

Guía de manejo del paciente con epilepsia.

Resumen:

El tratamiento de las epilepsias constituye un reto para el clínico, existen varias guías internacionales que no se adaptan a la realidad del tercer mundo iberoamericano. Este capítulo propone las guías de manejo del paciente con epilepsia adaptadas a la realidad de países subdesarrollados y tomando en cuenta las sales disponibles en nuestro país.

Palabras Clave:

Epilepsia, tratamiento, guías de tratamiento.

Abreviaturas:

EEG = Electroencefalograma.
 RMN = Resonancia magnética nuclear.
 TAC = Tomografía axial computarizada.

José Manuel Pérez Córdova

Neurólogo pediatría.
 Neurología neonatal y neurofisiología (Miami Children's Hospital)
 Presidente de la Academia de Epilepsia de Guatemala.
 Neurólogo pediatra y Neurofisiólogo de la Unidad de Neurología, Electrofisiología y Desarrollo (UNEDgt)
 Coordinador de Investigación en Neurología, Neurología Pediátrica y Neurofisiología, USAC.
 Profesor de post-grado de Neurología Pediátrica (USAC-HGSJDD).
 Profesor del curso de Desarrollo del Niño y del Adolescente (USAC).

✉ clinicaneuropediatrica@msn.com

Objetivos del tratamiento:

El objetivo principal del tratamiento de las epilepsias es el control adecuado de las crisis epilépticas con el fármaco más adecuado.

El tratamiento debe iniciarse después de establecido el diagnóstico

La epilepsia no debería diagnosticarse después de una única crisis.

El riesgo probable de presentar una segunda crisis luego de la primera oscila entre el 35 y 40%.

Definición de Epilepsia:

La epilepsia ha sido definida como un desorden cerebral caracterizado por la predisposición persistente del cerebro a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta

condición [1].

Las crisis epilépticas son manifestaciones excesivas y/o hipersincrónicas de las neuronas cerebrales, usualmente auto limitadas [2].

Tratamiento de la primera crisis no provocada:

La epilepsia no debería diagnosticarse después de una crisis única. El riesgo probable de presentar una segunda crisis después de la primera oscila entre 35 y 40%. Por tanto más de la mitad de las personas que presentan una crisis única, no presentarán una segunda crisis. Sin embargo el riesgo de presentar una nueva crisis después de la segunda es muy alto, por lo tanto lo más indicado es iniciar un medicamento [3].

Sin embargo, existen algunas circunstancias en las cuáles el tratamiento debe considerarse después de una crisis única:

- Si se presenta una crisis focal prolongada.
- Cuando la primera crisis debuta con un estado epiléptico.
- Si la crisis ocurre en presencia de (o se acompaña de) déficit neurológico, hemiparesia, retraso mental o parálisis cerebral asociados.

- Si existe historia familiar de epilepsia entre familiares cercanos.
- Si se detectan anormalidades en el EEG.
- Si se detectan anormalidades demostradas en un estudio de imagen (TAC, RMN)
- Cuando el paciente pudo haber tenido una crisis antes, no reconocida por el paciente o por los familiares, pero se sospecha durante el interrogatorio.
- Si el paciente tiene un trabajo con alto riesgo (el paciente desarrolla una actividad que puede comprometer su vida o la de otros si presenta una crisis, ej.:, conducir vehículos).
- Si el paciente o la familia no acepta el riesgo relativo de recurrencia.

Tratamiento de la epilepsia diagnosticada recientemente:

Un medicamento antiepiléptico debe recomendarse después de la segunda crisis no provocada.

El antiepiléptico debe iniciarse solo después de que el diagnóstico de epilepsia haya sido establecido.

Para lograr el adecuado diagnóstico de las crisis, se debe correlacionar la semiología de la crisis con los hallazgos del encefalograma y en la mayoría de los casos es necesaria la correlación con resonancia magnética cerebral [4, 5].

Principios a considerar antes de iniciar una droga antiepiléptica [6, 7]:

La decisión de iniciar un tratamiento antiepiléptico debe basarse en el tipo de crisis del paciente, el pronóstico, el estilo de vida y la condición socioeconómica del paciente.

Es importante discutir con el paciente y sus familiares sobre los riesgos y beneficios del tratamiento, el tiempo de duración del mismo y los efectos secundarios que se pueden presentar.

Si debe iniciar un medicamento. Idealmente debería elegirlo entre los antiepilépticos clásicos.

Iniciar la menor dosis posible e incrementarla gradualmente (preferentemente cada semana) hasta que se controlen las crisis o aparezcan efectos secundarios.

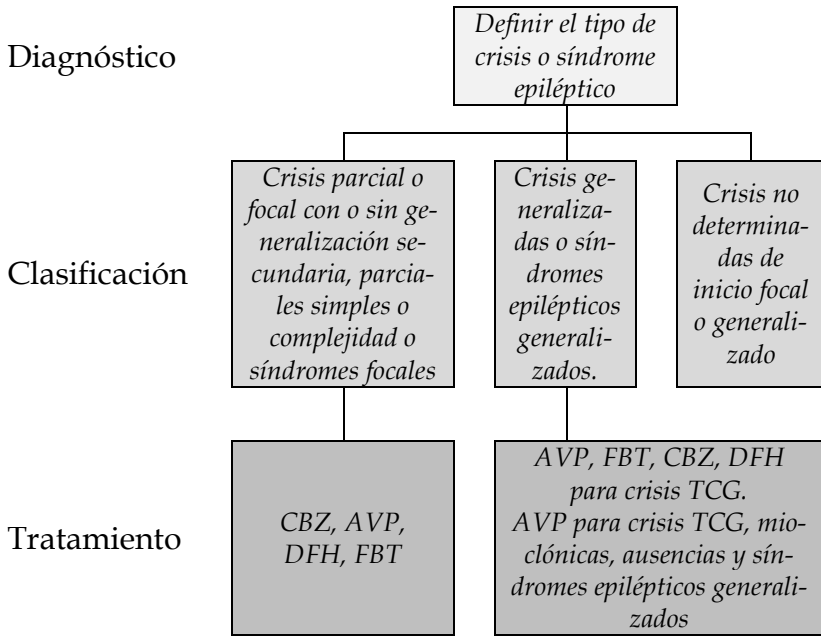
Si el tratamiento inicial es inefectivo o no tolerado, el paciente debe ser evaluado en un centro especializado en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia, para confirmar el diagnóstico y descartar problemas asociados. En Guatemala el único centro especializado en el tratamiento de la epilepsia de difícil control es HUMANA.

Debido a las interacciones farmacológicas y complejidad de los efectos secundarios asociados, la terapia combinada debe ser considerada por el médico especialista en epilepsia, después del fracaso de los dos primeros intentos con monoterapia.

Si las crisis persisten a pesar de usar dos medicamentos, entonces se debería considerar terapias alternativas (cirugía de epilepsia, dieta cetogénica, etc...).

El uso de formulaciones de liberación prolongada ofrece una administración más fácil, mientras menos tomas mayor apego al tratamiento.

Algoritmo de elección de un medicamento anti-epiléptico en paciente de reciente diagnóstico.



Elección del antiepiléptico (AE):

- La fenitoína (DFH), fenobarbital (FBT), carbamazepina (CBZ), ácido valpróico o valproato (AVP) son llamados antiepilépticos clásicos, convencionales o de primera elección.
- Es recomendable usar un antiepiléptico clásico como tratamiento inicial, porque son más baratos y sus efectos secundarios a largo plazo son bien conocidos.
- Elija el medicamento basado en el tipo de crisis o síndrome epiléptico.

- El medicamento de elección para crisis focales o parciales en niños es la oxcarbazepina (OXC).
- Las epilepsias mioclónicas, atónicas y las ausencias empeoran con el uso de algunos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina) el fenobarbital al igual que otros medicamentos no son efectivos en este tipo de crisis, por lo que el medicamento de elección en estos casos es el ácido valpróico.
- Si se tiene la duda razonable que este tipo de crisis puede estar presente, aunque no se corrobore, es recomendable iniciar el uso de ácido valpróico como primera elección
- Antes de iniciar el medicamento es aconsejable tener un estudio de laboratorio de base que tenga hematología completa, enzimas hepáticas, pruebas tiroideas y de función renal; además contar con un EKG.
- Los medicamentos deben ser usados con precaución en el embarazo

Dosis inicial y de mantenimiento de los antiepilépticos comúnmente utilizados:

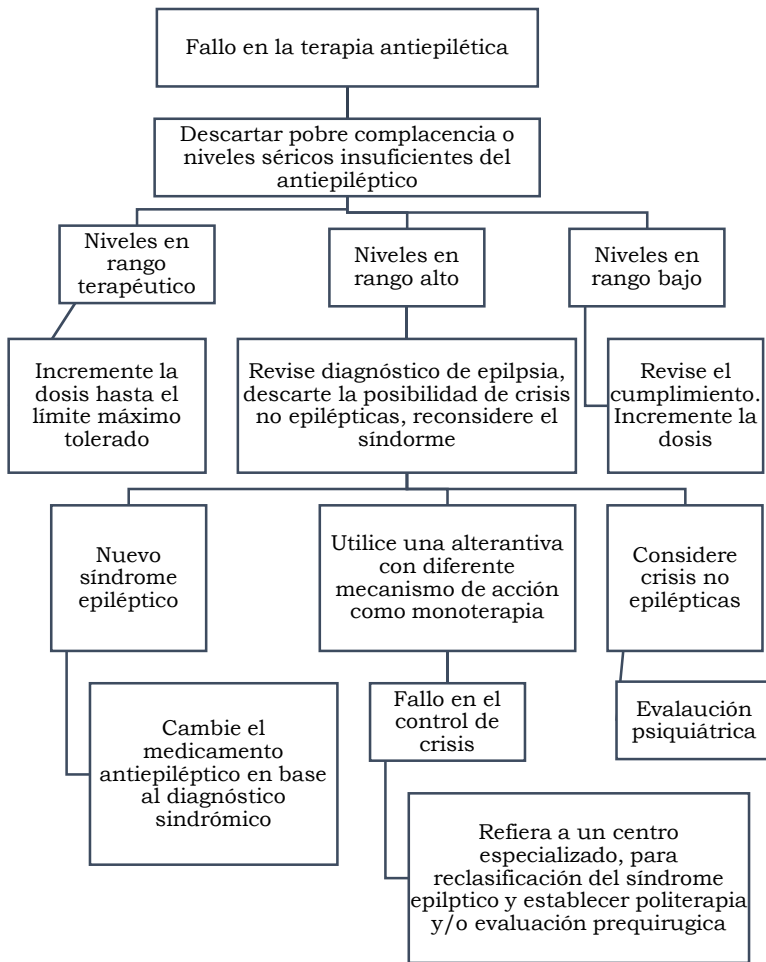
Fármaco antiepiléptico	Dosis inicial	Dosis inicial niños (mg/k/día)	Dosis de mantenimiento, adultos (mg/día)	Dosis de mantenimiento, niños (mg/k/día)
CBZ	100mg BID	10mg BID-TID	400-1000	20-30mg
AVP	200mg BID	10mg BID-TID	500-2000	30-60mg
DFH	100mg BID	5mg BID-TID	200-400	5-8mg
FBT	100mg HS	3mg/k	50-200	3-5mg
CLB	10mg HS	5mg QD-BID	10-30	10mg
CNZ	0.5mg TID	0.01mg BID-TID	10-20	0.1-0.2mg
LMT	25mg QD	0.3mg QD	100-300	3mg
OXC	150mg BID	10mg BID	600-1800	30-40mg
TPM	25mg QD	25mg QD	100-400	3-5mg
LVT	250mg BID	10mg BID	1000-3000	30-60mg

QD: cada día; BID: dos veces al día; TID: tres veces al día; QUID: cuatro veces al día

- Las dosis de impregnación de los antiepilépticos solo deben ser utilizadas en el manejo del estado epiléptico, no tiene ninguna utilidad en el manejo regular del medicamento.
- La fenitoína y el fenobarbital deben ser evitados en niños por sus efectos secundarios a largo plazo.
- Es importante considerar los efectos secundarios de los medicamentos al momento de la elección.
- Todo medicamento debe iniciarse en la dosis mínima efectiva e incrementarse gradualmente cada 3-5 días según tolerancia hasta alcanzar el control de crisis o el apareamiento de efectos secundarios indeseables.
- El control de crisis debe ser establecido llevando un diario de las crisis, donde se debe documentar toda crisis.
- La dosis ideal de un fármaco es la dosis mínima que logre el control total de las crisis. Una reducción de más del 50% en la frecuencia de crisis se considera una respuesta aceptable en algunos casos de difícil control.
- No es conveniente cambiar la marca de los medicamentos, pues la misma molécula tiene diferente biodisponibilidad según el fabricante. Esto puede variar la efectividad de la droga.

Antiepiléptico	Efectos secundarios importantes
Carbamazepina (CBZ)	Sedación más importante al inicio del tratamiento, vértigo especialmente cuando se usa terapia combinada, ataxia, rash (ocasionalmente síndrome de Steven-Johnson), hiponatremia, ganancia de peso, convulsiones especialmente en sobredosis o empeoramiento de algunos síndromes epilépticos
Valproato (AVP)	Anorexia, náusea, vómitos por irritación gástrica, temblor fino y pérdida de cabello dosis dependiente, síndrome de ovarios poliquísticos, trombocitopenia dosis dependiente
Fenitoína (DFH)	Ataxia, nistagmo dosis dependiente, sedación, hiperplasia gingival, hirsutismo, engrosamiento de los rasgos faciales en uso continuado, problemas de memoria, osteomalacia y pérdida ósea, rash (Steven-Johnson)
Fenobarbital (FBT)	Sedación, ataxia, depresión, problemas de memoria, problemas de aprendizaje, rash, hiperactividad paradójica en niños
Clobazam (CLB)	Sedación, ataxia, somnolencia, irritabilidad, depresión, ganancia de peso, tolerancia, dependencia
Clonacepam (CNZ)	Sedación, ataxia, somnolencia, irritabilidad, depresión, ganancia de peso, tolerancia, dependencia
Lamotrigina (LMT)	Sedación, ataxia, vértigo, rash especialmente durante la inducción, ocasionalmente síndrome de Steven-Johnson
Oxcarbazepina (OXC)	Sedación más importante al inicio del tratamiento, vértigo, ataxia, cefalea, hiponatremia, rash
Topiramato (TPM)	Sedación, somnolencia, problemas cognitivos y de atención, pérdida de peso, dificultad para encontrar palabras, cálculos renales, empeoramiento de crisis.
Levetiracetam (LVT)	Somnolencia, vértigo, enlentecimiento cognitivo, cambios en el estado de ánimo, irritabilidad, psicosis

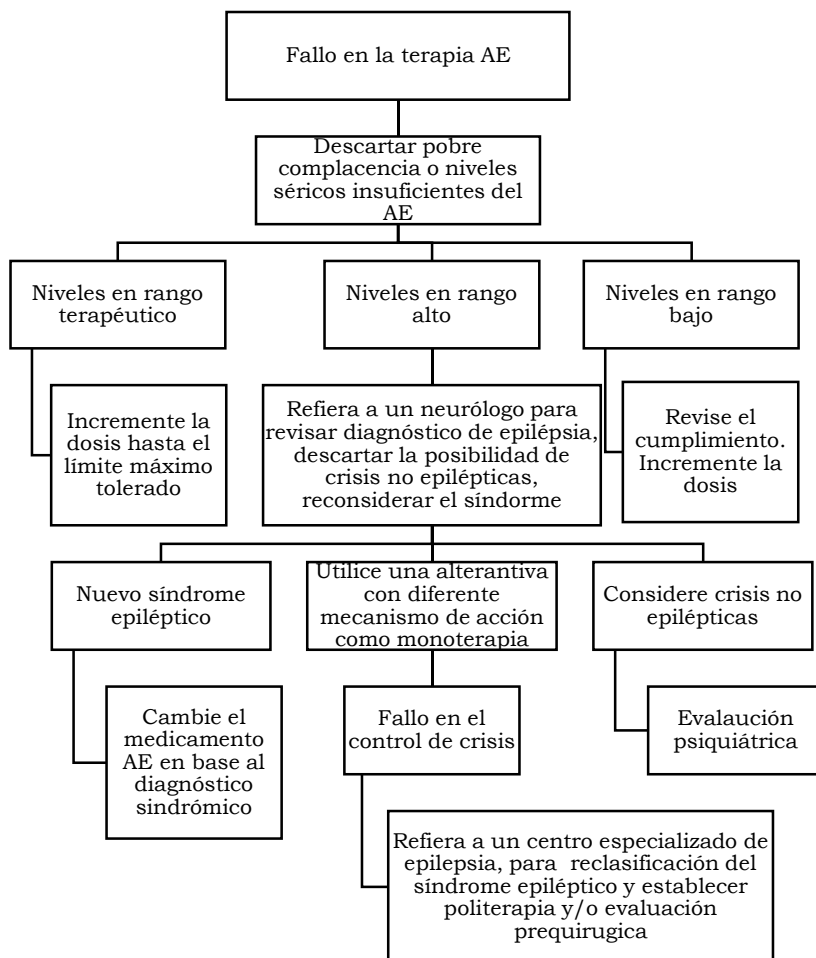
Estrategias en caso de fallo terapéutico:



El control de fallo terapéutico se considera el apareamiento de efectos secundarios o pobre tolerancia del medicamento sin el adecuado control de crisis.

En caso de fallo en la respuesta del primer medicamento, se debe revisar el diagnóstico inicial, reclasificar el tipo de crisis o síndrome epiléptico.

Algoritmo para la estrategia en caso de fallo en la terapia inicial:



Papel del nivel sérico de los antiepilépticos:

- Solo los medicamentos clásicos pueden ser monitorizados séricamente en nuestro medio.
- El monitoreo rutinario de los niveles séricos no está recomendado y debe hacerse solo cuando esté clínicamente indicado.

Indicaciones para monitorear los niveles séricos de un antiépiléptico:

- Detectar la falta de apego al tratamiento en pacientes no controlados.
- Documentar la sospecha de toxicidad del antiépiléptico.
- Ajustar dosis del antiépiléptico considerando interacciones farmacológicas.
- Condiciones específicas como estado epiléptico, enfermedad hepática o renal, embarazo.

Laboratorios de rutina recomendados durante la terapia con antiépilépticos:

- Los siguientes laboratorios deben hacerse antes de iniciar la terapia y cada seis meses, mínimo una vez por año o cuando sea necesario.
 - Hematología completa
 - Enzimas hepáticas
 - Función renal
- Algunos medicamentos requieren de controles de monitoreo específicos como el ácido valpróico, con cuyo uso debe monitorizarse el amonio sérico, o la carbamazepina, con cuyo uso debe monitorizarse los niveles de sodio.

- En adultos que toman drogas con inducción enzimática debe hacerse al menos una vez por año pruebas de metabolismo óseo como calcio sérico, fosfatasa alcalina.
- Anormalidades menores que son asintomáticas no son indicación para cambios en la medicación.

Papel de los nuevos fármacos antiepilépticos:

Los nuevos antiepilépticos como oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, zonisamida, son recomendados en pacientes con epilepsia que no son controlados con los medicamentos clásicos o no pueden utilizarlos por efectos secundarios.

Estos medicamentos se recomienda sean manejados por un neurólogo.

Interacción a drogas:

Hay muchas interacciones entre los diferentes antiepilépticos y entre los antiepilépticos y otras drogas que el paciente pueda estar tomando. Es necesario tener un adecuado conocimiento y comprensión de la farmacocinética de los antiepilépticos y otras drogas.

Ciertos antiepilépticos como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina inducen enzimas hepáticas y mejoran el metabolismo de las drogas liposolubles. La inducción enzimática resulta en un incremento del aclaramiento y reducción de la eficacia de otras drogas, que requerirá el ajuste de dosis para mejorar los niveles.

El valproato inhibe las enzimas hepáticas y enlentece el metabolismo de otros antiepilépticos y otras drogas causando toxicidad que requiera ajuste de dosis.

Las interacciones se hacen importantes cuando se usan los antiepilépticos con medicamentos como teofilina, eritromicinas, ciprofloxacina, antituberculosos o antiretrovirales

Seguimiento:

Las personas con epilepsia deben llevar un diario de crisis y tener un seguimiento frecuente para asegurar el apego al tratamiento o detectar posibles efectos secundarios. Esto resulta en evitar la utilización de un fármaco inefectivo o pobremente tolerado.

La primera consulta de seguimiento debe hacerse entre las 2 y 4 semanas después del inicio de la terapia. Las siguientes consultas pueden hacerse cada 3 a 6 meses, según el control de crisis.

El médico debe revisar el diario de crisis y la tolerancia. Debe asegurarse el apego al tratamiento.

Debe discutirse claves importantes del estilo de vida, tales como el sueño, la alimentación, uso de alcohol, conducción de vehículos o embarazo.

Los familiares o cuidadores deben ser apoyo importante en el registro de crisis, apego al tratamiento, cuidados básicos, consultas o investigaciones.

En pacientes con pobre control de crisis o efectos secundarios inaceptables se debe considerar referirlo a un centro especializado para profundizar en la investigación, mejorar el diagnóstico y considerar tratamientos alternativos como la cirugía.

Cuando referir a un centro especializado:

- Cuando no se logra control de crisis después de haber usado dos antiepilépticos a dosis máximas.
- Crisis no controladas después de 2 años de uso de anti-epilépticos.
- Cuando no se ha logrado hacer el diagnóstico del tipo de crisis epiléptica o síndrome epiléptico.
- Pacientes que experimentan efectos secundarios inaceptables a la medicación.
- Comportamiento anormal, deterioro progresivo del intelecto o comorbilidad psiquiátrica.
- Cuando se sospecha lesión estructural que pueda ser la causa de la epilepsia.

Suspensión del medicamento:

Seis de cada 10 pacientes con epilepsia infantil de fácil control pueden estar libres de medicamentos sin crisis en la vida adulta.

Puede probarse suspender el medicamento en pacientes que tengan un periodo prudencial libre de crisis, que no debe ser menor de 2 años y que sus estudios de EEG y RMN sean normales o no sugieren lesión estructural que justifique las crisis.

Esta decisión debe basarse en el tipo de crisis o síndrome epiléptico y debe tomarse la decisión en conjunto con el paciente y la familia, exponiendo los riesgos de la suspensión del medicamento.

Debe evitarse discontinuar la medicación en síndromes como la epilepsia mioclónica juvenil, por el alto riesgo de recurrencia.

Como suspender el antiepiléptico:

Deber reducirse la dosis de forma gradual y lenta en un periodo entre 3 y 6 meses.

Es posible la recurrencia de crisis durante la reducción o después de la omisión del medicamento.

En medicamentos como benzodiazepinas la reducción debe ser más lenta, 6 meses o más.

Omitir un medicamento a la vez en quienes tomas más de un medicamento.

Si la crisis reaparece, debe regresarse a la dosis anterior previa al apareamiento de la crisis y considera la referencia a un centro especializado.

Puntos prácticos:

- Establecer el diagnóstico de epilepsia antes de iniciar al tratamiento, es muy fácil dejar un medicamento pero muy difícil omitirlo.
- La elección del medicamento se debe basar en el tipo o síndrome epiléptico.
- Siempre iniciar el medicamento como monoterapia.
- El principio “Inicie poco y vaya despacio” debe ser aplicado a la dosis del medicamento.
- Llevar un diario, hacer seguimiento regular y asegurar el apego.
- Los antiepilépticos clásicos son tan efectivos como los nuevos, deben ser la primera línea de medicamento.
- Considerar la suspensión del medicamento solo después de 2 años sin crisis y laboratorios normales.

- En caso de pobre control o situaciones inesperadas referir al especialista.

Referencias

- ¹ Fisher, R. et al. Epileptic Seizure and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4):470-2, 2005.
- ² Blume, W. et al. Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(9):1212-8, 2001.
- ³ Lizana, JR. et al. Seizure Recurrence After a First Unprovoked Seizure in Childhood: A Prospective Study. *Epilepsia*, 41(8):1005-13, 2000.
- ⁴ Glauser, T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*, 47(7):1094-1120, 2006.
- ⁵ Glauser, T. Update ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as Initial monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 1-13, 2013.
- ⁶ Rubio Donnadieu, F. Tratamiento Farmacológico de la Epilepsia, en Programa Prioritario de Epilepsia, Sector Salud, primera edición. 2007.
- ⁷ Campos, M. Kanner, A. Fármacos antiepilépticos de primera elección, en Epilepsia, Diagnóstico y Tratamiento. Pp: 454 Ed. Mediterraneo, 2004