

**RECOMENDACIONES  
TERAPÉUTICAS EN EPILEPSIA  
DE LA SOCIEDAD ANDALUZA  
DE EPILEPSIA  
2004**

## **SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA**

### **Junta Directiva**

*Presidente*

**Carlos Martínez Parra**

*Secretario*

**Juan Galán Barranco**

*Tesorero*

**María Dolores Morales Martínez**

*Vocales*

**Enrique Bauzano Poley**

**Mario Julio Castañeda Guerrero**

**Julio Ramos Linaza**

**Susana Roldán Aparicio**

### **Socios Colaboradores**

Jesús Acosta Varo

Francisco Javier Aguirre Rodríguez

Enrique Bauzano Poley

Francisco Cañadillas Hidalgo

Fátima Carrillo García

Mario Julio Castañeda Guerrero

Diego Cobo Aceituno

Eva Cuartero Domínguez

Carlos Díaz Espejo

Luminita Dinca

Mercedes Fernández Fernández

Alberto Galdón Castillo

María del Carmen García Guijo

Enrique Goberna Ortiz

José Manuel López Domínguez

Eduardo López Laso

Concepción Márquez Báez

Jacinto Luis Martínez Antón

Carlos Martínez Parra

Carlos Martínez Quesada

Carmen Menéndez de León

Jorge Millán Pascual

Francisco Moniche Álvarez

María Dolores Morales Martínez

Leopoldo Murga Oporto

Manuel Nieto Barrera

Rafael Parrilla Muñoz

María del Mar Quesada Lucas

Concepción Robles Vizcaíno

Susana Roldán Aparicio

Guillermo Rubio Esteban

Concepción Sierra Córcoles

Francisco Torre Laviana

Francisco Villalobos Chaves

# RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN EPILEPSIA DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

## 2004

### Promotores y coordinadores

**Vicente Moreno Alegre.** Neurología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada  
**Miguel Rufo Campos.** Neuropediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla  
**Juan Carlos Sánchez Álvarez.** Neurología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada  
**Pedro J. Serrano Castro.** Neurología. Hospital Torrecárdenas. Almería

### Autores

**Alberto Altuzarra Corral.** Neurocirugía. Hospital Virgen de las Nieves. Granada  
**Rafael Camino León.** Neuropediatría. Hospital Reina Sofía. Córdoba  
**José Luis Casado Chocán.** Neurología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva  
**Juan Galán Barranco.** Neurología. Hospital de Valme. Sevilla  
**Juan Mercadé Cerdá.** Neurología. Hospital Carlos Haya. Málaga  
**Elena Pita Calandre.** Farmacología clínica. Instituto de Neurociencias.  
Facultad de Medicina. Granada  
**Julio Ramos Lizana.** Neuropediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería  
**Miguel Rufo Campos.** Neuropediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla  
**Juan Carlos Sánchez Álvarez.** Neurología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada  
**Pedro J. Serrano Castro.** Neurología. Hospital Torrecárdenas. Almería



Reservados todos los derechos.

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.

© 2004. Sociedad Andaluza de Epilepsia

ISBN: 84-9751-069-0

Depósito Legal: M. -2004

Realización editorial: Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L.

Paseo de Gracia 25, 3.º - 08007 Barcelona

Impresión: Litocenter, S.L. – Puerto de Pozazal 4, nave 28 – Madrid (2004)

Printed in Spain

## PREFACIO

La epilepsia, una de las patologías neurológicas más prevalentes, ha sido motivo de preocupación, admiración y estudio desde los inicios de la civilización. Como en otras áreas de la medicina, en las últimas décadas se han ido conociendo, cada vez más, sus mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos, se han abierto numerosas vías de estudio y hemos asistido a la introducción de múltiples fármacos y formas de tratamiento, que han complicado el abordaje integral de los pacientes epilépticos.

Un grupo de neurólogos andaluces interesados en todas las áreas de estudio de la epilepsia nos propusimos llevar adelante una idea que desde hacía tiempo nos atraía: la creación de una sociedad médica multidisciplinar en la que se integraran todos los médicos relacionados directa o indirectamente con la epilepsia. De esta forma surgió la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SADE), y entre sus estatutos se incluyó realizar reuniones anuales que sirvieran de foro científico y donde discutir y consensuar formas de actuación en epilepsia.

En la primera reunión científica de la nueva Sociedad, celebrada en Granada en mayo de 2004, el tema principal fue una amplia y actualizada revisión del tratamiento de las diferentes formas y manifestaciones de la epilepsia. Para esta reunión se estableció el compromiso de elaborar unas guías de consenso que recogieran las recomendaciones terapéuticas de la SADE para todos los médicos que tuvieran relación con pacientes epilépticos, a fin de unificar criterios en el uso de los diferentes tratamientos. La ardua y completa revisión realizada por los autores, basada en su experiencia y en un extenso repaso de las evidencias científicas, ha dado pie a la aparición de este texto que intenta cumplir esa apuesta.

No es posible terminar este prefacio sin hacer llegar a los autores y colaboradores el más profundo agradecimiento por el entusiasta y excelente trabajo realizado.

**Vicente Moreno Alegre**

**Juan Carlos Sánchez Álvarez**

*Organizadores de la 1.ª Reunión Científica de la SADE*



### Abreviaturas utilizadas en el texto

ACO	Anticonceptivos orales
CE	Crisis epiléptica
CSA	Crisis sintomática aguda
EEG	Electroencefalograma
ER	Epilepsia resistente a fármacos
FAE	Fármaco antiepiléptico
IC	Intervalo de confianza
IP	Inhibidores de la proteasa
ITIN	Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
RR	Riesgo relativo
SE	Estado epiléptico
UI	Unidades internacionales

### Siglas internacionales de los FAE

CBZ	Carbamazepina
CLB	Clobazam
CZP	Clonazepam
DZP	Diazepam
ESM	Etosuximida
GBP	Gabapentina
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
OXC	Oxcarbazepina
PB	Fenobarbital
PHT	Fenitoína
PRM	Primidona
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramato
VGB	Vigabatrina
VPA	Ácido valproico



## INTRODUCCIÓN

### Metodología de elaboración

Las recomendaciones que se hacen en esta guía se basan en la revisión de la literatura científica acerca del tema y la opinión consensuada de los firmantes de la misma y se clasifican en grados según el *nivel de evidencia* en el cual se sustentan.

La metodología seguida para su redacción ha sido la siguiente: cada una de las secciones ha sido asignada a uno de los autores en función de su área específica de actividad profesional y de su experiencia personal. Cada uno de ellos realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva destinada a extraer las evidencias refrendadas por la bibliografía en su tema particular. Las bases de datos utilizadas por todos los autores fueron:

- MEDLINE
- Cochrane Library
- Bases de datos de Guías de Práctica Clínica

A continuación los autores redactaron el texto de cada sección y extrajeron las evidencias y recomendaciones científicas clasificándolas de acuerdo con las normas para la elaboración de guías de práctica clínica publicadas por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (1) que se resumen en las tablas 1 y 2:

**Tabla 1. Clasificación de los niveles de evidencia (1)**

<b>I a.</b>	Metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados
<b>I b.</b>	Al menos un ensayo clínico controlado, aleatorizado, bien diseñado
<b>II a.</b>	Al menos un ensayo clínico controlado, bien diseñado, pero no aleatorizado
<b>II b.</b>	Al menos un estudio experimental bien diseñado
<b>III.</b>	Estudio descriptivo no experimental
<b>IV.</b>	Informes de comités de expertos y opiniones o experiencia clínica de expertos

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

**Tabla 2. Grados de recomendación (1)**

<b>A.</b> Extremadamente recomendable. Basada en <i>nivel de evidencia de tipo I a, I b</i>
<b>B.</b> Recomendación favorable. Basada en <i>nivel de evidencia de tipo II a, II b</i>
<b>C.</b> Recomendación favorable, pero no concluyente. Basada en observaciones clínicas y series de casos y opinión de expertos. No hay estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

Las recomendaciones de grados A y B se basan en un alto grado de evidencia, pero sólo atañen a un pequeño porcentaje de las decisiones que es necesario tomar en la práctica clínica, por lo que para que una guía sea útil es necesario hacer recomendaciones basadas en menor grado de evidencia científica y en la opinión de los expertos, como son las de grado C.

Las distintas secciones fueron revisadas y uniformadas de forma independiente por dos de los coordinadores y posteriormente matizadas durante una reunión presencial en la que participaron todos los autores.

La guía se estructura en 7 secciones que intentan abordar la mayoría de las cuestiones relevantes en el tratamiento de la epilepsia y de las crisis epilépticas (CE). Estos apartados son:

1. Principios generales para el inicio y cese del tratamiento antiepiléptico.
2. Principios farmacológicos del tratamiento antiepiléptico crónico.
3. Tratamiento antiepiléptico crónico de las epilepsias del adulto.
4. Tratamiento antiepiléptico crónico de las epilepsias de la infancia.
5. Principios generales de politerapia farmacológica racional.
6. Tratamiento antiepiléptico en situaciones especiales.  
Tratamiento de los síndromes epilépticos en situaciones especiales.  
Tratamiento de las CE en situaciones agudas.
7. Estrategias terapéuticas en epilepsia resistente a fármacos.

## ÍNDICE

<b>Sección 1</b>	
<b>PRINCIPIOS GENERALES PARA EL INICIO Y CESE DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO.....</b>	<b>1</b>
Inicio del tratamiento antiepiléptico .....	3
Supresión del tratamiento antiepiléptico.....	9
¿Debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico en un paciente en remisión.....	10
¿Cuándo es el momento idóneo para suspender la medicación?.....	12
¿En cuánto tiempo debe suspenderse la medicación antiepiléptica .....	13
<b>Sección 2</b>	
<b>PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO .....</b>	<b>15</b>
Factores dependientes del fármaco antiepiléptico.....	17
Mecanismos y espectro de acción antiepiléptica de los FAE.....	17
Farmacocinética.....	19
Interacciones .....	19
Reacciones adversas .....	21
Factores dependientes del sujeto .....	22
Edad .....	22
Sexo.....	24
Patología asociada .....	25
<b>Sección 3</b>	
<b>TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO DE LAS EPILEPSIAS DEL ADULTO.....</b>	<b>27</b>

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

Selección del primer fármaco antiepiléptico en monoterapia....	30
Evidencias y recomendaciones en función del tipo de crisis epilépticas .....	32
Crisis epilépticas parciales .....	32
Crisis epilépticas generalizadas.....	33
Recomendaciones y evidencias específicas en función del síndrome epiléptico .....	35
<b>Sección 4</b>	
<b>TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO DE LAS EPILEPSIAS DE LA INFANCIA.....</b>	<b>39</b>
Síndromes epilépticos del recién nacido.....	41
Encefalopatía epiléptica neonatal con brote-supresión.....	41
Convulsiones neonatales benignas familiares y no familiares (idiopáticas) .....	42
Síndromes epilépticos del lactante y del preescolar .....	42
Síndrome de West.....	42
Epilepsias mioclónicas.....	44
Síndrome de Lennox-Gastaut.....	45
Epilepsias parciales del lactante y del preescolar .....	45
Síndromes epilépticos en edad escolar .....	46
Epilepsia con ausencia infantil.....	46
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas .....	46
Epilepsias parciales idiopáticas o benignas .....	47
Epilepsias criptogénicas .....	47
Epilepsias parciales sintomáticas.....	48
<b>Sección 5</b>	
<b>PRINCIPIOS GENERALES DE LA POLITERAPIA FARMACOLÓGICA RACIONAL .....</b>	<b>51</b>

<b>Sección 6</b>	
<b>TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO EN SITUACIONES ESPECIALES</b> .....	<b>57</b>
<b>Tratamiento de los síndromes epilépticos en situaciones especiales</b> .....	<b>59</b>
Epilepsia y gestación .....	60
Consejos y manejo preconcepción.....	60
Consejos y manejo prenatal .....	64
Actuación en las crisis epilépticas durante el parto .....	66
Lactancia.....	67
Tratamiento antiepiléptico en pacientes con otros trastornos ..	68
Enfermedad cardíaca .....	69
Enfermedad renal.....	69
Enfermedad hepática .....	71
Porfiria .....	72
Trasplante .....	72
Enfermedades respiratorias.....	73
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana...	73
Tratamiento antiepiléptico en el anciano .....	75
Influencia de las alteraciones farmacocinéticas.....	76
Inicio y dosificación del tratamiento con fármacos antiepilépticos .....	76
Uso de los diferentes fármacos antiepilépticos en el anciano .....	77
<b>Tratamiento de las crisis epilépticas en situaciones agudas ...</b>	<b>79</b>
Tratamiento de las crisis sintomáticas agudas.....	79
Tumores cerebrales .....	80
Accidentes cerebrovasculares .....	80
Traumatismos craneales .....	82

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

Abstinencia de alcohol .....	83
Eclampsia .....	84
Estados epilépticos .....	85
Tratamiento de las convulsiones febriles .....	90
Tratamiento crítico .....	90
Tratamiento profiláctico .....	90
<b>Sección 7</b>	
<b>ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA EPILEPSIA</b>	
<b>RESISTENTE A FÁRMACOS .....</b>	<b>93</b>
Concepto de epilepsia resistente a fármacos .....	95
Cirugía de la epilepsia .....	98
Resecciones del lóbulo temporal .....	99
Resecciones extratemporales .....	100
Hemisferectomía o variantes (hemisferotomía, hemidecorticación y otras) .....	101
Transección subpial múltiple .....	102
Sección del cuerpo calloso .....	102
Radiocirugía estereotáxica .....	103
Estimulación del nervio vago .....	103
Estimulación cerebral .....	104
Dieta cetógena .....	104
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>109</b>

# RE- COMENDA- CIONES

## Sección 1

**Principios generales para  
el inicio y cese del  
tratamiento antiepiléptico**



## INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

Principales evidencias disponibles acerca del inicio del tratamiento antiepiléptico tras una primera crisis epiléptica no provocada	Nivel de evidencia
El riesgo de recurrencia tras una primera crisis epiléptica (CE) no provocada es del 42% a los 2 años (IC del 95%, 39-44%), algo mayor en niños, 54% (IC del 95%, 51-57%) que en adultos, 43% (IC del 95%, 38-47%).	<b>II b</b>
El riesgo de recurrencia es mayor en los pacientes con CE sintomáticas remotas y en los que presentan alteraciones epileptiformes en el electroencefalograma (EEG).	<b>II b</b>
El tratamiento antiepiléptico reduce el riesgo de recurrencia tras una primera CE tónico-clónica generalizada o parcial secundariamente generalizada (razón de riesgo, 0,4; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,2-0,5%). El riesgo de recurrencia a los 2 años es del 25% en los pacientes tratados comparado con el 51% en los pacientes no tratados.	<b>I b</b>
La probabilidad de alcanzar una remisión de 2 años es la misma en los pacientes tratados tras una primera CE que en los tratados tras la segunda CE.	<b>I b</b>
El 21-30% de los pacientes tratados en monoterapia experimentan efectos adversos relacionados con la medicación y un 9-20% tiene que suspender la medicación a causa de los efectos adversos.	<b>I b</b>

La decisión de iniciar un tratamiento antiepiléptico después de una primera CE no provocada debe tener en cuenta el análisis de los riesgos y beneficios del mismo en función de varios factores:

**1. Grado de certeza en el diagnóstico.** El diagnóstico de CE es clínico y con frecuencia se producen dudas respecto a éste. Esta situación queda bien reflejada en un estudio prospectivo observacional en el que se constató que el diagnóstico fue dudoso en un 25% de los casos y únicamente en un 10% de ellos se confirmó posteriormente

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

que se trataba de epilepsia (2). *Por tanto, en general, no debe iniciarse un tratamiento antiepiléptico hasta tener una razonable certeza del diagnóstico.*

**2. Riesgos derivados de la recurrencia de las CE.** Se debe tener en cuenta:

- *El posible agravamiento de las CE.* Clásicamente se ha sostenido la idea de que «las CE engendran nuevas CE» y de que es necesario un tratamiento precoz y enérgico para interrumpir este proceso. Un argumento experimental en favor de esta hipótesis son los fenómenos de *kindling* y epileptogénesis secundaria. Sin embargo, no se ha demostrado claramente que estos procesos tengan importancia en patología humana (3, 4).
- *El riesgo de recurrencia en forma de estado epiléptico (SE) y sus posibles consecuencias.* En un estudio prospectivo con 407 niños menores de 18 años, el riesgo de tener una recurrencia y de que ésta fuese un SE fue tan sólo del 1,7% (5). Además, se ha demostrado que el riesgo de muerte o secuelas en el SE es actualmente bajo y en la mayoría de los casos relacionado con el proceso subyacente que lo causa (6).
- *Los problemas sociales y psicológicos.* Derivados tanto de la recurrencia de las CE como de la necesidad de seguir un tratamiento antiepiléptico crónico, difícilmente cuantificables en cualquier caso.
- *Riesgo de muerte o lesión física durante la CE.* Varios estudios demuestran que el riesgo de muerte y lesión física es mayor en los epilépticos que en la población general (7-10). Sin embargo, no se dispone de datos contrastados acerca del riesgo de muerte o lesión física relevante que asume un paciente por una CE atribuible a no haber iniciado un tratamiento antiepiléptico, si bien la experiencia clínica sugiere que estos riesgos son bajos.

**3. Riesgo de recurrencia tras una primera CE no provocada.** En un metaanálisis publicado en 1991 (11), el riesgo de recurrencia acumulado tras una primera CE no provocada fue del 42% a los 2 años (IC del 95%, 39-44%), mayor en los estudios que sólo incluían niños (54%; IC del 95%, 51-57%) que en los que únicamente incluían adultos (43%; IC del 95%, 38-47%). No obstante, en el metaanálisis se incluyeron algunos estudios retrospectivos y otros en los que la pro-

porción de pacientes tratados era inadmisiblemente alta. Posteriormente se han publicado varios estudios prospectivos con una baja proporción de pacientes tratados (0-16%), que muestran un riesgo de recurrencia del 37, 51, 54 y 57% a los 2 años (2, 5, 12, 13).

**4. Factores de riesgo de recurrencia.** Un factor importante, a menudo olvidado, es el intervalo de tiempo transcurrido entre que el paciente tuvo la CE y el momento en que fue evaluado médicamente por primera vez, ya que el riesgo de recurrencia es mucho mayor en los primeros meses después de la crisis inicial y luego va disminuyendo progresivamente, de modo que a los 2 años se han producido ya el 80% de las recurrencias (11).

Los factores de riesgo varían en los diferentes estudios, pero en la mayoría de ellos se observa un mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con CE sintomáticas remotas y en los que tienen un EEG anormal.

En el metaanálisis citado (11), el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 32% (IC del 95%, 28-35%) para los pacientes con una primera CE idiopática o criptogénica comparado con un 57% (IC del 95%, 51-63%) para aquellos con una CE sintomática remota. En estudios prospectivos posteriores en niños, el riesgo de recurrencia es relativamente homogéneo para los pacientes con CE idiopáticas o criptogénicas (32-50% a los 2 años), pero muestra una mayor variabilidad para los pacientes con CE sintomáticas remotas (52-96% a los 2 años) (2, 5, 12). Un factor que puede contribuir a esta variabilidad es la proporción en cada muestra de pacientes con retraso mental y/o parálisis cerebral, un subgrupo importante en la epilepsia infantil. En dos cohortes en las que se informa específicamente del riesgo de recurrencia para los pacientes con estos trastornos, este riesgo fue del 92 y del 100% al primer año (14, 15). En otra cohorte en la que se especifica que el 88% de los pacientes con CE sintomáticas sufrían retraso mental y/o parálisis cerebral, el riesgo de recurrencia en este grupo fue del 96% a los 2 años (12). No obstante, el número de pacientes fue reducido en los tres estudios.

Con respecto al EEG, se ha demostrado claramente que un EEG con alteraciones epileptiformes aumenta el riesgo de recurrencia (2, 5, 11, 12). Además, en la mayoría de estudios que han investigado el riesgo en función de la etiología se observa un aumento únicamente en el grupo de pacientes con CE idiopáticas o criptogénicas (5, 11, 12). El riesgo de recurrencia en los pacientes con CE idiopáticas o cripto-

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

génicas y un EEG con alteraciones epileptiformes fue del 52-65% a los 2 años comparado con el 24-42% en los que tienen un EEG normal (5, 11, 12).

El riesgo de recurrencia tras una primera CE en forma de SE merece comentario aparte. Un estudio mostró un mayor riesgo de recurrencia en el grupo sintomático (16), mientras que en otro no se halló ninguna asociación estadísticamente significativa; sin embargo, parece haber cierta tendencia a un mayor riesgo de recurrencia en el grupo sintomático (5).

Además, en este último estudio se observó que si un niño con una primera CE en forma de SE experimenta una recurrencia, es más probable que ésta sea de nuevo un SE. De 24 niños con un episodio inicial de SE que sufrieron una recurrencia, 5 (21%) tuvieron un SE como recurrencia, mientras que de los 147 cuyas primeras CE fueron breves y sufrieron una recurrencia, sólo 2 (1%) tuvieron un SE como recurrencia.

Más importante para decidir sobre la necesidad de iniciar un tratamiento sería la causa de las CE, ya que en otro estudio se demostró que entre los pacientes con un episodio inicial de SE el riesgo de recurrencia como SE fue del 4% en el subgrupo de etiología idiopática/criptogénica y del 44% en el subgrupo de etiología sintomática remota (17).

### **5. Eficacia de la medicación para la prevención de las recurrencias.**

En un ensayo clínico aleatorizado se comparó el tratamiento inmediato con la abstención terapéutica en 397 niños y adultos con una primera CE parcial secundariamente generalizada o tónico-clónica generalizada. Se observó que el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 25% en los pacientes que iniciaron un tratamiento comparado con el 51% en los que permanecieron sin tratar (13). Varios ensayos clínicos aleatorizados más pequeños han encontrado un riesgo de recurrencia de entre el 4 y el 22% en los pacientes tratados comparado con el 46-71% en los no tratados, con una diferencia de riesgos entre pacientes no tratados y tratados de entre el 35 y el 49% (18-21).

### **6. Capacidad del tratamiento para alterar la historia natural de la enfermedad.**

Un ensayo clínico aleatorizado con 419 niños y adultos no halló diferencias en la probabilidad de alcanzar una remisión de 1 y 2 años en los pacientes tratados tras su primera CE con respecto a los tratados tras la segunda CE (22).

**7. Efectos adversos de la medicación.** En varios ensayos clínicos aleatorizados, con o sin enmascaramiento, en los que se trató a niños en monoterapia con carbamazepina (CBZ), fenobarbital (PB), fenitoína (PHT) o ácido valproico (VPA), se halló que un 21-30% de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso (23, 24) y en un 9-10% fue necesario suspender la medicación a causa de los efectos adversos (25, 26). Ensayos clínicos similares en adultos tratados con CBZ, PB, PHT, primidona (PRM) o VPA muestran que es necesario suspender la medicación a causa de los efectos adversos en un 10-20% de los casos (27-29).

Varios ensayos clínicos han demostrado también que los fármacos antiepilépticos (FAE) pueden producir efectos adversos cognitivos y sobre el comportamiento, lo cual ha despertado una especial preocupación por lo que respecta a los niños (30-34). No obstante, los efectos pueden ser sutiles, difíciles de detectar y la proporción de pacientes afectados es variable.

#### Recomendaciones

- No está indicado el inicio sistemático de un tratamiento antiepiléptico tras una primera CE no provocada (*grado de recomendación A*).
- La decisión de iniciar un tratamiento antiepiléptico tras una primera CE no provocada debe individualizarse teniendo en cuenta las características de cada paciente, en especial los riesgos que está dispuesto a asumir (*grado de recomendación A*).
- Está indicado iniciar tratamiento antiepiléptico tras una primera CE sintomática remota o con anomalías epileptiformes en el EEG tras una primera CE no provocada (*grado de recomendación B*).

En los pacientes que ya han presentado al menos dos CE, la mayoría de los clínicos consideran que el tratamiento antiepiléptico está indicado porque el riesgo de una tercera CE es muy elevado. Este tema ha sido objeto de un estudio prospectivo observacional en 204 niños y adultos (35), en el que se observó que el riesgo de recurrencia a los 5 años tras una primera CE fue del 33%, mientras que el riesgo de una tercera CE tras dos CE fue del 73%. Aunque estos datos sugieren

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

---

que el riesgo de una tercera CE es mucho más elevado que el de una segunda CE, es obligado hacer notar que este estudio tiene una importante limitación metodológica, ya que el 74% de los pacientes con una CE y el 87% de los que presentan dos CE estaban en tratamiento antiepiléptico.

Además, en los pacientes con ausencias, CE mioclónicas o espasmos infantiles, que ya han presentado de manera característica un elevado número de CE cuando consultan por primera vez, la necesidad de tratamiento es evidente.

## SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

Principales evidencias disponibles acerca de la supresión del tratamiento antiepileptico en pacientes epilépticos tratados tras una primera crisis epiléptica no provocada	Nivel de evidencia
La supresión del tratamiento antiepileptico aumenta el riesgo de recurrencia de las CE, pero muchos pacientes continúan en remisión: en pacientes que han permanecido en remisión durante un período superior a 2 años, el riesgo de recurrencia a los 2 años es del 22% en los pacientes que continúan en tratamiento comparado con el 41% en los que lo suspenden.	<b>I b</b>
El promedio del riesgo de recurrencia a los 2 años tras la supresión del tratamiento en pacientes libres de CE durante más de 2 años es del 29% (IC del 95%, 24-34%).	<b>II b</b>
Los factores que más consistentemente se han asociado con un aumento del riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento son: comienzo de la epilepsia en la edad adulta (riesgo relativo [RR], 1,34; IC del 95%, 1-1,81%) o en la adolescencia (RR, 1,79; IC del 95%, 1,46-2,19%), EEG anormal antes de la supresión (RR, 1,45; IC del 95%, 1,18-1,79%) y etiología sintomática remota (RR, 1,55; IC del 95%, 1,21-1,98).	<b>II b</b>
Cuando se produce una recurrencia, la probabilidad de alcanzar una nueva remisión de 2 años es la misma en los pacientes en los que la recurrencia se produjo al suspender la medicación que en los que la tuvieron a pesar de continuar con el tratamiento.	<b>I b</b>
El riesgo de recurrencia es mayor cuando el período libre de CE es inferior a 2 años que cuando es superior a este tiempo.	<b>I a</b>
No hay evidencias de que el empleo de largos períodos de retirada de la medicación disminuya el riesgo de recurrencia.	<b>I b</b>

### ¿Debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico en un paciente en remisión?

La decisión de suspender el tratamiento antiepiléptico en un paciente en remisión debe basarse en un análisis de los riesgos y beneficios teniendo en cuenta los siguientes factores:

**1. Riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento antiepiléptico.** El gran ensayo clínico aleatorizado del Medical Research Council, que incluyó a 1.013 pacientes de todas las edades que habían permanecido sin CE durante un mínimo de 2 años, mostró que el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 22% en los pacientes que continuaron con el tratamiento y del 41% en los que lo suspendieron (36, 37).

Un metaanálisis publicado en 1994 (38) realizado con los estudios observacionales publicados hasta esa fecha, y que incluía niños y adultos, concluyó que el riesgo de recurrencia tras el cese del tratamiento a los 2 años fue del 29% (IC del 95%, 24-34%). El riesgo de recurrencia fue un 6-7% mayor en adultos y un 9-10% mayor en adolescentes (mayores de 10-12 años) comparado con los niños.

Cerca del 90% de las recurrencias se producen en los primeros 2 años tras la supresión del tratamiento.

**2. Posibilidad de que la supresión de la medicación altere el pronóstico a largo plazo de la epilepsia.** En un gran ensayo clínico en el que se distribuyó aleatoriamente a los pacientes que habían alcanzado una remisión de al menos 2 años a suspender el tratamiento o a continuarlo, no halló una diferencia significativa en la probabilidad de alcanzar una nueva remisión de 2 años entre los pacientes que tuvieron una recurrencia a pesar de haber continuado con el tratamiento y los que la tuvieron tras haberlo suspendido (39).

**3. Factores de riesgo de recurrencia.** En el anteriormente mencionado metaanálisis (38) se observó que el riesgo de recurrencia aumenta en la epilepsia de comienzo en la edad adulta (RR, 1,34) o en la adolescencia (RR, 1,79), comparado con la epilepsia de comienzo en la infancia, en los pacientes con CE sintomáticas remotas (RR, 1,55) y en los pacientes con un EEG anormal (RR, 1,45), incluidas tanto las alteraciones epileptiformes como el enlentecimiento focal o difuso. No

fue posible estudiar la importancia relativa de cada tipo de anomalía electroencefalográfica por separado. Muchos de los estudios incluidos en el metaanálisis mostraron también un mayor riesgo de recurrencia en asociación con varios marcadores de gravedad de la epilepsia, como el número de CE tras el inicio del tratamiento, el tiempo hasta lograr una remisión o el número de FAE que tomaba el paciente en el momento de iniciar la retirada. No obstante, los parámetros concretos empleados en cada estudio fueron muy diferentes y no fue posible extraer ninguna conclusión acerca de un marcador en particular. Los resultados con respecto al tipo de CE mostraron discrepancias notables de uno a otro estudio y tampoco pudieron extraerse conclusiones.

Dos de los estudios incluidos en el metaanálisis destacan especialmente por su diseño, en especial porque emplean grandes muestras de pacientes no seleccionados, son prospectivos e incluyen pacientes con todos los tipos de CE, etiologías y hallazgos electroencefalográficos (36, 37, 40). En el gran ensayo clínico aleatorizado del Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, que incluye pacientes de todas las edades, se halló que el riesgo de recurrencia aumenta en los pacientes con una edad superior a los 16 años en el momento de la supresión de la medicación, en los que toman más de un FAE al comenzar la retirada y en los que presentan recurrencia de las CE tras el inicio del tratamiento, con antecedentes de CE tónico-clónicas generalizadas, parciales secundariamente generalizadas o mioclónicas, con un EEG anormal en el año previo a la supresión de la medicación o con un menor período libre de CE antes de la retirada de la medicación (36, 37). Los mismos factores predicen el riesgo de recurrencia en los pacientes que continúan el tratamiento sin intentar la supresión de la medicación.

En un estudio prospectivo bien diseñado con 264 niños libres de CE durante más de un año (media, 2,9 años) se observó que en el análisis multivariante los factores predictores de un aumento del riesgo de recurrencia fueron los siguientes: edad de comienzo de las CE superior a 12 años (RR, 5,1), antecedentes de convulsiones febriles complejas o convulsiones con fiebre en niños con CE afebriles previas (RR, 2,5), antecedentes familiares de CE no provocadas (RR, 2,4), cociente de inteligencia inferior a 50 (RR, 2,1) y presencia de enlentecimiento focal o difuso en el EEG (RR, 1,6) (40).

Tres estudios prospectivos posteriores al metaanálisis, todos ellos en niños (41-43), mostraron hallazgos compatibles con los de éste.

El conjunto de los estudios sugiere también, como era de esperar, un bajo riesgo de recurrencia en los pacientes con epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales y un riesgo elevado en los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil.

Si se desea dar una utilidad clínica a la información disponible sobre los factores de riesgo de recurrencia, debe tenerse en cuenta que la presencia de un factor de riesgo individual implica un aumento del riesgo de recurrencia que en general no supera el 10-20%. Para que el paciente tenga un riesgo de recurrencia sustancialmente mayor, deben estar presentes dos o más factores de riesgo.

Por este motivo, se han elaborado modelos para predecir el riesgo de recurrencia, entre los que destaca el del Medical Research Council, que incluye los factores antes mencionados (36, 37). No obstante, los datos procedentes de los estudios realizados en niños sugieren que este modelo puede no ser el más adecuado en este grupo de edad. Dos estudios han elaborado modelos para la población infantil, pero se han basado en ambos casos en un reducido número de pacientes (41, 43).

**4. Riesgos derivados de la recurrencia de las CE y efectos adversos de la medicación.** Son aplicables en este aspecto las consideraciones que se han expuesto en la discusión sobre el inicio del tratamiento antiepiléptico.

### ¿Cuándo es el momento idóneo para suspender la medicación?

En el estudio del Medical Research Council se observó que cuando un paciente ha permanecido al menos 2 años en remisión, el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación disminuye progresivamente conforme aumenta el número de años de duración de ésta. Por ejemplo, empleando el modelo para la predicción de recurrencias elaborado en este estudio, el riesgo de recurrencia en un paciente mayor de 16 años con CE tónico-clónicas generalizadas sin recurrencias tras el inicio del tratamiento y con un EEG normal en el momento de la supresión es del 41% si la supresión se realiza a los 2 años sin CE y del 28% si se lleva a cabo a los 4 años. No obstante, es po-

sible un cierto sesgo en los resultados, dado que los pacientes no fueron aleatorizados según el período de tiempo libre de CE (36, 37).

En un estudio en el que se distribuyó aleatoriamente a 149 niños a la suspensión de la medicación tras un período de remisión de 2 o 4 años se observó una clara tendencia, si bien no estadísticamente significativa, hacia un mayor riesgo de recurrencia en los niños con un menor período de remisión (44).

Además, una revisión sistemática acerca del riesgo de recurrencia en pacientes libres de CE durante un período inferior o superior a los 2 años concluyó que el riesgo de recurrencia aumenta en los pacientes con un período de remisión inferior a 2 años (RR, 1,32; número necesario para dañar = 10) (45).

### **¿En cuánto tiempo debe suspenderse la medicación antiepiléptica?**

Si bien hay un consenso clínico en que la medicación antiepiléptica no debe retirarse bruscamente, el período de tiempo empleado para suspender la medicación es muy variable en los diferentes estudios realizados.

En un ensayo clínico aleatorizado con 133 niños en el que se comparó la supresión en 6 semanas con la supresión en 9 meses, no se observó diferencia significativa ni tendencia alguna en el riesgo de recurrencia entre ambos procedimientos (44). La evidencia indirecta procedente del conjunto de los estudios de supresión de la medicación tampoco sugiere que el riesgo de recurrencia sea mayor en los estudios que han empleado períodos cortos de retirada. Por citar dos estudios relevantes, el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 41% en el estudio del Medical Research Council, en el que se retiró la medicación en un tiempo mínimo de 6 meses (36, 37), y del 32% en un gran estudio prospectivo en niños, en el que se retiró en un 85% de los casos en menos de 3 meses (40).

Además, muchos clínicos opinan que la retirada demasiado rápida de barbitúricos y benzodiazepinas puede producir CE por privación. Aunque esto no se ha demostrado claramente, parece recomendable suspender este tipo de fármacos, cuando se emplean de forma crónica, en un período de al menos 6 meses.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

### Recomendaciones

- No está indicado continuar indefinidamente el tratamiento en los pacientes que han entrado en remisión (*grado de recomendación A*).
- Puesto que los riesgos que cada médico o paciente está dispuesto a asumir pueden ser muy variables, no es posible establecer recomendaciones generales sobre las situaciones en que debe suspenderse la medicación. No obstante, debería intentarse al menos en todos los pacientes con bajo riesgo de recurrencia. En los demás casos, el médico debería ofrecer siempre esta posibilidad tras una discusión imparcial, no mediatizada por sus propias opiniones, del riesgo de recurrencia (*grado de recomendación A*).
- No existe un momento idóneo para la retirada del tratamiento en un paciente en remisión, pero hay un consenso creciente de que la medicación debe suspenderse cuando un paciente ha permanecido sin CE entre 2 y 4 años, lo cual implica un riesgo de recurrencia intermedio (con seguridad menor que con períodos más cortos de tratamiento y tal vez mayor que con períodos más largos). No obstante, el riesgo que el paciente está dispuesto a asumir es un factor determinante, teniendo siempre presente que la reducción del riesgo de recurrencia que se puede esperar al prolongar el tratamiento hasta 3 o 4 años es pequeña (*grado de recomendación A*).
- Se desaconseja el empleo de períodos de retirada de la medicación superiores a 6-9 meses. El empleo de períodos de retirada cortos de 6 semanas a 6 meses cuenta con el respaldo de las evidencias y experiencia clínica disponibles (*grado de recomendación A*).

# RE- COMENDA- CIONES

## Sección 2

**Principios farmacológicos  
del tratamiento  
antiepiléptico crónico**



La persona que padece epilepsia necesita tratamiento preventivo a largo plazo, cuya duración puede oscilar entre un par de años, en los casos de mejor pronóstico, a toda la vida del enfermo; se impone, por tanto, que este tratamiento interfiera lo mínimo posible en la vida del paciente. De lo contrario, ello se traduce tanto en un cumplimiento deficiente respecto a la prescripción, con la posibilidad de reaparición de CE previamente controladas, como en una reducción significativa de la calidad de vida del sujeto (46, 47). Resulta, pues, de la máxima importancia individualizar el tratamiento antiepiléptico de forma que resulte el más adecuado para cada paciente. Para ello hay que tener en cuenta diversos tipos de factores, como los que se enumeran a continuación.

### FACTORES DEPENDIENTES DEL FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO

#### Mecanismos y espectro de acción antiepiléptica de los FAE

Los mecanismos precisos de acción de los FAE son sólo parcialmente conocidos; aquellos mejor investigados son el bloqueo de los canales de sodio y la potenciación de la acción gabaérgica a través de distintos tipos de acción y, más recientemente, el bloqueo de diversos tipos de canales del calcio. Además, a menudo sucede que el mecanismo de acción conocido del FAE no se corresponde con el espectro clínico de acción antiepiléptica. Por ello, el mecanismo de acción de un determinado FAE, no siempre claramente tipificado en su totalidad, no debe de constituir un factor determinante en la elección de éste (48). Ahora bien, cuando se trata de combinar dos FAE para intentar alcanzar un sinergismo de acción, parece razonable seleccionar medicamentos cuyos mecanismos de acción no se solapen; no obstante, debe hacerse siempre en términos generales, procurando combinar los medicamentos que se sabe que tienen distinto mecanismo de acción, pero sin olvidar lo incompleto del conocimiento actual a este respecto. En la tabla 3 se exponen los mecanismos de acción conocidos de los FAE (49).

Para los tipos de epilepsias más frecuentes, el espectro de acción de los FAE se superpone, de forma que puede utilizarse uno u otro FAE

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

Tabla 3. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos

Fármaco	Bloqueo de los canales de sodio	Bloqueo de los canales de calcio tipo T	Bloqueo de otros canales de calcio	Modulación de los canales de potasio	Potenciación GABA	Antagonismo glutámico
Ácido valproico	++	+			++	+
Benzodiazepinas	+		+		+++	
Carbamazepina	+++				+	+
Etosuximida		+++				
Fenitoína	+++		+		+	
Fenobarbital/primidona	++		+		++	++
Gabapentina	+				++	+
Lamotrigina	+++					+
Levetiracetam				+		
Oxcarbazepina	+++		+	+		+
Tiagabina					+++	
Topiramato	++				++	++
Vigabatrina					+++	
Zonisamida	+++	++			+	

+++; mecanismo principal, ++; mecanismo adicional de probable interés clínico; +; mecanismos postulados u observados sólo en concentraciones muy elevadas.

indistintamente. No obstante, existen dos circunstancias en las que hay que tener muy en cuenta el medicamento a elegir:

1. Algunos tipos específicos de epilepsias pueden verse empeoradas por la utilización de FAE que no sólo no resultan efectivos frente a ellas, sino que pueden contribuir a exacerbar la frecuencia de presentación de las CE, lo que sucede con especial frecuencia cuando se prescriben FAE especialmente eficaces frente a las epilepsias parciales para el tratamiento de epilepsias generalizadas (50, 51).
2. Epilepsias en las que el uso de un determinado FAE ha demostrado ser más efectivo que otros; ejemplos característicos de este caso lo constituyen el uso de VPA en la epilepsia mioclónica juvenil o de vigabatrina (VGB) en los espasmos infantiles (51, 52).

### Farmacocinética

El perfil farmacocinético de un FAE no constituye un condicionante fundamental cuando se trata de elegir el tratamiento que debe seguirse, salvo en casos específicos de procesos patológicos asociados. Es, sin embargo, imprescindible conocerlo en profundidad para establecer correctamente la posología del FAE y para prevenir la posibilidad de interacciones farmacológicas. En la tabla 4 se exponen los datos farmacocinéticos más relevantes de los distintos FAE (53, 54). La utilización de fármacos genéricos, con diferencias admitidas de hasta un  $\pm 20\%$  de bioequivalencia con respecto al de referencia, puede plantear problemas con algunos medicamentos cuyas características farmacológicas los hacen difíciles de dosificar, como es el caso de los que tienen un margen terapéutico estrecho, los que muestran una cinética de saturación o los que presentan escasa hidrosolubilidad, habiéndose descrito con varios de los FAE (PHT, CBZ, VPA) problemas de eficacia (con reaparición de CE en pacientes controlados con el FAE de referencia al cambiar al FAE genérico) o tolerabilidad, claramente atribuibles al cambio de tratamiento (55).

### Interacciones

Debe recordarse que las interacciones farmacológicas pueden ser de dos tipos (56):

Tabla 4. Perfil farmacocinético de los fármacos antiepilépticos\*

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Metabolismo (%)	Metabolitos activos	Enzimas implicadas	Semivida (h)
Ácido valproico	> 90	80-95***	> 95	Sí	UGT; $\beta$ -oxidación	5-20
Carbamazepina	72-96	70-80	> 95	Sí	CYP3A4, 1A2, 2C8	12-17 (uso crónico)
Clobazam	> 90	87-90	> 95	Sí	No establecidas	20
Clonazepam	82-98	< 86	> 95	No	No establecidas	20-40
Etosuximida	60-80	< 10	< 80	No	No establecidas	< 60
Fenitoina	80-100	85-93	> 95	No	CYP2C9, 2C19	6-12***
Fenobarbital	70-90	45-50	75	No	CYP2C9	90-100
Gabapentina	55-65***	< 5	0	-	-	5-7
Lamotrigina	> 95	< 55	< 95	No	UGT	25-30
Levetiracetam	> 95	< 10	< 24	No	Hidrólisis plasmática	6-8
Oxcarbazepina**	-	40	< 80	No	UGT	7,5-11
Primidona	60-80	20	< 25	Sí	No establecidas	10-15
Tiagabina	< 89	< 96	> 95	No	CYP3A4	7-9
Topiramato	< 80	13-17	< 20	No	No establecidas	< 21
Vigabatrina	80-90	< 5	0	-	-	5-7
Zonisamida	100	< 40	70	No	CYP3A4	63-69

\*Datos correspondientes a adultos sanos; \*\*al ser un profármaco, se presentan los datos del MHD, su principio activo;\*\*\*dependientes de la dosis; CYP, enzimas de los cromosomas P450; UGT, uridilglucuroniltransferasas.

*Farmacocinéticas:* pueden producirse tanto desde el punto de vista de la absorción como de la distribución o de la eliminación del fármaco. Contribuyen a dificultar el tratamiento, ya que pueden facilitar la presentación de síntomas de sobredosificación, así como reacciones adversas idiosincrásicas originadas por la producción de metabolitos intermediarios reactivos. No obstante, pueden prevenirse conociendo bien la farmacocinética de los medicamentos implicados y se resuelven ajustando la dosis de éstos.

*Farmacodinámicas:* son mucho más difíciles de investigar, ya que no se conoce por completo el mecanismo de acción de todos los FAE disponibles. Presentan el inconveniente de facilitar la posibilidad de neurotoxicidad aditiva. Además, su ventaja consiste en que pueden dar lugar a un sinergismo que potencie la respuesta terapéutica en pacientes mal controlados con monoterapia; existen, no obstante, pocas combinaciones de politerapia racional basadas en mecanismos de acción complementarios que hayan demostrado claramente su eficacia en el ser humano.

### Reacciones adversas

Es éste un tema de capital importancia en la elección de un FAE. Las reacciones adversas de tipo A (dependientes de la dosis) y las de tipo C (crónicas) son las que deben de tenerse preferentemente en cuenta al considerar la elección de un FAE en un paciente determinado, ya que su importancia será mayor o menor dependiendo de las características del sujeto al que se haya de administrar, tal y como se detalla en el apartado «Factores dependientes del sujeto»; este tipo de efectos indeseables rara vez amenaza la vida del individuo, pero reduce la calidad de vida y a menudo es causa de un cumplimiento terapéutico irregular (46).

El efecto adverso principal de tipo A de todos los FAE es la neurotoxicidad, si bien su intensidad varía mucho de un FAE a otro. Aunque no puede establecerse con precisión el grado exacto de neurotoxicidad de cada FAE, si es posible, a grandes rasgos, establecer varios grupos en función de su mayor o menor grado de neurotoxicidad, fundamentalmente en la esfera cognitiva. Los que más efectos adversos cognitivos y conductuales producen son los barbitúricos y derivados (PB y primidona [PRM]), siendo justamente ésta la causa de que se empleen cada vez con menor frecuencia a pesar de su indudable eficacia.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

cia; le seguirían las benzodiazepinas, fundamentalmente el clonazepam (CZP). En términos generales, una de las mayores ventajas de los FAE recientemente introducidos radica en la menor capacidad neurotóxica que los antiguos. Debe de tenerse en cuenta, sin embargo, que la neurotoxicidad es aditiva cuando estos medicamentos se administran asociados, de ahí que su prevalencia sea siempre mayor en los pacientes que reciben politerapia (57).

Las reacciones idiosincrásicas (también denominadas reacciones adversas de tipo B) que pueden provocar la mayoría de estos fármacos, a menudo originadas por la producción de metabolitos intermediarios muy reactivos, pueden ser extremadamente graves pero, dado que es imposible predecir su aparición en un paciente individual, únicamente cabe intentar minimizar su posibilidad de presentación limitando los factores de riesgo, tal y como se ha hecho con la hepatotoxicidad asociada a VPA o las reacciones de hipersensibilidad producidas por lamotrigina (LTG), y suspender el medicamento en cuanto se detecta la reacción (58). Las principales reacciones adversas no relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) (idiosincrásicas, teratogénesis y de tipo C) de los distintos FAE se detallan en la tabla 5.

### FACTORES DEPENDIENTES DEL SUJETO

#### Edad

La respuesta a los FAE puede variar de forma notable en las edades extremas de la vida respecto a la observada en el sujeto adulto, y justamente es la epilepsia una enfermedad que se caracteriza por su abrumadora prevalencia e incidencia de aparición tanto en la infancia como en la senectud. A continuación se describen los rasgos más relevantes que caracterizan a cada grupo de edad.

- *Recién nacidos*: el recién nacido es un ser todavía inmaduro, extremadamente sensible a los efectos de los FAE por motivos tanto de índole farmacocinética como farmacodinámica, por lo que la dosificación del medicamento ha de ajustarse con la máxima precaución; la situación es todavía más crítica en caso de prematuridad. A ello se une la complicación adicional de la forma de

**Tabla 5. Principales efectos adversos de los fármacos antiepilépticos, excluida la neurotoxicidad**

Fármacos	Efectos adversos
Ácido valproico	Intolerancia gastrointestinal, aumento de peso, alopecia, pancreatitis, hepatitis, ovario poliquístico, trombocitopenia, teratogénesis
Carbamazepina	Exantema*, síndrome de hipersensibilidad a los FAE, intolerancia gastrointestinal, hiponatremia, teratogénesis
Benzodiazepinas	Hipotonía muscular
Etosuximida	Intolerancia gastrointestinal
Fenitofina	Hiperplasia gingival, hipertricosis, lupus eritematoso, exantema*, síndrome de hipersensibilidad a los FAE, teratogénesis
Fenobarbital	Exantema*, síndrome de hipersensibilidad a los FAE, disminución de la libido, contractura de Dupuytren, teratogénesis
Gabapentina	Aumento de peso, exantema, intolerancia gastrointestinal
Lamotrigina	Exantema*, síndrome de hipersensibilidad a los FAE
Levetiracetam	Leucopenia e hipohemoglobinemia leves
Oxcarbazepina	Exantema*, hiponatremia
Primidona	Las mismas que fenobarbital
Tiagabina	Dolor abdominal
Topiramato	Pérdida de peso, cálculos renales, miopía, glaucoma
Vigabatrina	Reducción del campo visual
Zonisamida	Pérdida de peso, cálculos renales, exantema*
* Este término incluye tanto las reacciones benignas como las graves (síndromes de Stevens-Johnson y de Lyell).	

administración del FAE, ya que a esta edad resulta imposible el uso de formas sólidas, debiendo forzosamente recurrirse a preparados líquidos por vía enteral o bien utilizar la vía rectal o parenteral; es de destacar que no se dispone de estas formas galénicas para todos los FAE (59).

- *Lactantes y niños*: estas edades se caracterizan fundamentalmente por una mayor rapidez en la eliminación de los fármacos, tanto en lo que se refiere a las distintas vías metabólicas como a la excre-

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

ción renal. Ello implica que las dosis a administrar, establecidas en función del peso o la superficie corporal, han de ser comparativamente superiores a las del adulto, e implica igualmente una mayor facilidad para presentar aquellos efectos indeseables idiosincrásicos cuya causa es la producción de metabolitos intermediarios, como destaca el hecho de que tanto la hepatotoxicidad de VPA como las reacciones cutáneas inducidas por LTG sean sensiblemente más frecuentes en la infancia. También en el caso de lactantes y niños muy pequeños puede plantearse la dificultad de no disponer de formulaciones galénicas pediátricas (60).

- *Ancianos*: el tratamiento antiepiléptico en ancianos tiene unas características diferenciales que merecen un abordaje más detallado en la sección de tratamiento antiepiléptico en situaciones especiales.

### Sexo

Hasta hace muy poco tiempo se asumía que no existían prácticamente diferencias en la respuesta a los FAE en función del sexo del individuo, de manera fundamental porque sólo recientemente se ha comenzado a incluir de forma sistemática a la mujer en los ensayos clínicos. Sin embargo, desde hace años se sabe que las reacciones adversas no se distribuyen por igual entre ambos sexos y que, por lo general, éstas tienden a ser cuantitativamente más frecuentes en la mujer. En la actualidad se sabe que existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre la mujer y el varón que si bien en algunos casos no llegan a ser clínicamente relevantes, en otros se traducen en un factor a tener en cuenta (61). En lo que respecta a los FAE, se ha comprobado que el exantema grave por LTG se da con mayor frecuencia en la mujer (62), que el sexo masculino es un factor de riesgo para las alteraciones visuales inducidas por VGB (63), que la miopía y el glaucoma inducidos por topiramato (TPM) se presentan mayoritariamente en la mujer (64), y que en el tratamiento de las epilepsias infantiles con TPM, el índice de abandonos por efectos indeseables es más elevado entre las niñas que entre los niños (65).

Otro factor relevante lo constituye la especial consideración con que debe establecerse el tratamiento antiepiléptico en la mujer en edad fértil. Por una parte hay que considerar la posibilidad de que el fármaco puede interactuar con el uso de anticonceptivos orales (ACO),

en cuyo caso se ha de optar bien por elegir un FAE que no cause interacciones, como son gabapentina (GBP), levetiracetam (LEV), lamotrigina (LTG), tiagabina (TGB), VGB y VPA, bien por administrar un ACO con una dosis de 50 µg de etinilestradiol, bien por seleccionar un método anticonceptivo alternativo (66). Además, es igualmente importante la elección del FAE y el control periódico del tratamiento en la mujer que planea quedar embarazada (67).

### Patología asociada

En el paciente epiléptico que padece otra patología asociada hay que tener en cuenta, al establecer su tratamiento, dos consideraciones principales:

- Qué tipo de tratamiento farmacológico requiere dicha patología, dado que éste podría dar lugar a la aparición de interacciones entre el/los medicamentos prescritos y el/los FAE que se desean administrar, lo que podría originar una alteración en el control de una o de ambas enfermedades.
- Si dicha patología puede afectar de forma importante a la farmacocinética de los FAE que se van a prescribir. En este contexto, las interferencias de mayor relevancia se producen cuando el enfermo padece una insuficiencia renal o hepática, ya que ambos órganos son los principales responsables de la eliminación de los FAE. En principio, sería deseable elegir un FAE que se elimine mayoritariamente o totalmente por vía renal en el paciente con insuficiencia hepática, y un FAE que se elimine por biotransformación en el sujeto con insuficiencia renal; en caso de que sea imposible, ya sea por el espectro de acción requerido del FAE o por la existencia de reacciones adversas intolerables, deberá de ajustarse cuidadosamente la dosificación del medicamento de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante y la bibliografía publicada al respecto. De nuevo nos remitimos a la sección de tratamiento antiépiléptico en situaciones especiales para un análisis más detenido de cada situación específica.



# RE- COMENDA- CIONES

## Sección 3

**Tratamiento antiepiléptico  
crónico de las epilepsias  
del adulto**



El objetivo del tratamiento antiepiléptico es el retorno a una calidad de vida normal del paciente, mediante el control completo de las CE, sin efectos adversos significativos. Lo ideal es alcanzar este objetivo con el primer FAE para evitar las repercusiones negativas de las CE sobre la salud y las relaciones sociolaborales. Hasta hace dos o tres décadas era habitual el tratamiento combinado con dos FAE. A partir de esa época, varios trabajos demostraron que la conversión de politerapia a monoterapia daba lugar a menos efectos adversos con igual o incluso mejor control de las CE (68).

Un estudio mostró que el 47% de los pacientes se controlaba con el primer FAE. Un 14% más quedaba libre de CE con un segundo o tercer FAE. Sólo un 3% adicional se controló con terapia combinada con dos FAE (69). Es decir, la mayoría de los pacientes que responden a terapia con FAE se controlan con el primer FAE en monoterapia. Actualmente existe un acuerdo universal de iniciar tratamiento con un solo fármaco. Puesto que va a ser difícil controlar a la mayoría de los pacientes que no responden al primer FAE administrado a dosis adecuadas, es conveniente derivar a estos pacientes a una unidad de epilepsia.

Si las CE no ceden después del primer FAE a la máxima dosis tolerada o aparecen efectos secundarios intolerables, puede cambiarse a otro FAE, preferiblemente con distinto mecanismo de acción, en monoterapia, o añadirse otro FAE en biterapia si ha habido respuesta parcial al primero (70). Un ensayo clínico reciente comparó monoterapia alternativa frente a biterapia en pacientes no controlados después de tratamiento en monoterapia aislada o consecutiva, aunque no se hallaron diferencias significativas ni en eficacia ni en efectos adversos (71). La mayoría de los expertos opina que debe intentarse una segunda monoterapia, y si ésta falla recurrir a la biterapia (72).

No existe acuerdo sobre el diagnóstico de epilepsia resistente (ER) a FAE. Los ensayos clínicos de FAE en terapia añadida en ER y el estudio de Kwan y Brodie (69) muestran que pocos pacientes quedarán libres de CE si no han respondido a dos FAE de primera línea.

En los pacientes con ER parcial debe considerarse el tratamiento quirúrgico, sobre todo en la epilepsia parcial asociada a lesión estructural, como la epilepsia temporal mesial y la epilepsia lesional (73). La sección 7 de esta guía abordará en detalle las opciones terapéuticas en la ER.

En función de estos estudios se pueden hacer varias recomendaciones generales sobre tratamiento antiepiléptico crónico.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

### Recomendaciones

- El tratamiento de la epilepsia debe comenzarse siempre con un solo FAE (*grado de recomendación B*).
- Si el primer FAE resulta ineficaz, debe realizarse un segundo intento en monoterapia (*grado de recomendación C*).
- Si hay mejoría significativa pero incompleta con el primer fármaco, puede añadirse un segundo fármaco en biterapia (*grado de recomendación C*).
- Si continúan las CE a pesar de un segundo tratamiento con monoterapia, se debe probar con biterapia (*grado de recomendación C*).

### SELECCIÓN DEL PRIMER FÁRMACO ANTIEPILEPTICO EN MONOTERAPIA

Principales evidencias en el tratamiento de las crisis epilépticas parciales	Nivel de evidencia
CBZ, GBP, LTG, OXC, PB, PHT, PRM, TPM y VPA muestran eficacia más o menos similar en el tratamiento de las CE parciales de reciente diagnóstico.	<b>I b</b>
CBZ es algo más eficaz que VPA en las CE parciales y no muestra diferencia de eficacia en las CE generalizadas tónico-clónicas.	<b>I b</b>
LTG es igual de eficaz que CBZ, con mejor tolerabilidad y como consecuencia mayor efectividad (más pacientes continúan tomando LTG que CBZ por lo que se producen menos salidas del estudio por efectos adversos) y mejor puntuación en la escala de calidad de vida que para CBZ.	<b>I b</b>
GBP, LTG y OXC muestran mejor tolerabilidad que los FAE clásicos.	<b>I b</b>
OXC ha mostrado mayor efectividad (igual eficacia con mejor tolerabilidad) que CBZ y PHT.	<b>I b</b>

<b>Principales evidencias en el tratamiento de las crisis epilépticas generalizadas y síndromes epilépticos generalizados</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
ESM, LTG y VPA son efectivos para las CE de ausencias típicas.	<b>I b</b>
CLB es eficaz en el tratamiento de las CE de ausencias típicas.	<b>II</b>
CZP es eficaz en el tratamiento de las CE de ausencias típicas, pero no en el de las CE generalizadas tónico-clónicas.	<b>III</b>
CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, PRM, TPM y VPA son efectivos en las CE generalizadas tónico-clónicas primarias.	<b>I b</b>
ESM es eficaz en las CE de ausencia, pero no en las CE generalizadas tónico-clónicas primarias ni en la CE mioclónicas.	<b>III</b>
CBZ, OXC y PHT son eficaces en las CE generalizadas tónico-clónicas primarias. Pero en las CE de ausencia y CE mioclónicas no sólo no son eficaces, sino que además pueden exacerbarlas.	<b>III</b>
LTG es eficaz en las CE generalizadas tónico-clónicas primarias y CE de ausencia y se ha usado con buenos resultados en la epilepsia mioclónica juvenil, pero se han descrito exacerbaciones de las CE mioclónicas en la epilepsia mioclónica grave, síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsia mioclónica juvenil.	<b>III</b>
VPA es un fármaco eficaz en el tratamiento de las CE de la epilepsia mioclónica juvenil.	<b>II</b>
CLB, CZP, LEV y TPM son eficaces en el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil.	<b>III</b>

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

La selección del FAE debe basarse, si es posible, en el diagnóstico de síndrome epiléptico; si no, se basará en el tipo de CE. Este planteamiento, el más racional, se encuentra con el problema en la literatura científica de que la mayoría de las evidencias disponibles hacen referencia al tratamiento del tipo de CE.

En la actualidad disponemos en nuestro medio, para su uso en monoterapia, de los FAE clásicos (CBZ, CLB, CZP, PB, PHT, PRM y VPA) y de los nuevos FAE (GBP, LTG, OXC y TPM).

Para su uso en politerapia en ER podemos emplear, además de los anteriores, LEV y TGB.

### EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CRISIS EPILÉPTICAS

#### Crisis epilépticas parciales

Existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparan los FAE clásicos entre sí, así como otros ensayos que comparan individualmente cada uno de los FAE nuevos con uno de los clásicos. Sólo existe un ensayo en el que se comparan dos FAE nuevos. En el cuadro correspondiente (v. p. 30) se resumen las principales evidencias disponibles en la literatura médica (74-81).

Estos estudios han sido analizados recientemente por un comité de expertos de la Academia Americana de Neurología y la Sociedad Americana de Epilepsia, y concluyen que los pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia y CE parciales y/o CE secundariamente generalizadas tónico-clónicas pueden ser tratados inicialmente con CBZ, GBP, LTG, OXC, PB, PHT, PRM, TPM o VPA. La elección de uno u otro FAE depende de las características individuales de cada paciente (82).

Además de la eficacia, al seleccionar un fármaco hay que tener en cuenta su perfil farmacocinético, los efectos secundarios, la seguridad a largo plazo (incluida la teratogenicidad) y las interacciones farmacológicas.

Fenobarbital y primidona no se consideran FAE de primera línea a causa de sus efectos adversos cognitivos. PHT es un fármaco eficaz y se halla disponible para su administración por vía parenteral, pero

sus efectos adversos crónicos y su farmacocinética no lineal dificultan su uso.

Las características individuales deben orientar la elección del FAE (64). En la tabla 6 se resumen las ventajas e inconvenientes de cada FAE que pueden influir a la hora de la selección inicial.

#### Recomendaciones

- CBZ, GBP, LTG, OXC, TPM y VPA pueden ser considerados como tratamiento de primera elección en monoterapia para el tratamiento de las CE parciales y secundariamente generalizadas (*grado de recomendación A*).
- La selección del FAE entre los enumerados antes se debe realizar individualmente en cada paciente basándose en el perfil farmacocinético, efectos adversos e interacciones (*grado de recomendación A*).

#### Crisis epilépticas generalizadas

Por diversas razones, los ensayos clínicos son menos frecuentes en la epilepsias con CE generalizadas que en las parciales. Resumimos a continuación los estudios sobre eficacia de los FAE en las epilepsias primarias (75-77, 80, 83-85).

Los pacientes con epilepsia generalizada primaria pueden presentar CE de ausencia, generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas, bien de forma aislada o combinada en el mismo paciente. Por este motivo, hay que tener en cuenta que ciertos FAE que son eficaces en un tipo de CE no lo son en otro o pueden exacerbarlas. Estos conocimientos se basan en descripciones clínicas.

El VPA es un fármaco muy eficaz en todos los tipos de CE en la epilepsia generalizada primaria. Sus principales inconvenientes son que induce con frecuencia aumento de peso y que su potencial teratógeno parece mayor que con otros FAE.

La LTG es efectiva en las CE generalizadas tónico-clónicas y en las CE de ausencia, pero parece ser menos efectiva en las CE mioclónicas.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

Tabla 6. Ventajas y desventajas más destacadas de los fármacos antiepilepticos

Fármaco	Ventajas	Desventajas
Ácido valproico	Amplio espectro. Escasas interacciones. Disponible por vía i.v.	Aumento de peso. Teratogenicidad
Carbamazepina	FAE de referencia en la epilepsia parcial. Generalmente bien tolerado	Múltiples interacciones. Exantema y reacción de hipersensibilidad. Hiponatremia
Clobazam	Eficaz en biterapia en ER Buena tolerabilidad. Sin efectos adversos graves	Tolerancia en el 50%
Clonazepam	Útil en CE de ausencia y mioclónicas	Efectos adversos cognitivos
Etosuximida	Eficaz en CE de ausencia. Bien tolerado	No previene las CE generalizadas tónico-clónicas
Fenobarbital/primidona	Efectivo. Instauración rápida	Efectos adversos cognitivos. Dependencia y CE por privación. Interacciones
Fenitoina	Vía parenteral. Instauración rápida con dosis de carga	Efectos adversos idiosincrásicos y crónicos. Farmacocinética no lineal. Múltiples interacciones
Gabapentina	Buena tolerabilidad. Sin efectos adversos graves. Sin interacciones. Instauración rápida	3 dosis
Lamotrigina	Amplio espectro. Buena tolerabilidad. Escasa teratogenicidad. Escasas interacciones	Instauración lenta. Reacción de hipersensibilidad
Levetiracetam	Amplio espectro. Buena tolerabilidad. Sin efectos adversos graves. Rápida instauración	Aprobado sólo para epilepsia parcial resistente
Oxcarbacepina	Igual eficacia que CBZ con menos interacciones y mejor tolerabilidad	Más incidencia de hiponatremia que CBZ. Reacción de hipersensibilidad
Tiagabina	Escasos efectos adversos	Aprobado sólo en epilepsia parcial resistente
Topiramato	Amplio espectro. Sin reacciones exantemáticas	Efectos adversos cognitivos. Litiasis renal. Glaucoma agudo reversible
Vigabatrina	Eficaz en epilepsia parcial y síndrome de West	Reducción del campo visual. Indicado actualmente sólo en el síndrome de West

Es una buena alternativa a VPA en pacientes obesos y mujeres en edad fértil, porque no induce aumento de peso y tiene menor teratogenicidad.

El TPM es igual de efectivo en las CE generalizadas tónico-clónicas que en las mioclónicas y menos en las CE de ausencia. Tiene efectos adversos cognitivos con mayor frecuencia. Puede ser una buena opción en pacientes obesos, porque induce a menudo pérdida de peso.

### RECOMENDACIONES Y EVIDENCIAS ESPECÍFICAS EN FUNCIÓN DEL SÍNDROME EPILÉPTICO

#### Epilepsia generalizada primaria con crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas aisladas

##### Recomendaciones

- Son FAE de primera línea en monoterapia: LTG, TPM y VPA (*grado de recomendación A*).
- Como alternativa en monoterapia con similar eficacia en las CE generalizadas tónico-clónicas: CBZ y OXC (*grado de recomendación A*).

#### Epilepsia mioclónica juvenil

##### Recomendaciones

- El fármaco de elección es VPA (*grado de recomendación A*).
- LTG y TPM son las alternativas en monoterapia a VPA (*grado de recomendación C*).
- Como medicaciones coadyuvantes en politerapia pueden ser útiles: CLB, CZP y LEV (*grado de recomendación C*).

### Epilepsia generalizada de ausencias juveniles

#### Recomendaciones

- VPA y LTG son los FAE de primera línea (*grado de recomendación A*).
- Si hay resistencia, se puede asociar ESM (*grado de recomendación A*).

### Crisis epiléptica generalizada tónico-clónica indeterminada

#### Recomendaciones

- CBZ, LTG, OXC, TPM y VPA son igual de eficaces en las CE generalizadas tónico-clónicas (*grado de recomendación A*).
- Se recomienda comenzar con un FAE de amplio espectro (LTG, TPM, VPA) ante la duda de si se trata de una epilepsia generalizada o parcial, puesto que los FAE eficaces en la epilepsia parcial pueden ser ineficaces o empeorar algunos tipos de CE en la epilepsia generalizada idiopática (86) (*grado de recomendación C*).

**Tabla 7. Medicaciones de primera línea según el tipo de crisis epiléptica dominante en la epilepsia generalizada idiopática**

Situación clínica	Crisis epiléptica generalizada tónico-clónica	Ausencia	Mioclónica
Monoterapia inicial	VPA LTG	VPA LTG	VPA
Segunda monoterapia	TPM CBZ OXC	ESM	LTG TPM

## Epilepsia catamenial

La definición de este tipo de epilepsia varía de unas publicaciones a otras. La mayoría se refiere a un aumento de las CE en el período perimenstrual, pero varía el período de días y el porcentaje de CE. El criterio más usado es la aparición de al menos el 75% de las CE entre 4 días antes y 6 días después del comienzo de la menstruación (87).

Principales evidencias en el tratamiento de la epilepsia catamenial	Nivel de evidencia
CLB es efectivo a dosis de 20-30 mg/día durante la fase perimenstrual, prolongando 10 días el tratamiento.	<b>I b</b>
La acetazolamida (250-1.000 mg/día) ha mostrado eficacia durante la fase perimenstrual.	<b>I b</b>

### Recomendaciones

- Es conveniente analizar las CE diarias junto con varios ciclos menstruales en las mujeres con ER para descartar acumulación de CE durante el período perimenstrual o periovulatorio (*grado de recomendación C*).
- Cuando las CE ocurran sólo o preferentemente durante la fase perimenstrual se aconseja tratamiento con 20-30 mg/día de CLB durante la fase perimenstrual asociado al tratamiento de base (*grado de recomendación A*).
- Cuando CLB no es eficaz, se puede utilizar acetazolamida (*grado de recomendación C*).



# RE- COMENDA- CIONES

## Sección 4

**Tratamiento antiepiléptico  
crónico de las epilepsias  
de la infancia**



Principales evidencias en el tratamiento de los síndromes epilépticos de la infancia	Nivel de evidencia
La hormona adrenocorticotropa (ACTH) es eficaz a corto plazo en el tratamiento del síndrome de West.	<b>I b</b>
VGB es eficaz en el tratamiento del síndrome de West.	<b>I b</b>
VGB logra la remisión en el 90% de los casos de síndrome de West sintomáticos a esclerosis tuberosa.	<b>I b</b>
LTG y TPM han demostrado eficacia en el control de las CE del síndrome de Lennox-Gastaut.	<b>I b</b>
ESM y VPA son eficaces en el tratamiento de la epilepsia de ausencias infantil.	<b>I a</b>
LTG en monoterapia o en combinación con VPA es eficaz en el tratamiento de la epilepsia de ausencias infantil.	<b>I a</b>
CLB, CZP, LEV y TPM son eficaces como FAE coadyuvantes al VPA en el tratamiento de la epilepsia de ausencias infantil.	<b>III</b>
No está demostrado el beneficio del tratamiento farmacológico en la epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos bien tolerado o con bajo número de CE.	<b>IV</b>
GBP ha demostrado eficacia en el tratamiento de las CE de la epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos.	<b>I b</b>

En la infancia, el FAE se elige en función del tipo de CE y, sobre todo, en función del tipo de síndrome epiléptico; cada síndrome epiléptico puede tener diferentes tipos de CE, pero es el síndrome el que determina el pronóstico, la necesidad o no de tratamiento y la agresividad de éste (88).

## SÍNDROMES EPILÉPTICOS DEL RECIÉN NACIDO

### Encefalopatía epiléptica neonatal con brote-supresión

Este término engloba dos síndromes epilépticos muy poco frecuentes, resistentes al tratamiento: la encefalopatía epiléptica infantil precoz de

Ohtahara y la encefalopatía mioclónica neonatal de Aicardi, que podrían considerarse la forma tardía y precoz del mismo síndrome. No se dispone de ensayos clínicos controlados que hayan investigado los distintos tratamientos, y las diferentes opciones se basan en estudio de series de casos (*nivel de evidencia IV*) (89). La ACTH es el fármaco más utilizado, pero con malos resultados y frecuentemente transitorios. Algunos autores prefieren administrar inicialmente PB o VGB.

### Convulsiones neonatales benignas familiares y no familiares (idiopáticas)

Las convulsiones neonatales benignas familiares se incluyen dentro de las canalopatías, tienen un patrón de herencia autosómico dominante y se manifiestan a menudo en el segundo o tercer día de vida con CE clónicas o apneicas. Las no familiares se inician hacia el quinto día y se caracterizan por la presencia de CE clónicas o apneicas que se repiten con mucha frecuencia. No existen ensayos clínicos relativos al tratamiento de ninguno de ambos síndromes (*nivel de evidencia IV*) (88). Como las CE cesan espontáneamente, algunos autores aconsejan no tratar; otros tratan cuando las CE son frecuentes. La mayoría de los autores aconsejan PB a las dosis habituales en recién nacidos (bolo de 15-20 mg/kg, i.v., y mantenimiento, 3-5 mg/kg/día), y cuando éste fracasa, VPA.

## SÍNDROMES EPILÉPTICOS DEL LACTANTE Y DEL PREESCOLAR

### Síndrome de West

Existen pocos estudios controlados y aleatorizados sobre las distintas opciones terapéuticas y no hay un protocolo de consenso en cuanto a los FAE que hay que emplear, el orden de administración e incluso su dosificación (90). Los fármacos de primera línea son VGB, ACTH y corticoides.

**VGB:** la eficacia de la VGB en el control de los espasmos y en la resolución de la hipsarritmia se ha demostrado en dos estudios aleatorizados, uno de ellos comparando dosis bajas y altas del fármaco (91)

y otro comparando VGB con esteroides (92), con un *nivel de evidencia I b*. Además, existen hasta 11 estudios que aportan un *nivel de evidencia III* (90). La eficacia es mayor en los casos sintomáticos, debido a malformaciones cerebrales y sobre todo a esclerosis tuberosa, en los que consigue un 90% de remisiones (*nivel de evidencia I b, grado de recomendación A*) (92). Algunos autores reservan este fármaco sólo para los casos sintomáticos, pero otros lo consideran de primera elección en todos los síndromes de West, a pesar del riesgo de afectación de los campos visuales periféricos observada en el 30% de los pacientes (88). Se emplean dosis iniciales de 50 a 100 mg/kg/día en dos tomas, con aumentos de 50 mg/kg/día a intervalos de 3-5 días hasta alcanzar los 200 mg/kg/día.

**ACTH y corticoides:** un estudio de clase I b (93) y 5 estudios prospectivos de clase III (90) han demostrado que la ACTH es efectiva a corto plazo en el tratamiento del síndrome de West. La respuesta se produce habitualmente en las primeras 2 semanas de tratamiento. No hay datos suficientes para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento. Controlan las CE hasta en dos tercios de los pacientes, aunque con importantes efectos adversos potenciales, y se obtienen mejores resultados en los casos criptogénicos. En España sólo disponemos de ACTH sintética, con eficacia similar a la natural pero con más reacciones adversas. Existen diversas pautas de dosificación: tratamiento prolongado (hasta 10 meses) con dosis elevadas (60-80 UI/día); dosis bajas (20-30 UI/día) durante 2 a 6 semanas y retirada en una semana, o dosis elevadas sólo durante 15 días. La eficacia parece similar con dosis bajas o altas, pero con menos efectos secundarios a dosis bajas, lo que apoya la recomendación de utilizar dosis bajas y pauta corta. Varios ensayos clínicos controlados con un *nivel de evidencia tipo I b* han mostrado la superioridad de la ACTH frente a la prednisona (2 mg/kg/día) en el control de los espasmos y en la resolución de la hipsarritmia (90).

Otros fármacos serían los siguientes:

**VPA:** dos estudios prospectivos no controlados y varios retrospectivos muestran la eficacia de este FAE en la resolución de la hipsarritmia y el cese de los espasmos (*nivel de evidencia III*) (90). Se utiliza en monoterapia a dosis elevadas, cuando fracasan otras medidas. Es eficaz en el 58% de los síndromes de West criptogénicos/sintomáticos y en el 80-90% de los idiopáticos, con menos efectos secundarios que la ACTH. Se inicia a dosis de 50-100 mg/kg/día, aumentan-

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

do progresivamente 20 mg/kg/día hasta llegar a 200-300 mg/kg/día en un período de 15 días si persisten las CE.

**TPM:** se han publicado series pequeñas, prospectivas, no controladas, con buenos resultados en cuanto a eficacia y tolerabilidad (*nivel de evidencia III*). Se comienza con 3 mg/kg/día y se incrementa cada 3 días, a 6, 9, 12 y 15 mg/kg/día, incluso hasta 24-30 mg/kg/día (90).

### Epilepsias mioclónicas

**Epilepsia mioclónica benigna de la infancia.** Es un síndrome poco frecuente, que se inicia entre los 6 meses y los 3 años de vida, y se caracteriza por salvas cortas de mioclonías generalizadas y trazados EEG con patrón generalizado de punta-onda. No existen ensayos controlados para el tratamiento de este síndrome y las recomendaciones se basan en casos aislados publicados (*nivel de evidencia IV, grado de recomendación C*). El VPA controla fácilmente las CE en la mayoría de los casos y en raras ocasiones es preciso asociar ESM o LTG (94).

**Epilepsia mioclónica grave o síndrome de Dravet.** Es una epilepsia poco frecuente que se inicia en el primer año de vida con crisis febriles y afebriles generalizadas y unilaterales, clónicas o tónico-clónicas, y posteriormente se van asociando CE mioclónicas, ausencias atípicas y CE parciales. Todas las CE son resistentes a los FAE y los niños afectados se deterioran neuropsicológicamente (88, 94). Es resistente a prácticamente todos los recursos terapéuticos de que disponemos en la actualidad, aunque en ocasiones, al cambiar un fármaco por otro, se obtiene una mejoría transitoria o la supresión de alguno de los diversos tipos de CE. Los FAE más utilizados y eficaces son VPA a dosis elevadas (100 mg/kg) y las benzodiazepinas, preferentemente CLB. De los nuevos FAE, los mejores resultados se han obtenido con TPM, sobre todo en las CE parciales y en las tónico-clónicas generalizadas, en asociación con VPA (*nivel de evidencia IV*) (95). Se ha publicado un estudio doble ciego con stiripentol, que ha mostrado buenos resultados asociado a CLB y VPA (*nivel de evidencia I b*) (96). En algunos casos, LEV y las inmunoglobulinas a dosis elevadas han dado resultados satisfactorios.

**Epilepsia mioclónica-astática de Doose.** Aparece en niños de 2 a 5 años y se caracteriza por mioclonías masivas que producen la ca-

ída brusca del paciente, a las que se asocian otras CE generalizadas (tónico-clónicas, tónicas, ausencias y convulsiones febriles), con deterioro cognitivo y patrón EEG de punta-onda generalizada. No hay ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia de los diferentes FAE (*nivel de evidencia IV*) (94). La respuesta al tratamiento es muy variable y el fármaco se escoge según el tipo de CE, siendo lo habitual comenzar con VPA, que es el más efectivo para las CE mio-clónicas, atónicas y ausencias. Si falla, se puede asociar ESM o benzodiazepinas.

### Síndrome de Lennox-Gastaut

El FAE de elección es VPA en monoterapia, asociándose si es preciso benzodiazepinas, especialmente CLB a dosis bajas (*nivel de evidencia IV*) (88). Cuando fracasa, se puede optar por asociar LTG (*nivel de evidencia I b*) (97) o TPM (*nivel de evidencia I b*) (98), y cuando éstos fallan se puede optar por felbamato (*nivel de evidencia I b*) (99), que es especialmente eficaz para el control de las CE «de caída», aunque ha quedado relegado por su toxicidad (anemia aplásica) a niños mayores de 4 años que presentan resistencia a otros FAE. Entre los FAE clásicos, CBZ, PB, PHT y PRM tienen efecto sobre las CE tónicas y tónico-clónicas generalizadas, pero pueden agravar el resto de CE (*nivel de evidencia IV*). En casos que no responden se utiliza ACTH y/o corticoides, LEV, VGB e inmunoglobulinas (*nivel de evidencia IV*) (88).

### Epilepsias parciales del lactante y del preescolar

En el primer año de vida constituyen las epilepsias más frecuentes tras el síndrome de West. Se han descrito tres formas clínicas de epilepsias parciales benignas en esta edad: epilepsia parcial benigna de la infancia con CE parciales complejas de Watanabe, convulsiones familiares infantiles benignas de Vigevano y convulsiones familiares infantiles con coreoatetosis paroxística. Cursan con CE parciales complejas, con buen pronóstico y buena respuesta al tratamiento. No hay estudios controlados y se emplean CBZ, OXC, PB y VPA (*nivel de evidencia IV*). Existen también epilepsias parciales criptogénicas y formas sintomáticas a numerosas etiologías. En otros tramos de edad, CBZ es el FAE de elección en las CE parciales, pero en este período de la vida

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

se usa poco y existe mucha mayor experiencia, en primer lugar, con PB y en segundo lugar con CLB, PRM y VPA. En formas resistentes pueden ser útiles, en terapia añadida, LEV, LTG, OXC, TPM y VGB (*nivel de evidencia IV*) (88).

### SÍNDROMES EPILÉPTICOS EN EDAD ESCOLAR

#### Epilepsia con ausencia infantil

El VPA en monoterapia es el fármaco de elección (*nivel de evidencia I a*), puesto que controla un 70-80% de los casos y tiene también efecto sobre las CE tónico-clónicas generalizadas. En pacientes que no responden se puede usar ESM (*nivel de evidencia I a*) en monoterapia (si no se asocian CE tónico-clónicas generalizadas) o añadida a VPA. Más del 50% de los pacientes que fracasan con ambas monoterapias se controlan con esta biterapia. En caso de fracaso suele ser muy efectivo añadir a VPA dosis bajas de LTG (*nivel de evidencia I b*), y si se controla se podría intentar la monoterapia con LTG, que se ha mostrado eficaz en ensayos clínicos (*nivel de evidencia I a*) (100). No se han publicado ensayos comparativos entre VPA y LTG. En casos muy resistentes se pueden asociar a VPA benzodiazepinas como CLB o CZP, LEV, TPM y acetazolamida, que también tienen cierto efecto antiausencias (*nivel de evidencia III*) (88).

#### Otras epilepsias generalizadas idiopáticas

El VPA es también el fármaco de elección en el tratamiento de las otras epilepsias generalizadas idiopáticas, como las mioclonías palpebrales y periorales con ausencias, la epilepsia generalizada idiopática con CE tónico-clónicas generalizadas y la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus. La respuesta es menos favorable que en la epilepsia de ausencias infantil y es preciso asociar con mayor frecuencia ESM o LTG. Pequeñas dosis de CZP añadidas a VPA pueden ser particularmente efectivas para las CE de ausencias con componente mioclónico. Para las CE tónico-clónicas generalizadas, además de VPA son eficaces CBZ, PB, PRM y PHT entre los clásicos y LEV, LTG, OXC y TPM entre los nuevos FAE (*nivel de evidencia III*) (88).

## Epilepsias parciales idiopáticas o benignas

**Epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos.** Si hay pocas CE, son sólo nocturnas, comienzan a una edad tardía o hay buena tolerancia familiar, no es preciso iniciar tratamiento. Prácticamente todos los FAE son eficaces, aunque sólo se han realizado estudios aleatorizados, doble ciego frente a placebo con GBP (*nivel de evidencia I b*) (101). En nuestro medio, la mayoría de autores utilizan CBZ, OXC o VPA y algunos LTG y TPM (*nivel de evidencia IV*); CBZ debe evitarse si el EEG durante el sueño incrementa sensiblemente los paroxismos.

**Epilepsias parciales benignas occipitales.** En la variante Panayiotopoulos se aconseja no tratar la primera CE; para las CE recurrentes se aconseja CBZ u OXC. El CLB puede ser útil en monoterapia. La variante Gastaut tiene mayor frecuencia de recurrencia de CE, por lo que se trata desde el inicio con CBZ u OXC (*nivel de evidencia IV*) (88).

## Epilepsias criptogénicas

Son las menos frecuentes en la edad escolar. Entre ellas destaca, junto a la epilepsia mioclónica astática, la epilepsia con ausencias mioclónicas y las epilepsias que cursan con complejos punta-onda continuos durante el sueño lento (EPOCS).

### ○ Epilepsia con ausencias mioclónicas

Es menos frecuente que la epilepsia con ausencias infantil y existe retraso mental previo en el 40%. Las CE cursan con afectación variable de la conciencia y sacudidas mioclónicas de hombros, miembros superiores y tronco. El tratamiento de elección es LTG y VPA, que han demostrado su eficacia en un porcentaje importante de casos en monoterapia. Si las ausencias persisten, se recurre a biterapia con LTG y VPA. En otras ocasiones han mostrado su utilidad LTG más ESM o VPA más ESM o VPA más CZP. Pueden también ensayarse LEV y TPM (*nivel de evidencia IV*) (88).

### ○ Síndromes epilépticos con punta-onda continua durante el sueño lento

Hay tres síndromes epilépticos que constituyen este grupo y que tienen en común: a) un inicio habitual entre los 18 meses y los 10 años; b) CE de diversos tipos; c) síntomas neuropsicológicos asociados; d) EEG con punta-onda continua en el 80% del sueño lento, y e) remisión de la semiología clínica-EEG antes de la pubertad.

**Epilepsia parcial benigna atípica.** No hay estudios controlados y las CE pueden ser muy resistentes al tratamiento. Algunos autores han obtenido buenos resultados con CBZ, sola o asociada a VPA o VPA asociado a CZP. Otros recomiendan ESM asociada a VPA o CZP (*nivel de evidencia IV*). Hay casos resistentes que mejoran con corticoides, ACTH o inmunoglobulinas.

**Síndrome de Landau-Kleffner y epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento.** Las CE clínicas habitualmente tienen un fácil control; sin embargo, los FAE tienen poco efecto sobre las descargas paroxísticas del EEG. Dado el reducido número de casos, no hay ensayos controlados y prácticamente se han usado todos en monoterapia o en combinación. El VPA, solo o asociado a benzodiazepinas, es el tratamiento de elección. El tratamiento hormonal –ACTH o corticoides– es efectivo tanto sobre la clínica como sobre el EEG y se utiliza cuando no responde a los FAE previos, cuando hay anomalías EEG muy intensas o cuando la primera manifestación crítica es en forma de estado de mal, aunque algunos autores recomiendan su uso desde el inicio del cuadro, sobre todo en pacientes de menor edad (*nivel de evidencia IV*). En casos resistentes pueden ser útiles las inmunoglobulinas (102).

### Epilepsias parciales sintomáticas

En la edad escolar, la mayoría de las epilepsias sintomáticas son parciales, generalmente secundarias a lesiones cerebrales acaecidas en los primeros años de vida, asociadas a displasias corticales, enfermedades neurocutáneas y malformaciones cerebrales. Existen pocos estudios controlados en niños. Hay evidencias de nivel I b con GBP, LTG, OXC y TPM en monoterapia. Con LEV y TGB se han realizado estudios con *nivel de evidencia III* (103). En nuestro medio se considera de elec-

ción CBZ, OXC o VPA, inicialmente en monoterapia, y si fracasan se utiliza biterapia (*nivel de evidencia III*). En los casos que no responden se asocia un FAE nuevo (GBP, LEV, LTG, TGB o TPM) que puede sustituirse por otro en función de la respuesta. Si fallan los nuevos, habrá que recurrir a los clásicos, como CLB, PB, PHT o PRM (88).

#### Recomendaciones

- PB es el fármaco de elección para el tratamiento de los síndromes epilépticos del período neonatal (*grado de recomendación C*).
- El tratamiento del síndrome de West se debe iniciar con VGB; si ésta fracasa, se cambiará a ACTH (*grado de recomendación C*).
- VPA es el FAE de elección en las epilepsias mioclónicas del lactante y el niño, y en caso de fracaso se asociará benzodiazepinas (*grado de recomendación C*).
- El tratamiento del síndrome de Lennox se inicia con VPA y cuando fracasa se asociará LTG o TPM (*grado de recomendación C*).
- VPA en monoterapia es el FAE de elección en la epilepsia de ausencias (*grado de recomendación A*).
- LTG puede utilizarse en monoterapia en la epilepsia de ausencias (*grado de recomendación A*).
- Las epilepsias generalizadas idiopáticas del niño se tratan inicialmente con VPA y si fracasan se aconseja LTG o TPM (*grado de recomendación C*).
- Las epilepsias parciales benignas no deben tratarse si se tienen pocas CE, son sólo nocturnas, comienzan en una edad tardía o hay buena tolerancia familiar (*grado de recomendación C*).
- Los FAE de elección en las epilepsias parciales idiopáticas del lactante y el niño son GBP (*grado de recomendación A*), CBZ, OXC o VPA (*grado de recomendación C*).



# RE- COMENDA- CIONES

## Sección 5

### Principios generales de politerapia farmacológica racional



Existen numerosos estudios que destacan las ventajas de la monoterapia en pacientes con epilepsia, como son el menor número de interacciones con otros fármacos, menos efectos adversos, mejor cumplimiento terapéutico y eficacia similar a la politerapia. Sin embargo, no se puede controlar hasta un 30-35% de los pacientes de forma aceptable con el tratamiento en monoterapia (69, 88).

La respuesta positiva a una combinación racional de FAE después de un fracaso inicial con dos ensayos en monoterapia fallidos es variable, desde un 3% (69) hasta el 40% (104). Cuando se decide la adición de un FAE a un régimen ya existente, debe considerarse una serie de variables, entre las que destacan:

*Mecanismos de acción antiepiléptica.* Se recomienda asociar FAE con mecanismos de acción complementarios (v. tabla 3, pág. 18) (49).

*Interacciones entre los FAE.* Los inductores enzimáticos (CBZ, PB, PHT, PRM) pueden incrementar el metabolismo y acortar la semivida de otros FAE de metabolismo primordialmente hepático; es necesario aumentar la dosis de éstos para conseguir el efecto antiepiléptico. El efecto contrario también es posible; el ejemplo clásico es la asociación de VPA, un inhibidor enzimático, con LTG, que puede producir un incremento de la semivida de esta última de hasta un 300% (105). En la Sección 2 se hace un abordaje integral de este tema.

*La combinación de dos o más FAE conlleva una mayor frecuencia de efectos adversos,* incluso en el caso de mantener niveles adecuados de todos ellos (57). Se ha demostrado que la toxicidad de la politerapia se relaciona con la suma total de las dosis de los FAE asociados más que con la dosis individual empleada (106).

Se ha propuesto que la mejor elección como FAE coadyuvante debería ser un FAE de amplio espectro; en un estudio con VPA en terapia añadida al régimen de monoterapia previa se consiguió una reducción de más del 50% de las CE parciales complejas en el 46% de los pacientes con monoterapia fallida con CBZ o PHT (107). No obstante, la gran mayoría de los FAE han demostrado eficacia en terapia añadida en epilepsia parcial, secundariamente generalizada o no (70, 103). CLB, CZP, ESM (sólo en crisis de ausencia), LTG, TPM, VPA y, probablemente, LEV son eficaces en la epilepsia generalizada idiopática (70,103); CLB, LTG, TPM y VPA son eficaces en el tratamiento de las crisis atónicas y/o tónicas de la epilepsia generalizada criptogénica o

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

sintomática (70, 103). No se han establecido comparaciones entre los nuevos FAE y los clásicos mediante ensayos clínicos comparativos capaces de valorar la eficacia diferencial como FAE añadidos. Existen diversos ensayos clínicos comparativos que han demostrado un beneficio significativo de los nuevos FAE frente a placebo como tratamiento coadyuvante en la ER. En los metaanálisis realizados de ensayos clínicos practicados con los nuevos FAE en terapia añadida en ER parcial se ha podido estratificar el grado de eficacia de éstos, aunque sin diferencias significativas entre ellos, siendo los efectos adversos proporcionales al nivel de eficacia (108, 109). Estas revisiones sistemáticas pueden, sin embargo, ser engañosas, dado que se combinaron todas las dosis utilizadas para los análisis y se asumió que las poblaciones estudiadas eran similares en todos los ensayos (103).

### Los principios básicos de la politerapia son los siguientes:

- No asociar más de dos o a lo sumo tres FAE simultáneamente.
- Asociar FAE con diferentes mecanismos de acción.
- Asociar FAE con espectros de acción similar (para potenciar la eficacia en epilepsias rebeldes) o de espectros complementarios (para ampliar el espectro terapéutico en epilepsias con distintos tipos de crisis).
- Evitar FAE con interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas negativas o antagónicas.
- Evitar FAE con potenciales efectos adversos similares.

**Recomendaciones**

- El tratamiento del paciente epiléptico en régimen de monoterapia es siempre preferible a la politerapia (*grado de recomendación B*).
- La politerapia racional es un recurso aceptable que puede beneficiar a un porcentaje discreto de pacientes que se han mostrado resistentes al tratamiento en monoterapia (*grado de recomendación B*).
- La politerapia racional debe seguir unos principios básicos referidos al número de FAE asociados, a sus mecanismos y espectros de acción, a sus interacciones farmacológicas y a sus efectos adversos. En la tabla 8 se enumeran las asociaciones que han sido estudiadas en el ser humano. En la tabla 9 se muestran las asociaciones de FAE teóricamente más y menos recomendables en función de los principios enunciados (*grado de recomendación C*).

**Tabla 8. Combinaciones de fármacos antiepilépticos estudiadas en el ser humano (49)**

Eficacia comprobada	Eficacia probable	Eficacia dudosa o nula
CBZ + VPA	CBZ + TPM	CBZ + LTG
CBZ + VGB	CZP + PHT	CBZ + PHT
ESM + VPA	LTG + TPM	LTG + PHT
LTG + VPA	PB + TPM	
PB + PHT		
PHT + VPA		

**Tabla 9. Combinaciones de fármacos antiepilépticos más y menos recomendables**

Combinación	Causa
<b>Combinaciones teóricamente más recomendables</b>	
LTG + VPA	Acción sinérgica demostrada El VPA inhibe el metabolismo de la LTG, reduciendo la dosis-coste del tratamiento
ESM + VPA	Acción sinérgica demostrada en ausencias
TPM + VPA	El VPA se ha asociado con ganancia de peso, y el TPM con pérdida
CBZ/OXC + VPA	Acción sinérgica demostrada Amplia experiencia clínica en el tratamiento de las CE parciales Diferentes mecanismos de acción
CBZ, LTG, OXC, PHT + GBP, LEV, TGB, TPM o VGB	Diferentes mecanismos de acción
GBP o LEV + cualquier otro FAE	Ausencia de interacciones farmacológicas
<b>Combinaciones teóricamente menos recomendables</b>	
CBZ + PHT	Mecanismo de acción similar Inducción metabólica recíproca, lo que obliga a utilizar dosis mucho más elevadas de ambos
CBZ + LTG o LTG + PHT	Mecanismo de acción similar
GBP, TGB y VGB	Mecanismo de acción similar
PB o PRM + PHT	Interacciones metabólicas recíprocas Incremento de la alteración cognitiva, aunque acción sinérgica demostrada
PB o PRM + CZP o CLB	Incremento de la alteración cognitiva
PHT + VPA	Numerosas interacciones, aunque acción sinérgica demostrada
CBZ + VPA (en mujeres con potencial de gestación)	Incremento del riesgo de defectos del tubo neural. El VPA inhibe el metabolismo del 10, 11-epóxido de CBZ, que también puede ser teratógeno
Modificado de cita bibliográfica 110.	

# RE- COMENDA- CIONES

## Sección 6

**Tratamiento antiepiléptico  
en situaciones  
especiales**



## TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES EPILEPTICOS EN SITUACIONES ESPECIALES

Principales evidencias del uso de fármacos antiepilépticos en situaciones especiales	Nivel de evidencia
Los FAE inductores enzimáticos disminuyen la efectividad de los anticonceptivos orales.	<b>II a</b>
Los niveles plasmáticos de LTG deben reducirse en un 50% cuando se utilizan conjuntamente anticonceptivos orales.	<b>II b</b>
El uso de FAE durante el embarazo aumenta el riesgo de malformaciones fetales.	<b>II b</b>
El riesgo de malformaciones fetales aumenta con el número de FAE empleados durante el embarazo.	<b>II b</b>
VPA y CBZ se asocian con una mayor incidencia de defectos del desarrollo del tubo neural.	<b>II b</b>
El riesgo de malformaciones fetales con el uso de VPA es bajo cuando se usan dosis inferiores a 1.000 mg/día o niveles séricos inferiores a 70 µg/ml.	<b>II b</b>
La adición de ácido fólico a las mujeres antes y durante el embarazo reduce el riesgo de desarrollo de defectos del tubo neural en el feto.	<b>I b</b>
La administración de 1 mg de vitamina K por vía i.m. o i.v. a los recién nacidos disminuye el riesgo de hemorragia neonatal.	<b>I a</b>
La LTG es igual de eficaz que la CBZ en el control de las CE focales del anciano y muestra mejor tolerabilidad.	<b>I b</b>

## EPILEPSIA Y GESTACIÓN

El 90% de los embarazos en mujeres con epilepsia llega a buen término. No obstante, en la primera visita la mujer con epilepsia y en edad fértil debe recibir información sobre cuestiones relativas a la planificación familiar, así como de los riesgos que conlleva el embarazo y la manera de minimizarlos.

### Consejos y manejo preconcepción

#### ○ Anticoncepción

Los anticonceptivos orales (ACO) no aumentan la frecuencia e intensidad de las CE, por lo que pueden emplearse en la mujer epiléptica (111).

Es deseable el uso de FAE que no interaccionen con los ACO (tabla 10). Un reciente estudio ha demostrado que TPM no interacciona con los ACO cuando se emplea en monoterapia a dosis iguales o inferiores a 200 mg (*nivel de evidencia I b*) (112). En caso de que fuera necesario utilizar FAE inductores enzimáticos (los cuales reducen los niveles de hormonas sexuales), como CBZ, PB, PHT, PRM y, en menor grado, OXC, pueden plantearse métodos anticonceptivos alternativos o utilizar ACO con una dosis mínima de estradiol de 50 µg, como la que contienen los ACO más antiguos (111, 113, 114). En estos casos hay que vigilar la existencia de sangrados intermenstruales y adecuar la dosis de estrógenos si fuera necesario, aunque esta medida tampoco asegura la efectividad de los ACO. Los anticonceptivos hormonales que contienen sólo gestágenos no han demostrado su superioridad respecto a los ACO cuando se emplean junto con FAE inductores enzimáticos (111, 113-116). La medroxiprogesterona por vía intramuscular (Depo-Progera), que suele administrarse a dosis de 150 mg cada 12 semanas, podría ser eficaz si se emplea a dosis de 150 mg cada 6-8 semanas (111, 113, 114). La LTG no induce el metabolismo de los ACO, pero su administración conjunta puede disminuir las concentraciones plasmáticas de LTG en más de un 50% (117).

### Recomendaciones

- Las mujeres con epilepsia pueden emplear ACO, ya que no aumentan la frecuencia e intensidad de las CE.
- Es preferible la utilización de FAE que no interaccionen con los ACO. En caso de que fuera necesario utilizar FAE inductores enzimáticos deben plantearse métodos anticonceptivos alternativos o utilizar ACO con una dosis mínima de estradiol de 50 µg.
- Cuando se utilizan FAE inductores enzimáticos no deben emplearse anticonceptivos hormonales por vía parenteral, que contienen sólo progesterona, dado que no han demostrado su superioridad respecto a ACO.

**Tabla 10. Efecto de los fármacos antiepilépticos sobre la concentración de los anticonceptivos orales**

Efecto significativo	No significativo
Carbamazepina	Ácido valproico
Fenitoína	Acetazolamida
Fenobarbital	Benzodiazepinas
Oxcarbazepina	Etosuximida
Primidona	Gabapentina
Topiramato*	Lamotrigina**
	Levetiracetam
	Tiagabina
	Vigabatrina

\*En monoterapia, a dosis iguales o inferiores a 200 mg, no parece interferir significativamente con los ACO (*nivel de evidencia I b*) (112).

\*\*Los ACO reducen las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en más de un 50% (117).

### ○ Optimización del tratamiento preconcepción

#### Recomendaciones

- Hay que intentar programar el embarazo cuando las CE estén bien controladas. Los cambios o alteraciones del régimen de FAE deberían realizarse antes del embarazo.
- Si la mujer epiléptica está libre de CE en los últimos 2 años, podría valorarse la interrupción del tratamiento entre 6 meses y un año antes del embarazo (113). No obstante, esta opción siempre es arriesgada porque la reaparición de las CE podría coincidir con el embarazo; no es aconsejable si existen antecedentes de recidiva de las CE tras un intento de supresión o reducción del tratamiento, o bien si existen otras circunstancias que aumenten el riesgo de recurrencia (hallazgos EEG, de neuroimagen o clínicos).

### ○ Riesgo de malformaciones con el uso de fármacos antiepilépticos

Mientras el porcentaje de malformaciones en la población general oscila entre el 2 y el 3%, en estudios prospectivos recientes el riesgo de malformaciones en las mujeres epilépticas oscilaba entre el 5 y el 13,5% (118, 119). Este riesgo aumenta con el número de FAE a los que el feto está expuesto y posiblemente con la dosis diaria total o picos de concentración de FAE (120). Todos los FAE clásicos son teratógenos, pero se ha relacionado a VPA y CBZ de manera independiente con la aparición de defectos del desarrollo del tubo neural (118, 119), como la espina bífida abierta. La prevalencia de espina bífida con la exposición a VPA es aproximadamente del 1 al 5,4%, y con CBZ del 0,5%.

Los nuevos FAE tienen un potencial teratógeno no bien conocido en humanos, aunque todos son teratógenos en animales, excepto LTG (118, 121). En espera de los resultados de los estudios multicéntricos colaborativos prospectivos sobre el riesgo de los FAE en el embarazo, algunos registros publicados recientemente indican un bajo efecto teratógeno de LTG cuando se emplea en monoterapia, por lo que puede ser un FAE relativamente seguro en el embarazo (117, 118, 121).

### Recomendaciones

- En general, no es necesario cambiar el tratamiento antes del embarazo si existe un buen control de las CE; el mejor FAE es el más indicado para el tipo de CE que presenta la mujer con epilepsia y con menor toxicidad.
- Es preferible la monoterapia a las dosis eficaces más bajas posible, dado que el riesgo de malformaciones fetales aumenta con el número de FAE empleados (*grado de recomendación B*).
- Debe evitarse el uso de VPA y CBZ si existen antecedentes familiares de espina bífida.
- Si VPA es el fármaco de elección, hay que utilizar la dosis mínima eficaz y evitar los picos de dosis aumentando el número de tomas o utilizando la fórmula de liberación retardada. Un grupo de investigadores ha asociado las dosis de VPA iguales o inferiores a 1.000 mg/día o concentraciones plasmáticas iguales o inferiores a 70 mg/ml con un escaso riesgo de malformaciones (122).

### ○ Ácido fólico

La adición de ácido fólico antes y durante el embarazo reduce de forma significativa el riesgo de defectos de desarrollo del tubo neural en mujeres sin epilepsia, así como el riesgo de recurrencia de dichos defectos en mujeres que habían tenido hijos con malformaciones en anteriores embarazos (123). Sin embargo, aunque la utilidad de la adición con ácido fólico en la población general está bien establecida, ésta no se ha demostrado aún en mujeres con epilepsia que toman FAE.

### Recomendaciones

- Las mujeres epilépticas deben recibir un suplemento de ácido fólico de 5 mg/día; dosis mayores no aportan ningún beneficio (124, 125). Hay que iniciar el tratamiento al menos un mes antes de la concepción, continuarlo hasta finalizar el primer trimestre como mínimo, y seguirlo preferentemente durante todo el embarazo (*grado de recomendación A*).

### Consejos y manejo prenatal

En el 15-37% de las mujeres con epilepsia empeora la frecuencia de las CE durante el embarazo. Este agravamiento se ha relacionado con la presencia de una elevada frecuencia de CE previa a la concepción, el aumento de las concentraciones de hormonas esteroideas, el estrés psíquico y físico, la privación de sueño y, sobre todo, la falta de cumplimiento terapéutico y la disminución de las concentraciones plasmáticas de FAE.

#### ○ Control de las crisis epilépticas

Durante el embarazo hay que buscar el mejor control de las CE con el menor riesgo para el feto. El efecto de las CE no convulsivas en el feto no se conoce con exactitud y existen publicaciones contradictorias salvo en caso de trauma secundario (120). Las CE parciales simples no suponen un riesgo para la madre o el feto. Las generalizadas tónico-clónicas deben controlarse; pueden causar bradicardia fetal e hipoxia/acidosis fetal y materna, y en ocasiones hemorragias fetales intracraneales y abortos (120).

#### Recomendaciones

- Si las CE están bien controladas en monoterapia, hay que continuar habitualmente con el mismo FAE. El cambio de FAE durante el embarazo está contraindicado, salvo que exista un control clínico deficiente o toxicidad.
- Es conveniente programar revisiones cada 4-8 semanas durante la gestación, porque mejora el control clínico y estimula el cumplimiento terapéutico.

#### ○ Niveles séricos de fármacos antiepilépticos

La concentración plasmática total y, en menor medida, la concentración libre de los FAE clásicos suele disminuir durante el embarazo (113, 115, 116, 120), aunque habitualmente no es necesario aumentar las dosis. Cuando se emplean FAE con gran afinidad por las proteínas plasmáticas (CBZ, PHT y VPA), se ha aconsejado la medición de

la concentración plasmática libre (115, 116, 120), pero esta determinación no suele realizarse de forma sistemática y, además, su utilidad es discutible, ya que no existe una clara correlación entre los niveles plasmáticos y el control de las CE, con la excepción de la PHT (126).

La farmacocinética de los nuevos FAE durante el embarazo es poco conocida, salvo en el caso de la LTG. Dado que el aclaramiento de la LTG aumenta notablemente durante la gestación, incluso más que el de los FAE clásicos, pero de manera impredecible en cada mujer, podría plantearse la utilidad de medir sus niveles plasmáticos durante el embarazo y en el posparto (120).

#### Recomendaciones

- No deben realizarse ajustes de las dosis de los FAE durante el embarazo sólo basándose en las concentraciones plasmáticas totales (115, 116, 120), por lo que no es necesaria su determinación sistemática. Pueden ser de ayuda en casos de sospecha de toxicidad, agravamiento de las CE o para valorar el cumplimiento terapéutico.

#### ○ Diagnóstico prenatal de malformaciones fetales

##### Recomendaciones

- Es importante realizar exámenes ecográficos de alta resolución a partir de la semana 11-13 de gestación, para identificar defectos graves del desarrollo. Es recomendable su repetición a partir de las semanas 16 a 20, lo que permite identificar fisuras orofaciales, defectos cardíacos y defectos del desarrollo de tubo neural caudales (118, 127).
- Si una mujer embarazada con epilepsia toma FAE, especialmente VPA o CBZ, deben medirse los niveles de alfafetoproteína sérica entre las semanas 14 y 16 de gestación (118, 127). Si el test es anormal y la ecografía no detecta otras causas que lo justifiquen, es planteable la realización de una amniocentesis en la semana 15-16 de embarazo, para determinar alfafetoproteína y acetilcolinesterasa (los niveles normales en el líquido amniótico excluyen, con alto grado de confianza, los defectos del desarrollo del tubo neural y los defectos de la pared abdominal).

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

### ○ Prevención de hemorragias neonatales

Basándose en comunicaciones de diversos casos clínicos, se ha sugerido que existe un ligero aumento del riesgo de aparición de hemorragias neonatales con la exposición intrauterina a FAE inductores enzimáticos, a causa de la deficiencia de factores de la coagulación que dependen de la vitamina K (II, VII, IX y X) (127, 128). Por este motivo, muchos autores y revisiones recomiendan la profilaxis con 10 mg de vitamina K oral en el último mes de embarazo (113, 115, 127, 128). Aunque la administración de vitamina K a la mujer embarazada parece prevenir la deficiencia neonatal de vitamina K (*nivel de evidencia II a*) (129), no está demostrada la eficacia de esta medida en la prevención de hemorragias neonatales. Además, un estudio prospectivo reciente no ha demostrado un aumento del riesgo de hemorragia en los recién nacidos de mujeres epilépticas que tomaban FAE inductores enzimáticos y que habían recibido la profilaxis estándar, administrada a todos los recién nacidos, de 1 mg de vitamina K, intramuscular al nacer (130).

#### Recomendaciones

- Los recién nacidos de mujeres con epilepsia que toman FAE deben recibir 1 mg de vitamina K por vía i.m. o i.v. al nacer (*grado de recomendación A*) (131).

### Actuación en las crisis epilépticas durante el parto

#### Recomendaciones

- Las CE convulsivas durante el parto deben tratarse con benzodiazepinas por vía i.v. (CZP o DZP), aunque hay que tener en cuenta la posibilidad de intoxicación en el recién nacido y problemas respiratorios maternos (127).
- Puede administrarse PHT o VPA por vía i.v., aunque la primera es menos aconsejable porque inhibe las contracciones uterinas y prolonga el parto.
- Cuando aparecen CE convulsivas, la cesárea es el procedimiento de elección, sobre todo si las crisis son repetidas, y también cuando la madre es incapaz de cooperar durante el parto a causa de los trastornos del nivel de conciencia producidos por las CE de ausencia o parciales complejas repetidas (127).

## Lactancia

La leche materna de la mujer epiléptica puede contener FAE, pero la proporción que ingiere el lactante es pequeña. Los FAE que tienen una débil unión a proteínas presentan concentraciones más elevadas en la leche. La concentración plasmática en el niño depende de la cantidad excretada en la leche y de la vida media de eliminación en el recién nacido, que, con la excepción de CBZ y ESM, puede ser más prolongada que en el adulto, especialmente en el caso del PB. Disponemos de escasos datos sobre los nuevos FAE, salvo en los casos de LTG y TPM. La primera alcanza concentraciones en plasma del lactante cercanas al 30% de los niveles plasmáticos de la madre a las 2 o 3 semanas del parto. Aunque no se han observado efectos adversos, es prudente vigilar más estrechamente la aparición de efectos tóxicos en estos niños (120). En el caso del TPM, el lactante tiene niveles indetectables o muy bajos a las 2 a 3 semanas después del parto y no se han observado efectos adversos (120).

### Recomendaciones

- Como regla general, la lactancia materna debe ser fomentada, puesto que los beneficios superan el pequeño riesgo de efectos adversos.
- Es recomendable dividir la dosis total de FAE en varias tomas, de manera que la cantidad que pase a la leche sea siempre la mínima, así como dar de mamar después de unas horas de haber tomado la medicación.
- Debe vigilarse la aparición de signos de depresión del SNC en el lactante (reflejo de succión débil, somnolencia excesiva, escaso aumento de peso...), sobre todo cuando se emplean barbitúricos o benzodiazepinas. En estos casos puede reducirse la lactancia materna y completarla con lactancia artificial.

## TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO EN PACIENTES CON OTROS TRASTORNOS

**TABLA 11. Uso de fármacos antiepilépticos en pacientes con patología asociada**

Trastorno	FAE recomendables	Manejo prudente	FAE no recomendables
Cardiopatía	GBP, LEV, LTG, TGB, TPM, VPA	CBZ, OXC, PHT	
Nefropatía	CBZ, CLB, CZP, ESM, PHT, TGB, VPA	GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PRM, TPM	
Hepatopatía	GBP, LEV, OXC, TPM	CBZ, ESM, PB, PHT, PRM, TGB	CLB, CZP, LTG, VPA
Porfiria	GBP, OXC	CZP, DZP	CBZ, LTG, PB, PHT, PRM, TGB, TPM, VPA
TMO (fase de prendimiento)	GBP, LEV, LTG, TGB, TPM	PB, PHT, PRM	CBZ, OXC, VPA
TMO (tras fase de prendimiento) y enfermedades proliferativas hematológicas	GBP, LEV, LTG, TGB, TPM	OXC, PB, PHT, PRM, VPA	CBZ
Infección por VIH	GBP, LEV, OXC, TGB, TPM	CBZ, LTG, PB, PHT, PRM	VPA

TMO: trasplante de médula ósea.

Como la epilepsia puede coexistir con diversas enfermedades, es importante conocer la influencia en la frecuencia de las CE de estos procesos y de los fármacos utilizados para su tratamiento (tabla 11), así como las posibles interacciones farmacológicas y exacerbaciones de dichas enfermedades originadas por los FAE.

## Enfermedad cardíaca

### Recomendaciones

- Si es necesario tratamiento parenteral en infusión rápida, debe emplearse VPA, ya que la PHT conlleva un mayor riesgo de hipotensión y arritmias (132, 133); las benzodiazepinas pueden emplearse también de forma transitoria. Si hay que utilizar PHT por vía i.v., la velocidad de infusión debe ser mucho más lenta (10-25 mg/min) y requiere monitorización electrocardiográfica. En ancianos con enfermedad miocárdica grave, bradicardia sinusal o bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado no debe emplearse.
- En el tratamiento crónico de individuos afectados por enfermedades cardíacas es preferible evitar CBZ, OXC y PHT (133, 134). Son FAE más seguros GBP, LEV, LTG, TGB, TPM y VPA.
- En procesos cardíacos estables es necesario seleccionar un FAE con bajo potencial de interacciones con otras medicaciones. Hay que evitar los que tienen elevada unión a proteínas (PHT, VPA) y los inductores potentes del citocromo P450 (CBZ, PB, PHT, PRM), que pueden interactuar con diferentes fármacos antiarrítmicos (amiodarona, verapamilo, diltiazem, digoxina, disopiramida, mexiletina, quinidina) o anticoagulantes orales (28, 29, 133, 134).

## Enfermedad renal

Los FAE cuyas concentraciones resultan más afectadas en presencia de insuficiencia renal son los que se eliminan esencialmente por esta vía como fármaco activo, como GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PRM, TPM y VGB, y, por tanto, se requieren dosis más bajas de éstos.

Durante la hemodiálisis, los FAE se eliminan de la circulación por un gradiente de concentración desde la sangre al dializador a través de la membrana del filtro. Aunque no es fácil predecir el efecto de la hemodiálisis en los FAE, sufren más cambios en sus concentraciones los más solubles en agua, con menor unión a proteínas y menor volumen de distribución (tabla 12) (135).

TABLA 12 . Efecto de la insuficiencia renal y la diálisis en la farmacocinética de los FAE (133-135)

Fármaco	Insuficiencia renal	Diálisis
Ácido valproico	Exceso efecto en el metabolismo del VPA. No obstante, por la elevada unión a proteínas disminuye la concentración total, sin cambios en la concentración libre	Poco afectado
Carbamazepina	Sin cambios relevantes	Sin cambios relevantes
Clobazam	Cambios posiblemente no relevantes	Cambios posiblemente no relevantes
Clonazepam	Cambios posiblemente no relevantes	Cambios posiblemente no relevantes
Etosuximida	Cambios no relevantes	Puede eliminarse aproximadamente un 50% de ESM corporal en una sesión de 6 h de hemodíalisis
Fenitoína	No suele precisar modificaciones, pero al disminuir la unión a proteínas aumenta la fracción libre y desciende concentración total sérica	Cambios no relevantes
Fenobarbital	Concentración sérica sin cambios, pero posible acumulación. Es necesario a menudo disminuir la dosis	Gran pérdida; suplemento tras diálisis, sin guías claras
Gabapentina	Disminución de la eliminación en función del aclaramiento de creatinina	Gran pérdida durante la hemodíalisis. Recomendada una dosis de carga de 200-300 mg después de 4 h de hemodíalisis
Lamotrigina	Disminución del aclaramiento para el fármaco conjugado y no modificado; doble vida media. Debe reducirse la dosis	Pérdida cercana al 20% (intervalo entre el 5,6-35,1%) de LTG corporal tras una sesión de hemodíalisis de 4 h
Levetiracetam	Disminución del aclaramiento en función del de creatinina; incremento de la vida media sobre un 60%	Un 50% del <i>pool</i> corporal es eliminado tras 4 h de hemodíalisis. Recomendada una dosis suplementaria de 250-500 mg de LEV
Oxcarbazepina	Aclaramiento muy reducido de OXC y derivado monohidroxi (MHD)	No se conoce el efecto de hemodíalisis en la concentración de MHD. Es difícil predecir la concentración de OXC que se elimina. Vigilar
Primidona	El efecto no se conoce con exactitud; pero debería reducirse la dosis, según niveles plasmáticos de PB y PRM. Acumulación y posibles síntomas tóxicos	Pérdida significativa de PRM y sus metabolitos: medir la concentración plasmática de PB y PRM tras hemodíalisis y administrar dosis de carga
Tiagabina	Sin cambios relevantes. Incremento de la fracción libre del 20%	Cambios no relevantes
Topiramato	El aclaramiento disminuye un 42% en insuficiencia moderada y un 52% en grave; disminuir las dosis en estos casos. Evitar en pacientes con nefrolitiasis	Gran pérdida. Puede disminuir por debajo de la concentración mínima terapéutica y necesitar dosis suplementarias antes de la diálisis (no hay guías claras)

### Recomendaciones

- En caso de insuficiencia renal, los FAE más recomendables son CBZ, CLB, CZP, PHT, TGB y VPA (133-136). Estos FAE tampoco sufren alteraciones significativas de sus concentraciones séricas tras la hemodiálisis.

### Enfermedad hepática

Con la excepción de GBP y VGB, muchos FAE experimentan algún tipo de metabolización hepática, aunque el hígado no sea el lugar primario de eliminación, como ocurre con LEV y TPM. La mayoría (CBZ, CLB, CZP, PB, PHT, PRM, TGB y VPA) sufren una transformación oxidativa primaria o hidrolítica dentro del retículo sarcoplásmico por isoenzimas del sistema del citocromo P450 (reacciones de fase 1) y, posteriormente, reacciones secundarias de conjugación, más comúnmente con ácido glucurónico. La LTG constituye una excepción, ya que sufre primariamente reacciones de glucuronización. La enfermedad hepática, aguda o crónica, produce cambios variables en la farmacocinética de los FAE, aumentando el riesgo de sobredosificación, lo que además se ve incrementado por la propia hepatotoxicidad de éstos. No obstante, en general, ningún FAE suele precisar importantes ajustes de dosis en las insuficiencias hepáticas leves o moderadas (133, 137).

### Recomendaciones

- En las hepatopatías, el VPA está contraindicado por su hepatotoxicidad. Debe evitarse también el uso de LTG y TGB por su preferente metabolismo hepático. Hay que emplear con precaución PHT o benzodiazepinas, a causa de su elevada unión a proteínas plasmáticas.
- Los FAE más recomendables en estos casos son GBP, LEV, OXC y TPM (133, 136, 137).

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

### Porfiria (133, 138)

#### Recomendaciones

- Las CE de los ataques de porfiria no suelen requerir tratamiento con FAE, excepto si son prolongadas o recurrentes.
- Si son necesarios, los FAE de elección son GBP y OXC, dado que CBZ, CLB, CZP, DZP, LTG, PB, PHT, PRM, TGB, TPM y VPA pueden exacerbar la porfiria. Aunque no están exentos de riesgo, CZP y DZP puede emplearse si se necesita un tratamiento urgente de las CE.

### Trasplante (134, 139)

#### Recomendaciones

- Si se emplean FAE inductores enzimáticos (CBZ, PB, PHT, PRM) puede ser necesario aumentar las dosis de esteroides, tacrolimus y ciclosporina (un 25-30% en el caso de los corticoides) para conseguir concentraciones terapéuticas adecuadas y evitar el rechazo.
- El VPA es una elección razonable en personas con trasplante, salvo en el caso de que éste sea hepático, o en la fase de prendimiento del injerto del trasplante médula ósea (primeras 2-6 semanas), donde está contraindicado. En el trasplante hepático son más apropiados GBP, LEV y TPM; en la fase de prendimiento del injerto del trasplante de médula ósea lo son GBP, LEV, LTG, TGB y TPM.
- No es recomendable CBZ en el trasplante de médula ósea por sus efectos tóxicos hematológicos. También debe evitarse OXC, aunque tiene menos riesgo potencial.

## Enfermedades respiratorias (134)

### Recomendaciones

- En la insuficiencia respiratoria crónica deben evitarse los FAE con efectos depresores respiratorios, como las benzodiazepinas y los barbitúricos, que pueden causar depresión respiratoria, apnea o espasmo laríngeo, sobre todo si se administran por vía i.v.
- En los casos de CE generalizadas o mioclonías provocadas por hipoxia grave prolongada o hipercapnia, el tratamiento debe dirigirse al control de la insuficiencia respiratoria y su etiología (infecciones, etc.); no es necesario el uso crónico de FAE. En fase aguda puede utilizarse PHT por vía i.v., y con una monitorización rigurosa, DZP.
- Hay que evitar el uso de teofilina en epilépticos, a causa del riesgo que conlleva de exacerbación de las CE y de sus numerosas interacciones con FAE (CBZ, PB, PHT).

## Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

El tratamiento de las CE en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) plantea numerosos problemas terapéuticos debido a las diversas alteraciones fisiológicas concurrentes (hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia...), así como a las interacciones farmacológicas y posibles efectos sobre la replicación viral que pueden producir los FAE (140-142).

Las interacciones farmacológicas (tabla 13) con los FAE deben evaluarse con precaución, ya que suelen coexistir múltiples tratamientos para inhibir la replicación viral y como profilaxis de las infecciones oportunistas. Habitualmente, en la terapia antirretroviral de gran actividad se emplean regímenes terapéuticos de al menos tres fármacos antirretrovirales, que combinan inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIN), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la proteasa (IP). Debido a su metabolismo, las interacciones con ITIN (zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamiduvina, abacavir) son menos comunes que con los ITINN (nevirapina, delavirdina, efavirenz), los cuales son metabolizados más activamente a través del sistema del citocromo

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

P450 (140-143). Las interacciones que afectan a IP (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir) son mucho más importantes; pequeñas alteraciones de sus niveles séricos conducen a rápidas apariciones de resistencias virales, incrementos de la replicación viral y fallos en la terapia (140-143). Como el metabolismo de los IP ocurre sobre todo en la isoenzima CYP3A del citocromo P450, hay que evitar los FAE inductores enzimáticos. Además, los IP y los FAE compiten por la unión a las proteínas plasmáticas, dando lugar a concentraciones supraterapéuticas de IP o a un aumento de los niveles libres del FAE, lo que puede producir toxicidad, efectos adversos intolerables y, por tanto, disminuir la adhesión al tratamiento (140-142).

### Recomendaciones

- En los infectados por el VIH es recomendable iniciar el tratamiento con FAE después de la primera CE, siempre que no se demuestre un claro factor metabólico precipitante reversible, debido a que las CE son más frecuentes en los estadios más avanzados de la enfermedad, cuando es más probable que existan diversas patologías intracraneales que hacen que el riesgo de recurrencia y de aparición de un estado de mal epiléptico sea mayor (140, 144, 145).
- Debido al posible desarrollo de hipergammaglobulinemia, hay que alertar sobre un mayor riesgo de aparición de reacciones de hipersensibilidad a los FAE (140, 142).
- Dado que en estudios *in vitro* se ha observado que el VPA estimula la replicación viral del VIH, hay que evitar el uso de este FAE en infectados por el VIH hasta que existan evidencias científicas más concluyentes, a menos que los beneficios superen el riesgo (140-142).
- La combinación de IP con algunos FAE (más frecuente PB y PHT) debe utilizarse con prudencia en pacientes osteopénicos (140, 141), dado que ambos se asocian al desarrollo de osteoporosis y osteonecrosis. Si es necesario emplear este tipo de asociación, es recomendable realizar un tratamiento agresivo con suplementos de calcio y vitamina D.

- No deberían emplearse FAE inductores enzimáticos (CBZ, PB, PHT, PRM) ni fármacos que tengan una elevada unión a proteínas plasmáticas (CLB, CZP, PHT, VPA) debido a sus importantes interacciones con los fármacos antirretrovirales, sobre todo con IP (140-142). Si se administran estos tipos de FAE, hay que vigilar la carga viral, progresión de la enfermedad y concentración de FAE.
- Los FAE más adecuados para infectados por el VIH son GBP, LEV, OXC, TGB y TPM.

**TABLA 13. Interacciones descritas de los fármacos antiepilépticos con antirretrovirales**

Antirretroviral	FAE	Efecto
Zidovudina (ITIN)	VPA	Aumento de los niveles séricos de zidovudina
Indinavir (IP)	CBZ	Disminución de los niveles séricos de indinavir
Ritonavir (IP)	CBZ	Aumento de los niveles séricos de CBZ
	PHT	Disminución o aumento de los niveles de PHT dependiendo de la duración del tratamiento
Nelfinavir (IP)	PHT	Disminución de los niveles de PHT (20-40%)
ITIN: inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; IP: inhibidor de la proteasa.		

## TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO EN EL ANCIANO

Al tratar las CE del anciano hay que tener en cuenta numerosos factores coexistentes como: *a*) la presencia de diversas enfermedades y su consecuente politerapia, con posibilidad de interacciones farmacológicas; *b*) etiologías de las CE diferentes a las del adulto joven; *c*) alteraciones de la farmacocinética y farmacodinamia de los FAE (alteraciones de absorción, metabolismo, unión a proteínas o eliminación); *d*) mayor hipersensibilidad a los efectos secundarios (sobre todo neurotoxicidad); *e*) mayor frecuencia de alteraciones de la memoria e intelectuales que dificultan el cumplimiento terapéutico.

### Influencia de las alteraciones farmacocinéticas

La variabilidad farmacocinética entre los ancianos es mayor que en la población más joven, por lo que es más difícil predecir las dosis óptimas de FAE. De todos los cambios fisiológicos relacionados con la edad, son la concentración de proteínas plasmáticas y la reducción del flujo sanguíneo y del volumen hepático los que tienen un efecto más importante en la farmacocinética de los FAE (146-148). Aunque la concentración de albúmina suele disminuir sólo ligeramente con la edad y no debería influir teóricamente en la unión a los FAE, la coexistencia de otras enfermedades, que disminuyen las concentraciones de proteínas plasmáticas, puede conducir a alteraciones en la fracción libre. Este hecho es significativo para FAE con elevada unión a proteínas como PHT y VPA, y en menor medida CBZ.

#### Recomendaciones

- Los niveles totales de los FAE con elevada unión a proteínas séricas (CBZ, CLB, CZP, PHT, VPA) no son guías fiables para manejar las dosis de estos FAE en el anciano; pueden observarse fenómenos terapéuticos y tóxicos con niveles totales más bajos de lo normal. Es más segura la medición de la fracción libre, pero esta determinación no suele realizarse de forma sistemática (146-149).

### Inicio y dosificación del tratamiento con fármacos antiepilépticos

#### Recomendaciones

- Es deseable el control de las CE del anciano en monoterapia.
- Para mejorar la tolerancia, como guía general, puede comenzarse con la mitad de la dosis inicial del adulto joven y realizar incrementos más lentos, sobre todo en el caso de CBZ (146-151). Como existe un mayor potencial de toxicidad, es recomendable una reducción de las dosis total de un 20%.

### Uso de los diferentes fármacos antiepilépticos en el anciano (tabla 14)

Existen pocos estudios de farmacocinética, interacciones farmacológicas, eficacia y seguridad de los FAE en los ancianos. Difieren en muchos aspectos de los adultos jóvenes y la información aplicable a estos últimos no es perfectamente equiparable, lo que hace difícil recomendar FAE específicos en estas edades. Además, representan un grupo más heterogéneo y con múltiples enfermedades concomitantes que hay que valorar a la hora de iniciar la administración del FAE (hepatopatía, nefropatía, etc.).

#### Recomendaciones

- Dada su mejor relación entre efectividad, interacciones y toxicidad, se consideran de primera elección en el tratamiento del anciano con epilepsia parcial LTG (*grado de recomendación A*) (152) y GBP, OXC, TPM y VPA (*grado de recomendación C*) (146-149,153).
- En las CE generalizadas idiopáticas, VPA es el fármaco de primera elección (*grado de recomendación C*). Son FAE de segunda elección LTG y TPM (*grado de recomendación C*), salvo en las CE mioclónicas, que pueden empeorar con LTG (146, 150).
- PB y PRM deben evitarse por sus importantes efectos secundarios, sobre todo a nivel cognitivo.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

TABLA 14. Peculiaridades de los fármacos antiepilepticos en el anciano

Fármaco	Peculiaridades en el anciano	Pauta de tratamiento
Ácido valproico	El metabolismo disminuye y se eleva la fracción sérica libre. Se reduce el aclaramiento de fármaco libre en un 40-65%. Escasas interacciones con otros fármacos. Evitar en hepatopatías, síndromes parkinsonianos y temblor esencial.	No suelen precisarse modificaciones importantes de la dosificación, pero es recomendable emplear dosis ligeramente inferiores a las habituales.
Carbamazepina	El aclaramiento de CBZ se reduce en un 30-40%. Interacciones significativas con otros fármacos y alimentos. Precaución en trastornos de conducción cardíaca. En pacientes con disfunción del sistema nervioso autónomo (diabetes, etc.) puede precipitar la retención urinaria aguda (efectos anticolinérgicos ligeros). Efectos cognitivos, desequilibrio y ataxia. Puede agravar las neuropatías periféricas y causar deficiencia de folato. Puede producir hiponatremia.	Disminuir la dosificación hasta un 40% con vigilancia de efectos tóxicos. Iniciar con 100 mg/día y aumentar a 100 mg cada 4-7 días hasta lo tolerado o necesario clínicamente.
Fenitoína	Elevada unión a proteínas; disminuye la concentración total y aumenta la libre. Numerosas interacciones con fármacos. Precaución en pacientes con defecto de conducción cardíaca. Acelera pérdida ósea, sobre todo en mujeres: aumenta riesgo de fracturas. Riesgo de desarrollo de trastornos cognitivos, inestabilidad y ataxia.	La dosis debe ser más baja: inicio con 200 mg/día; incrementos de 30 mg/día. La infusión i.v. tiene mayor riesgo de hipotensión y arritmias; infusión más lenta (10-25 mg/min).
Fenobarbital/primidona	Aumento notable de concentración paralela al declive de función renal. Induce importante sedación, trastornos cognitivos y síntomas depresivos.	No recomendable.
Gabapentina	Reducción de aclaramiento al reducirse el de creatinina.	Las dosis deben ser menores (30%). Teóricamente podría usarse dos veces al día.
Lamotrigina	Reducción de aclaramiento. Evitar en hepatopatías. Insomnio ocasional.	No suele ser necesario ajustar la dosis. Puede administrarse en una o dos tomas al día.
Levetiracetam	Reducción del aclaramiento un 38%; la vida media aumenta alrededor de 2,5 h.	Ajustes de la dosis según la función renal.
Oxcarbazepina	Menor eliminación del metabolito activo 10-hidroxicarbazepina. Induce hiponatremia.	Ajustes de la dosis según la función renal.
Tiagabina	Reducción del aclaramiento.	Escasa experiencia en el anciano.
Topiramato	Reducción del aclaramiento. Puede producir efectos cognitivos, sobre todo a nivel del lenguaje.	Reducir la dosis cuando existe afectación de la función renal.

## TRATAMIENTO DE LAS CRISIS EPILEPTICAS EN SITUACIONES AGUDAS

Las CE que acontecen como consecuencia directa o en estrecha relación temporal con un factor patógeno que causa una afectación aguda cerebral se denominan CE provocadas o sintomáticas agudas (CSA).

Este tipo de CE se encuadran en los procesos que cursan con CE, pero que no conllevan un diagnóstico de epilepsia según la actual Clasificación internacional de los síndromes epilépticos y síndromes relacionados (Liga Internacional Contra la Epilepsia, 2001).

Las CSA difieren de la epilepsia en varios aspectos:

1. Una asociación causal claramente identificable. La secuencia temporal es muy estrecha; se acepta su presentación durante la primera semana tras el daño cerebral (traumatismo craneoencefálico, ictus, craneotomía) o durante éste (meningoencefalitis, trastorno metabólico o tóxico, fiebre).
2. Tendencia general a no recurrir, aunque el riesgo de epilepsia subsiguiente puede estar incrementado en relación a la intensidad o gravedad de la causa.
3. No suele ser necesario el tratamiento antiepiléptico a largo plazo, aunque sí lo requiere en ocasiones a corto plazo, hasta que la situación aguda se resuelve.

En las CSA es fundamental el diagnóstico etiológico, ya que habitualmente es de mayor gravedad que las propias CE, y el tratamiento de la enfermedad de base es prioritario puesto que las CE son consecuencia directa de ésta.

## TRATAMIENTO DE LAS CRISIS SINTOMÁTICAS AGUDAS

El tratamiento de las CSA es el de la enfermedad causal y, por tanto, es diverso. La necesidad de tratar con FAE o no a largo plazo precisa un de-

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

tallado análisis de las circunstancias en las que se produjo la CE y la valoración del riesgo de una nueva crisis una vez controlada la enfermedad subyacente. Si las crisis son debidas a causas sistémicas (tóxicas, metabólicas, infecciosas), lo habitual es reducir el tratamiento antiépiléptico al tiempo de resolución de las mismas. En las causas con lesiones estructurales cerebrales (ictus, traumatismo, poscirugía encefálica) que presentan un riesgo elevado tanto de CSA como de epilepsia, las decisiones sobre la duración del tratamiento son más complicadas. Aunque los FAE resultan efectivos en el tratamiento de las CE de forma aguda, ninguno ha demostrado retrasar o reducir el desarrollo de epilepsia tardía, ya que en ningún caso han superado al placebo en la prevención del desarrollo de una epilepsia a largo plazo. Este hecho confirma el efecto de los FAE sobre las CE y su nula eficacia en la prevención del desarrollo de la epileptogénesis (154) (*nivel de evidencia I a*).

### Tumores cerebrales

Las CE constituyen el síntoma inicial en más de la mitad de los tumores gliales cerebrales y en una cuarta parte de los meningiomas. El riesgo de CE varía según el tipo de tumor cerebral, el grado de malignidad y la localización. Los gliomas de bajo grado tienen una mayor probabilidad de presentar CE (83% de astrocitomas) que los de mayor malignidad (36% de glioblastomas) (155).

#### Recomendaciones

- No se recomienda el uso profiláctico de FAE en pacientes con tumores cerebrales que no han presentado CE (156, 157) (*grado de recomendación B*).

### Accidentes cerebrovasculares

Los accidentes cerebrovasculares o ictus presentan un elevado riesgo de CSA (2,5-6%), incluso como síntoma de presentación (158, 159). En los casos de trombosis de venas y senos cerebrales, esta posibilidad es mucho mayor (34%) (160).

Aproximadamente el 1% de los ictus presentan un SE agudo (159). Estudios retrospectivos de series clínicas han demostrado una menor

Principales evidencias en el tratamiento de las crisis sintomáticas agudas	Nivel de evidencia
La profilaxis con FAE no reduce la frecuencia de CE de los pacientes con tumores cerebrales que no han presentado CE.	<b>II b</b>
Los pacientes con hemorragias lobares y supratentoriales tratados con FAE tienen menor incidencia de CSA.	<b>III</b>
CBZ y PHT son eficaces en la prevención de las CE postraumáticas precoces.	<b>I a</b>
Ningún FAE ha demostrado eficacia en la prevención primaria de las CE postraumáticas tardías.	<b>I a</b>
DZP es eficaz en la prevención de las CE inducidas por medios de contraste.	<b>I a</b>
Las benzodiazepinas han demostrado una reducción significativa del riesgo de CE inducidas por la privación alcohólica.	<b>II</b>
El sulfato de magnesio se ha mostrado superior a otros FAE en el tratamiento de las CSA de la eclampsia.	<b>I a</b>
Lorazepam es más eficaz que la PHT en el tratamiento de los SE.	<b>I b</b>
Lorazepam, PB y la combinación de PTH + DZP son igualmente eficaces en el control de los SE.	<b>I b</b>
La administración de VPA por vía i.v. con dosis de carga de 25 mg/kg de peso es eficaz en el tratamiento de los SE en la edad pediátrica.	<b>III</b>
Midazolam por vía i.v. a dosis de carga de 0,2 mg/kg de peso es eficaz en el tratamiento del SE resistente a fármacos.	<b>III</b>
PB y VPA son eficaces en la profilaxis de las convulsiones febriles.	<b>I a</b>
DZP durante el proceso febril es eficaz en la profilaxis de las convulsiones febriles.	<b>I b</b>

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

incidencia de epilepsia en pacientes que desarrollan una CSA en el ictus, respecto a los que presentan CE de forma más tardía (161).

No existen estudios prospectivos aleatorizados sobre el uso profiláctico de FAE en pacientes con ictus que no han sufrido CE. Se ha observado una menor incidencia de CSA en el seguimiento de pacientes con hemorragias lobares supratentoriales con el uso profiláctico de FAE (162) (*nivel de evidencia III*).

### Recomendaciones

- Sólo está recomendado el uso de FAE durante la evolución de un ictus en caso de presencia de una CSA (*grado de recomendación C*).
- Aunque es posible que los pacientes con hemorragias lobares y supratentoriales tratados con FAE tengan una menor incidencia de CSA, el balance riesgo-beneficio no es favorable a dicho tratamiento (*grado de recomendación C*).

### Traumatismos craneales

Aproximadamente en el 12% de los traumatismos graves se desarrollarán CE tardías (163). Las CE precoces en el período postraumático pueden causar daño cerebral secundario como resultado de un aumento de las demandas metabólicas, de la hipertensión intracraneal y un exceso de liberación de neurotransmisores, razón por la cual se ha recomendado el uso profiláctico de FAE en el tratamiento de las lesiones cerebrales por traumatismos.

Los ensayos clínicos recogidos en la literatura científica se restringieron a pacientes adultos considerados de alto riesgo para CE postraumáticas por haber presentado traumatismos encefálicos graves. La Academia Americana de Neurología a partir de un metaanálisis de ensayos clínicos, la mayoría aleatorizados, con el empleo de FAE (CBZ, PB, PHT, VPA) frente a placebo en la profilaxis de las CE traumáticas, concluyó que para pacientes adultos con traumatismos encefálicos graves la profilaxis es efectiva en disminuir el riesgo de CE postraumáticas precoces. La profilaxis con FAE no es eficaz en disminuir el riesgo de CE postraumáticas tardías (*nivel de evidencia I a*), por lo que no se recomienda su utilización como

profilaxis primaria. Así, el tratamiento con CBZ, PB, PHT o VPA no debe emplearse más de una semana después del traumatismo al no disminuir este riesgo (164).

Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados mostró conclusiones similares: los tratamientos profilácticos con FAE eran efectivos en la reducción de las CE tempranas, pero no hallaron evidencias que indiquen que reduzcan la aparición de CE tardías o que tengan algún efecto sobre la mortalidad y la discapacidad neurológica. La evidencia disponible era insuficiente para establecer un beneficio neto del tratamiento profiláctico suministrado en cualquier momento posterior a la lesión (165). El tratamiento crónico sólo debe considerarse después de la presentación de CE tardías.

#### Recomendaciones

- No está indicado el tratamiento como profilaxis primaria a largo plazo después de traumatismos craneoencefálicos (*grado de recomendación A*).
- El tratamiento con PTH, CBZ o VPA debe emplearse en los 7 primeros días después de los traumatismos craneoencefálicos graves (*grado de recomendación A*).

#### Abstinencia de alcohol

La interrupción brusca del consumo crónico de alcohol disminuye el umbral crítico y, como resultado, a las 6-48 h del abandono pueden presentarse CSA. Es posible que exista además una predisposición genética a estas crisis por privación alcohólica. Metaanálisis de ensayos controlados para la prevención primaria de las CE por abstinencia alcohólica han demostrado una reducción significativa del riesgo de CSA con benzodiazepinas y barbitúricos, y un aumento del riesgo con antipsicóticos (166) (*nivel de evidencia II*).

Metaanálisis de ensayos aleatorizados frente a placebo para la prevención secundaria de CSA por abstinencia alcohólica han mostrado la eficacia de lorazepam (2 mg por vía i.v.) y la ineficacia de la PHT (1.000 mg por vía i.v. a dosis de carga), frente a placebo, durante un período de seguimiento corto (6-12 h). Dado que las CSA por abstinencia no suelen recurrir si el paciente no reincide en la ingesta de

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

alcohol, el tratamiento antiepiléptico prolongado es innecesario (166-168) (*nivel de evidencia I a*).

### Recomendaciones

- Las CSA inducidas por abstinencia alcohólica deben recibir tratamiento precoz con benzodiazepinas (lorazepam) preferiblemente a PTH (*grado de recomendación B*).
- No está indicado el tratamiento profiláctico secundario una vez superada la situación de abstinencia alcohólica (*grado de recomendación A*).

### Eclampsia

La eclampsia, definida como la presentación de una o más convulsiones, se da en el 1-2% de las gestantes, con el síndrome de preeclampsia que es una afectación multisistémica habitualmente asociada a hipertensión arterial y proteinuria. Es una complicación de la segunda mitad del embarazo o del posparto que comporta una elevada mortalidad materno-neonatal. En los países desarrollados, está asociada a 1 de cada 2.000 embarazos y es la responsable del 10% de muertes maternas y del 27% de las neonatales (169).

Se han utilizado varios tipos de fármacos como profilaxis de las CE inducidas por la vasoconstricción e isquemia cerebral en las mujeres con preeclampsia. Ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaba sulfato de magnesio frente a placebo (170) o a PHT, benzodiazepinas y nimodipino, demostraron una mayor eficacia del sulfato de magnesio en la prevención de la eclampsia (171) (*nivel de evidencia I b*).

Un metaanálisis de 51 ensayos aleatorizados, que incluyeron 36.500 gestantes consideradas de alto riesgo para desarrollar preeclampsia, en el que se comparaban dosis bajas de ácido acetilsalicílico o dipyridamol frente a placebo o ausencia de tratamiento, constató un leve-moderado beneficio (19%) de los antiagregantes, sin precisar qué embarazadas obtendrían mayor beneficio, cuándo iniciar el tratamiento y a qué dosis (171) (*nivel de evidencia I a*).

La búsqueda del mejor tratamiento antiepiléptico de la eclampsia ha sido objeto de múltiples ensayos clínicos, aleatorizados, multicéntri-

cos, internacionales, o metaanálisis de estos ensayos, en los que se comparaba sulfato de magnesio con benzodiazepinas o PHT; en ellos se evidenciaron resultados favorables para el sulfato de magnesio en el tratamiento de la eclampsia (169, 171, 172) (*nivel de evidencia I a*), lo que sugiere que el mecanismo por el cual el sulfato de magnesio ejerce su acción está relacionado con las complicaciones cerebrales de la eclampsia.

#### Recomendaciones

- Se recomienda el tratamiento con sulfato de magnesio en las CSA secundarias a eclampsia (*grado de recomendación A*).

## ESTADOS EPILÉPTICOS

El SE, en su forma convulsiva, es una urgencia sanitaria asociada a una elevada morbilidad y mortalidad. La Fundación de la Epilepsia del America's Working Group definió en 1993 el SE convulsivo como un episodio de más de 30 min consistente en: a) actividad epiléptica continua, o b) dos o más CE sucesivas sin una recuperación total de la conciencia. Esta definición, basada en la duración del SE, se sustenta tanto en estudios animales como en humanos, en los que se demostró también que al superar los 30-60 min, se produce lesión neuronal hipocámpica y cortical, inducción de la epileptogénesis y epilepsia crónica. Los SE se clasifican en varios tipos: a) CE convulsivas generalizadas repetidas sin recuperación de la conciencia entre ellas; b) CE no convulsivas que producen un continuo o fluctuante estado confusional, y c) CE parciales repetidas sin alteración de la conciencia (173).

La incidencia media de SE en los estudios epidemiológicos poblacionales es de 50 por año en 100.000 habitantes, aumentando en las edades extremas de la vida, y su mortalidad media es del 22% (174). En la mitad de los casos de SE no hay antecedentes de epilepsia previa y en más de la mitad de los casos obedecen a causas agudas sintomáticas. En series hospitalarias, las causas precipitantes principales de SE son la enfermedad cerebrovascular (25%), el abandono de la medicación antiepiléptica (18%) y la abstinencia o abuso de alcohol (12%) (175).

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

Treiman et al (176), en los Hospitales de la Administración de Veteranos de EE.UU., compararon cuatro modalidades de tratamiento intravenoso para SE convulsivo en un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado. Los tratamientos estudiados son: a) 0,1 mg/kg de lorazepam administrado a una velocidad de 2 mg/min; b) 15 mg/kg de PB a 100 mg/min; c) 0,15 mg/kg de DZP a 5 mg/min, seguido de 18 mg/kg de PHT a 50 mg/min, y d) 18 mg/kg de PHT a 50 mg/min. El análisis de los resultados mostró los siguientes hallazgos para el SE clínico: el lorazepam fue más eficaz que la PHT aislada; lorazepam, PB y la combinación de DZP más PHT fueron igualmente eficaces. En los SE subclínicos no se observaron diferencias entre los tratamientos administrados. Los cuatro tratamientos no mostraron diferencias en la prevención de recurrencias de ambos SE en las siguientes 12 h, ni en las reacciones adversas ni en los resultados en un período de seguimiento de 30 días (*nivel de evidencia I b*). La mortalidad en los SE sutiles triplicó la de los SE clínicos (176).

En la población infantil sólo existe un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado en el tratamiento de las CE convulsivas tónico-clónicas, incluidos el SE convulsivo en la infancia, según una revisión sistemática realizada por Appleton et al para la Cochrane hasta el 2002. En este estudio se compara lorazepam con DZP sin evidenciar diferencia de eficacia entre ambos (177) (*nivel de evidencia I b*).

El VPA también muestra eficacia en el control de las convulsiones y del SE convulsivo. En un estudio clínico retrospectivo en población pediátrica se ha demostrado la utilidad del VPA por vía intravenosa en estas situaciones, con dosis de carga de 25 mg/kg de peso (178) (*nivel de evidencia III*).

El DZP por vía intravenosa a dosis de 5-10 mg (5 mg/min), así como el lorazepam por vía intravenosa a dosis de 4-8 mg (2 mg/min), terminan rápidamente las CE de cualquier tipo en el 75-80% de pacientes, aunque la duración de la acción es más prolongada con LZP (179).

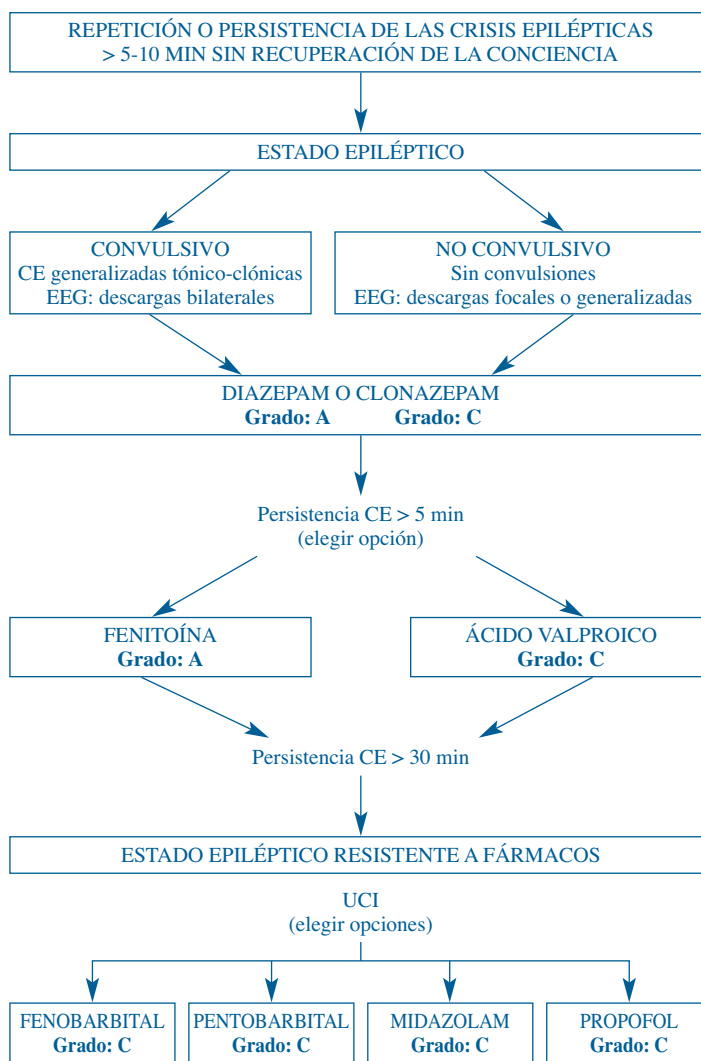
Cuando el SE convulsivo sobrepasa los 30-60 min de duración habiendo administrado de forma secuencial benzodiazepinas, PHT y PB a las dosis indicadas, se considera al SE resistente y la mayoría de autores aconsejan el coma barbitúrico con respiración asistida y control EEG de la actividad cerebral (173, 175). Como alternativa, Ulvi et al (180), en un estudio prospectivo abierto, probaron la eficacia y

seguridad del midazolam por vía intravenosa con dosis de carga de 0,2 mg/kg de peso incrementando esta dosis en 0,1 mg/kg de peso cada 15 min si era preciso. Alcanzaron el control crítico 18 de los 19 pacientes tratados en un tiempo medio de 45 min (180) (*nivel de evidencia III*).

Los SE no convulsivos se presentan como cuadros confusionales que duran horas o días y se diagnostican y clasifican por el EEG en SE de ausencias, SE parciales complejos y SE en el coma por encefalopatías graves. Representan un tercio de todos los SE y su pronóstico depende de su causa más que de la persistencia de las descargas en el EEG (181, 182). Aunque los estudios clínicos muestran poca evidencia de daño neurológico permanente y no producen las complicaciones sistémicas de los SE convulsivos como la rabdomiólisis y la hipertermia, o las cardiovasculares, la actividad eléctrica anormal puede provocar daño neuronal y su interacción con las causas desencadenantes pueden empeorar su pronóstico. Por esta razón, es aconsejable que una vez diagnosticados no se retrase el tratamiento (183). No existen ensayos controlados en los que se compare tratamientos conservadores con otros más radicales. Los tratamientos recomendados son las benzodiazepinas inicialmente por vía oral o intravenosa para los SE de ausencias y parciales complejos, y en caso de no controlarlos emplear la PHT o el VPA por vía intravenosa como segunda opción terapéutica, pero en ningún caso es recomendable el coma anestésico. Los SE en el coma precisan un tratamiento más radical que es poco eficaz (182, 183) (*nivel de evidencia III*).

### Recomendaciones

- En la figura 1 y en la tabla 15 se proponen unos pasos terapéuticos obtenidos a través de la revisión bibliográfica (173, 175-178, 184-188).
- En los SE tónicos no se recomiendan las BDZ porque podrían agravarlos (187) (*grado de recomendación C*).
- En los SE por abstinencia de alcohol se recomienda utilizar las benzodiazepinas o el PB dada su superioridad a la PHT (166).
- En la población anciana las dosis que se emplearán serán menores y las posibles opciones terapéuticas se adecuarán a su estado clínico (185, 186).



Monitorización de las constantes vitales, EEG y respiración asistida  
 Conseguir EEG : brote-supresión o plano  
 Mantener tratamiento 12-24 h  
 Continuar tratamiento previo (PHT o VPA)

**Figura 1. Tratamiento secuencial del estado epiléptico con fármacos antiepilépticos**

Tabla 15. Dosificación de fármacos antiepilepticos en los estados epilepticos

FAE	Dosis inicial	Ritmo de infusión	Tiempo de Control de la CE	Dosis de mantenimiento	Nivel de FAE en el SE
Diazepam	0,2-0,5 mg/kg	2-5 mg/min* (máx. 30 mg)	3-10 min	—	0,2-0,8 µg/ml
Clonazepam	0,1 mg/kg	0,5-1 mg/2 min* (máx. 13-18 mg)	3-10 min	0,2-0,8 mg/kg/día	0,2-0,8 µg/ml
Midazolam	0,2-0,3 mg/kg	4 mg/2 min*	1-1,5 min	0,1-2 mg/kg/h	0,2-1 µg/ml
Fenitoína	15-20 mg/kg	50 mg/min	10-20 min	4-6 mg/kg/día (12 h dosis inicial)	25-40 µg/ml
Ácido valproico	15-30 mg/kg	3-5/min	12-20 min	0,5-1 mg/kg/h (1/2 h dosis inicial)	50-150 µg/ml
Fenobarbital	10-20 mg/kg	50-100 mg/min*	15-20 min	2-4 mg/kg/día	15-40 µg/ml
Pentobarbital	5 mg/kg	1-2 min*	30-120 min	0,5-5 mg/kg/h	11-21 µg/ml
Propofol	1-2 mg/kg	i.v. lento*	2-3 min	1-15 mg/kg/h	—

\*Hasta que cedan las CE o aparezca en el EEG brote-supresión.

## TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

Según el consenso establecido por los National Institutes of Health, «Una convulsión febril es un fenómeno de la lactancia o de la infancia, que habitualmente se produce entre los 3 meses y los 5 años de edad, relacionado con la fiebre, pero sin datos de infección intracraneal o causa identificable. Quedan descartadas las convulsiones con fiebre en niños que han experimentado anteriormente una crisis convulsiva afebril. Hay que distinguir las convulsiones febriles de la epilepsia, que se caracteriza por crisis convulsivas afebriles recidivantes» (189). Las convulsiones febriles son el problema más común en la práctica de la neurología pediátrica, con una incidencia total del 2-5% de todos los niños con edades inferiores a los 5 años.

### Tratamiento crítico

Administración de 5 mg de DZP por vía rectal en niños menores de 2 años y 10 mg en niños mayores de esta edad. En el medio hospitalario, tras DZP por vía rectal puede utilizarse, si la crisis no cede, 0,2-0,5 mg/kg de DZP por vía intravenosa, hasta una dosis máxima de 10 mg. Si no cede, pasar a hidrato de cloral al 2% en enema a una dosis de 4-5 ml/kg hasta una dosis máxima de 75 ml. Si la crisis no cede en 10-15 min, puede utilizarse VPA por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/kg a pasar en 5 min.

### Tratamiento profiláctico

No está recomendado en las convulsiones febriles típicas o simples, basándose en los riesgos y beneficios de los tratamientos eficaces (190). Si entre los familiares de los niños que padecen convulsiones febriles típicas o simples existe una notable ansiedad ante el problema, se le suministrará una información educativa adecuada y un soporte emocional, pues no hay ninguna evidencia que demuestre que la toma de FAE prevenga el desarrollo de una epilepsia. El tratamiento profiláctico debe recomendarse en casos muy seleccionados: niños menores de 12 meses, convulsiones febriles atípicas (focales, prolongadas) de repetición, cuando existan marcados antecedentes fa-

miliares de epilepsia, ante un trastorno neurológico previo, persistencia de anomalías neurológicas tras la convulsión febril o cuando la ansiedad y preocupación de los padres altere la dinámica familiar. Los resultados obtenidos de diversos ensayos han sido heterogéneos y no existe en la actualidad consenso unánime del tratamiento a emplear, que puede ser intermitente o continuo (189-192).

#### ○ Tratamiento intermitente

- *DZP*. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se comprobó que DZP administrado por vía oral a dosis de 0,33 mg/kg/8 h reduce la recurrencia de convulsiones febriles (*nivel de evidencia I b*) (191). Se puede administrar también por vía rectal, a una dosis comprendida entre 0,2 y 0,5 mg/kg/8 h, desde el inicio de los procesos febriles. Puede producir letargia, adormecimiento y ataxia. La sedación puede enmascarar los signos de una infección neuromeningea (189, 190).
- *Agentes antipiréticos*. Se han mostrado ineficaces en la prevención de recurrencias de las convulsiones febriles (190).

#### ○ Tratamiento continuo

- *VPA*. Ha demostrado su eficacia a una dosis de 30-40 mg/kg/día repartida en 2-3 tomas (*nivel de evidencia I a*) (192). Debe mantenerse durante un período no inferior al año, aunque no es oportuno sobrepasar los 3-4 años de edad. Dado que los salicilatos interactúan con VPA, deben utilizarse otros antitérmicos. Entre los inconvenientes de este FAE hay que tener en cuenta su rara asociación con hepatotoxicidad mortal (menores de 3 años), trombocitopenia, ganancia o pérdida de peso, pancreatitis y trastornos gastrointestinales (190, 192).
- *PB*. Es eficaz en la prevención de las convulsiones febriles a una dosis de 3-5 mg/kg/día repartido en 1-2 tomas (*nivel de evidencia I a*) (192). Sus frecuentes efectos adversos, como hiperactividad y reacciones de hipersensibilidad, lo relegan a aquellos casos en los que sean inefectivos DZP intermitente o VPA continuo (189, 190, 192).
- *CBZ* y *PHT*. No se han mostrado eficaces en la prevención de las convulsiones febriles (190,192).

### Recomendaciones

- El tratamiento profiláctico antiepiléptico no está indicado en las convulsiones febriles simples (*grado de recomendación C*).
- Debe considerarse el tratamiento profiláctico en situaciones seleccionadas: niños menores de 12 meses, crisis prolongadas o de inicio focal, trastorno neurológico previo, déficit neurológico focal poscrítico o historia familiar positiva (*grado de recomendación C*).
- En caso de iniciarse tratamiento profiláctico se recomienda el uso de DZP desde el inicio de la fiebre (*grado de recomendación C*). Debe reservarse el uso de tratamiento profiláctico continuo con VPA en aquellos casos en que el ascenso térmico sea tan rápido que la crisis febril constituya su primera manifestación (*grado de recomendación C*).

# RE- COMENDA- CIONES

## Sección 7

**Estrategias terapéuticas  
en la epilepsia  
resistente a fármacos**



Principales evidencias en el tratamiento de la epilepsia resistente a fármacos	Nivel de evidencia
Un paciente con ER debe ser tratado con dos o a lo sumo tres FAE.	III
La resección anteromesial del lóbulo temporal es superior en eficacia al tratamiento continuado con FAE en pacientes con ER del lóbulo temporal, siendo sus riesgos comparables.	I b
La resección extratemporal neocortical es útil en el tratamiento de pacientes con ER focal extratemporal.	III
La hemisferectomía funcional o alguna de sus variantes están indicadas en los síndromes convulsivos hemisféricos unilaterales resistentes a FAE.	III
La estimulación vagal es una alternativa terapéutica en pacientes con ER grave.	I b
La dieta cetógena es una alternativa eficaz en el tratamiento de la ER en niños.	I b
Principales evidencias en el tratamiento de la ER	

### CONCEPTO DE EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

Un numeroso grupo de pacientes epilépticos continúa padeciendo CE de gravedad variable con relativa frecuencia, a pesar del tratamiento con FAE idóneo. Estos pacientes sufren la denominada epilepsia refractaria o resistente a FAE (ER). A pesar de la introducción en los últimos años de nuevos FAE, con un mejor perfil farmacocinético y de tolerabilidad con respecto a los FAE antiguos y de que ello ha supuesto una leve mejoría en el control de los pacientes, el número de personas con ER sigue siendo elevado. La prevalencia de ER es variable dependiendo de los grupos analizados, aunque globalmente entre una cuarta parte y un tercio de la población epiléptica padece ER (110, 193, 194).

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

No existe consenso unánime de lo que debemos considerar como ER. En las distintas aproximaciones a su definición se incluyen habitualmente la total seguridad del diagnóstico y del tratamiento farmacológico adecuado al tipo de epilepsia, la frecuencia de las CE, el número de FAE ensayados y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento. Para considerar una epilepsia como resistente a FAE es necesario el diagnóstico de certeza de las CE, puesto que entre un 15 y un 20% de los pacientes epilépticos catalogados como resistentes presenta otro tipo de eventos de carácter no epiléptico, fundamentalmente crisis psicógenas y síncope (195). Asimismo, el tratamiento debe ser adecuado al tipo de CE y síndrome epiléptico, con un seguimiento impecable por parte del paciente (110, 195). En cuanto a la frecuencia de las CE, deben considerarse sus características, su repercusión en la calidad de vida y elementos subjetivos del afectado, y su entorno, más que el número total de CE por unidad de tiempo (110). La resistencia probada a FAE es un punto crucial en el diagnóstico de ER. En un estudio prospectivo de 470 pacientes tratados por primera vez, el 47% quedó libre de CE con el primer FAE, el 13% tras el segundo FAE en monoterapia, y descendió al 1% con un tercer fármaco en monoterapia y al 3% con una asociación de dos FAE (69). Por este motivo, cuando no haya habido respuesta a dos FAE de elección en monoterapia y una combinación de dos FAE de primera línea, a la dosis máxima tolerada y apropiados al tipo de CE y síndrome epiléptico, puede considerarse a un paciente como resistente a FAE (69, 110, 195, 196). El tiempo de tratamiento debe ser el necesario para demostrar que los FAE no son eficaces; habitualmente, los pacientes en los que no se controlan las CE en los dos primeros años tienen poca probabilidad de conseguirlo con ulteriores ensayos terapéuticos durante un tiempo más prolongado (110, 196). La ER puede definirse como la persistencia de CE no provocadas, diagnosticadas con certeza, que se repiten con una frecuencia que interfiere con las actividades de la vida diaria, sociofamiliares, laborales, educativas y producen insatisfacción personal, a pesar de haber seguido tratamiento con dos FAE de elección y una asociación de dos FAE de primera línea, apropiados al tipo de CE y síndrome epiléptico del paciente, a las dosis máximas toleradas con un cumplimiento impecable, durante un período de 2 años, que puede ser acortado en situaciones de especial gravedad (110).

La ER tiene muchas causas y la resistencia al tratamiento con FAE es debida a múltiples factores que no son específicos. Se conocen fac-

tores favorecedores para el desarrollo de ER, como el padecer algunos tipos de CE (parciales complejas, atónicas, etc.), frecuencia inicial de CE elevada, asociación de distintos tipos de CE en el mismo paciente, determinados patrones electroencefalográficos (actividad epiléptica multifocal, enlentecimiento del trazado), haber sufrido numerosas CE antes de iniciar el tratamiento, respuesta inadecuada al tratamiento inicial, determinados síndromes (Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica grave, etc.) y otros (69, 110, 195-197), aunque sin duda, el factor etiológico es el elemento más estrechamente vinculado con el desarrollo de ER. La etiología sintomática y criptogénica facilita la ER y, más en concreto, determinadas patologías subyacentes como la esclerosis temporal mesial, las displasias corticales, ciertos tumores intraaxiales benignos y otros (198). Los pacientes con ER son muy heterogéneos y habitualmente resistentes a todos los FAE, con independencia de su mecanismo de acción. Esto sugiere que muy probablemente existan causas intrínsecas de la resistencia a FAE, que igualmente no sean específicas, pero que afecten a la respuesta a múltiples FAE, como la reorganización de los circuitos neuronales, alteraciones en los receptores de neurotransmisores y otros. Recientemente, se ha identificado un factor genético asociado a la resistencia a FAE por una inadecuada penetración y concentración de FAE a nivel cerebral (199).

La ER está asociada con una elevada morbilidad (por las CE y FAE), una mortalidad más elevada, una calidad de vida disminuida y existe evidencia de que puede tener un carácter progresivo con deterioro paulatino desde el punto de vista cognitivo, psicosocial y neuronal (200). La cirugía constituye en la actualidad una forma de tratamiento eficaz y segura en un grupo de pacientes con anomalías cerebrales reseables y ER, por lo que se debe ofertar lo más precozmente posible en sus indicaciones apropiadas, ya que suprime las CE en un elevado porcentaje de casos. Si la cirugía u otros tratamientos alternativos no controlan las CE, en el paciente con ER se debe optimizar el tratamiento a largo plazo con los diversos FAE, con el menor número de ellos (dos o a lo sumo tres) y a las dosis más apropiadas, tratando de eliminar las CE más agresivas y la intoxicación crónica con FAE, para proporcionar al paciente la mejor calidad de vida (201) (*nivel de evidencia III*).

## CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Se define como toda intervención neuroquirúrgica cuyo objetivo primario sea la curación o mejoría del paciente con ER (202, 203). Se recomienda una duración mayor de 2 años de ER activa y haber tomado dos FAE en monoterapia y en combinación, apropiados al tipo de epilepsia, antes de preconizar la cirugía, exceptuando algunas formas de epilepsia infantil. El reciente conocimiento no sólo de los efectos nocivos de las CE frecuentes sobre el cerebro en desarrollo (196, 200), sino también el de su considerable plasticidad, ha confirmado la cirugía de la epilepsia en la edad pediátrica como una opción terapéutica que puede ser aplicada precozmente en las formas graves de epilepsia catastrófica de la infancia en las que exista indicación (204). El porcentaje estimado de pacientes candidatos a cirugía oscila entre el 15 y 50% de los pacientes con ER, lo que supone una cifra en torno al 10% de la población epiléptica (110). Dado el enorme avance de los últimos años en las técnicas de diagnóstico neurofisiológico y de neuroimagen estructural y funcional, así como el mejor conocimiento de la fisiopatología del proceso epiléptico, se ha incrementado la oferta de la cirugía a un gran número de pacientes, habiendo tenido una expansión y consolidación paulatina, gracias a sus elevados niveles de eficacia (202-204) y de seguridad (205).

La mayoría de los pacientes con ER son subsidiarios de una valoración prequirúrgica, una vez excluidas las contraindicaciones quirúrgicas por patología médica o enfermedad degenerativa o metabólica progresiva graves. Las indicaciones principales de la cirugía de la epilepsia están representadas por las ER parciales y numerosos estudios abiertos recomiendan su estudio prequirúrgico una vez demostrada la resistencia a FAE (110, 202-204, 206). Ahora bien, dentro del amplio espectro de etiologías inductoras de ER, existe una serie de procesos con una especial indicación de cirugía. Se trata de los denominados «síndromes remediables mediante cirugía», que son entidades en las que la fisiopatología es conocida, cuya evaluación prequirúrgica no requiere medios invasivos, que son habitualmente muy resistentes a los FAE y en los que la cirugía ofrece unos excelentes resultados (110, 203, 204, 206). Éstos son, fundamentalmente, la esclerosis mesial temporal y, en sentido amplio, la epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia sintomática a determinadas lesiones estructurales (tumores indolentes, lesiones vasculares, gliosis diversas, etc.) de cualquier

localización y los síndromes hemisféricos unilaterales (epilepsia hemipléjica infantil, síndrome de Sturge-Weber y otros). En otros procesos, los resultados posquirúrgicos no son tan excelentes, aunque la cirugía puede ser ofertada con fines paliativos y a veces curativos en determinados pacientes.

En la actualidad se lleva a cabo una gran variedad de intervenciones quirúrgicas que pueden dividirse esencialmente en técnicas de resección y de desconexión, y que tienen como objetivo la extirpación de la zona epileptógena las primeras y las segundas el aislamiento de dicha zona, tratando de evitar la propagación de las descargas epileptogénicas (206). Por tanto, es necesario identificar con precisión la zona epileptógena y determinar que su extirpación o aislamiento no causará secuelas inaceptables. La zona epileptógena es el área de corteza cerebral indispensable para generar las CE, siendo un concepto teórico, que se tiene que inferir de forma indirecta, a partir de la asociación e interrelación de diferentes pruebas diagnósticas (207). Las pruebas diagnósticas básicas que permiten la identificación, localización y extensión de la zona epileptógena son la electroencefalografía convencional, la monitorización vídeo-electroencefalográfica con electrodos de superficie, la resonancia magnética de alta resolución con estudio dirigido a la zona de sospecha diagnóstica y la evaluación neuropsicológica detallada. Otras pruebas como la tomografía computarizada por emisión de fotón simple interictal e ictal, la tomografía por emisión de positrones interictal, la resonancia magnética espectroscópica y funcional, la magnetoencefalografía, la monitorización con electrodos invasivos y otras, deben practicarse cuando no se logre determinar con exactitud la localización de la zona epileptógena (206, 207). Cada centro donde se practique cirugía de epilepsia debe tener protocolizado el estudio prequirúrgico, en función de su experiencia y acceso a los distintos medios diagnósticos y del grado de complejidad diagnóstica requerido ante un paciente dado (208, 209).

### **Resecciones del lóbulo temporal**

Son las más practicadas en centros de cirugía de la epilepsia, por ser la epilepsia del lóbulo temporal la más frecuente de todas las ER y en la que se obtienen los mejores resultados con cirugía. En pacientes con ER del lóbulo temporal, la esclerosis mesial temporal constituye el

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

sustrato lesional entre el 50 y el 65%, otro tipo de lesiones en el 25 a 35%, y no se detecta lesión en un pequeño grupo de pacientes. En la infancia varía esta proporción, con incremento de la patología tumoral benigna y malformaciones del desarrollo cortical y disminución de la esclerosis mesial. La lobectomía temporal anteromesial es la técnica más utilizada y consiste en la extirpación neocortical anterobasal, más o menos amplia, dependiendo de la dominancia hemisférica del lenguaje y la porción más anterior de las estructuras mediales del lóbulo temporal. Las secuelas de la lobectomía temporal son muy bien toleradas, siendo la más frecuente una cuadrantanopsia superior homónima contralateral a la cirugía; menos frecuente es una disnomia leve en resecciones del lóbulo dominante del lenguaje y leve alteración de la memoria verbal o visual (204, 206). Tras la resección temporal, entre el 65 y 80% de los pacientes queda libre de CE y un 15 a 25% más mejora sustancialmente, con la consiguiente mejoría en la calidad de vida, que se produce tanto a medio (210) como a largo plazo (211). Esta buena evolución es mayor cuanto más precoz es la cirugía, por lo que es muy recomendable la cirugía en cuanto se demuestre la resistencia de la epilepsia del lóbulo temporal (212). En un ensayo controlado y aleatorizado de cirugía del lóbulo temporal, se ha demostrado la superioridad del tratamiento quirúrgico sobre el tratamiento con FAE, tanto en la reducción del número de CE como en la mejoría de la calidad de vida (73). Por este estudio con *nivel de evidencia I b* y por la existencia de numerosos estudios con *nivel de evidencia III*, la Academia Americana de Neurología, la Sociedad Americana de Epilepsia y la Asociación Americana de Neurocirujanos, en un informe conjunto, resaltan los beneficios superiores de la resección anteromesial del lóbulo temporal sobre el tratamiento continuado con FAE en pacientes con ER del lóbulo temporal, siendo los riesgos comparables, y recomiendan la cirugía en los pacientes con CE del lóbulo temporal no controladas con FAE en un tiempo prudencial (213).

### Resecciones extratemporales

Son el segundo grupo en importancia de las técnicas quirúrgicas en cirugía de la epilepsia, siendo las más frecuentemente practicadas en la edad pediátrica (204). En series quirúrgicas de pacientes con epilepsia focal extratemporal, se detecta lesión entre el 75 y el 90% de los casos, siendo las lesiones más habituales en ER crónica, la pato-

logía tumoral cerebral benigna, malformaciones vasculares, gliosis de diversa estirpe y anomalías del desarrollo cortical. En estos pacientes es indispensable un estudio prequirúrgico completo que demuestre la epileptogenicidad de la lesión y excluya otras zonas epileptógenas a distancia o focos múltiples. La patología tumoral, vascular o gliótica tiene una evolución posquirúrgica favorable con respecto a las CE en el 60 a 90% de los casos, y la localización de la lesión no modifica el pronóstico, siendo comparables los resultados de la cirugía de resección extratemporal a nivel del lóbulo parietal, occipital o frontal. En patología del desarrollo cortical y en pacientes sin lesión en la resonancia magnética, es necesario un estudio prequirúrgico prolongado con electrodos invasivos, para la localización exacta del origen de las CE, y una resección cortical relativamente amplia, siendo los resultados posquirúrgicos inferiores en cuanto al control de las CE (204, 206, 207, 210, 214). Cuanto más próximo esté el foco epiléptico a áreas del lenguaje y zonas motoras, mayor necesidad habrá de delimitar estas zonas elocuentes de la corteza con técnicas de estimulación cortical. Existen multitud de estudios con *nivel de evidencia III* y de autores que recomiendan la resección extratemporal neocortical, basándose en los buenos resultados que se obtienen en numerosos pacientes con ER focal extratemporal (202, 204, 206, 210, 213, 214).

### **Hemisferectomía o variantes (hemisferotomía, hemidecorticación y otras)**

Consisten en la resección o desconexión (hemisferotomía) de un hemisferio cerebral. Están indicadas en los grandes procesos estructurales que afectan a un hemisferio completo o gran parte de éste, que cursan con una elevada frecuencia de CE y con déficit neurológico focal de dicho hemisferio, como la encefalitis crónica de Rasmussen, displasias corticales extensas, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia hemipléjica infantil y otras gliosis importantes (postraumáticas, postisquémicas y otras). La hemosiderosis cerebral superficial, complicación grave que aparecía tras la hemisferectomía anatómica, no se presenta ya con las nuevas técnicas funcionales. El incremento del déficit neurológico es inherente a todas estas intervenciones y en pacientes con escaso déficit motor hay que ponderar ese incremento del déficit posquirúrgico como contrapartida frente a la supresión o

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

reducción significativa de las CE. El control de las CE está comprendido entre el 70 y 85% y existe una mejoría manifiesta en un 10-20% más, acompañándose de un excelente desarrollo y de calidad de vida (204, 206, 214). Los resultados son similares con todas las técnicas en cuanto al control de las CE, aunque la hemisferotomía tiene un menor índice de morbilidad y complicaciones (215).

### Transección subpial múltiple

Es una técnica de desconexión, en la que se practican cortes perpendiculares a la corteza cerebral, paralelos entre sí, cada pocos milímetros, y de unos milímetros de profundidad, sin dañar los vasos subpiales. De esta forma, se interrumpen las conexiones interneuronales horizontales y se preservan las conexiones verticales con estructuras profundas, con preservación de la función cortical. Más que impedir la propagación, dificulta la aparición de la descarga epiléptica, basándose en la hipótesis de que para iniciarse una CE, se requiere un volumen crítico de neuronas adyacentes sincronizadas. Está indicada en pacientes con epilepsia focal neocortical, con lesión o no, cuya zona epileptógena esté ubicada en áreas corticales de gran significado funcional (lenguaje, función motora, etc.) y en el síndrome de Landau-Kleffner. Puede utilizarse en combinación con cirugía resectiva cortical, cuando en ésta se alcanza el límite de áreas funcionalmente críticas (202, 206). Es muy bien tolerada y el déficit neurológico, que aparece en torno al 20% de los casos, es debido a pequeñas hemorragias subpiales. Cuando se analizan conjuntamente los resultados, alrededor del 60 al 70% de los pacientes tiene una reducción superior al 95% de las CE (216).

### Sección del cuerpo calloso

Es una intervención paliativa en la que se desconectan ambos hemisferios para impedir la difusión y generalización de las CE que tienen un inicio multifocal o en focos no bien precisables, y que por tanto no tienen indicación de cirugía de resección. Está indicada en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsia focal o multifocal no subsidiaria de resección, con predominio en el cuadro clínico de las «CE de caída» (atónicas, tónicas o mioclónicas), intratables médicamente. La morbilidad es escasa, habiéndose descrito un

cuadro de mutismo e indiferencia posquirúrgico inmediato, con regresión en días o semanas, el síndrome de desconexión interhemisférico en la callosotomía total y un incremento del número o intensidad de las CE focales. Aunque el control total de las CE es muy infrecuente, mejora la calidad de vida al disminuir o eliminar las «CE de caída» (204, 206, 214).

### **Radiocirugía estereotáxica**

Consiste en la destrucción diferida de un pequeño volumen de tejido cerebral, aplicando una dosis alta de radiación de forma estereotáxica, con una irradiación mínima de la zona circundante. Desde hace años está consolidada como una forma de tratamiento muy eficaz en determinadas lesiones cerebrales, como malformaciones arteriovenosas y tumores de pequeño tamaño. Se está empezando a utilizar en pacientes con ER del lóbulo temporal mesial y con otros procesos, siendo los resultados superponibles a los de la cirugía de resección, con eficacia al cabo de varios meses de ser practicada y con escasa morbilidad (206). Aunque es necesaria la confirmación de su efectividad en un volumen mayor de pacientes y valorar la evolución a largo plazo, la radiocirugía estereotáxica se muestra como una técnica prometedora en el tratamiento del paciente con ER (217).

### **Estimulación del nervio vago**

Es una técnica paliativa que consiste en la estimulación eléctrica intermitente del nervio vago izquierdo a nivel del cuello producida por un generador de impulsos implantado subcutáneamente en la región infraclavicular y graduable externamente tanto en la frecuencia como en la intensidad de los impulsos. Aunque su mecanismo de acción no se conoce, la eficacia y seguridad en ER ha sido demostrada en varios estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y abiertos, en los que se ha comprobado una reducción de al menos el 50% de CE entre el 23 y 42,7% de los pacientes, comparable a los nuevos FAE en ER. Los efectos adversos son bien tolerados y consisten en ronquera, tos, disnea, parestesias o dolor en el cuello, que habitualmente disminuyen al ajustar los parámetros de estimulación (204, 206). La estimulación vagal es una alternativa terapéutica en pacientes con ER grave que no son candidatos a tratamiento curativo con cirugía de resección

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

y que estén dispuestos a someterse a la implantación para evitar los efectos secundarios de los FAE, existiendo evidencia de clase I b de su eficacia y seguridad en la epilepsia (218).

### Estimulación cerebral

Las novedosas técnicas experimentales de estimulación cerebral profunda sobre núcleo caudado, tálamo, núcleo subtalámico y cerebelo en ER generalizada y focal, sobre el hipocampo en ER del lóbulo temporal y sobre focos neocorticales, son formas de tratamiento prometedoras en determinados pacientes con ER. Son necesarios estudios que demuestren su efectividad e inocuidad a largo plazo en un gran número de pacientes, los puntos y parámetros de estímulo óptimos y que pacientes con ER son candidatos apropiados (219).

### DIETA CETÓGENA

En los últimos años ha resurgido el interés por la dieta cetógena como una opción terapéutica en niños con ER, y se han publicado diferentes trabajos que indican un efecto beneficioso en una proporción significativa de pacientes. La mayoría de estos estudios no son aleatorios ni controlados, y en ellos predominan los estudios retrospectivos observacionales (220). Hay cinco estudios prospectivos, entre los que destaca el de Hemingway y Freeman, que incluyen 150 niños entre 1 y 16 años, con una media de edad de 5,6 años y que se han controlado al menos durante un año. A los 3 meses del inicio, un 83% continuaban con la dieta y de ellos en un 34% las CE disminuyeron en más del 90%. A los 12 meses continuaban un 55% con la dieta y un 27% tenían un descenso superior al 90% de las CE (*nivel de evidencia I b*) (221). También hay evidencia de su eficacia en los espasmos infantiles (*nivel de evidencia III*).

La dieta cetógena es muy rica en grasas y baja en hidratos de carbono y proteínas, de forma que el mayor aporte calórico de la dieta procede de las grasas en una proporción que varía entre 2:1 y 5:1 respecto a hidratos de carbono y proteínas. El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero el factor más importante es el estado de cetosis crónica. La dieta cetógena ha sido efectiva en un elevado porcentaje

de niños con CE mioclónicas, atónicas y ausencias atípicas, por lo que sus principales indicaciones serían la epilepsia mioclónica grave, la mioclónica astática intratable, el síndrome de Lennox-Gastaut y otras formas de epilepsias sintomáticas o criptogénicas generalizadas o parciales intratables. Realmente no se puede predecir qué pacientes se van a beneficiar de este tratamiento, así que se usa inicialmente durante 1 a 3 meses y si se produce una mejoría se mantiene durante 2 o 3 años, con una retirada progresiva de la misma en el siguiente año. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (vómitos, diarrea, estreñimiento), déficit vitamínicos, aumento de colesterol y triglicéridos, litiasis renal, y otros, hasta en un 5% de los casos. A veces mejoran la conducta y la atención. Los efectos a largo plazo no han sido estudiados. Está contraindicada en enfermedades metabólicas y neurodegenerativas, y no se recomienda en pacientes tratados con VPA (220).

#### Recomendaciones

- Los pacientes con ER deben recibir tratamiento con uno, dos o a lo sumo con un máximo de tres FAE, a las dosis con las que no se produzcan efectos secundarios (*grado de recomendación C*).
- Los pacientes con CE persistentes que haya seguido tratamiento con dos FAE de elección y una asociación de dos FAE de primera línea, durante un período de 2 años, pueden ser considerados resistentes a FAE y ser evaluados para cirugía de la epilepsia (*grado de recomendación C*).
- Todo paciente con ER del lóbulo temporal debe ser evaluado de forma precoz para cirugía de epilepsia y si reúne criterios de cirugía se le debe proponer la resección temporal (*grado de recomendación A*).
- Los pacientes con epilepsia focal resistente sintomática o no de lesión estructural extratemporal deben ser evaluados para la realización de resección cortical (*grado de recomendación C*).
- Los pacientes con ER focal y déficit neurológicos focales consecutivos a procesos estructurales que afectan a un hemisferio completo deben ser evaluados para la realización de hemisferectomía o alguna de sus variantes (*grado de recomendación C*).

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

- Los pacientes con ER focal cuya zona epileptógena esté ubicada en áreas de gran significado funcional (lenguaje, función motora, etc.) pueden ser candidatos a transección subpial múltiple (*grado de recomendación C*).
- Los pacientes con ER grave no subsidiarios de cirugía de resección, que estén muy invalidados por «CE de caída», pueden ser candidatos a sección del cuerpo calloso (*grado de recomendación C*).
- Los pacientes con ER grave no subsidiarios de cirugía de resección pueden ser candidatos a estimulación del nervio vago, para evitar los efectos secundarios de los FAE (*grado de recomendación A*).
- La dieta cetógena es una alternativa válida para el tratamiento de la ER grave en niños (*grado de recomendación A*).

Tabla 16. Tipos de cirugía de la epilepsia

Tipo de cirugía de epilepsia	Indicaciones	Resultados posquirúrgicos sin CE/mejoría adicional	Posibles efectos secundarios específicos
Resecciones del lóbulo temporal	Esclerosis temporal mesial Lesiones amplias del lóbulo temporal Epilepsia del lóbulo temporal sin lesión	65-80%/15-25%	Afectación del campo visual Déficit de memoria verbal o visual leves Disnomia en lóbulo dominante del lenguaje
Lesionectomía	Lesiones temporales y extratemporales circunscritas	60-90%/15-25%	Déficit neurológico focal
Resección extratemporal	Epilepsia focal extratemporal sin lesión	25-40%/10-15%	Déficit neurológico focal
Hemisferectomía o variantes	Displasias corticales extensas Epilepsia hemipléjica infantil Otras gliosis hemisféricas Encefalitis de Rasmussen Síndrome de Sturge-Weber	70-85%/10-20%	Aumento del déficit neurológico previo Hidrocefalia
Transectión subpial múltiple	Epilepsia focal en áreas elocuentes Síndrome de Landau-Kleffner	60-70% (> 95% de reducción)	Déficit neurológico focal, habitualmente transitorio
Sección del cuerpo calloso	Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia focal o multifocal, con predominio de «CE de caída»	↓ 5%/55-70% en «CE de caída»	Mutismo posquirúrgico transitorio Desconexión interhemisférica Aumento de CE focales
Radiocirugía estereotáxica	Epilepsia focal lesional	55-80%/—	Edema y déficit neurológico focal Radionecrosis demorada
Estimulación del nervio vago	ER no subsidiaria de cirugía convencional	↓ 3%/25-40%	Ronquera, disnea, parestesias cervicales, tos, habitualmente transitorias



# RE- COMENDA- CIONES

**Bibliografía**



1. Hughes RAC et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces. *Eur J Neurol* 2001; 8: 549-550.
2. Stroink H et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 595-600.
3. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of «chronic» epilepsy? *Epilepsia* 1996; 37: 701-708.
4. Berg AT, Shinnar S. Do seizures beget seizures? An assessment of the clinical evidence in humans. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 102-110.
5. Shinnar S et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216-225.
6. Maytal J et al. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989; 83: 323-331.
7. Buck D et al. Patients' experiences of injury as a result of epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 439-444.
8. Neufeld MY et al. Life-long history of injuries related to seizures. *Epilepsy Res* 1999; 34: 123-127.
9. Diekema DS et al. Epilepsy as a risk factor for submersion injury in children. *Pediatrics* 1993; 91: 612-616.
10. Lhatoo SD et al. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. *Ann Neurol* 2001; 49: 336-344.
11. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-972.
12. Ramos Lizana J et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000; 41: 1005-1013.
13. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43: 478-483.
14. Hart YM et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990; 336: 1271-1274.
15. Annegers JF et al. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986; 27: 43-50.
16. Hauser WA et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990; 40: 1163-1170.
17. Shinnar S et al. Recurrent status epilepticus in children. *Ann Neurol* 1992; 31: 598-604.
18. Chandra B. First seizure in adults: to treat or not to treat. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 (Suppl): S61-63.
19. Das CP et al. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India* 2000; 48: 357-360.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

20. Camfield P et al. A randomized study of carbamazepine *versus* no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989; 39: 851-852.
21. Gilad R et al. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996; 53: 1149-1152.
22. Musicco M et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 991-998.
23. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 952-959.
24. Thilothammal N et al. Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. *Indian Pediatr* 1996; 33: 549-555.
25. de Silva M et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996; 347: 709-713.
26. Verity CM et al. Multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 97-108.
27. Mattson RH et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Eng J Med* 1985; 313: 145-151.
28. Heller AJ et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 44-50.
29. Richens A et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 682-687.
30. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. *Epilepsy Res* 1999; 33: 133-143.
31. Vining EP et al. Psychologic and behavioural effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics* 1987; 80: 165-174.
32. Chen YJ et al. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996; 37: 81-86.
33. Berg I et al. Psychiatric aspects of epilepsy in childhood treated with carbamazepine, phenytoin or sodium valproate: a random trial. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 149-157.
34. Forsythe I et al. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 524-534.

35. Hauser WA et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Eng J Med* 1998; 338: 429-434.
36. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175-1180.
37. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306: 1374-1378.
38. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-608.
39. Chadwick D et al. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996; 37: 1043-1050.
40. Shinnar S et al. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-545.
41. Braathen G, Melander H. Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome. *Epilepsia* 1997; 38: 561-569.
42. Peters ACB et al. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 724-730.
43. Dooley J et al. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year. *Neurology* 1996; 46: 969-974.
44. Tennison M et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Eng J Med* 1994; 330: 1407-1410.
45. Sirven JL et al. Interrupción precoz *versus* tardía de medicamentos antiepilépticos en personas con epilepsia en remisión. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update software.
46. Garnett WR. Antiepileptic drug treatment: outcomes and adherence. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (8 Pt 2): S191-199.
47. Gastaut JL. Difficultés et obstacles au cours du traitement médical des épilepsies. *Presse Med* 2003; 32: 896-903.
48. Deckers CLP et al. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1-17.
49. Deckers CLP et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364-1374.
50. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75-80.
51. Bourgeois BF. Chronic management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 2): S27-32.
52. Mackay M et al. Treatment of infantile spasms: an evidence-based approach. *Int Rev Neurobiol* 2002; 49: 157-184.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

53. Cloyd JC, Remmel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (8 Pt 2): S139-51.
54. Bazil CW, Pedley TA. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 38-52.
55. Crawford P et al. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996; 5: 1-5.
56. Patsalos PN et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-385.
57. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-222.
58. Arroyo S, de la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2001; 47: 155-174.
59. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 (Suppl 2): S2-8.
60. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 2001; 19: 313-345.
61. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 349-351.
62. Wong IC et al. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1037-1042.
63. Kälviäinen R, Nousianen I. Visual field defects with vigabatrin; epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 217-230.
64. Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic Drugs. *Sem Neurol* 2002; 22: 27-39.
65. Reith D et al. Tolerability of topiramate in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 416-419.
66. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263-272.
67. Perucca E et al. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 107-139.
68. Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction in polypharmacy for epilepsy. *BMJ* 1979; 2: 1023-1025.
69. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319.
70. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5): S2-8.
71. Beghi E et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003; 57: 1-13.
72. Karceski S et al. The Expert Consensus Guideline Series\*1: Treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2 (Suppl): A1-50.
73. Wiebe S et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318.

74. Marson AG et al. Carbamazepine *versus* valproate monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2003.
75. Smith C et al. Phenytoin *versus* valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database Sys Rev 2001; 4: CD0017690.
76. Smith C et al. Carbamazepine *versus* phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Sys Rev 2002; 2: CD001911.
77. Brodie MJ et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Lancet 1995; 345: 476-479.
78. Gillham R et al. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. Seizure 2000; 9: 375-379.
79. Chadwick DW et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. Neurology 1998; 51: 1282-1288.
80. Privitera MD et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand 2003; 107: 165-175.
81. Brodie MJ et al. Gabapentin *versus* lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Epilepsia 2002; 43: 993-1000.
82. French JA et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004; 62: 1252-1260.
83. Faught E. Clinical trials for treatment of primary generalized epilepsies. Epilepsia 2003; 44 (Suppl 7): S44-50.
84. Posner EB et al. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2003.
85. Christie W et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine *versus* sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res 1997; 26: 451-460.
86. Benbadis SR et al. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. Neurology 2003; 61: 1793-1795.
87. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. Neurology 2003 (Suppl 2): S2-15.
88. Arzimanoglou A. Treatment options in paediatric epilepsy syndromes. Epileptic Disord 2002; 4: 217-225.
89. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. J Clin Neurophysiol 2003; 20: 398-407.
90. Mackay MT et al. Practice parameter: Medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2004; 62: 1668-1681.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

91. Elterman RD et al. Randomized trial vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57: 1416-1421.
92. Chiron C et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-395.
93. Baram TZ et al. High-dose corticotropin (ACTH) *versus* prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97: 375-379.
94. Wheless JW, Sankar R. Treatment strategies for myoclonic seizures and epilepsy síndromes with myoclonic seizures. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 11): S27-37.
95. Coppola G et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002; 49: 45-48.
96. Chiron C et al. STP in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356: 1638-1642.
97. Eriksson AS et al. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998; 39: 495-501.
98. Sachdeo RC et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Goup. *Neurology* 1999; 52: 1882-1887.
99. The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33.
100. Beran RG et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalized epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 1329-1233.
101. Bourgeois BF. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000; 41: 1057-1058.
102. Rotenberg J, Peral PL. Landau-Kleffner syndrome. *Arch Neurol* 2003; 60: 1019-1021.
103. French JA et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-1273.
104. Mattson RH. Current challenges in the treatment of epilepsy. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 5): S4-9.
105. Leppik IE. Monotherapy and polypharmacy. *Neurology* 2000; 55 (Suppl 3): S25-29.
106. Deckers CL et al. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia* 1997; 38: 570-575.

107. Willmore LJ et al. Efficacy and safety of add-on divalproex sodium in the treatment of complex partial seizures. The M88-194 Study Group. *Neurology* 1996; 46: 49-53.
108. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 859-880.
109. Cramer JA et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999; 40: 590-600.
110. Sánchez-Álvarez JC et al. Epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol* 2002; 35: 931-953.
111. Guberman A. Hormonal contraception and epilepsy. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 1): S38-40.
112. Doose DR et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003; 44: 540-549.
113. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998; 51: 944-948.
114. Peña P. Anticoncepción y epilepsia. En: Forcadas M, Martínez M, eds. *Epilepsia y mujer*. Madrid: Harcourt; 2001: 41-52.
115. Zahn CA et al. Management issues for women with epilepsy. A review of the literature. *Neurology* 1998; 51: 949-956.
116. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 4): S21-27.
117. Sabers AI et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570-571.
118. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: Neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 2): S23-26.
119. Arpino C et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41: 1436-1443.
120. Pennell PB. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 4): S31-38.
121. Campistol J. Efectos teratógenos de la epilepsia y de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl. 1): S135-143.
122. Kaneko S et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33: 145-158.
123. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
124. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med* 2004; 350: 101-103.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

125. Carrera JM. Prevención primaria de los defectos del tubo neural. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 782-784.
126. Tomson T et al. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994; 35: 122-130.
127. Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol* 2002; 22: 299-307.
128. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and evolving role of anti-convulsants in women with epilepsy. *Neurology* 2000; 55 (Suppl 1): S21-31.
129. Cornelissen M et al. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 884-888.
130. Kaaja E et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002; 58: 549-553.
131. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 1..* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2004.
132. Donovan PJ, Cline D. Phenytoin administration by constant intravenous infusion: selective rates of administration. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 139-142.
133. Arroyo S. Tratamiento de la epilepsia en enfermedades médicas, ancianos y gestantes. *Rev Neurol* 1999; 28: 916-924.
134. Mauri-Llerda JA. Tratamiento del epiléptico en situaciones especiales. *Rev Neurol* 2004; 38: 156-161.
135. Browne TR. Renal Disorders. En: Ettinger AB, Devinsky O, eds. *Managing epilepsy and co-existing disorders*. Woburn: Butterworth-Heinemann; 2002: 49-62.
136. Molins A. Antiepilepticos en ancianos, gestantes, niños y enfermedades sistémicas. *Rev Neurol* 2000; 30: 865-872.
137. Garnett WR. Gastrointestinal and hepatic disease. En: Ettinger AB, Devinsky O, eds. *Managing epilepsy and co-existing disorders*. Woburn: Butterworth-Heinemann; 2002: 63-74.
138. Hahn M et al. Effects of new anticonvulsant medications on porphyrin synthesis in cultured liver cells: potential implications for patients with acute porphyria. *Neurology* 1997; 49: 97-106.
139. Cruz-Martínez E, Gilmore RL. Transplantation and seizures. En: Ettinger AB, Devinsky O, eds. *Managing epilepsy and co-existing disorders*. Woburn: Butterworth-Heinemann; 2002: 75-82.
140. Romanelli F et al. Therapeutic dilemma: The use of anticonvulsants in HIV-positive individuals. *Neurology* 2000; 54: 1404-1407.
141. Romanelli F, Ryan M. Seizures in VIH-seropositive individuals. *Epidemiology and treatment*. *CNS Drugs* 2002; 16: 91-98.

142. Romanelli F, Pomeroy C. Concurrent use of antiretrovirals and anticonvulsants in human immunodeficiency virus (HIV) seropositive patients. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1433-1439.
143. Cohen K et al. Antiretroviral therapy and drug interactions. *Sud Afr Med J* 2001; 91: 816-819.
144. Holtzman D et al. New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: causation and clinical features in 100 cases. *Am J Med* 1989; 87: 173-177.
145. Pascual-Sedano B et al. Prospective study of new-onset seizures in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1999; 56: 609-612.
146. Leppik IE, Birnbaum A. Epilepsy in the elderly. *Semin Neurol* 2002; 22: 309-319.
147. Krämer G. Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 3): 55-59.
148. Leppik IE. Epilepsy in the elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1: 396-402.
149. Trinka E. Epilepsy: comorbidity in the elderly. *Acta Neurol Scand* 2003; 108 (Suppl 180): 33-36.
150. Willmore LJ. Management of epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl 6): 23-33.
151. Sirven JI. Acute and chronic seizures in patients older than 60 years. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 175-183.
152. Brodie MJ et al. Multicentre, double blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-87.
153. Gil-Nagel A. Gabapentina en el tratamiento de la epilepsia del anciano. *Rev Neurol* 2002; 34: 391-396.
154. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515-524.
155. Fisher RS. The etiology and mechanisms of symptomatic acute seizures. *Neurologia* 2001; 16: 27-42.
156. Forsyth PA et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 106-112.
157. Tremont-Lukats IW et al. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors (Protocol for a Cochrane Review). En: *the Cochrane Library, Issue 1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.
158. So EL et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46: 350-355.
159. Labovitz DL et al. Prevalence and predictor of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57: 200-206.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

160. Ferro JM et al. Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 78-83.
161. Berges S et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol* 2000; 43: 3-8.
162. Passero S et al. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2000; 43: 1175-1180.
163. Chadwick D. Seizures and epilepsy after traumatic brain injury. *Lancet* 2000; 355: 334-337.
164. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology* 2003; 60: 10-16.
165. Schierhout G, Roberts I. Antiepileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD000173.
166. Hillbom M et al. Seizures in alcohol-dependent patients: Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2003; 17: 1013-1030.
167. Alldredge BK et al. Placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for short-term treatment of alcohol withdrawal seizures. *Am J Med* 1989; 87: 645-648.
168. D'Onofrio G et al. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999; 340: 915-919.
169. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-1463.
170. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-1890.
171. Duley L et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.
172. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate *versus* phenytoin for eclampsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.
173. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-859.
174. DeLorenzo RJ et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029-1035.
175. Delgado-Escueta AV, Fong Ch. Status epilepticus: recent trends and prospects. *Neurología* 1997; 12: 62-73.
176. Treiman DM et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 339: 792-798.

177. Appleton R et al. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.
178. Yu KT et al. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 724-726.
179. Sirven JI, Waterhouse E. Management of status epilepticus. *Am Fam Physician* 2003; 68: 469-476.
180. Ulvi H et al. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurol Sci* 2002; 23: 177-182.
181. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 301-314.
182. Walker MC. Diagnosis and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *CNS Drugs* 2001; 15: 931-939.
183. Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 314-322.
184. Rabinowicz AL, D'Giano C. Status Epilepticus. En: Asconapé J, Gil-Nagel A. eds. *Tratado de epilepsia*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana España, SAU, 2003; 161-172.
185. Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in older patients: Epidemiology and treatment options. *Drugs Aging* 2001; 18: 133-142.
186. Mercadé Cerdá J. Status epiléptico en la etapa gestacional y en ancianos. En: Cruz Campos GA, Vadillo Olmo FJ, eds. *Status epiléptico: una novedad permanente*. Barcelona: Ediciones Mayo; 2003; 145-151.
187. Padró Ubeda L et al. Diagnóstico y tratamiento del status epiléptico convulsivo. En: Cruz Campos GA, Vadillo Olmo FJ, eds. *Status epiléptico: una novedad permanente*. Barcelona: Ediciones Mayo, 2003; 109-121.
188. Ruegg SJ, Dichter MA. Diagnosis and treatment of nonconvulsive status epilepticus in an intensive care unit setting. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5: 93-110.
189. Febrile seizures. En: [http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/febrile\\_seizures.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/febrile_seizures.htm)
190. Practice parameter: Long term treatment of the child with simple febrile seizures. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1999; 103: 1307-1309.
191. Rosman NP et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illness to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329: 79-84.
192. Rantala H et al. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1997; 131: 922-925.

## Recomendaciones Terapéuticas en Epilepsia

193. Serrano-Castro PJ, Sánchez-Álvarez JC. Controversias en torno a los nuevos fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2001; 31: 165-171.
194. Rufo-Campos M. Epilepsias parciales en la infancia. *Rev Neurol* 2001; 32: 962-969.
195. Benbadis SR et al. When drugs don't work. An algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1780-1784.
196. Berg AT et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445-1452.
197. MacDonald BK et al. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-841.
198. Stephen LJ et al. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42: 357-362.
199. Siddiqui A et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348: 1442-1448.
200. Arroyo S et al. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia* 2002; 43: 437-444.
201. Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* 2002; 11: 349-351.
202. Binnie CD, Polkey ChE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: Recommended Standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-1349.
203. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery - European standards. European Federation of Neurological Societies Task Force. *Eur J Neurol* 2000; 7: 119-122.
204. Holmes G. Epilepsy surgery in children: when, why, and how. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 7): S13-20.
205. Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurgery* 2001; 49:51-56.
206. Sánchez-Álvarez JC, Altuzarra-Corral A. Cirugía de la epilepsia. *Rev Neurol* 2001; 33: 353-368.
207. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-1700.
208. Haut SR et al. Interrater reliability among epilepsy centers: multicenter study of epilepsy surgery. *Epilepsia* 2002; 43: 1396-1401.
209. Sánchez-Álvarez JC, en representación del Grupo Andaluz Interdisciplinario contra la Epilepsia (GAICE). Unidades clínicas de epilepsia. *Rev Neurol* 2003; 37: 790-796.
210. Spencer SS et al. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 2003; 61: 1680-1685.

211. Yoon HH et al. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 445-450.
212. Sirven JI et al. Temporal lobectomy outcome in older versus younger adults. *Neurology* 2000; 54: 2166-2170.
213. Engel J Jr et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60: 538-547.
214. Foldvary N et al. Surgical treatment of epilepsy. *Neurol Clin* 2001; 19: 491-515.
215. Cook SW et al. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *J Neurosurg* 2004; 100: 125-141.
216. Spencer SS et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 141-145.
217. Regis J et al. Gamma knife surgery, a neuromodulation therapy in epilepsy surgery. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 84: 37-47.
218. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: Vagus nerve stimulation for epilepsy. A Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 53: 666-669.
219. Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 111-118.
220. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 4*, Chichester, UK: John Wiley Sons, Ltd., 2003.
221. Hemingway C et al. The ketogenic diet: a 3-to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001; 108: 898-905.

