Clonacepam (CZP), clobazam (CLB) y nitrazepam (NZP) † | Mentales (sedación, somnolencia, olvidos, trastornos conductuales en niños, incremento de las ideas o conductas suicidas), ataxia, nistagmo, diarrea, hipersecreción salival y bronquial, pruebas funcionales hepáticas alteradas, discrasias sanguíneas | Hipersensibilidad, glaucoma, insuficiencia pulmonar aguda, depresión respiratoria o insuficiencia hepática severa |
| Acetazolamida* | Parestesias en la cara y las extremidades, somnolencia, náusea, vómito, diarrea, disgeusia, pérdida de peso, sed, poliuria, reducción de la libido, cefalea, depresión, fatiga | Hipersensibilidad (también a las sulfonamidas y tiazidas), insuficiencia hepática e insuficiencia renal severa, y la insuficiencia suprarrenal |
| Lamotrigina (LTG)* | Exantema (síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de hipersensibilidad [exantema, fiebre, edema facial, disfunción hepática o hemolinfática]), neurológicos (vértigo, ataxia, cefalea, visión borrosa, diplopía y confusión mental, incremento de parkinsonismo, tics), náuseas y vómitos | Hipersensibilidad, lactancia materna |
| Topiramato (TPM)* | Nerviosos (dificultad para la concentración y la memoria, somnolencia, fatiga, parestesias, hipoestusias, cefalea, agitación, labilidad emocional, vértigo, ansiedad, depresión), anorexia, pérdida de peso, cutáneos, miopía aguda, glaucoma secundario de ángulo estrecho, litiasis renal y acidosis metabólica hiperclorémica | Hipersensibilidad, lactancia materna |
| Vigabatrina (VIG)* | Somnolencia, fatiga, excitación, agitación, déficit del campo visual periférico, alucinaciones | Hipersensibilidad, defectos del campo visual. Evitar la lactancia materna |
| Gabapentina (GBP)* | Inestabilidad, ataxia, cefalea, diplopía, fatiga, somnolencia, edema periférico, astenia, anorexia, leucopenia, neumonía | Hipersensibilidad. Evitar la lactancia materna |
| Piracetam (PRC) | Aumento de peso, nerviosismo, hiperquinesia, somnolencia, depresión, astenia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, cefalea, ansiedad, confusión, alucinaciones, agitación psicomotora, vértigo, ataxia, insomnio, erupción cutánea | Hipersensibilidad, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia materna |

*Categoría de riesgo C en el embarazo (No usar excepto si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto). †Categoría de riesgo D en el embarazo (su uso puede aceptarse a pesar del riesgo). DRESS: eosinofilia con síntomas sistémicos.

La combinación de FAE debe considerarse al fallar los ensayos de monoterapia. La politerapia debe combinar dos FAE con diferente mecanismo de acción para lograr una sinergia y reducir los efectos

secundarios (38,40,47-49). Dicha pauta típicamente se requiere en los enfermos con epilepsia que sufren varios tipos de crisis (ausencias y convulsivas), y algunas epilepsias mioclónicas. La

politerapia tiene varios inconvenientes: 1) Los FAE pueden competir por la unión a las proteínas; 2) Un FAE puede variar las concentraciones séricas del otro; 3) Es mayor la posibilidad de efectos tóxicos; y 4) La adherencia al tratamiento es más difícil (38,40,46–48). Se favorece la combinación de valproato y lamotrigina, y de levetiracetam y lamotrigina (11). No debe combinarse fenobarbital con primidona, y conlleva inconvenientes la fenitoína con carbamazepina o valproato, y el valproato con fenobarbital.

Con la politerapia el cambio debe efectuarse solamente de un FAE en determinado momento. Cuando se hacen varios cambios simultáneamente es imposible determinar cuál es el FAE responsable del beneficio o del efecto adverso. Cuando el ensayo de politerapia no brinda beneficios evidentes se sugiere revertir el tratamiento a la pauta más aceptable en términos de reducción de las crisis y tolerancia de los efectos adversos. Se intentará lograr buenos resultados con un FAE y con no más de dos administrados a dosis adecuadas (38,40,47–51).

La determinación de los niveles séricos es posible para determinados FAE, pero su utilidad es limitada. En aquellos pacientes que no se controlan o tienen efectos adversos con dosis bajas se sugiere la determinación en la mañana, en ayunas y sin ingerir el FAE para detectar niveles séricos bajos por aceleración del metabolismo o la falta de adherencia. Asimismo, sirve de advertencia que puede ocurrir la toxicidad con incrementos adicionales al límite superior (por ej.: de la dosis de fenitoína) o para el manejo de situaciones específicas (estado epiléptico, insuficiencia hepática o renal, embarazada). La mayoría de los pacientes no requieren de dicha determinación y al final la terapéutica debe basarse en la información clínica (38,40,47–49).

Existen carencias en la investigación sobre el cese de los FAE. Es importante que el paciente aprecie cuanto tiempo se requiere el FAE una vez que ha comenzado y el riesgo de su suspensión, y este tipo de información puede guiar al paciente sobre la decisión con respecto al inicio de la terapia (43). Luego de un periodo de 2 años libre de crisis se puede considerar un ensayo de retirada en determinados pacientes con epilepsia. Aquí se incluyen las epilepsias con un solo tipo de crisis, con examen neurológico normal, nivel intelectual normal, IRM y EEG normal (37,40). La decisión debe discutirse teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios potenciales (38,42).

La retirada no se indica en pacientes con factores de riesgo para las recaídas: epilepsia sintomática, debut de la epilepsia después de los 12 años de

edad, intervalo sin crisis menor de 6 meses, EEG anormal en la suspensión de la terapia, y la existencia de un síndrome epiléptico con tendencia sostenida a las crisis epilépticas (por ej.: epilepsia mioclónica juvenil). Otros factores predictores de recurrencia son: prolongada duración de la enfermedad activa, breve periodo de remisión de las crisis, examen mental anormal, atrofia hipocámpal, hallazgos neurológicos anormales, coeficiente de inteligencia <70, crisis de inicio focal o múltiples tipos de crisis (11,42). En las epilepsias focales sintomáticas o criptogénicas se recomiendan 4–5 años de tratamiento (38,40,47,48).

No se debe suprimir o reducir la terapia con FAE para hacer un EEG de control, ni por enfermedades intercurrentes menores o para efectuar una cirugía. El ensayo de retirada del tratamiento debe hacerse lentamente (al menos 2–3 meses) y solamente comprenderá un FAE en cada momento. Un curso de retirada mayor de 6 meses se sugiere para las benzodiacepinas y barbitúricos. La recurrencia de la crisis usualmente ocurre en los primeros meses después de la retirada del FAE (42). Cuando la crisis epiléptica recurre, se debe regresar a la última dosis reducida y consultar con el neurólogo.

A continuación se valoran determinadas características farmacocinéticas y farmacodinámicas específicas de cada FAE disponible en Cuba y otros que han sido incorporados en los últimos años para obtener un tratamiento antiepiléptico eficaz. Muchos de los FAE de segunda y tercera generación ofrecen una mejor tolerabilidad debido a sus características y mínimas interacciones con otros fármacos (49).

Valproato

Es el fármaco de elección para las crisis de ausencia benignas que se acompañan de fotosensibilidad, mioclonos y crisis clónico-tónico-clónicas (incluso epilepsia mioclónica juvenil). Tiene utilidad particular en niños con crisis de ausencia y tónico-clónicas generalizadas porque la administración exclusiva de este fármaco suele permitir el control de ambos tipos de crisis. Usualmente se dosifica cada 8 horas debido a su vida media corta, pero existe un preparado de liberación prolongada (Depakote ER) que es muy útil en dos dosis al día para tratar la epilepsia (40).

Los efectos gastrointestinales pueden minimizarse administrando el fármaco con alimentos y con ajustes de dosis muy lentos. El divalproato de sodio (Valcote, Depakine, Divalprex) se presenta en comprimidos por vía oral y tiene mejor tolerancia gastrointestinal (40). La insuficiencia hepática y pancreatitis fatal puede ocurrir por el uso del valproato o sus derivados (37,40,52).

Tabla 6. Fármacos antiepilépticos orales disponibles en Cuba (38–40,47–51).

| Nombre genérico (presentación por vía oral) | Dosis en niños en mg/kg/día | Dosis en adultos en mg/día | Tomas al día | Vida media sérica (horas) | Nivel terapéutico (mg/L) |
|---|---|----------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|
| Valproato de magnesio (tableta 200 mg; valproato de sodio tableta de 500 mg y suspensión 250 mg/5 ml) | 20–60 (usual 30–35; hasta 150–200 en síndrome de West) | 600–3000 (usual 1000–2000) | 2–3 | 6–18 | 50–120 |
| Carbamacepina (tableta 200 mg) | 10–30 (usual 20) | 200–2000 (usual 600–1200) | 2–3 | 7–30 | 4–12 |
| Fenitoína (tableta 50 mg) | 4–8 (usual 5–7) | 150–500 (usual 300–400) | 2 | 12–36 | 10–20 |
| Fenobarbital (tableta 15 mg y 100 mg) | 3–5 (3–8 en los lactantes) | 60–200 (usual 90–180) | 1–2 | 40–120 | 15–40 |
| Primidona (tableta 250 mg) | 10–25 (usual 15–20) | 125–2000 (usual 750–1500) | 1–2 | 6–18 | 5–20 |
| Etosuximida (cápsula 250 mg) | 20–40 | 250–2000 (usual 750–1500) | 2 | 20–60 | 40–100 |
| Clonacepam (tableta 1 mg) | 0,01–0,25 | 1–20 (usual 2–10) | 3–4 | 18–50 | 0,01–0,07 |
| Clobazam (tableta 20 mg) | 0,5–1,5 (mayores de 3 años) | 20–60 (usual 20–30) | 1–2 | 30–46 | Poco útil |
| Nitrazepam (tableta 5 mg) | 0,2–3,5 en el síndrome de West | – | 2–3 | 26 | Poco útil |
| Lamotrigina (tableta 100 mg) | 0,15–10 (adyuvante en niños de 2–12 años con valproato) y 0,6–15 en dos dosis (adyuvante en niños de 2–12 años sin valproato) | 25–600 (usual 100–200) | 1–2 | 15–60 | Poco útil |
| Topiramato (tableta 100 mg) | 3–30 (usual 5–10) | 25–600 (usual 75–200) | 2 | 20–30 | 2–5 (10) |
| Vigabatrina (tableta 500 mg) | 40–80 (100–200 en síndrome de West) | 500–4000 (usual 2000–3000) | 1–2 | 5–7 | 5–10 (15) |
| Gabapentina (tableta 300 mg) | 10–120 (usual 25–60) | 300–4800 (usual 900–1800) | 3 | 5–7 | 5–10 (20) |
| Piracetam (tableta 800 mg y suspensión 1 g/125 ml) | No recomendada en <16 años | 7200–20000 | 2–3 | 5 | Poco útil |

El riesgo de hepatotoxicidad es mucho mayor en los niños menores de dos años (50), especialmente en aquellos que reciben múltiples FAE, sufren de trastornos metabólicos congénitos, retraso mental o enfermedad cerebral orgánica. Por lo tanto, su uso en este grupo de edad requiere de precaución extrema y preferiblemente como monoterapia. El uso de valproato con fármacos inductores de enzimas hepáticas aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Los síntomas de hepatotoxicidad se preceden de decaimiento, confusión mental, edema facial, anorexia, vómitos, y pérdida del control de la epilepsia (53).

Las pruebas de función hepática deben efectuarse antes de iniciar la terapia y a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses y antes de efectuar intervenciones quirúrgicas. Los incrementos ligeros del amoniaco sérico,

aminotransferasas (transaminasas) y de lactato deshidrogenasa en un adulto no es indicación para suspender el medicamento. En los niños que toman valproato con retraso mental de causa desconocida, pobre estado nutricional, con múltiples FAE o menores de 2 años es prudente la indicación del suplemento de L-carnitina (50–100 mg/kg/día). Ante el diagnóstico de pancreatitis (sospechar si dolor abdominal, náuseas, vómitos) o hiperamonemia (considerar ante cambios del estado mental y vómitos) se debe suspender el valproato (39,53).

La asociación con anticoagulantes orales, heparina, inhibidores de la agregación plaquetaria y los agentes trombolíticos aumentan el riesgo de hemorragias por hipoprotrombinemia (51). La combinación con carbapenemos disminuye la eficacia del valproato (54). Frecuentemente se

asocia con defectos del tubo neural (esпина bífida, anencefalia, meningomielocelo), especialmente cuando se consume en el primer trimestre del embarazo. El suplemento de 5 mg/día de ácido fólico se recomienda para reducir el riesgo de defectos del tubo neural en la mujer embarazada. En mujeres jóvenes que toman el medicamento pueden presentarse irregularidades menstruales y síndrome de ovario poliquístico. Por todo esto, es un FAE no recomendable como terapia inicial de la mujer con epilepsia y potencial de embarazo. Se debe de valorar el riesgo–beneficio y preferir las dosis bajas al indicar el valproato en la mujer con epilepsia y potencial de embarazo (8,53,55).

Carbamacepina

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje. Es metabolizada en el hígado e induce el metabolismo hepático. Asimismo, induce su propio metabolismo al inicio del tratamiento de manera que las dosis adecuadas para controlar las crisis al inicio del tratamiento no son eficaces cuando transcurren varias semanas. Tiene una ventana terapéutica relativamente estrecha. Comúnmente se produce la toxicidad aguda con ligeros incrementos de las dosis en pocos días (56).

Las preparaciones de liberación prolongada (Carbactol R, Tegretol LC, Tegretol CR, Eposal, Neugeron, Conformal 400 AP) que se administran dos veces al día tienden a asociarse con menos efectos adversos en comparación con la formulación intermitentes que se prescriben cada 8 horas (40). Un cambio hacia la formulación con efecto prolongado es una estrategia en pacientes con aceptable control epiléptico o cuando ocurren eventos adversos inaceptables. No debe de indicarse para las crisis de ausencia, mioclónicas o atónicas (56,57).

Raramente causa hiponatremia. Dicho efecto adverso debe sospecharse cuando ocurre somnolencia o aumenta la frecuencia de las crisis convulsivas. El riesgo de hiponatremia aumenta cuando se asocia a diuréticos. Otro efecto adverso severo es la eosinofilia con síntomas sistémicos (DRESS) como fiebre, erupción cutánea y afectación hepática–hemática (58). La leucopenia ligera es común y no precisa de manejo (excepto si los leucocitos son $<3000/\text{mm}^3$). Por lo tanto, antes de instituir el tratamiento se indica una biometría hemática completa y se debe revisar con regularidad el leucograma (56,57).

La administración concomitante de la carbamazepina y el litio puede aumentar los efectos neurotóxicos de ambos. Además, reduce los efectos de los contraceptivos hormonales, teofilina,

y las hormonas tiroideas. La eritromicina ocasiona acumulación de carbamazepina. En el embarazo hay riesgo de defectos craneofaciales, espina bífida, y dismorfía fetal. Es compatible con la lactancia materna, pero hay que vigilar los efectos adversos en el lactante (ictericia, somnolencia, succión débil, vómitos, ganancia de peso pobre) (51,56).

Fenitoína

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje. Es un FAE ampliamente usado con un índice terapéutico estrecho y una variabilidad amplia entre pacientes, parcialmente debida a las variaciones en los genes codificadores de la citocromo P450 (CYP2C9) (40,59,60). Muestra una cinética no lineal una vez que la concentración sérica alcanza 10 mg/ml, como resultado de saturación de la capacidad enzimática del hígado (40). Así, ocurren grandes variaciones en los niveles séricos con toxicidad con el incremento típico de la dosis desde 300 hasta 400 mg/día. Los ancianos tienden a metabolizar el fármaco de manera más lenta incrementando la posibilidad de alcanzar las concentraciones séricas tóxicas (59,60).

Las cápsulas de liberación prolongada (Epamin, Dilantin, Epanutin, Dantoinal, Fenitenk) se ingieren enteras, pueden tomarse en una o varias dosis diaria, y tienen valores plasmáticos equivalentes a las de liberación rápida que se administran 3 o 4 veces al día. No debe de indicarse cuando con la terapia aparecen reacciones cutáneas severas (59–63). Produce osteoporosis al inducir el metabolismo de la vitamina D por lo que se indica suplementos de calcio y vitamina D. No debe utilizarse fenitoína aunada a disulfiram, cloranfenicol, sulfametizol, fenilbutazona o ciclofosfamida. Tampoco es aconsejable asociarla con warfarina (51).

Disminuye la efectividad de los contraceptivos orales al aumentar su aclaramiento. En los hijos de las madres que usan fenitoína se reporta la aparición de labio y paladar hendido, malformaciones cardíacas, microcefalia y retraso mental. Por su efecto antifolato en sangre e interferencia con el metabolismo de la vitamina K debe administrar esta última antes del parto a mujeres embarazadas que reciben fenitoína y también al recién nacido por el riesgo de hemorragia. Es compatible con la lactancia materna, pero se vigilarán los efectos adversos en el lactante (cianosis, metahemoglobinemia) (51,60).

Fenobarbital y primidona

El fenobarbital debido a sus efectos tóxicos rara vez se utiliza como un FAE de primera línea

actualmente (40,50). Los efectos adversos de la primidona son muy similares (50). Los dos medicamentos pueden ocasionar problemas conductuales en niños con retraso mental. No obstante, el fenobarbital es poco costoso y de fácil cumplimiento por su vida media prolongada. La primidona es químicamente similar al fenobarbital (es su prodroga), se usa infrecuentemente y causa menos letargo (37,40). Los efectos cutáneos o los signos de toxicidad hemática (diátesis hemorrágica y tendencia a infección) implican la suspensión (64).

Etosuximida

Tiene la peculiaridad de ser el único FAE efectivo exclusivamente en las crisis de ausencia puras, pero no es efectivo para otros tipos de crisis. Posee una alta disponibilidad, no se une a las proteínas plasmáticas y posiblemente su límite máximo sérico terapéutico (100 mg/L o 708 μ mol/L) ha sido subestimado. Puede dosificarse en una toma al día, pero es mejor tolerado en dos tomas diarias. Para evitar la somnolencia excesiva se inicia con dosis única de 250 mg/día y se incrementa cada semana hasta lograr el efecto terapéutico óptimo (65–67).

Usualmente es bien tolerado (37). Se reporta que puede inducir la conversión de la ausencia infantil típica en puntas rolándicas en el EEG (68). Disminuye el efecto de los anticonceptivos hormonales. Hay que evitar la lactancia materna y vigilar los efectos adversos en el lactante (somnolencia, succión débil, pobre ganancia de peso) (51). Se debe vigilar las funciones hepática y renal mediante las pruebas de laboratorio.

Clonazepam y clobazam

Ambas son benzodiazepinas. El clonazepam es usado primariamente en el tratamiento de las crisis de ausencia, síndrome de Lennox–Gastaut, y las crisis acinélicas y mioclónicas. El clobazam es recomendable para el tratamiento del síndrome de Lennox–Gastaut en mayores de 2 años (40,69–71). Ambos fármacos tienen un metabolismo hepático y las dosis deben ajustarse ante insuficiencia hepática (51).

El cambio de clonazepam a clobazam se indica en la epilepsia refractaria, pero no existe una guía segura para efectuar dicho cambio. El clobazam produce menos sedación con respecto a otras benzodiazepinas. El uso conjunto de valproato y clonazepam se asocia con estados de ausencia (50,51,72).

En el embarazo su uso prolongado puede producir síndrome de abstinencia, flaccidez y depresión del neonato. Es compatible con la lactancia materna, pero hay que vigilar efectos adversos en el lactante y la madre no debe emplear dosis elevadas (51,71).

Acetazolamida

Actúa inhibiendo la anhidrasa carbónica. Es útil como complemento de otros medicamentos antiepilépticos porque produce un estado de acidosis metabólica (deprime la conducción del impulso nervioso) y depleción hídrica. Se recomienda en el tratamiento de las crisis de ausencia, mioclonías y crisis atónicas, y en el de las generalizadas o focales que se presentan en relación con la menstruación. Se utiliza en dosis de 250–500 mg por vía oral 2 o 3 veces al día, por períodos de tiempo limitados. Aumenta el riesgo de osteomalacia al asociarse con la fenitoína. Es compatible con la lactancia materna (51).

Lamotrigina

Actúa al bloquear en forma selectiva el canal del sodio lento y así previene la liberación de los transmisores excitadores glutamato y aspartato. Es eficaz como un medicamento de primera línea y coadyuvante para crisis convulsivas generalizadas y focales en pacientes adultos y niños mayores de 2 años (incluyendo el síndrome de Lennox–Gastaut) (37,51). Se ha sugerido que puede ser beneficioso en ciertos pacientes con síndrome de Dravet (73).

Su nivel sérico se afecta marcadamente por enzimas inductoras o inhibidoras de manera que su dosis varía en dependencia de los medicamentos asociados. En monoterapia tiene una vida media de 25 horas, combinado con un inductor enzimático (como fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina u los contraceptivos orales) la vida media se reduce a 12 horas, y se prolonga a casi 60 horas cuando se toma con un inhibidor enzimático (como el valproato) (40).

Como tratamiento adyuvante con valproato la dosis inicial es de 25 mg en días alternos por 14 días, después 25 mg/día por otros 14 días, e incrementar hasta un máximo de 25–50 mg cada 7–14 días. La dosis usual de mantenimiento es 100–200 mg/día en una o dos dosis. Para igual esquema en los niños de 2–12 años la dosis inicial es 150 μ g/kg/día por 14 días (si peso entre 17–33 kg se puede indicar 5 mg en días alternos los primeros 14 días), después 300 μ g/kg/día por otros 14 días, y después incrementar en 300 μ g/kg cada 7–14 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. La dosis usual de mantenimiento es 1–5 mg/kg/día en 1–2 dosis (51).

En tratamiento adyuvante (con inductores enzimáticos) sin valproato se inicia con 50 mg/día por 14 días, luego 50 mg dos veces cada día por otros 14 días, y se puede incrementar hasta un máximo de 100 mg cada 7–14 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (200–400 mg/día en 2

dosis divididas). La dosis máxima es 700 mg/día. Para dicha pauta en los niños de 2–12 años la dosis inicial es 600 µg/kg/día en 2 dosis durante 14 días, después 1,2 mg/kg/día por otros 14 días dividida en 2 dosis, luego se incrementa 1,2 mg/kg cada 7–14 días. La dosis usual de mantenimiento es de 5–15 mg/kg/día dividida en 2 dosis (51).

Se debe monitorizar la función renal y hepática, y los parámetros de la coagulación y el peso corporal de los niños. Es preciso disminuir a la mitad de la dosis en caso de enfermedad hepática ligera a moderada y a un cuarto de la dosis en caso de enfermedad hepática severa (39,51). Su efecto adverso más serio es el exantema y ocurre más frecuentemente en las primeras tres semanas de terapia, con altas dosis de lamotrigina o en asociación con el valproato (74). La introducción lenta del medicamento puede reducir la incidencia de erupciones cutáneas. Al primer signo de exantema se debe suspender el fármaco (40). Puede ser una alternativa del valproato en mujeres jóvenes al no causar aumento de peso o problemas ováricos. Además, se piensa que tiene un riesgo menor de efectos teratógenos (37,42,50).

Topiramato

Posee casi el mismo mecanismo de acción y grado de efectividad que la tiagabina. Se indica en monoterapia en los pacientes mayores de 10 años con crisis focales o tónico-clónicas generalizadas, como terapia coadyuvante de las crisis focales o tónico-clónicas generalizadas en adultos y pacientes pediátricos mayores de 2 años, y especialmente en pacientes de edad ≥2 años con síndrome de Lennox–Gastaut. Recientemente se ha aprobado la liberación extendida del topiramato en dosis única diaria oral (37,39,40,75).

Se recomienda el uso de dosis inferiores a 400 mg/día porque con los valores superiores son más frecuentes los efectos adversos cognitivos. Ante la aparición de confusión mental y vómitos debe considerarse la posibilidad de encefalopatía por hiperamonemia. Puede causar efectos colaterales cutáneos graves, en especial si se administra con valproato. No se aconseja su administración junto con los inhibidores de la anhidrasa carbónica o el uso de otros medicamentos asociados a nefrolitiasis (39,40,50).

Debe tomarse precauciones ante hepatopatías, insuficiencia renal y en el embarazo. No se recomienda su administración a los niños y a las mujeres que lactan. Debe valorarse la conveniencia de suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento si el estado clínico de la madre lo permite. Además, antagoniza los anticonceptivos orales (riesgo de embarazo) y la digoxina (51).

Vigabatrina

Previene el catabolismo del GABA por inhibición irreversible de la enzima GABA transaminasa. No se une a las proteínas del plasma y se elimina principalmente por los riñones. Por esto pueden requerirse dosis de mantenimiento menores en pacientes con insuficiencia renal, incluso ligera. Se indica como adjunto en la epilepsia resistente al tratamiento, especialmente en las crisis psicomotoras y focales secundariamente generalizadas (76). También se usa como monoterapia en el síndrome de West (1 mes a 2 años de edad) (51).

Su efecto adverso más preocupante es el déficit del campo visual periférico (ocurre en el 25–50 % de los adultos y aproximadamente el 15 % de los niños). Frecuentemente el déficit visual puede mantenerse aunque se haya suspendido el tratamiento (atrofia de la retina o del nervio óptico). Por lo tanto, se sugiere realizar pruebas cognitivas y de la función visual ajustadas a la edad previamente y cada seis meses. En los enfermos incapaces de cooperar se indica la electroretinografía o los potenciales evocados visuales. Se evitará la lactancia materna (51).

Cuando ocurre disminución marcada o desaparición de las crisis epilépticas se valora la continuación del tratamiento acorde a la razón riesgo–beneficio, y el paciente o su cuidador deben involucrarse en la toma de la decisión. Debe suspenderse de manera gradual en 2–4 semanas cuando no aparece beneficio después de 12 semanas de tratamiento. Los defectos del campo visual es criterio para la suspensión inmediata. La reducción del tratamiento a 6 meses puede reducir la prevalencia de lesión retinal inducida en los pacientes con espasmos infantiles (76,77).

Gabapentina

La gabapentina es semejante desde el punto de vista químico al GABA, pero su mecanismo anticonvulsivo no se conoce (50). Se indica como complemento para las crisis focales con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 6 años. También se indica en igual tipo de crisis como monoterapia en pacientes mayores de 12 años. Tiene la ventaja de que no se metaboliza en el hígado, ni se une a las proteínas, ni interfiere en la farmacocinética de otros antiepilépticos. Se elimina exclusivamente por el riñón y hay que ajustar la dosis en la insuficiencia renal (37,50). Es bien tolerado.

Tiene una eficacia moderada como antiepiléptico, principalmente como adjunto en la epilepsia focal resistente, pero no hay evidencia de su eficacia a largo plazo (40,78). Las dosis superiores a 3600

mg/día pueden requerirse para lograr la eficacia en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, las dosis muy altas no incrementan los niveles séricos porque la absorción se puede saturar con dosis superiores a 4000 mg/día (51).

Otros FAE

Existen varios FAE de segunda o tercera generación que deben ser considerados por poseer ciertas ventajas con respecto a los de uso clásico (Tabla 7). Ellos tienen mecanismos de acción

Tabla 7. Otros fármacos antiepilépticos orales (38-40,47-50)

| Nombre genérico (Siglas) | Presentación por vía oral (nombres comerciales) | Dosis en niños (mg/kg/día) y en adultos (mg/día) | Efectos adversos y contraindicaciones |
|-----------------------------------|--|---|---|
| Oxcarbazepina (OXC) | Comprimido 150, 300 y 600 mg (Trileptal, Oxtellar xr, Oxicodal, Oxetol, Actinium); Suspensión 300 mg/5ml (Trileptal) | Niños: 8-46 (usual 20-30) Adultos: 600-3000 (usual 600-2400) Tomas: 2/día (1 con tableta de liberación prolongada)*§ | Dificultad para concentrarse y en lenguaje, somnolencia, fatiga, hiponatremia, cefalea, náuseas, diplopía, vómitos, diátesis hemorrágica. No usar en LM |
| Levetiracetam (LEV) | Comprimido 250, 500 y 750 mg (Keppra, Ceumid) y 500 y 750 mg de liberación prolongada (Keppra xr) | 4-16 años: 10-60 (usual 40-50) Adultos: 500-3000 (usual 750-3000) Tomas: 2/día* | Somnolencia, fatiga y ataxia. Raramente manifestaciones psicóticas, alucinaciones y cambios de la conducta, anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia. No usar en LM |
| Pregabalina (PRG) | Suspensión 20 mg/ml; Capsula 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 y 300 mg (Lyrica, Plénica, Pregabateg, Neurum) | <17 años: No Adultos: 50-600 (usual 150-600) Tomas: 1-3/día* | Mareos, ganancia de peso, edema pedal, somnolencia, visión borrosa. No usar en LM |
| Tiagabina (TGB) | Comprimido 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 16 mg (Gabitril, Cephalon, Tigatel) | Niños: 15-30 (> 12 años) Adultos: 4-56 (usual 15-16) Tomas: 2-3/día con comida‡ | Deterioro de la concentración, confusión mental, astenia, somnolencia, fatiga, ataxia y temblor. No usar en LM |
| Felbamato (FBM) | Comprimido 400 y 600 mg, suspensión 600 mg/5 ml (Felbatol, Taloxa) | Niños 2-14 años: 15-45 Adultos y >14 años: 1200-3600 (usual 1800-2400) Tomas: 3-4/día*§ | Depresión de la médula ósea, anorexia, vómitos, insomnio, agitación, náuseas, cefalea; C/I: historia de disfunción hepática o discrasia sanguínea |
| Zonisamida (ZNS) | Capsula 25, 50 y 100 mg (Zonegran, Kinaplase) | Niños: 2-12 (usual 4-8) >16 años: 100-600 mg (usual 200-400) Tomas: 1-2/día‡ | Dolor abdominal, anorexia, diarrea, náusea, dispepsia, constipación, sequedad en la boca, disgeusia, litiasis renal, oligohidrosis, hipertermia, anemia aplásica, agranulocitosis y trastornos de la conducta; C/I: Hipersensibilidad a sulfonamidas. No usar en LM hasta 1 mes después |
| Rufinamida (RFM) | Comprimido 110, 200 y 400 mg, suspensión 40 mg/ml (Inovelon) | Niños ≥4 años y <30 kg: 200-1000 o 400 si recibe valproato Adultos, adolescentes y niños ≥4 años y ≥ 30 kg: 400 a 1800 (si 30-50 kg) o 2400 (si 50,1-70 kg) o 3200 (si ≥70 kg) Tomas: 2/día con comida‡ | Cefalea, mareos, fatiga, trastornos gastrointestinales, acortamiento del intervalo QT; C/I: Hipersensibilidad a sulfonamidas. No usar en embarazada o en LM |
| Lacosamida (LCM) | Jarabe 15 mg/ml (200 ml), Comprimidos 50, 100, 150 y 200 mg (Vimpat) | >16 años: 100-400* Tomas: 2/día | Diplopía, cefalea, mareos, ataxia y náuseas, prolongación del intervalo PR. No usar en embarazada o en LM |
| Perampanel | Comprimidos 2, 4, 6, 8, 10 y 12 mg (Fycompa) | ≥ 12 años: 2-12 (usual 4-8) Tomas: 1/día (antes de acostarse)†‡ | Mareos, somnolencia, cefalea, fatiga, irritabilidad, paranoia, euforia, agitación, infecciones del tracto respiratorio superior, aumento de peso, vértigo, ataxia, ansiedad, visión borrosa, disartría, astenia. No usar en embarazada |
| Ezogabine (EZG) /retigabine (RTG) | Tableta 50, 200, 300 y 400 mg (Potiga) | Adultos: 300-1200 Tomas: 3/día*‡ | Retención urinaria, síntomas neuropsiquiátricos, mareos, somnolencia, alargamiento del intervalo QT, coloración azulada de la piel, déficit visual y cambios pigmentarios retinianos |
| Eslicarbazepina (ESL) | Comprimidos 200, 400, 600 y 800 mg (Aptiom, Exalief, Zebinix) | Adultos: 400-1200 Tomas: 1/día* | Vértigos, náusea, vómitos, diplopía, somnolencia, ataxia y dolor de cabeza; C/I: Hipersensibilidad a otros derivados de la carboxamida, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado. No usar en LM |

Se señalan las contraindicaciones adicionales a la hipersensibilidad al medicamento. *Ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. †No se recomienda en la insuficiencia renal. ‡Ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática. §No se recomienda en la insuficiencia hepática. LM: lactancia materna. C/I: contraindicaciones.

distintivos o diferentes que permite la creación de combinaciones sinérgicas y un menor rango de interacciones farmacocinéticas (79).

La oxcarbazepina es un derivado de la carbamazepina, y por lo tanto su mecanismo de acción es similar (inhibición de los canales de sodio). Es preferible a la carbamazepina porque tiene menor toxicidad (especialmente para la médula ósea) y no sufre de autoinducción. La fórmula de oxcarbazepina de uso extendido se indica una vez al día como terapia adjunta para el tratamiento de las convulsiones focales en adultos y niños de 6–17 años de edad. La dosis diaria oscila de 1200–2400 mg para adultos y de 900–1800 mg para niños de 6–17 años dependiendo del peso (80).

El levetiracetam es un coadyuvante para el tratamiento de las crisis focales con o sin generalización secundaria en adultos y niños ≥ 4 años. Representa una importante adición para el tratamiento de la epilepsia refractaria infantil con sincronía bilateral secundaria en el EEG (81). Es bien tolerado cuando el escalado de la dosis se inicia con lentitud. Generalmente no se asocia con efectos adversos serios o interacciones importantes con otros FAE (50). En algunos casos se experimentan cambios en la conducta no específicos (82,83).

La pregabalina estructuralmente se relaciona con el neurotransmisor inhibitorio GABA. Se indica para el dolor neuropático y como terapia adjunta para las crisis epilépticas focales, y el trastorno de ansiedad generalizada. Se concibió como un sucesor más potente que la gabapentina. No se une a las proteínas del plasma, ni se metaboliza significativamente de manera que se excreta sin cambios por la orina (40). Los niveles plasmáticos de fenitoína, carbamazepina, carbamazepina 10,11-epóxido, valproato y lamotrigina no se afectan por la administración concomitante de pregabalina (84,85).

La tiagabina inhibe la recaptación del GABA (37). Se indica como complemento de otros FAE en el tratamiento de las crisis focales en adultos y niños con edad ≥ 12 años. Tiene la ventaja de tener pocas interacciones y produce pocos efectos adversos que tienden a ser ligeros o moderados. Se asocia con ciertos efectos adversos cuando se usa como terapia adjunta en la epilepsia relacionada con la localización que es refractaria a los FAE (86,87).

El felbamato es un fármaco con similitudes al meprobamato que se utiliza para tratar las crisis focales (con o sin generalización) en adultos y las crisis focales y generalizadas asociadas al síndrome de Lennox–Gastaut en el niño que son refractarias a otros tratamientos. Su empleo se

limita porque raramente puede causar anemia aplásica y hepatitis fulminante (37,40,50,88).

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–472.
2. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011;52(6):1058–62. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03101.x
3. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger C, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
4. Fountain NB, Van Ness PC, Swain–Eng R, Bever CT. Quality improvement in neurology: AAN epilepsy quality measures. Report of the Quality Measurement and Reporting Committee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;76:94–9.
5. García García RJ. Sexualidad, fertilidad y anticoncepción en adolescentes epilépticos: estado del arte y propuestas de conducta. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2011 [citado 3.3.2015];1(1):52–8. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/10>
6. García García RJ. Situaciones especiales en adolescentes epilépticos: embarazo, parto y lactancia. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2012 [citado 3.3.2015];2(1):47–55. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/24>
7. Rodríguez García PL. Diagnóstico y tratamiento del estado epiléptico. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2012 [citado 3.3.2015];2(2):150–66. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/51>
8. Andrade Machado R, Goicoechea Astencio A, Rodríguez García PL, Fernández Abreu Z, Santos Santos A, Garnier Ávila T, et al. Guías de prácticas clínicas para la atención y el manejo de los problemas médicos de las mujeres con epilepsia. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2013 [citado 3.3.2015];3(2):172–95. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/163>
9. Malkan A, Beran RG. An appraisal of the new operational definition of epilepsy—then and now. *Epilepsy Behav*. 2014 Dec;41:217–20. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.09.084.
10. Mastrangelo M. Definition of Epilepsy: Comments. 9 September, 2013 [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Definition-older.cfm>
11. Abou–Khalil B, Gallagher M, Macdonald R. Epilepsies. En: *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2012. p. 1583–1633.
12. Reynolds E, Rodin E. The clinical concept of epilepsy. *Epilepsia*, 2009;50(Suppl. 3):2–7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02034.x
13. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S27–33.
14. Tuxhorn I, Kotagal P. Classification. *Semin Neurol*. 2008 Jul;28(3):277–88. doi: 10.1055/s-2008-1079332.
15. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer D, Malmgren K, Sander J, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–5.
16. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317–322.
17. Bonnett LJ, Tudur–Smith C, Williamson PR, Marson AG. Risk of recurrence after a first seizure and implications for

- driving: further analysis of the Multicentre study of early Epilepsy and Single Seizures. *BMJ*. 2010 Dec 7;341:c6477. doi: 10.1136/bmj.c6477.
18. Krauss G. Epilepsy is not resolved. *Epilepsy Curr*. 2014 Nov–Dec;14(6):339–40. doi: 10.5698/1535-7597-14.6.339.
 19. Bradley PM, Lindsay B. Care delivery and self-management strategies for adults with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD006244. doi: 10.1002/14651858.CD006244.pub2.
 20. García-Martín G, Martín-Reyes G, Dawid-Milner MS, Chamorro-Muñoz MI, Pérez-Erazquin F, Romero-Acebal M. Gestión sanitaria de una consulta de epilepsia: factores implicados en la demanda asistencial y situación clínica de los pacientes. *Rev Neurol*. 2013 May 16;56(10):497–504.
 21. Sociedad Española de Neurología. Plan estratégico nacional para el tratamiento integral de las enfermedades neurológicas. Madrid: Ibáñez&Plaza Asociados S.L.; 2002 [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://www.sen.es/pdf/planacional.pdf>
 22. Rodríguez García PL, García García RJ, Betancourt Nápoles R, Bender del Busto JE, Aguilera Pacheco OR, Ortega Santiesteban O, et al. Propuesta de programa de la residencia de neurología en Cuba. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2015 [citado 3.3.2015];5(1):56–98. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/202>
 23. Noachtar S, Winkler PA, Lüders HO. Surgical therapy of epilepsy. En: Brandt T et al., editors. *Neurological disorders: course and treatment*. San Diego: Academic Press; 2003. p. 235–44.
 24. Noachtar S, Borggraefe I. Epilepsy surgery: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009 May;15(1):66–72. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.028.
 25. Hamer HM, Kostev K. Sociodemographic disparities in administration of antiepileptic drugs to adults with epilepsy in Germany: a retrospective, database study of drug prescriptions. *CNS Drugs*. 2014 Aug;28(8):753–9. doi: 10.1007/s40263-014-0187-x.
 26. Szaflarski M. Social determinants of health in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Dec;41:283–9. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.06.013.
 27. Schiltz NK, Koroukian SM, Singer ME, Love TE, Kaiboriboon K. Disparities in access to specialized epilepsy care. *Epilepsy Res*. 2013 Nov;107(1–2):172–80. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.08.003.
 28. Cisneros-Franco JM, Díaz-Torres MA, Rodríguez-Castañeda JB, Martínez-Silva A, Gutiérrez-Herrera MA, San-Juan D. Impact of the implementation of the AAN epilepsy quality measures on the medical records in a university hospital. *BMC Neurol*. 2013 Aug 28;13:112. doi: 10.1186/1471-2377-13-112.
 29. Rodríguez García PL, Rodríguez Pupo LR. *Semiología Neurológica*. Ecimed; 2012. p. 173–94.
 30. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
 31. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2012 Jan 26;344:e281. doi: 10.1136/bmj.e281.
 32. Siniscalchi A, Scaglione F, Sanzaro E, Iemolo F, Albertini G, Quirino G, et al. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. *Clin Drug Investig*. 2014 Dec;34(12):879–86. doi: 10.1007/s40261-014-0243-9.
 33. Labate A, Ambrosio R, Gambardella A, Sturniolo M, Pucci F, Quattrone A. Usefulness of a morning routine EEG recording in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007 Oct;77(1):17–21.
 34. Wwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
 35. Ventola CL. Epilepsy management: newer agents, unmet needs, and future treatment strategies. *P T*. 2014 Nov;39(11):776–92.
 36. Hao X, Goldberg D, Kelly K, Stephen L, Kwan P, Brodie MJ. Uncontrolled epilepsy is not necessarily the same as drug-resistant epilepsy: Differences between populations with newly diagnosed epilepsy and chronic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29:4–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.019>
 37. Foldvary-Schaefer N, Wyllie E. *Epilepsy*. Goetz's Textbook of Clinical Neurology. 3 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 1213–44.
 38. Conway J, Leppik I, Birnbaum A. Antiepileptic drug therapy in children. En: Swaiman KF, eds. *Swaiman's pediatric neurology*. 5 ed. Saunders, 2012.
 39. Vidal Vademecum Spain. *Vademecum.es* [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://www.vademecum.es>
 40. Dobrin S. Seizures and epilepsy in adolescents and adults. *Conn's current therapy 2014*. Bope E, eds. Elsevier Health Sciences. p. 658–66.
 41. Paul SP, Rogers E, Wilkinson R, Paul B. Management of febrile convulsion in children. *Emerg Nurse*. 2015 May;23(2):18–25. doi: 10.7748/en.23.2.18.e1431.
 42. Shih JJ, Ochoa JG. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *Neurologist*. 2009 May;15(3):122–31. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181901ad3.
 43. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology*. 2015;84(16):1705–13. doi: 10.1212/WNL.0000000000001487.
 44. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014 Dec;16(4):409–31. doi: 10.1684/epd.2014.0714.
 45. Modi AC, Monahan S, Daniels D, Glauser TA. Development and validation of the Pediatric Epilepsy Medication Self-Management Questionnaire. *Epilepsy Behav*. 2010 May;18(1–2):94–9. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.03.009.
 46. Modi AC, Guilfoyle SM, Morita DA, Glauser TA. Development and reliability of a correction factor for parent-reported adherence to pediatric antiepileptic drug therapy. *Epilepsia*. 2011 Feb;52(2):370–6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02789.x.
 47. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs—rational polytherapy? *Seizure*. 2011 Jun;20(5):369–75. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.004.
 48. Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, Lerche H, Perucca E, Sills GJ, et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav*. 2011 Aug;21(4):331–41. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.05.025.
 49. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014 Feb 28;348:g254. doi: 10.1136/bmj.g254.
 50. Samuels M, Ropper A. Adams y Víctor, *Principios de Neurología*. 9 ed. McGraw-Hill Education; 2011.
 51. Cuba/Ministerio de Salud Pública. *Formulario nacional de medicamentos*. 4 ed. Editorial Ciencias Médicas; 2014.
 52. Star K, Edwards IR, Choonara I. Valproic acid and fatalities in children: a review of individual case safety reports in VigiBase. *PLoS One*. 2014 Oct 10;9(10):e108970. doi: 10.1371/journal.pone.0108970.
 53. National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Database*; CID=3121, [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3121>
 54. Miranda Herrero MC, Alcaraz Romero AJ, Escudero Vilaplana V, Fernández Lafever SN, Fernández-Llamazares CM, Barredo Valderrama E, et al. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: ¿What

- about levels in pediatrics? *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Dec 20. pii: S1090-3798(14)00211-6. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.12.010.
55. Montouris G, Abou-Khalil B. The first line of therapy in a girl with juvenile myoclonic epilepsy: should it be valproate or a new agent? *Epilepsia*. 2009 Sep;50 Suppl 8:16-20. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02230.x.
56. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2554 [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2554>
57. Powell G, Saunders M, Rigby A, Marson AG. Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 3;12:CD007124. doi: 10.1002/14651858.CD007124.pub4.
58. E L omairi N, Abourazzak S, Chaouki S, Atmani S, Hida M. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) induced by carbamazepine: a case report and literature review. *Pan Afr Med J*. 2014 May 2;18:9. doi: 10.11604/pamj.2014.18.9.3799.
59. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MT, Klein TE, Callaghan JT. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Nov;96(5):542-8. doi: 10.1038/clpt.2014.159.
60. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1775 [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1775>
61. Topcu H, Gokcinar D, Akcaboy ZN, Karabeyoglu I, Unal T. Phenytoin induced toxic epidermal necrolysis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 Nov;24(11 Suppl 3):S267-9. doi: 11.2014/JCPSP.S267S269.
62. Oelze LL, Pillow MT. Phenytoin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a case report from the emergency department. *J Emerg Med*. 2013 Jan;44(1):75-8. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.052.
63. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA*. 2014 Aug 6;312(5):525-34. doi: 10.1001/jama.2014.7859.
64. Chaabane A, Ben Fadhel N, Chadli Z, Ben Fredj N, Boughattas NA, Aouam K. Phenobarbital-Induced DRESS: A Lichenoid Picture. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014 Dec;13(6):453-5.
65. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):790-9. doi: 10.1056/NEJMoa0902014.
66. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):141-55. doi: 10.1111/epi.12028.
67. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'éthosuximide [Therapeutic drug monitoring of ethosuximide]. *Thérapie*. 2012 Jul-Aug;67(4):391-6. doi: 10.2515/therapie/2012035. [Article in French]
68. Anyanwu C, Ghavami F, Schuelein M, Motamedi GK. Ethosuximide-induced conversion of typical childhood absence to Rolandic spikes. *J Child Neurol*. 2013 Jan;28(1):111-4. doi: 10.1177/0883073812439250.
69. Yang LP, Scott LJ. Clobazam: in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs*. 2012 Nov;26(11):983-91. doi: 10.1007/s40263-012-0007-0.
70. Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, Mitchell WG, Veidemanis R, Drummond R, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):558-67. doi: 10.1111/epi.12561.
71. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2802 [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2802>
72. Sankar R, Chung S, Perry MS, Kuzniecky R, Sinha S. Clinical considerations in transitioning patients with epilepsy from clonazepam to clobazam: a case series. *J Med Case Rep*. 2014 Dec 16;8:429. doi: 10.1186/1752-1947-8-429.
73. Dalic L, Mullen SA, Roulet Perez E, Scheffer I. Lamotrigine can be beneficial in patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Feb;57(2):200-2. doi: 10.1111/dmcn.12593.
74. Won HK, Lee JW, Song WJ, Klaewsongkram J, Kang MG, Park HK, et al. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis confirmed by in vitro granulysin and cytokine assays. *Asia Pac Allergy*. 2014 Oct;4(4):253-6. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.4.253.
75. Pulman J, Jette N, Dykeman J, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 25;2:CD001417. doi: 10.1002/14651858.CD001417.pub3.
76. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1:CD007302. doi: 10.1002/14651858.CD007302.pub2.
77. Westall CA, Wright T, Cortese F, Kumarappah A, Snead OC 3rd, Buncic JR. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study. *Neurology*. 2014 Dec 9;83(24):2262-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001069.
78. Al-Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 25;7:CD001415. doi: 10.1002/14651858.CD001415.pub2.
79. Lee SK. Old versus new: Why do we need new antiepileptic drugs? *J Epilepsy Res*. 2014 Dec 31;4(2):39-44.
80. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=34312. [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/34312>
81. Kanemura H, Sano F, Sugita K, Aihara M. Effects of levetiracetam on seizure frequency and neuropsychological impairments in children with refractory epilepsy with secondary bilateral synchrony. *Seizure*. 2013 Jan;22(1):43-7. doi: 10.1016/j.seizure.2012.10.003.
82. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD001901. doi: 10.1002/14651858.CD001901.pub2.
83. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5284583 [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284583>
84. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5486971 [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5486971>
85. Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 12;3:CD005612. doi: 10.1002/14651858.CD005612.pub3.
86. Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 5;2:CD001908. doi: 10.1002/14651858.CD001908.pub3.
87. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=60648 [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60648>
88. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3331. [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3331>