

REVISIÓN

Principios generales del tratamiento antiepiléptico

M. Nieto Barrera

Profesor Asociado de Pediatría. Jefe Sección de Neuropediatría.
Hospital Infantil Universitario. Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

El objetivo principal del tratamiento antiepiléptico es el de controlar las crisis sin, o con escasos, efectos adversos de la manera más cómoda y menos costosa posible. Este tratamiento ha variado en el curso de los años. De 1912 a 1963, la finalidad era la supresión de las crisis; de 1963 a 1989, el control crítico con menos efectos adversos; a partir de 1989 con la introducción de fármacos antiepilépticos (FAEs) de diseño con acción gabaérgica o con acción antiglutamato la intención es suprimir las crisis, atenuar o suprimir los efectos adversos y no afectar a la calidad de vida del paciente. Los pasos a seguir son los siguientes: 1) diagnóstico seguro de crisis epiléptica y de la epilepsia o síndrome epiléptico que configura, mediante una anamnesis muy minuciosa y la práctica de EEG, preferentemente crítico, y si no es posible, intercrítico con las activaciones necesarias. Ello nos permite clasificar las crisis y la epilepsia con arreglo a las clasificaciones internacionales. 2) Diagnóstico etiológico en las epilepsias sintomáticas o presuntamente sintomáticas realizando estudios de neuroimagen y, si son necesarios, de laboratorio. 3) Determinar los factores precipitantes de crisis si existen. 4) Informar al paciente y/o familia sobre la enfermedad y medicación, si ha de tomar, de manera real, clara y sencilla, desmitificando el proceso. 5) Decisión de tratar, o no tratar, en: a) epilepsias reflejas, b) ante una crisis única aun reconociendo el riesgo de recurrencia en el 60%-80% de los casos, c) epilepsia parcial benigna con crisis única o con crisis esporádicas, d) en algunas crisis parciales muy breves o exclusivas durante el sueño. En todas las demás se aconseja tratar. 6) Elección del fármaco, se hace teniendo en cuenta el (los) mecanismo(s) de acción, su eficacia en ensayos clínicos, estudios observacionales y práctica clínica, tipo de crisis, y propiedades farmacocinéticas y efectos adversos. 7) El tratamiento debe ser siempre iniciado con un solo fármaco; si el paciente continua con crisis se intenta con otro(s) FAE(s) siempre en monoterapia. 8) Cuando varias opciones se han ensayado en monoterapia sin éxito se añade un segundo FAE sin retirar el anterior; se procura siempre asociar FAEs que tengan efectos sinérgicos o aditivos. 9) Incrementar gradualmente la dosis hasta obtener el control crítico o alcanzar el límite individual de tolerancia; fraccionar la dosis total en 2 ó 3 tomas según FAE y edad del paciente. 10) Controlar evolución clínica, cumplimiento terapéutico, efectos adversos, interacciones, controles analíticos y EEG. 11) Procurar que el sujeto goce de la mejor calidad de vida. 12) La supresión de la medicación es un paso comprometido y habitualmente se plantea tras 3-5 años de remisión crítica.

Palabras clave: crisis epilépticas. Epilepsia. Fármacos antiepilépticos. Síndromes epilépticos. Tratamiento antiepiléptico.

El objetivo fundamental del tratamiento antiepiléptico ha sido siempre el control o la supresión de las crisis. Los epilépticos, presentes desde los inicios de la humanidad, han sido sometidos a toda clase de tratamientos -mágicos, invocaciones divinas o malignas, conjuros, medios físicos, químicos, fórmulas con elementos minerales, vegetales y órganos de animales diversos, etc.- pero no es hasta los primeros años del siglo pasado, con la introducción del fenobarbital, cuando comienza el tratamiento científico de las crisis que se ha ido desarrollando a lo largo de toda la centuria¹ (tabla I).

Aun teniendo el control crítico como prioridad, el objetivo ha ido variando en el curso de los años, pudiendo distinguirse 3 etapas bien definidas: la primera se extiende desde 1912 hasta 1963 y está dominada por el fenobarbital y los preparados que teniendo como base el núcleo prostético de éste, el pentanoperhidrofenantreno, se desarrollaron, con la finalidad de suprimir cualquier tipo de crisis, introduciendo radicales fenólicos para las crisis convulsivas y radicales alifáticos para las crisis no convulsivas. La segunda etapa viene determinada por la introducción de dos preparados, el valproato sódico y la carbamacepina, de estructuras químicas diferentes a los anteriores y diferentes entre ellos, que han mostrado una eficacia igual o superior a aquellos con menos efectos adversos. Por último, la tercera etapa se abre en 1989 -con la pretensión de suprimir las crisis, atenuar o suprimir los efectos adversos y no afectar a la calidad de vida del paciente- con la introducción de fármacos de diseño con acción gabaérgica, incrementando el efecto del mayor inhibidor cerebral, el GABA, o con acción antiglutamato, principal aminoácido excitador cerebral, aunque algunos de estos fármacos ejercen su efecto también a través de otros mecanismos de acción implicados en la epileptogénesis.

Los logros terapéuticos se han visto acompañados por las propuestas de clasificaciones internacionales de crisis epilépticas y epilepsias y/o síndromes epilépticos, la obtención de los niveles plasmá-

Tabla I Fármacos antiepilépticos

Fármaco	Año
Fenobarbital	1912
Fenitoína	1938
Primidona	1952
Etosuximida	1958
Carbamacepina	1963
Ácido valproico	1964
Clonazepam	1969
Clobazan	1978
Vigabatrina	1989
Lamotrigina	1991
Oxcarbacepina	1991
Gabapentina	1993
Felbamato	1995
Topiramato	1998
Tiagabina	1998
Levetiracetan	2000

Tabla II Principios generales del tratamiento antiepiléptico

1. Diagnóstico seguro
2. Diagnóstico etiológico
3. Factores precipitantes
4. Decisión de tratar
5. Información al paciente y/o padres
6. Elección del fármaco
7. Iniciar monoterapia
8. Fracaso de monoterapia(s) *versus* biterapia
9. Modalidades de administración
10. Seguimiento y cumplimiento
11. Repercusión sobre la calidad de vida
12. Supresión de los fármaco(s) antiepilépticos

ticos de los fármacos antiepilépticos (FAEs) que han facilitado un mejor conocimiento de la farmacocinética de ellos, y la preocupación por la integración social, familiar, escolar y la calidad de vida del paciente.

Es decir, que el objetivo final del tratamiento es controlar las crisis sin efectos adversos relacionados con el o los fármaco(s), de la manera más cómoda y menos costosa posible. Para ello es necesario seguir los siguientes pasos (tabla II).

DIAGNÓSTICO SEGURO

El diagnóstico de la epilepsia es esencialmente clínico y se basa en la descripción detallada de los acontecimientos sufridos por el paciente antes, durante y después de una crisis y, lo que es más importante, lo acontecido a los ojos de los testigos teniendo en cuenta además la edad y los probables agentes causales o precipitantes. A pesar de esto, el diagnóstico no es siempre fácil; entre el 15 y 25% de los pacientes remitidos a un centro terciario de epilepsia no sufren crisis cerebrales epilépticas^{2,3}. Para paliar en parte este error es necesario hacer una evaluación del enfermo, que comprende una anamnesis minuciosa, detallada y ordenada, y una exploración general y neurológica detenida que se completa con la petición de los exámenes complementarios necesarios para establecer las correlaciones clínicas apro-

piadas. Estos datos nos van a permitir: 1) rectificar o ratificar el origen cerebral de la crisis; 2) determinar si la crisis cerebral es epiléptica o no epiléptica; 3) especificar la tipología crítica; 4) investigar el agente causal si ha lugar o se sospecha; 5) evaluar los signos neurológicos asociados⁴.

En esta primera aproximación al enfermo es necesario realizar un EEG. El EEG constituye el otro gran pilar en el que se han sustentado durante años las clasificaciones de crisis epilépticas y epilepsias o síndromes si exceptuamos la última propuesta, por el grupo de trabajo de la Comisión para la Terminología y Clasificación de la ILAE en mayo de 2.001⁵. A pesar de ello el EEG sigue siendo la exploración fundamental en epilepsia. Un registro crítico, difícil de obtener en un estudio convencional con la excepción de síndromes epilépticos que cursan con múltiples crisis (*vs.* epilepsias ausencias, síndrome de West, etc.) ratificará o descartará, siempre que se obtenga, el origen epiléptico de una crisis. El EEG intercrítico suministra información en el 55-80% de los pacientes⁶, preferentemente en epilepsias focales idiopáticas y sintomáticas, a veces en epilepsias generalizadas, y no muestra anomalías entre el 15-25%, preferentemente en los afectos de crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales complejas, que son las que con más frecuencia inducen a error por exceso o defecto de diagnóstico; estos "falsos negativos" disminuyen a medida que se repiten los

EEGs (con mayor probabilidad de recoger anomalías) y las activaciones habituales, HP y ELL, o registros en privación o en sueño espontáneo, pero nunca llegan a ser nulos; el sueño activa los paroxismos centro-temporales medios, las descargas frontales y las EPOCS⁷. Hoy se tiende también a realizar una aproximación etiológica con los hallazgos EEG como ocurre en la lisencefalia. Por otra parte, del 1 al 3% de la población pueden presentar anomalías “epileptiformes” (falsos positivos).

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Se basa en los datos recogidos de los antecedentes personales, antecedentes familiares y exploración física, y de los exámenes complementarios que se estimen necesarios en función del tipo de crisis epiléptica que se presuma. Los estudios de neuroimagen son esenciales en toda epilepsia que no sea idiopática. El examen de elección es la RMN cerebral, y cualquiera de sus variantes (espectroscopia, funcional) en casos concretos, que pueden mostrar en epilepsias generalizadas aparentemente primarias o secundariamente generalizadas lesiones difusas, lesiones características en enfermedades neurocutáneas y malformaciones cerebrales diversas, secuelas de antiguas agresiones cerebrales, y precisar la lesión en las epilepsias focales sintomáticas. La TC craneal está siendo cada vez menos realizada. Los estudios neurofisiológicos, como la velocidad de conducción nerviosa, potenciales evocados visuales o electroretinograma, pueden facilitar información válida en enfermedades de depósito que cursan habitualmente con crisis epilépticas.

En algunos casos, aquellos en los que las crisis epilépticas van asociadas con síntomas o signos diversos, sin antecedentes previos de agresión, como retraso madurativo o trastornos cognoscitivos en edades más avanzadas, y/o trastornos motores y/o trastornos sensoriales, y/o alteraciones de la piel, cabello, vísceras, etc., hay que pensar en una encefalopatía evolutiva, metabólica o degenerativa, y realizar investigaciones metabólicas o genéticas orientadas a excluir una enfermedad evolutiva, que pueda ser tratada, cuya ignorancia dará lugar a crisis refractarias y al deterioro progresivo del niño.

Conocida la naturaleza epiléptica de la crisis objeto de estudio y la causa probable que la ha originado, se clasifica con arreglo a la lista de crisis epilépticas y también, a ser posible, en la lista de epilepsias síndromes (tablas III y IV) propuesta por el grupo de trabajo de la ILAE⁵ y se determina su ori-

gen idiopático sintomático o criptógeno. Si existen defectos o dificultades de ubicación se clasifica según la ICES 1981, y la ICE 1989, que consideramos siguen siendo todavía válidas hasta que las propuestas actuales “maduren”.

FACTORES PRECIPITANTES O DESENCADENANTES

Existen una serie de factores que incrementan la frecuencia de las crisis epilépticas o desencadenan éstas. Hay crisis que sólo se originan ante determinados estímulos, habitualmente específicos, y nunca fuera de éstos, o crisis epilépticas reflejas. Con mayor frecuencia hay crisis que aparecen espontáneamente pero también llegar a desencadenarse por factores precipitantes que pueden ser fisiológicos y ambientales. Los factores precipitantes fisiológicos se pueden evitar como la privación de sueño, o son inevitables, como el ritmo nictemeral, con el que guardan una estrecha relación algunas epilepsias idiopáticas, generalizadas o parciales, e incluso hay algunas que sólo se presentan en el sueño, el ciclo menstrual u otras oscilaciones hormonales.

La mayoría de los factores precipitantes son ambientales y se pueden modificar en mayor o menor medida. Entre ellos están el cansancio y/o estrés psíquico, frecuentemente aludidos pero difícilmente mensurables, la ingestión excesiva de alcohol o la supresión de él en un bebedor crónico, la ingestión de determinadas drogas, el padecer determinados trastornos metabólicos como hipoglucemia, cuya corrección suprime habitualmente las crisis. Los estímulos sensoriales son probablemente los factores precipitantes más frecuentes, y más concretamente la luz intermitente, puesta de manifiesto en circunstancias muy variadas como la reberveración del sol sobre el agua o la nieve, viajando el corte de la luz por los postes o por los árboles, o en el laboratorio EEG por el estroboscopio. El televisor, al encenderlo o apagarlo, o el contemplar de cerca el ordenador o los vídeo-juegos, también se han invocado como factores precipitantes.

INFORMACIÓN AL PACIENTE Y/O FAMILIA

Una vez formulado el diagnóstico de crisis epiléptica, y de epilepsia si no es la primera crisis, se explica al paciente, si tiene edad para comprender, y/o a los familiares en qué consisten aquéllas, de forma sencilla, detenida, veraz y cordial, y de las ventajas e inconvenientes del tratamiento, se decida o no instaurarlo.

Tabla III Tipos de crisis epilépticas y estímulos precipitantes para crisis epilépticas

Tipo de crisis auto-limitadas	
Crisis generalizadas	
	Crisis tónico-clónicas (incluidas las variantes que comienzan con una fase clónica o mioclónica)
	Crisis clónicas
	Sin componentes tónicos
	Con componentes tónicos
Crisis ausencia típica	
Crisis ausencia atípica	
Crisis ausencia mioclónica	
Crisis tónicas	
Espasmos	
Crisis mioclónicas. Mioclonías palpebrales	
	Sin ausencias
	Con ausencias
Crisis mioclono-atónicas	
Mioclonus negativo	
Crisis atónicas	
Crisis reflejas en síndromes epilépticos generalizados	
Crisis focales	
	Crisis focales sensitivo-sensoriales
	Con síntomas sensitivos elementales (vg., crisis del lóbulo occipital y parietal)
	Con síntomas sensitivos empíricos (vg., crisis de la unión tèmporo-parieto-occipital)
Crisis focales motoras	
	Con signos motores clónicos elementales
Crisis motoras tónicas asimétricas (vg., crisis área motora suplementaria)	
	Con automatismos típicos (lóbulo temporal: vg., crisis del lóbulo temporal medial)
	Con automatismos hiperquinéticos
	Con mioclonus negativo focal
	Con crisis motoras inhibitorias
Crisis gelásticas	
Crisis hemiclónicas	
Crisis secundariamente generalizadas	
Crisis reflejas en síndromes de epilepsia focal	
Tipo crisis continua	
	Estado epiléptico generalizado
	Estado epiléptico generalizado tónico-clónico
	Estado epiléptico generalizado clónico
	Estado epiléptico de ausencias
	Estado epiléptico tónico
	Estado epiléptico mioclónico
	Estado epiléptico focal
	Epilepsia parcial continua de Kjojevnikov
	Aura continua
	Estado epiléptico límbico
	Estado hemiconvulsivo con hemiparesia
	Factores precipitantes para crisis reflejas
	Estímulos visuales
Luz parpadeante: se especificará el color cuando sea posible	
	Patrones (formas)
	Otros estímulos visuales
	Pensamiento
	Música
	Comienzo
	Actos práxicos
	Somato-sensorial
	Propioceptivo
	Lectura
	Agua caliente
	Sobresalto

Tabla IV Síndromes epilépticos y condiciones relacionadas

Crisis neonatales familiares benignas
Encefalopatía mioclónica temprana
Síndrome de Ohtahara
Crisis parciales “migrantes” de la infancia a
Síndrome de West
Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
Crisis benignas familiares infantiles
Crisis benignas infantiles (no familiares)
Síndrome de Dravet
Síndrome HH
<i>Status</i> Mioclónico en encefalopatías no progresivas*
Epilepsia benigna del niño con puntas centro-temporal
Epilepsia benigna occipital del niño comienzo-temprano (tipo Panayotopoulos)
Epilepsia occipital del niño comienzo tardío (tipo Gastaut)
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Síndrome de Landau-Kleffner (SLK)
Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento (otra que SLK)
Epilepsia de ausencia del niño
Epilepsias mioclónicas progresivas
Epilepsias generalizadas idiopáticas con fenotipos variables
Epilepsia de ausencia juvenil
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas sólo
Epilepsias reflejas
Epilepsia idiopática fotosensible del lóbulo occipital
Otras epilepsias visuo-sensibles
Epilepsia primaria de la lectura
Epilepsia del sobresalto
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante
Epilepsias familiares del lóbulo temporal
Epilepsias generalizadas con crisis febriles plus*
Epilepsia focal familiar con focos variables*
Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas)
Epilepsias límbicas
Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo
Epilepsia del lóbulo temporal mesial definida por etiologías específicas
Otros tipos definidos por localización y etiología
Epilepsias neocorticales
Síndrome de Ramussen
Otros tipos definidos por localización y etiología
Procesos con crisis epilépticas que no requieran un diagnóstico de epilepsia
Crisis neonatales benignas
Crisis febriles
Crisis reflejas
Crisis por privación-alcohol
Crisis químicamente inducidas por drogas u otros
Crisis post-traumática inmediata y temprana
Crisis única o racimo aislado de crisis
Crisis esporádicamente repetidas (oligoepilepsia)

* Síndromes en “desarrollo”.

Engel J. ILAE Commission Report. *Epilepsia*. 2001; 42:1-8.

Se informa de que la crisis epiléptica es de una disfunción cerebral originada por la descarga masiva de un grupo importante de neuronas -como una tormenta en el mar o como un incendio en un bosque- que se expresa por los síntomas que están relacionados en la zona de la descarga. Se comenta la causa probable que ha podido desencadenarla, si existe, o la probable predisposición genética si hay antecedentes familiares o, si no los hay, la probable existencia de una agresión cerebral, en relación con antecedentes personales previos o con los hallazgos encontrados en neuroimagen. Se informa de la importancia de la crisis, si se ubica o no dentro de un síndrome epiléptico reconocido, la evolución probable que va a seguir, la repercusión social o escolar que puede tener, y el pronóstico a corto o largo plazo, que se puede establecer. Si es necesario, se insistirá en que el 75-80% de las epilepsias responden a una medicación correcta, el 3-5% con tratamiento quirúrgico y un 15-20% ofrecen dificultades a un buen control crítico. Esto ayuda a desmitificar la enfermedad y situarla en su justo lugar exponiendo que en gran parte la benignidad o gravedad está en función de la causa. La epilepsia *per se* no es una enfermedad mental invalidante, lo puede ser la causa que la origina. Grandes hombres han sido epilépticos y han tenido una vida excepcionalmente brillante, en una época en la que no había fármacos eficaces. Una vez más se insistirá sobre la necesidad de evitar factores precipitantes, y circunstancias de riesgo, como la natación si no se está acompañado, deportes aeronáuticos, alpinismo, *puenting*, etc. Se aconsejará mantener un estado de vida lo más parecido a los de su grupo etario, haciendo especial hincapié en respetar las horas necesarias de sueño y mantener un buen ritmo nictemeral.

La información sobre la medicación siempre es necesario hacerla aun en los casos de crisis única para dejar constancia de por qué se asume el riesgo de recurrencia. Los FAEs no son fármacos específicos de una causa concreta, salvo en muy raras excepciones (VGB en el complejo esclerosis tuberosa), sino que su objetivo es disminuir o estabilizar el umbral convulsivo, con la pretensión de suprimir las crisis o al menos reducir su frecuencia lo suficiente como para que no interfiera en la vida del paciente. Se informa de que ningún fármaco está totalmente exento de efectos adversos, que el buen uso de ellos puede minimizarlos, y que con frecuencia presentan interacciones con otros fármacos antiepilépticos o de otro tipo. Se notifica la eficacia que esperamos en el síndrome que se ha diagnosticado, si el diagnóstico

se ha realizado con corrección, aun siendo consciente de que no siempre la respuesta va a ser la misma en pacientes diferentes. Es conveniente explicar que se puede obtener la mejoría con el primer fármaco empleado pero que a veces hay que recurrir a sustituirlo por otro(s) por ineficacia o por la aparición de efectos adversos moderados o severos, e incluso a la asociación de dos, excepcionalmente más, FAEs. La explicación detallada al paciente y a sus padres es imprescindible para establecer una relación de confianza que facilite el tratamiento.

DECISIÓN DE TRATAR

Tomar la decisión de tratar o no tratar a una persona que ha tenido una o varias crisis se va a basar en una serie de factores relacionados con la(s) crisis, con la presencia a ausencia de problemas neurológicos, y/o psíquicos y/o sociales asociados, con el beneficio o los posibles perjuicios que el tratamiento puede ocasionar y con la opinión del paciente o, en el caso de los niños, de los familiares directos.

No hay regla absolutamente fija y en cualquier situación hay que tener en cuenta el contexto en el que se desenvuelven el niño y la familia. El inicio de un tratamiento antiepiléptico, que es un tratamiento a largo plazo, no está exento de efectos adversos, con repercusión, a veces, sobre la calidad de vida y los rendimientos académicos del niño, y por otra parte el coste moral que supone la introducción de una medicación que conlleva la estigmatización de "ser epiléptico" con la asunción psicológica y social de tal hecho.

No se recomienda tratar: 1) las epilepsias reflejas, es decir, aquellas cuyas crisis están precipitadas siempre por un estímulo concreto; 2) ante una crisis única, aun reconociendo que el riesgo de recurrencia está entre el 60 y el 80% en los 6-18 meses post-crisis^{8,9}, sobre todo cuando existe una lesión estructural, y/o signos deficitarios psico-neurológicos, y/o anomalías paroxísticas, tipo punta-onda en el EEG¹⁰; 3) en epilepsia parcial benigna con crisis única o con crisis esporádicas, por sus características semiológicas y autolimitación temporal; 4) en crisis focales breves, o en exclusivas durante el sueño, espaciadas, y que no disminuyen la calidad de vida del paciente.

En todas las demás se aconseja tratar, y tratar cuanto antes¹¹. En la infancia se tratarán desde el principio epilepsias como el síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, epilepsia mioclónico-astática, epilepsia mioclónica

Tabla V Características farmacocinéticas de los FAEs clásicos

	<i>PB</i>	<i>PRM</i>	<i>PHT</i>	<i>ESM</i>	<i>CBZ</i>	<i>VPA</i>
Absorción (%)	80-100	80-90	>95	100	>75	96-100
T max (horas)	1-6	2-6	3-12	1-4	2-8	1-4
Ligazón proteínas (%)	50	<20	90	<5	75	>85
Metabolización (%)	40-70	50	>95	80	>95	>95
t 1/2 eliminación (horas)	50-170	9-22	15-120	30-60	10-50	6-18
Nivel estable (días)	14-21	3-6	5-15	7-12	4-6	2-4
Rango terapéutico (mcg/ml)	10-30	5-10	10-20	40-120	4-12	50-100
Cinética lineal	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí*

Tabla VI Características farmacocinéticas de los FAEs nuevos

	<i>VGB</i>	<i>LTG</i>	<i>FBM</i>	<i>GBP</i>	<i>TPM</i>	<i>TGB</i>	<i>OCB</i>	<i>LVT</i>
Absorción (%)	92	98	95	50-70	90	>90	>90	>96
T max (horas)	1-2	2-3	1-4	2-3	2	0,75	2-5	0,6-1,3
Ligazón proteínas (%)	0	55	25	0	15	96	40	<10
Metabolización (%)	<20	>90	50	0	20	>90	5	0
t 1/2 eliminación (horas)	6-8	15-60	20	5-6	20-30	3,8-7,9	8-10	6-8
Nivel estable (días)	2-3	3-15	4	1-2	4-8	2-4	1-2	1-2
Rango terapéutico (mcg/ml)	5-10	5-10	30-137	>2	?	?	?	?
Cinética lineal	Sí	Sí	Sí	(SÍ)	Sí	Sí	Sí	Sí

benigna, epilepsias-ausencias, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsias parciales sintomáticas, epilepsia con POC durante el sueño lento, etc. Ante una crisis tónico-clónica generalizada diurna se discutirá con el paciente la oportunidad o inoportunidad de tratar, por el riesgo que entraña su recurrencia y la repercusión psico-social que pueda tener.

ELECCIÓN DEL FÁRMACO

En la actualidad la elección del fármaco se hace teniendo en cuenta la eficacia que haya demostrado en experimentación animal, los mecanismos de acción de que goza, su eficacia en los ensayos clínicos, estudios observacionales y práctica clínica, en epilepsias concretas y por último, aunque no menos importante para su uso clínico, en la farmacocinética y los efectos adversos que presenta (tablas V, VI y VII).

Se suele admitir que los FAEs eficaces contra las convulsiones inducidas por electroshock máximo son buenos anti-gran mal, los eficaces contra las con-

vulsiones inducidas por electroshock mínimo son buenos anti-focal, y los eficaces contra las crisis inducidas por pentilentetrazol buenos anti-ausencias. Los mecanismos por los que actúa un FAE pueden ser únicos o múltiples, generalmente a través de la neurotransmisión gabaérgica, y/o glutaminérgica y/o canales de Ca⁺⁺, tipo T, dependientes del voltaje y/o canales de Na⁺ dependientes del voltaje, y, excepcionalmente, otros. El desarrollo de la farmacocinética clínica ha permitido el estudio preciso y científico de la suerte que corren los distintos fármacos desde su ingestión hasta su eliminación o excreción, a través del desarrollo de técnicas para medir cantidades de ellos en los humores corporales. Esto ha permitido conseguir una gran cantidad de conocimientos sobre el metabolismo de los FAEs, sus efectos en relación con la dosis administrada y las interacciones con otros fármacos. Los ensayos clínicos suministran una visión aproximada de la eficacia del fármaco, por sus limitaciones metodológicas en dosis y tipo de epilepsia; los estudios en fase de extensión subsanan el primer aspecto pero son los

Tabla VII Mecanismos de acción de los antiepilépticos

	<i>Inhibición canal Na</i>	<i>Facilitación GABAérgica</i>	<i>Inhibición canal Ca</i>	<i>Antagonismo glutaminérgico</i>
PB	+	+	-	?
PHT	++	-	-	?
PRM	+	-	?	?
ESM	-	-	++	?
CBZ	++	-	-	?
VPA	++	+	+	?
BDZ	+	++	-	?
VGB	?	++	?	?
LTG	++	-?	-?	+?
GBP	+?	+?	-	-
FBM	+?	+	?	+
TPM	++	++	-	+
TGB	-	++	-	-
OXC	+	-	+?	-
LVT	no bien conocido			

estudios observacionales los que van colocando a cada FAE en sus mejores indicaciones.

Cada FAE goza de cierta eficacia sobre uno o varios tipos de crisis, menor sobre otras, y algunos están incluso contraindicados en crisis concretas. Por ello es muy importante clasificar de forma correcta las crisis, y la epilepsia que configura, para determinar el fármaco a prescribir. Inicialmente es preferible que la elección del FAE se base en el síndrome epiléptico, recomendando aquel que reúna la mejor relación de eficacia y escasa o nula toxicidad (tabla VII).

MONOTERAPIA

El tratamiento debe siempre ser iniciado con la administración de un solo fármaco, es decir, con monoterapia¹³, buscando el FAE de mayor eficacia, para las crisis o epilepsia diagnosticada; a igualdad de eficacia, recomendar el fármaco menos tóxico. La monoterapia tiene las siguientes ventajas: 1) mayor simplicidad en el tratamiento; 2) menos efectos adversos; 3) no posee interacciones medicamentosas; 4) tiene mejor cumplimiento; 5) cuenta con una mejoría de la calidad de vida; 6) dispone de un menor coste de la medicación; 7) se conoce al responsable de la ineficacia, si persisten las crisis, o de los efectos adversos, si aparecen.

Desgraciadamente no existe el fármaco ideal, aquel que nos garantice el control crítico en cualquier tipo de crisis, ni siquiera aquel que nos garantice siempre el control en un mismo tipo de crisis o epilepsia, al existir siempre enfermos que no responden de la forma esperada. Cuando esto ocurre hay que asegurarse de los siguientes puntos: 1) el diagnóstico de crisis, epilepsia o síndrome epiléptico formulado es el correcto; 2) el FAE de primera elección recomendado es el adecuado; 3) se ha administrado la dosis máxima tolerada; 4) el cumplimiento por parte del enfermo ha sido correcto¹⁴.

El protocolo de tratamiento de un paciente de nuevo diagnóstico puede durar, a veces, varios meses en relación con el control crítico y los efectos adversos y requiere una estrategia paciente y firme¹⁵. Si aun teniendo en cuenta todos los apartados considerados anteriormente, persisten las crisis o los efectos adversos son severos, se sustituye el fármaco por otro FAE de primera línea alternativo, que se introduce lentamente sin retirar dosis del primero, hasta obtener una buena respuesta terapéutica, retirándose entonces éste gradualmente. Si el paciente continúa con crisis, se intenta con un tercer fármaco en monoterapia, procediendo de la misma manera. En los niños hay que tener en cuenta, además, las peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas propias de esta etapa de la vida.

FRACASO DE LA MONOTERAPIA VERSUS BITERAPIA

Cuando varias opciones razonables se han ensayado sin éxito en monoterapia se añade un segundo fármaco sin retirar el anterior; si la primera droga añadida no es efectiva se retira lentamente y se reemplaza por otra, y así sucesivamente; si la nueva añadida no da resultados, se va sustituyendo por los diferentes FAEs que hayan mostrado una cierta eficacia en el síndrome que se está tratando. Se procura siempre asociar FAEs que tengan entre sí efectos aditivos o sinérgicos y se evitan aquellos que tengan efectos antagónicos, así como aquellos otros que puedan incrementar la frecuencia de crisis en síndromes que cursan con más de un tipo. Kwan y Brodie¹⁶ han observado que con la asociación de un fármaco con múltiples mecanismos de acción a otro antagonista de los canales de Na⁺ se obtiene mayor porcentaje (36%) de pacientes libres de crisis que con otras asociaciones (7%). El conocimiento de los mecanismos de acción de los diferentes FAEs es esencial para una monoterapia o politerapia racional¹⁷.

Si, a pesar de utilizar dos fármacos, las crisis todavía no se controlan adecuadamente, algunos pacientes pueden beneficiarse de un tercero¹⁸.

Los pacientes que tienen muchas crisis antes de comenzar el tratamiento, como expresión de una epilepsia sintomática o criptógena, o una inadecuada respuesta a ésta cuando se instaura, es muy probable que tengan una epilepsia refractaria¹⁹ aunque, antes de establecer este diagnóstico, debemos asegurarnos de haber realizado un diagnóstico de epilepsia o síndrome epiléptico correcto y de haber instaurado el (los) tratamiento(s) adecuado(s).

MODALIDADES DE ADMINISTRACIÓN

La monoterapia, no sólo va asociada con menos efectos adversos, sino también a menos errores en su administración. Teniendo siempre presente que la mejor dosis es aquella que suprime las crisis, con frecuencia, para obtener el control crítico, es necesario incrementar la dosis inicial más o menos sensiblemente. Este incremento se hará gradualmente hasta obtener el control o alcanzar el límite individual de tolerancia. La dosis total se fracciona en 2 ó 3 tomas diarias hasta los 6 años, al tener en cuenta que los niños pequeños tienen un metabolismo y una excreción urinaria sensiblemente incrementados con relación a los niños mayores y adultos, y 1 ó 2 tomas en el niño mayor, adolescente y adulto. Las tomas se administran procurando no interferir con el ritmo de

vida, es decir preferentemente con las principales comidas o al despertar y al acostarse.

En los niños hay que tener en cuenta la forma galénica de administración, siendo siempre preferible en los pequeños la solución a los comprimidos o cápsulas, que con frecuencia no pueden ingerir; también hay que tener presente el sabor, que sea agradable de tomar, ya que en caso contrario el FAE produce un rechazo difícil de vencer. Si se diluye el fármaco en líquido o comida es difícil calcular la cantidad tomada si estos últimos no son ingeridos completamente; en estos casos es preferible introducirlo en un yogur, batido, vaso de leche, etc.

SEGUIMIENTO Y CUMPLIMIENTO

El tratamiento antiepiléptico es un tratamiento sintomático que se prolonga durante años y su interrupción intempestiva ocasiona habitualmente la recurrencia de crisis y, a veces, un estado de mal. Para evitarlo se debe valorar la evolución clínica, el cumplimiento terapéutico y la posible aparición de efectos adversos, recomendándose los siguientes controles²⁰.

Control clínico. Se tiene en cuenta la presencia o ausencia de crisis y el estado psico-neurológico. Las crisis se anotan en un calendario, especificando la hora en que acaecen, características clínicas, duración y factores desencadenantes. La periodicidad de los controles depende del tipo de epilepsia, oscilando entre 3 y 12 meses.

Controles terapéuticos. Se tiene en cuenta el cumplimiento, los efectos adversos, las interacciones entre los fármacos antiepilépticos (FAEs) y con otros fármacos, así como la administración de fármacos potencialmente convulsivantes y con efecto tóxico sobre el hígado o la sangre.

Cumplimiento. Es fundamental para el buen tratamiento del epiléptico. Se vigila mediante el interrogatorio directo o, si es necesario, comprobando los comprimidos consumidos por trimestre o cada vez que el paciente solicita medicación. Se ha recomendado para mejorar el cumplimiento contenedores especiales para la medicación, y registro de la toma de fármacos y de las crisis por el propio paciente²¹. La monoterapia y la racionalización del régimen terapéutico, administrado en una o dos tomas al día, han facilitado el cumplimiento²². Hay que sospechar incumplimiento cuando tras un tiempo prolongado sin crisis reaparecen éstas; en tal caso es útil la determinación de niveles plasmáticos.

Efectos adversos (EA). Todos los fármacos tienen efectos indeseables en relación con la dosis administrada o dosis-dependiente (EAD-D) o a una reacción individual del niño al fármaco o idiosincráticos (EAI). Se deben reconocer los primeros y tener un conocimiento minucioso de los segundos porque pueden comprometer la vida del niño. Afortunadamente los EA idiosincráticos son raros²³. Los EA son relativamente frecuentes al iniciar el tratamiento y desaparecen con posterioridad. Cualquier cambio en la conducta, rendimiento escolar o nivel de conciencia del niño se debe considerar como potencialmente secundario al tratamiento²⁴.

Interacciones. Como se ha expuesto, es deseable que el tratamiento antiepiléptico se realice con un solo fármaco pero de no ser así se deben conocer bien las interacciones habitualmente farmacocinéticas existentes entre los FAEs para procurar evitarlas buscando la asociación de los fármacos menos comprometidos. Las interacciones más frecuentes son por inducción o inhibición enzimática que se traducen por descenso o incremento de los niveles en sangre, respectivamente. Los FAEs inductores -PB,PHT y CBZ- disminuyen la concentración de los FAEs y de otros fármacos.

Fármacos que no son aconsejables administrar a niños epilépticos a no ser que sean imprescindibles. Entre ellos tenemos los que interactúan con los FAEs incrementando o disminuyendo sus niveles con el riesgo de obtener efectos tóxicos o recidiva de crisis, los que a grandes dosis descienden el umbral convulsivo, y los que tienen potencialmente efecto hepato-tóxico o hemato-tóxico.

Controles analíticos:

Pruebas hematológicas y bioquímicas. No hay pauta de aplicación universal en cuanto a los controles analíticos. Se sugiere la práctica de hemograma, con determinación de las tres series, y pruebas de la función hepática, y a veces renal y pancreática, al inicio del tratamiento y de forma periódica después dependiendo del fármaco utilizado; cada 2 semanas los 6 primeros meses y mensualmente el segundo semestre con FBM (fármaco retirado del mercado en España pero que puede ser útil en algunos casos de síndrome de Lennox-Gastaut, y obtenerse como medicamento extranjero), trimestralmente con VPA y anualmente con los otros FAEs.

Determinación de los niveles plasmáticos. Se realiza a los 30 días de iniciado el tratamiento. Con pos-

terioridad se determinarán anualmente a no ser que persistan o se incrementen las crisis, haya sospecha de incumplimiento, aparezcan signos de toxicidad, se cambie la medicación o aparezca una enfermedad intercurrente.

Enfermedades médicas intercurrentes. Pueden alterar la farmacocinética de los FAEs, siendo obligada la determinación de niveles plasmáticos. En hepatopatías crónicas disminuye la fracción ligada a proteínas secundaria a hipoalbuminemia con la eventual presentación de signos y síntomas de impregnación; se evitarán benzodiazepinas, VPA y FBM. En insuficiencia renal, al existir dificultades de eliminación puede haber también incremento de los niveles con la aparición de efectos adversos; se aconseja disminuir la dosis total y dar más tomas.

Intervenciones quirúrgicas. En cirugía menor se aconseja realizar la intervención a última hora de la mañana para que el paciente haya tomado la medicación y mantenga el tiempo mínimo de dieta para la anestesia. Si la dieta oral es absoluta administrar la medicación por vía rectal o intravenosa; si el fármaco no está disponible por estas vías, administrar diazepam 0'5 mg/kg/8-12 horas por vía rectal hasta que se pueda reinstaurar la vía oral con los fármacos que tomaba. Si la intervención es del aparato digestivo puede modificar la absorción y el metabolismo hepático de los FAEs.

Control electroencefalográfico. El valor del EEG en el control de la epilepsia infantil varía de uno a otro tipo de epilepsia y de la experiencia del médico. En algunos síndromes epilépticos no hay relación entre la persistencia de anomalías paroxísticas y la evolución clínica, como ocurre en las epilepsias parciales idiopáticas. En otros, sin embargo, la evolución de las anomalías EEG guarda una estrecha relación con la evolución clínica, como se observa en el síndrome de West o en el síndrome de Lennox-Gastaut. En los síndromes severos de la infancia son necesarios controles a corto plazo. En las epilepsias idiopáticas, generalizadas o parciales, y, en general, en toda epilepsia bien controlada, con un control anual es suficiente. En éstos pacientes se tendrá siempre en cuenta el estado de la actividad de base y la presencia o ausencia de anomalías paroxísticas.

REPERCUSIÓN SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

El diagnóstico de epilepsia equivale a la pérdida de las expectativas de salud y bienestar depositadas

en el niño, sentimiento que es infundado muchas veces. Una vez más insistimos en la necesidad de informar detenidamente para evitar o disminuir el nivel de ansiedad de los padres. Se ha visto cómo hay crisis epilépticas, e incluso epilepsias, que se pueden no tratar. Si el tratamiento es necesario la familia, y más concretamente el miembro que más se implique, que suele ser la madre, se encargará de la realización de las pautas de vida señaladas, de la administración del tratamiento y del seguimiento que hemos descrito. El objetivo es que el niño epiléptico goce del mismo trato y de la misma calidad de vida que sus pares sin crisis. Esto se consigue en las epilepsias bien controladas con la medicación adecuada con escasos o nulos efectos adversos y no en aquellas otras en las que las crisis son de difícil control o están sujetos a un régimen medicamentoso excesivo en fármacos o con efectos adversos manifiestos; habitualmente son epilepsias criptógenas de mal pronóstico, y sintomáticas deteriorantes por las crisis y por la causa que las origina. En estos casos será necesario un apoyo multidisciplinario-psicológico y pedagógico- para obtener la mejor calidad de vida.

SUPRESIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Es uno de los pasos más controvertidos en el tratamiento antiepiléptico y debe tomarse, como el inicio, de acuerdo con el paciente y/o la familia, que deben conocer el riesgo de recaída. El grupo de estudio para la supresión de FAE del Medical Research Council ha establecido los siguientes factores de riesgo de recaída: 1) edad superior a 16 años; 2) haber tomado más de un fármaco; 3) presencia de crisis después de iniciar el tratamiento; 4) historia de crisis tónico-clónicas generalizadas; 5) historia de crisis mioclónicas; 6) EEG con descargas de punta-onda; 7) intervalo libre de crisis corto antes de la retirada^{25,26}. Por otra parte, se han descrito como factores relacionados con un buen pronóstico: 1) epilepsia idiopática; 2) historia corta de crisis; 3) buen control inicial; 4) EEG normal; 5) larga remisión.

Habitualmente se suele plantear la disminución-supresión de crisis, tras 3-5 años de remisión; dada la estrecha relación que existe entre el pronóstico de la epilepsia y la supresión del tratamiento hay que conocer bien los fundamentos farmacológicos de los FAEs para su retirada²⁷. Habitualmente los fármacos deben suspenderse lentamente, con preferencia cuando se administran agentes farmacológicos con

tendencia a provocar dependencia como los barbitúricos y las benzodiazepinas²⁸. En caso de politerapia, los fármacos se retirarán de uno en uno, comenzando por el que tiene mayor toxicidad y menor tolerabilidad. Las recaídas tienen lugar en el 50% de los casos durante la fase de reducción de los fármacos y en un 25% en los 6 primeros meses tras la retirada. La etiología, el tipo de crisis o el síndrome epiléptico, y a veces la edad, condicionan con frecuencia la persistencia del control o recaída; por ejemplo la EMJ, cuando se retira pronto la medicación, recae una y otra vez; las crisis sintomáticas a la esclerosis tuberosa se controlan transitoriamente pero con frecuencia recaen; etc. Nosotros, en cualquier supuesto, solemos aconsejar superar una etapa madurativa antes de retirar la medicación; crisis de inicio en el período neonatal, si se controlan, mantener el tratamiento hasta los 3 meses; crisis que se inician entre los 3 meses y 3 años, se mantiene el tratamiento eficaz, hasta los 4-5 años; crisis que aparecen entre los 4 y 10-12 años, mantener el tratamiento que controla hasta la pubertad. Hay síndromes epilépticos edad-dependientes que quedan definitivamente "curados" cuando se supera la edad en que se expresan, y sería gratuito en estos casos mantener la medicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieto M. Pasado, presente y futuro de la epilepsia. Seminario Médico. 2.000; Volumen 52 (2):67-80.
2. Jeavons PM. Non-epileptic attacks in childhood. En Rose FC (ed.) Research progress in epilepsy. London. Pitman. 1.983.
3. Metrick ME, Ritter FJ, Gates JR. et al. Non epileptic events in childhood. *Epilepsia*. 1991; 32:322-328.
4. Nieto BAarrera M. Estudio del niño con crisis cerebrales. En *Epilepsias y Síndromes Epilepticos*. Nieto Barrera M, Pita Calandre E, (ed.). Universidad de Granada. pp. 119-153.
5. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6):1-8.
6. Nieto M. El EEG en el diagnóstico, control de tratamiento y en el pronóstico de las epilepsias. En: Herranz JL, Armijo J (eds.). Curso de Actualización de las Epilepsias. Edide 1993: 81-111.
7. Wallace SJ. Practical problems of epilepsy management in children. *Seizure* 1994; 3:177-182.
8. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986; 27:43-50.

9. Beghi E, Tognoni G. The collaborative group for the study of epilepsy. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study. *Epilepsia* 1988; 29:236-243.
10. Hart YM., Saner JW, Jonhson AL, Shorvon SD. National general practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990; 336:1271-1274.
11. Livingston S. General principles o antiepileptic drug therapy. *Clinical Pediatrics* 1963: Vol. 2, 5:233-237.
12. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *The Lancet* 2000; 356:323-329.
13. Perucca E. Antiepileptic drug monotherapy versus politherapy: the on.going controversy. *Epilepsia* 1997; 38(sup.5): 1-20.
14. Guekht A. Prevention of refractory epilepsy. Abstract. *Eucare* 2.001; 18-23.
15. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. Oxford Blacwell Science. 2000.
16. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000a; 9:464-468.
17. Rho JM, Sankar R. The pharmacological basis of antiepileptic drug action. *Epilepsia* 1999; 40(11):1471-1483.
18. Wallace H, Shorvon SD, Hopkins A, O'Donoghue M. Adults with poorly controlled epilepsy. Royal College of physicians of London 1997.
19. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000b; 342:314-319.
20. Nieto M. Función del pediatra en la orientacion y en los controles de los niños con epilepsia. *An Esp Pediatr Actas XXVI Reunión AEP* 1996; 82(suppl):63-65.
21. Petterson GM, McLean S, Milligen KS. Randomized trial of strategies to improve patient compliance with anticonvulsant therapy. *Epilepsia* 1984; 25:412.
22. Richens A, Perucca E. Clinical pharmacology and medical treatment. En: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D (eds). *A Textbok of Epilepsy*. London; Churchill Livingstone 1993; pp. 495-560.
23. Armijo JA. Toxicidad de los antiepilépticos. En: Lopez de Munain A, Martí Masso JF. *Avances en Neurociencias: Epilepsia*. San Sebastian, Euskal Herrako Unibertsitates 1994; 85-99.
24. Freeman JM, Vining EPG. Decisiones ante niños con convulsiones afebriles. *Pediatr Rev (Ed. Español)* 1992; 13:284-289.
25. Medical Research council antiepileptic drug withdrawal study group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 332:1175-1180.
26. Medical Research council antiepileptic drug withdrawal. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306:1374-1378.
27. Armijo JA, Adin J. Bases farmacológicas de la retirada de fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2000; 30:336-350.
28. Richens A, Perucca E. Principios generales del tratamiento farmacológico en la epilepsia. En: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D. *Textbook of epilepsy (eds.)*. 1.993; 15(2): 1-24.