

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Consideraciones en el tratamiento del paciente con epilepsia. Artículo de revision**Considerations in the treatment of the patient with epilepsy. A review article**Juan E. Bender del Busto^I, Liuba Hernández Toledo^{II}

^IDoctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Neurología. Investigador Titular. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba. jebender@neuro.ciren.cu

^{II}Licenciada en Enfermería. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba. liubah@neuro.ciren.cu

Cómo citar este artículo:

Bender del Busto JE, Hernández Toledo L. Consideraciones en el tratamiento del paciente con epilepsia. Artículo de revisión. Rev haban cienc méd [revista en Internet]. [citado 2017 Dic 20];16(6):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2166>

Recibido: 6 de octubre de 2017.**Aprobado: 26 de octubre de 2017.****RESUMEN**

Introducción: La epilepsia es considerada tan antigua como la humanidad y para algunos, la segunda enfermedad neurológica. Ha transitado a través de las diferentes culturas y épocas, con la utilización de diversos tratamientos, hasta el siglo XIX en que se inició la terapia científica y moderna, la cual se mantiene en pleno desarrollo hasta nuestros días.

Objetivos: Exponer y reflexionar sobre el uso de las drogas antiepilépticas descritas hasta el momento, las que están en investigación y las tendencias futuras de desarrollo.

Material y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en diversas bases de datos en línea, relacionadas con la terapia antiepiléptica. Se incluyeron en la búsqueda de la información

los reportes de investigaciones originales prospectivas o retrospectivas y trabajos de revisión. El período revisado fue de 79 años y se extendió desde 1937 hasta 2016.

Desarrollo: Se describe la importancia del diagnóstico positivo de la epilepsia para un correcto manejo del paciente. Se aborda el tratamiento antiepiléptico, con especificidad en las drogas descritas hasta la actualidad, las que están en pleno desarrollo, así como los principios generales del tratamiento y las inquietudes en el campo de las neurociencias, con vistas a lograr una terapéutica eficaz.

Conclusiones: La terapia antiepiléptica actualmente es sintomática y no curativa, siendo necesario tener en cuenta los aspectos

generales en el manejo del paciente epiléptico, de forma integral e individualizada.

INTRODUCCIÓN

Introduction: Epilepsy is as old as mankind, and for some people, the second neurological disease. It has gone through different cultures and epochs, following different treatments until the 19th century when the scientific and modern therapy began, which currently maintains in absolute development.

Objectives: To present and reflect on the use of antiepileptic drugs described up to the present, the ones which are under investigation, and the future development trends.

Material and Method: A bibliographic review was performed by searching different online databases, related to antiepileptic therapy. The reports of original prospective or retrospective researches, and review works were included in the information search. The 79 period reviewed extended from 1937 to 2016.

INTRODUCTION

Se considera que la epilepsia se puede presentar en cualquier persona sin distinción de edad, sexo, raza, origen social o características geográficas. Es un problema de salud pública mundial que requiere una adecuada respuesta, la cual, según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un estimado entre 50 a 69 millones de personas padece esta enfermedad, la mayoría en países en desarrollo.¹⁻³

Se puede aseverar que la epilepsia afecta a 1-2% de la población.⁴⁻⁷

Es uno de los trastornos del Sistema Nervioso

Palabras claves: Epilepsia, terapia científica, fármacos antiepilépticos.

Development: The importance of the positive diagnosis of epilepsy for a correct management of the patient is described. The antiepileptic treatment is approached, with a specificity on the drugs described up to the present time, the ones that are under complete development, and the general principles of treatment and worries in the field of neurosciences, with a view to achieve an efficient therapy.

Conclusions: The current antiepileptic therapy is symptomatic and not curative, being necessary to keep in mind the general aspects in the management of the epileptic patient, in an integral and individualized way.

Keywords: epilepsy, scientific therapy, antiepileptic drugs.

Central (SNC) más frecuente, para algunos la segunda enfermedad neurológica, la cual se ve más (72.5%) en la atención primaria de salud a nivel mundial, después de la cefalea (73.5%). Constituye, a su vez, la cuarta causa de discapacidad neurológica (7,9%), después de la migraña (8,3%), las demencias (12.0%) y la enfermedad cerebrovascular (55%).⁸

Actualmente es considerada por la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE) y la Oficina Internacional para la Epilepsia (IBE), como una enfermedad y no un trastorno.^{9,10}

El conocimiento de esta enfermedad data desde

más de 3 000 años. Su historia puede ser trazada a la par de la historia del hombre, ya que ha dejado su huella grabada en cada una de las diferentes civilizaciones.

Fue conocida por el nombre “Morbo Sacro” o “Enfermedad Sagrada” y los “ataques” o crisis epilépticas con el término epilambaneim que significa “ataque”, “sorpresa”, “apoderarse de”, o “caer sobre sí mismo” (por lo cual sus manifestaciones provocaban miedo), de donde deriva el término a través del cual es conocida actualmente esta enfermedad: Epilepsia. Hipócrates la describió por primera vez en su libro *The Sacred Disease*.¹¹

La edad más frecuente de aparición es la infancia y la adolescencia debido a los traumas obstétricos antes o durante el parto, los traumas craneales, las encefalitis o meningoencefalitis y en algunos países de América Latina el parasitismo cerebral, por ejemplo, la cisticercosis. Sin embargo, a medida que aumenta la longevidad en el planeta se ha visto cómo la incidencia y prevalencia de la epilepsia también aumenta, debido a las enfermedades cerebrovasculares, los tumores cerebrales o las

enfermedades demenciales, que son más frecuentes en la tercera edad.¹²

Los primeros tratamientos incluyeron desde el exorcismo hasta la práctica de sangrías y la trepanación.¹¹

Sin embargo, la terapia científica data del siglo XIX con el descubrimiento accidental de las sales de bromuro.¹¹ A partir de entonces una variedad de fármacos fueron incorporados al arsenal terapéutico de esta enfermedad.

También han sido incluidos más recientemente en el manejo de esta, diferentes técnicas y métodos alternativos.

Es de significar que esta enfermedad por estar plenamente asociada con alteraciones en la esfera psicológica y social de los pacientes que la padecen, así como presentar frecuentes manifestaciones psiquiátricas, el manejo de estas se hace imprescindible.^{13,14}

Es por ello, que en nuestra consideración por la complejidad de esta patología, por la implicación social que presenta y sus consecuencias psicobiológicas y hasta económicas, el paciente con epilepsia debe ser manejado con un carácter multidisciplinario.

OBJETIVOS

Exponer y reflexionar sobre el uso de las drogas antiepilépticas descritas hasta el momento, las que están en investigación y las tendencias futuras de desarrollo, con el fin de orientar al

paciente terapéuticamente de forma adecuada y minimizar las complicaciones de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en diversas bases de datos bibliográficos en línea, incluyendo PubMed, Cochrane Library, EBSCO, Clinical Key, Springer, MedScape y ScieLo, entre otras, relacionadas con el tratamiento

antiepiléptico y los principios generales del manejo de estos pacientes. Para revisar la literatura se utilizaron las palabras claves, epilepsia y tratamiento.

Se incluyeron en la búsqueda de la información

los reportes de investigaciones originales prospectivas o retrospectivas y trabajos de revisión, así como artículos publicados en los

DESARROLLO

En el manejo de un paciente con sospecha de epilepsia, existen inquietudes o interrogantes que el facultativo debe tener en consideración: ¿Estamos frente a un paciente con epilepsia?, ¿Qué tipo de crisis/epilepsia padece?, ¿Cuál es la causa?, ¿Qué conducta terapéutica debemos seguir?¹⁵

Después de hacer el diagnóstico correcto de un paciente, pero antes de prescribir un antiepiléptico específico, el médico debe tener en cuenta una serie de cuestiones adicionales. La comprensión completa de estos temas; debe permitir el mejor resultado para el paciente, independientemente de la droga u otra terapia que se elija.^{16,17}

Sin embargo, antes de entrar en las complejidades de las estrategias de tratamiento, tenemos que hacer un breve recordatorio acerca de la exactitud del diagnóstico del paciente. El diagnóstico correcto es, después de todo, el fundamento sobre el cual se basa la terapia. Un diagnóstico inadecuado es probable que conduzca a un tratamiento insuficiente y potencialmente dañino.

Este es un tema complejo, dado que la epilepsia es un conjunto heterogéneo de síndromes con innumerables causas y una amplia variedad de expresiones clínicas.

Entonces, ¿cómo vamos a hacer un correcto diagnóstico del paciente con la enfermedad? Solo podemos hacer esto mediante el reconocimiento de que los múltiples niveles de diagnóstico están presentes, y estos deben ser

idiomas español e inglés. El período revisado fue de 79 años y se extendió desde 1937 hasta 2016.

identificados en cada paciente, los cuales pueden resumirse como sigue: Diagnóstico etiológico, Diagnóstico de las crisis y Diagnóstico del síndrome epiléptico (si es posible),¹⁸ los que se basan, a su vez, en el cronopatograma de los eventos comiciales, el examen físico y las investigaciones complementarias necesarias.

Una vez que el diagnóstico del paciente es seguro, ¿cuáles son los temas del tratamiento que deben ser considerados para optimizar el resultado para el individuo?

Para ello debemos considerar que el tratamiento de las epilepsias se puede resumir en tres grandes grupos: Profiláctico/preventivo, farmacológico, no farmacológico: cirugía y tratamientos alternativos, sin dejar de mencionarse, el manejo psicológico/psiquiátrico. Abordaremos el tratamiento farmacológico y los aspectos generales de su manejo y obviaremos los demás tópicos, por los fines específicos de esta revisión.

Farmacoterapia

Se debe tener presente en este tema que la terapia en esta enfermedad es todavía supresora, sintomática y no curativa.¹⁹

A partir de 1909, el año de la fundación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), los enfoques modernos de la terapia medicinal de la epilepsia se formularon y muchos medicamentos novedosos se introdujeron.¹⁹

Fueron los estudios de Tracy Putnam (1894-1975) y H. Houston Merritt (1902-1978) los que marcaron el fin del uso empírico de

sustancias, en busca de nuevos fármacos antiepilépticos.²⁰⁻²²

Se detallan en cada período, la introducción de los diferentes fármacos/procederes en la práctica clínica.

- 1850 Bromuros/Hidrato de cloral/Borax, 1910 Fenobarbital, 1930 Dieta Cetogénica, 1938 Fenitoína, 1941 Acetazolamida, 1944 Trimetadiona, 1950 Hormona adrenocorticotropa (ACTH), 1954 Primidona, 1957 Metosuximida, 1958 Ethosuximida, 1962 Sultiamo, 1963 Diazepán, 1965 Carbamazepina, 1967 Ácido Valproico, 1968 Clonazepán, 1975 Clobazán.^{23,24}

Drogas introducidas entre 1989 y 1994

- Vigabatrina (1989), Lamotrigina (1990), Oxcarbazepina (1990), Felbamato (1993) y Gabapentina (1994).²⁵

Drogas introducidas entre 1995 y 2008

- Topiramato (1995), Tiagabina (1996), Levetiracetam (1999) Zonisamida (2000), Pregabalina (2004), Stiripentol (2007), Rufinamida (2007), Lacosamida (2008).²⁶

Otros fármacos antiepilépticos que se encuentran actualmente en desarrollo activo: Retigabina, Eslicarbazepina, Fluorofelbamato, Remacemida, Valprocemida, Propilsopropil Acetamida. Brivaracetam, Seletacetam, Carisbamato, Ezogabina, Ganaloxxona, TPerampanel, T-2000, 2-deoxy-D-glucose, Huperzine A, ICSC 700-008, NAX-5055, NS1209, Tonabersat e YKP3089.²⁷⁻³²

En fase experimental se encuentran.³³⁻³⁵

- CPP-115 (derivado Vigabatrina) ácido (1S,3S)-3-amino-4-difluoromethylenyl-cyclopentanoico

- AGENTES ANTINFLAMATORIOS:
 - HE3286 (Triolex) androsteno-3 β ,7 β ,17 β -triol (β AET)
 - VX-765 ácido pirrolidino-2-carboxílico
- OTROS NUEVOS COMPONENTES:
 - 2-Deoxy-D-Glucose, Everolimus, NAX 810-2, Hemisuccinato Propofol, Tonabersat, Isovaleramida, Losigamona, Safinamida, Talampanel.

Existe interés y debate público reciente sobre el uso potencial de la marihuana y una de sus sustancias activas, el cannabidiol (CBD) (compuesto no psicotrópico) en el tratamiento de diversas afecciones neurológicas, tales como el dolor crónico, esclerosis múltiple y especialmente cierto para los pacientes con convulsiones refractarias y epilepsias catastróficas tales como Síndrome de Dravet.³⁶⁻³⁸

También se hace mención a la inmunoglobulina intravenosa (IGIV), compuesta de productos purificados de sangre humana. Los productos contienen generalmente más de 95% de IgG no modificada y trazas de IgA o IgM.^{39,40}

El mecanismo de acción de la IGIV en epilepsia parece ser principalmente inmunológico, pero los efectos terapéuticos de la IGIV también pueden tener un impacto sobre las vías del sistema inmune, incluyendo la modulación de los niveles plasmáticos de interferon, interleukina-6 (IL-6) e IL-828.^{39,40}

Obviamente, teniendo en cuenta los fines didácticos de esta revisión, los aspectos relacionados con la farmacocinética, indicaciones, dosis, interacciones y reacciones adversas de los fármacos antiepilépticos.

Es nuestro criterio que no debemos estar

satisfechos con los avances de la epileptología de hoy y debemos seguir en la búsqueda de una terapéutica eficaz.

Está clara la necesidad de insistir en el estudio de los modelos convencionales de animales y explorar otros campos que incluyen las investigaciones moleculares, en los que se logre que la hiperexcitabilidad neuronal pueda ser reducida y que además, se identifiquen componentes con propiedades antiepileptogénicas y neuroprotectoras.⁴¹

Investigaciones recientes muestran qué diferencias genéticas en los pacientes, podrían influir en la respuesta al tratamiento.⁴²

Se estudian también, varios enfoques novedosos para el tratamiento de la epilepsia, que incluyen la transferencia de genes diferentes y el trasplante de células madre. Por otra parte, dianas terapéuticas múltiples se describen, incluyendo los neuropéptidos, factores neurotróficos y neurotransmisores inhibitorios.⁴³

Para ello, es importante aprovechar los resultados que continuamente están siendo puestos a disposición de la comunidad científica gracias a la sinergia de investigación multidisciplinaria básica y clínica.

Esto significa que la aplicabilidad clínica de los resultados neurobiológicos debe ser evaluada, de manera que la nueva información se pueda traducir en términos de diagnóstico y terapéutica, y en consecuencia se produzcan las directrices y recomendaciones.

Importantes acciones se han llevado a cabo por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) a través de sus diversas comisiones (en la genética, la neurobiología, la psicobiología, la epidemiología, las estrategias terapéuticas, métodos de diagnóstico y política de atención de

salud) para ayudar a los países en desarrollo en el establecimiento de la investigación y proyectos orientados a sus problemas específicos.⁴⁴

*Aspectos generales del tratamiento*⁴⁵

Padecer epilepsia presenta comúnmente varias consecuencias que deben ser previstas por el facultativo:

- Restricciones en la conducción de vehículos y otras actividades inseguras, la persistencia del estigma y la posibilidad pequeña pero real de la muerte súbita.
- Efectos crónicos indeseados de las DAE sobre la capacidad cognitiva, estado de ánimo, el peso (ganancia y pérdida), la maternidad y la función sexual.
- Estrés cultural y financiero, y algunos regímenes de DAE pueden ser inconvenientes y ponen en peligro el cumplimiento.

Estas cuestiones son tan importantes, y pueden ser tan complejas, en los pacientes con epilepsia controlada (o incluso una primera crisis) como en aquellos con crisis epilépticas intratables.

*El facultativo nunca debe olvidar:*¹⁸

- El diagnóstico de la epilepsia es eminentemente clínico, por lo cual el manejo farmacológico debe iniciarse al realizar el diagnóstico de epilepsia, aun cuando la etiología sea indeterminada.
- El tratamiento exitoso requiere que los planes de manejo terapéutico sean individualizados para cada paciente.
- El objetivo es proporcionar a cada paciente el máximo control de las crisis epilépticas, sin efectos adversos significativos de los antiepilépticos y la comorbilidad psiquiátrica,

especialmente la depresión, que afecta profundamente la calidad de vida.

- Para un paciente con epilepsia, la independencia, la conducción de vehículos, el empleo, la seguridad y el estigma social son preocupaciones muy reales y graves.
- "No convulsiones, ni efectos secundarios" deberían ser el objetivo primordial de la gestión.
- Los principios farmacocinéticos del tratamiento antiepiléptico deben tenerse presentes (absorción, volumen aparente de distribución, unión a las proteínas, eliminación, control de los niveles séricos).⁴⁶
- Las drogas antiepilépticas (DAE) más antiguas producen alteración del metabolismo hepático a través de la alteración del sistema del citocromo P450. Fuertes inductores enzimáticos hepáticos son: Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital y Primidona.
- Los nuevos fármacos antiepilépticos, no tienen propiedades inductoras hepáticas o solo lo inducen un mínimo.

Recomendaciones al paciente:^{10,18}

- No ingestión de bebidas alcohólicas.
- No conducir vehículos (excepto 3 años o más, libre crisis).
- Dormir de noche no menos de 8 horas.
- Evitar situaciones stressantes y responsabilidades adicionales.
- No trabajar desprotegidos en alturas, ni en lugares que ofrezcan peligro en caso de crisis.
- Evitar grandes esfuerzos físicos.
- Realizar estudio sistemático, no agotador.
- Evitar pesca submarina y natación (a menos que esté vigilado).
- El paciente debe conocer que la eficacia del tratamiento es la supresión de las crisis y no la desaparición de las anomalías electroencefalográficas intercríticas.
- Orientar registro con número, duración, horario y gravedad de las crisis epilépticas.

*Errores en el tratamiento antiepiléptico:*¹⁸

- Diagnóstico positivo inadecuado.
- No iniciarse al realizar el diagnóstico (esperar el EEG o estudios imagenológicos para imponerlo).
- Instaurar medicación a dosis total de entrada y no progresiva.
- Uso inicial de politerapia.
- No elección de la droga según tipo de ataque, síndrome o grupo especial.
- Tratamiento de una crisis única sin análisis individualizado.
- Interrumpirle: durante la pubertad, sin período libre de crisis o súbitamente (sustitución brusca).⁴⁷
- No tener en cuenta la vida media de los antiepilépticos y sus niveles plasmáticos.
- No tener en cuenta la interacción de fármacos, ni la combinación de medicamentos con efectos similares.
- Uso de medicamentos que disminuyan el umbral epileptógeno.
- No tener en cuenta los efectos colaterales de los antiepilépticos.
- Considerar la eficacia del tratamiento: desaparición de las anomalías electroencefalográficas intercríticas y no la supresión de las crisis (con funcionalidad normal).

¿Debemos tratar todos los pacientes con epilepsia?

Una sola crisis epiléptica en los adultos o los niños por lo general no requiere tratamiento a menos que:

- Haya evidencia de una lesión cerebral o anomalías en el EEG (particularmente descargas generalizadas a punta-onda).
- Una primera crisis no febril entre 2 y 5 años puede ser la primera manifestación de la epilepsia (tipo-mioclónica astática) que requerirá un tratamiento vigoroso para prevenir el desarrollo de un status o la encefalopatía epiléptica.
- Puntas rolándicas en niños no indican la necesidad de tratamiento de drogas, a menos que los ataques sean frecuentes e inquietantes para la familia.
- Si un segundo ataque sería peligroso para un adulto, por razones relacionadas con el empleo o la conducción, el tratamiento puede ser garantizado después de una primera crisis aislada, a condición de que el excelente cumplimiento puede ser anticipado y la incautación no esté relacionada con los factores precipitantes, como la privación del sueño.⁴⁸

El riesgo de recurrencia seguida de una primera crisis no provocada en niños y adultos varía entre 27 y 71%. La mayoría de las recurrencias ocurre tempranamente, con aproximadamente 50% de las recurrencias a los 6 meses de la crisis inicial y más de 80% en los 2 primeros años de la crisis inicial. Las recurrencias tardías son inusuales, pero pueden ocurrir a los 10 años después del evento inicial.⁴⁹

Un número relativamente pequeño de factores están asociados con el riesgo de recurrencia de las crisis. Los más importantes son la etiología de las crisis, el electroencefalograma y si la primera crisis ocurrió en vigilia o durante el sueño. Factores no asociados con un significativo cambio en el riesgo de recurrencia incluyen la edad de debut, el número de crisis en las primeras 24 horas y la duración de la crisis inicial.

Según los conceptos actuales, el diagnóstico de epilepsia tras una única crisis no provocada, asociada a un alto riesgo de recurrencia, puede dar lugar a la decisión de iniciar o no el tratamiento.

Se debe tener en cuenta que una decisión terapéutica, no es lo mismo que un diagnóstico y debe personalizarse según los deseos del paciente, la relación riesgo-beneficio en cada caso concreto y las opciones disponibles.

El médico debe ponderar la posibilidad de evitar una segunda crisis y los riesgos que conlleva, contra el riesgo de los efectos adversos farmacológicos y los costos para el paciente.

Cuando iniciar tratamiento con DAE después de una crisis simple:^{10,18}

Definitivamente:

-Con lesión estructural

- Tumores cerebrales
- Malformación arteriovenosa
- Infección, tales como absceso, encefalitis herpética.

-Sin lesión estructural

- Historia de la epilepsia en hermanos (pero no los padres)
- EEG con patrón de epilepsia definido

- Historia de convulsión sintomática anterior (convulsión en el contexto de una enfermedad o la infancia)
- Crisis febril, lo cual es un tema muy controversial
- Historia de una lesión anterior del cerebro, hemorragia cerebral, infección del Sistema Nervioso Central (SNC), traumatismo craneal
- Status epiléptico inicial

-Posible.

- Convulsión no provocada con ninguno de los factores de riesgo mencionados anteriormente

-Probablemente no (aunque la terapia a corto plazo puede ser usada)

- Abstinencia de alcohol
- Abuso de drogas
- Crisis epiléptica en el contexto de una enfermedad aguda (es decir, fiebre alta que puede desencadenar crisis febriles simples, la deshidratación, la hipoglucemia).
- Una crisis inmediatamente después de un trauma agudo en la cabeza.
- Síndromes de epilepsia benigna específicos, tales como la epilepsia benigna con puntas centrotemporales.
- Crisis provocada por la privación de sueño excesivo (por ejemplo, estudiante universitario en época de exámenes)

Aspectos a considerar después de una única crisis (la cual crea una verdadera incertidumbre en el médico de asistencia):¹⁸

- ¿Fue una crisis epiléptica realmente?
- ¿Fue con seguridad la primera crisis?
- ¿Existen factores de riesgo para un segundo ataque?
- ¿El examen neurológico es anormal?

- ¿El EEG es patológico?
- ¿El estudio estructural es anormal?
- ¿Se conoce la historia de los hermanos y padres? ¿Presentan crisis epilépticas también?
- ¿Se le puede permitir conducir a esta persona?
- ¿Deben existir limitaciones en su trabajo?
- ¿Cuáles son los riesgos de no tratar al paciente?
- ¿Cuáles son los riesgos de tratar al paciente?

Indicación de estudios después de una crisis:

La indicación para un estudio de imagen cerebral debe ser considerada, en función del contexto clínico (antecedentes y examen físico).

El electroencefalograma (EEG) en general, se debe obtener tan pronto como sea posible después de la crisis.

Las Pseudocrisis pueden ser en ocasiones difíciles de diagnosticar y requieren monitorización video-EEG prolongada.

Iniciación del tratamiento:^{10,50}

- Tener establecido el diagnóstico de que se trató de una crisis epiléptica y no una pseudocrisis, como un episodio sincopal.
- Identificar correctamente el tipo de epilepsia.
- Tener certeza de que el riesgo de recurrencia para ese paciente es elevado.
- La selección de la terapia con DAE se debe realizar cuidadosamente en relación con el tipo de crisis, severidad, tipo de epilepsia o síndrome epiléptico, la etiología y el factor desencadenante.
- La terapia se debe iniciar (preferiblemente en monoterapia) en una dosis baja e

incrementar gradualmente a un nivel eficaz para evitar efectos secundarios ("iniciar bajo, ir lento").^{47,51}

- Si hay toxicidad con dosis bajas que puedan ser ineficaces, sustituir gradualmente el primer FAE por una segunda droga.
- Algunos fármacos antiepilépticos suelen requerir titulación prolongada.
- Si los ataques continúan (sin toxicidad), aumentar la dosis según la tolerancia.
- Si las crisis epilépticas persisten aún, se puede valorar la transición a otro fármaco de primera línea (en una segunda monoterapia).
- Si la monoterapia anticonvulsivante no tiene éxito, el tratamiento adyuvante con un fármaco de segunda línea debe ser considerada (biterapia).
- La politerapia racional (seleccionar la asociación más adecuada a las características del paciente y su epilepsia, teniendo en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada DAE) se ha defendido, pero sigue siendo especulativa en relación con la mejor eficacia basado en el uso de DAE con diferentes modos de acción.
- Para que la asociación de DAEs implique aumentar la eficacia sin aumentar la toxicidad, las bases teóricas de la politerapia racional proponen considerar el mecanismo de acción de cada droga, su espectro, tolerabilidad e interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.
- Ante crisis epilépticas continuas debe hacerse una reevaluación del diagnóstico diferencial y considerarse la cirugía.

*Detención del tratamiento:*⁵²

- No hay reglas definidas en cuanto al mejor momento o incluso la mejor forma de proceder cuando se va a decidir suspender el tratamiento.
- A los 12 meses 60%-70% de los pacientes tratados estará libre de crisis.

Según las consideraciones recientes de un grupo de expertos de la ILAE, se estima que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico que han superado la edad correspondiente o en aquellos que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante, al menos los 5 últimos años.⁴⁹

Factores predictivos de recaída:^{18,49}

- Síndrome epiléptico, por ejemplo, Epilepsia mioclónica juvenil (JME).
- Patología estructural subyacente.
- Anormalidad epileptiforme continua en el EEG.
- Epilepsia prolongada grave antes de la remisión.
- Aumento de la edad.

En los niños, es posible para tratar de detener el medicamento después de haber estado libre de convulsiones durante 2 años, mientras que para los adultos el intervalo de ausencia de crisis antes de reducir y suspender una DAE es de 3 a 5 años.

El riesgo de recurrencia de las crisis tras haber sufrido crisis no provocadas disminuye con el tiempo, aunque nunca llega a alcanzar el nivel de las personas que nunca han sufrido una crisis. La mayoría de las recidivas son precoces. Las recidivas tardías son pocos frecuentes después

de 5 años. Pasados 10 años sin medicación antiepiléptica es probable que el riesgo anual de crisis sea muy bajo.

*Factores precipitantes comunes de crisis epilépticas:*¹⁸

- Estrés, privación del sueño, la fatiga y el ejercicio, iluminación estroboscópica (epilepsia fotosensible), consumo de alcohol, omitir la medicación antiepiléptica, medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo, factores metabólicos, menstruación (epilepsia catamenial), fiebre (infección) y la hiperventilación.

*Dosificación sérica de las drogas antiepilépticas:*⁵³

Aunque no hay estudios aleatorizados, se ha demostrado un impacto positivo del análisis farmacológico en el resultado clínico en la epilepsia, la evidencia de los estudios no aleatorios y sobre todo la experiencia clínica, sí indican que la medición de las concentraciones séricas de las drogas antiepilépticas (DAE) de vieja y nueva generaciones, pueden tener un papel importante para orientar el manejo del paciente, siempre que las concentraciones se midan con una indicación clara y se interpreten de manera crítica, teniendo en cuenta todo el contexto clínico, que en nuestra opinión es primordial.

*Situaciones en las que mediciones de las DAE son más propensas a ser beneficiosas, se deben incluir:*⁴⁷

(1) Cuando una persona ha alcanzado el resultado clínico deseado, con vistas a establecer una concentración terapéutica individual, que se pueda utilizar posteriormente para evaluar posibles causas para un cambio en la respuesta a los fármacos.

(2) Como una ayuda en el diagnóstico de toxicidad clínica.

(3) Para evaluar el cumplimiento, sobre todo en pacientes con crisis no controladas.

(4) Para guiar el ajuste de dosis en situaciones asociadas con variabilidad farmacocinética (por ejemplo, los niños, los ancianos, pacientes con enfermedades asociadas, formulación de cambios de fármacos);

(5) Cuando se prevé el cambio farmacológico (por ejemplo, en el embarazo, o cuando en otras circunstancias clínicas se añade o elimina un fármaco).

(6) Para guiar los ajustes de dosis de los antiepilépticos con la farmacocinética dependiente de la dosis, en especial la fenitoína.

*Algunas indicaciones generales para la medición de las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos.*⁵³

1. Tras el inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis, cuando el médico decide aspirar a una concentración preseleccionada para ese paciente.

2. Una vez que se ha logrado la respuesta clínica deseada, para establecer el "rango terapéutico individual."

3. Para ayudar al médico en la determinación de la magnitud de un aumento de la dosis, en especial con las DAE que muestran una farmacocinética dosis-dependiente (más notablemente, Fenitoína).

4. Cuando existen incertidumbres en el diagnóstico diferencial de los signos o síntomas sugestivos de toxicidad DAE relacionado con la concentración, o cuando la toxicidad es difícil de evaluar clínicamente (por ejemplo, en los niños pequeños o en pacientes con discapacidad mental).

5. Cuando las crisis epilépticas persisten a pesar de una dosificación aparentemente adecuada.

6. Cuando se sospecha de una alteración en la farmacocinética, debido a factores relacionados con la edad, el embarazo, enfermedades asociadas o las interacciones fármaco-fármaco.

7. Para evaluar los posibles cambios en la concentración de DAE en estado estable, cuando se realiza un cambio en la formulación de fármacos, incluyendo interruptores que tienen formulaciones genéricas.

8. Cada vez que hay un cambio inesperado en la respuesta clínica.

9. Cuando se sospecha un mal cumplimiento.

La monitorización terapéutica del fármaco antiepiléptico se ha utilizado como una herramienta para optimizar el tratamiento de la epilepsia durante casi 50 años. Aunque la evidencia sólida por su utilidad en la mejora de los resultados clínicos es escasa, sigue desempeñando un papel en el tratamiento de esta enfermedad.⁵⁴

No obstante, el facultativo debe tener en cuenta que, debido a la variación individual, muchos

pacientes pueden requerir concentraciones fuera de los rangos de referencia.

En muchas situaciones, el manejo del paciente es mejor guiándose por la determinación de la "concentración terapéutica individual" definida como la concentración con la que un individuo está libre de crisis epilépticas, con una buena tolerabilidad o el mejor compromiso entre la mejora en control de las crisis y los efectos adversos relacionados con la concentración.

Con este concepto, la monitorización sérica de las DAE, puede proporcionar información importante para las decisiones sobre los ajustes de dosis de la mayoría de los antiepilépticos en los pacientes con resultados inesperados del tratamiento o en situaciones asociados con alteraciones farmacocinéticas por ejemplo, durante el embarazo, en diferentes estados patológicos, en conjunción con interacciones de medicamentos, y en determinados grupos de edad (niños y ancianos), donde la evaluación clínica de los efectos del tratamiento pueden ser particularmente difícil.

CONCLUSIONES

Existen principios generales que debe tener en cuenta el facultativo moderno en el uso adecuado de los fármacos antiepilépticos para lograr un manejo científico de la enfermedad, con juicio e individualidad. Se encuentran

diferentes fármacos en desarrollo activo, pero aun sin una terapéutica eficaz, debiendo continuarse las investigaciones necesarias al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Neurological Disorders: Public Health Challenges. [Internet]; 2014. [Consultado 30 Ago. 2017]. Disponible en:

http://www.who.int/mental_health/neurology/chapter_3_a_neuro_disorders_public_h_challenges.pdf?ua=1

2. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE. Epilepsia adultos [Internet] Santiago, Serie Guías Clínicas MINSAL. 3 e. [Consultado 2017 Nov 30]. Disponible en: http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20CLINICA_EPILEPSIA%20ADULTOS_web.pdf
3. Linehan C, Berg A. Epidemiologic aspects of epilepsy. In: Willie E. Wyllie's Treatment of Epilepsy Principles and Practice. 6e. Cleveland: Wolter Kluwer; 2015.
4. From the editors: The discrepancy between accumulative incidence and lifetime prevalence of epilepsy. *Epilepsia*[Internet]. 2014 [Consultado 30 Ago 2017]; 55(7):956-7.
5. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity—The worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*[Internet]. 2014 [Consultado 2017 Sept 5]; 55(7):958-62.
6. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy—An unknown quantity. *Epilepsia*[Internet]. 2014 [Consultado 2017 Sept 5]; 55(7): 963-967.
7. Wilmschurst JM, Birbeck GL, Newton CR. Epilepsy is ubiquitous, but more devastating in the poorer regions of the world. . . or is it? *Epilepsia*[Internet]. 2014 [Consultado 2017 Ago 15]; 55(9):1322-5.
8. Bender JE. Evaluación clínica pre y postquirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria. La Habana: Universitaria Cubana; 2012.
9. Fisher R. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*[Internet]. 2014 [Consultado 2017 Ago 8]; 55(4):475-2.
10. Rodríguez García PL. Diagnóstico y tratamiento médico de la epilepsia. *Rev Cubana Neurol Neurocir*[Internet]. 2015 [Consultado 2017 Ago 8]; 5(2):164-85.
11. Bender JE. Introducción. En: Atención al paciente con epilepsia. Editorial Universitaria UNAN-León; 2014.
12. Bender JE. Epilepsia del Lóbulo Temporal Refractaria. EAE Editorial Academia Española; 2012.
13. Bender JE, Hernández L, Rodríguez L, Menéndez K. Trastornos psiquiátricos asociados a las epilepsias. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*[Internet]. 2016 [Consultado 2017 Ago 15]; 15 (6).
14. Rai D, Kerr MP, McManus S. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*[Internet] 2012[Consultado 2017 Ago 15]; 53:1095.
15. Bender JE. Inquietudes frente a un paciente con sospecha de epilepsia. En: Atención al paciente con epilepsia. Editorial Universitaria UNAN-León; 2014.
16. Lafrance WC AND Hamid HI. Psychogenic nonepileptic seizures. In: Willie E. Wyllie's Treatment of Epilepsy Principles and Practice. 6e. Cleveland: Wolter Kluwer; 2015.
17. Pestana Knight EM, Pellok JM. Other nonepileptic paroxysmal disorders. In: Willie E. Wyllie's Treatment of Epilepsy Principles and Practice. 6e. Cleveland: Wolter Kluwer; 2015.
18. Bender JE. Qué conducta terapéutica debemos seguir. En: Atención al paciente con epilepsia. Editorial Universitaria UNAN-León; 2014.
19. Terra VC, Sakamoto AC. Clasificación de las crisis epilépticas para la programación terapéutica. En: Yacubian EM, Contreras-Cacedo G, Ríos-Pohl L (eds). Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias. Copyright © 2014.
20. Putnam TJ, Merritt HH. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. *Science*[Internet].1937[Consultado 2017 Oct 15]; 85(2213):525-6.
21. Feindel W, Leblanc R, Nogueira de Almeida A. Epilepsy Surgery: Historical Highlights 1909–2009. *Epilepsia*[Internet]. 2009[Consultado 2017 Ago 15]; 50(Suppl. 3): 131-51.
22. Zhu HL, Wan JB, Wang YT. Medicinal compounds with antiepileptic/anticonvulsant activities. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017

Sept 15]; 55(1): 3.16.

23. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: The first 50 years, 1909–1958. *Epilepsia*[Internet]. 2009[Consultado 2017 Ago 15]; 50 (Suppl. 3):69-92.

24. Pereira L. Dietas cetogénicas y otras alternativas terapéuticas. En: Yacubian EM, Contreras-Caicedo G, Ríos-Pohl L (eds). *Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias*. Copyright © 2014.

25. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: The second 50 years, 1959–2009. *Epilepsia*[Internet]. 2009[Consultado 2017 Sept 15]; 50 (Suppl. 3):93-0.

26. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy—Practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Ago 25]; 55(Suppl.1): 3-8.

27. Kramer LD, Satlin A, Krauss GL. Perampanel for adjunctive treatment of partial-onset seizures: A pooled dose–response analysis of phase III studies. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Ago 25]; 55(3):423-31.

28. Steinhoff BJ. Introduction: Perampanel—New mode of action and new option for patients with epilepsy. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Ago 15]; 55(Suppl.1):1-2.

29. Steinhoff BJ. Efficacy of perampanel: A review of pooled data. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Ago 15]; 55(Suppl.1): 9-12.

30. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Oct 5]; 55(1): 57-6.

31. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Ago 12]; 55(1): 47-56.

32. Kwan P, Trinka E, Paesschen WV. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Ago 12];55 (1): 38-46.

33. Barker-Haliski ML and White HS. Antiepileptic drug development and experimental models. In: Willie E. Wyllie's *Treatment of Epilepsy Principles and Practice*. 6e. Cleveland: Wolter Kluwer; 2015.

34. Loscher W, Klitgaard H, Twyman RE, et al. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*[Internet]. 2013[Consultado 2017 Ago 15]; 12(10):757-6.

35. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eleventh Eilat Conference (EILATXI). *Epilepsy*[Internet]. 2013[Consultado 2017 Ago 15]; 103: 2-30.

36. Mathern G, Nehlig A, Sperling M. *Epilepsia Associate Editor Cannabidiol and medical marijuana for the treatment of Epilepsy*. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Ago 3]; 55(6):781-2.

37. Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Ago 15]; 55(6): 787-0.

38. Devinsky O, Cilio MR, Cross H. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Oct 15]; 55(6): 791-802.

39. Geva-Dayana K, Shorer Z, Menascu S. Immunoglobulin treatment for severe childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*[Internet]. 2012[Consultado 2017 Oct 15]; 46:375.

40. Quek AM, Britton JW, McKeon A. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol*[Internet]. 2012[Consultado 2017 Oct 5]; 69:582.

41. Scott RC. Network science for the identification of novel therapeutic targets in epilepsy. *Research*[Internet]. 2016[Consultado 2017 Oct 15]; 5:893.
42. Ferraro TN. Genetic influences on responses to drugs used to treat epilepsy. In: Willie E. Wyllie's *Treatment of Epilepsy Principles and Practice*. 6e. Cleveland: Wolter Kluwer; 2015.
43. Galanopoulou AS, Buckmaster PS, Staley KJ, Moshé SL, Perucca E, Engel J Jr, et al. Identification of new treatments for epilepsy: issues in ereclinical methodology. *Epilepsia*[Internet]. 2012[Consultado 2017 Sept 5]; 53(3): 571-82.
44. Sørensen AT, Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia*[Internet]. 2013[Consultado 2017 Oct 15]; 54(1):1-10.
45. Steinhoff BJ. Introduction: Perampanel—New mode of action and new option for patients with epilepsy. *Epilepsia*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Oct 15]; 55 (Suppl.1):1-2.
46. Anderson GD. Pharmacokinetics and drug interactions. In: Willie E. Wyllie's *Treatment of Epilepsy Principles and Practice*. 6e. Cleveland: Wolter Kluwer; 2015.
47. Islam F. Recent advances in the management of epilepsy. *Northern International Medical College Journ*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Oct 15]; 5(2).
48. Hirtz D, Berg A. Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*[Internet]2003[Consultado 2017 Oct 3]; 60: 166-175.
49. Varda RC, Shinnar, Shlomo Shinnar. Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. In: Willie E. Wyllie's *Treatment of Epilepsy Principles and Practice*. 6e. Cleveland: Wolter Kluwer; 2015.
50. Costa J. ¿Cuándo iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos? En: Yacubián EM, Contreras-Caicedo G, Ríos-Pohl L (eds). *Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias*. Copyright © 2014.
51. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*[Internet]. 2013[Consultado 2017 Oct 15]; 54:551.
52. De Paola L. Cuándo interrumpir el tratamiento antiepiléptico. En: Yacubián EM, Contreras-Caicedo G, Ríos-Pohl L, (eds). *Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias*. Copyright © 2014.
53. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois B, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*[Internet]. 2008[Consultado 2017 Oct 15]; 49(7): 1239-76.
54. Palmi A, Viana E. Estrategias medicamentosas en las epilepsias parciales En: Yacubián EM, Contreras-Caicedo G, Ríos-Pohl L (eds). *Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias*. Copyright © 2014.