

Tratamientos anticrisis epilépticas: vigilancia y controles

Helena Alarcón Martínez⁽¹⁾, Jana Domínguez Carral⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

⁽²⁾Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Alarcón Martínez H, Domínguez Carral J. Tratamientos anticrisis epilépticas: vigilancia y controles. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:459-466.



1. INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

El objetivo de instaurar un tratamiento antiepiléptico es evitar o minimizar los efectos cognitivos y psicosociales derivados de las crisis, de las descargas epilépticas interictales y de los estatus epilépticos. En un porcentaje importante de los casos, el tratamiento antiepiléptico será un tratamiento crónico, incluso de por vida, por lo que debemos elegir el más eficaz y mejor tolerado. Algunos de los factores más importantes para tener en cuenta a la hora de hacer esta elección son:

1.1. Factores dependientes de la epilepsia

- **Etiología:** en algunas epilepsias de origen genético, elegiremos el fármaco antiepiléptico según su mecanismo de acción (**Tabla 1**) y la fisiopatología de esa epilepsia (por ejemplo, los bloqueantes de canales de sodio son de elección en caso de mutaciones tipo *ganancia de función* en subunidades de canales de sodio o potasio [*SCN2A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*...]), mientras que están contraindicados en caso de mutaciones
- **Síndrome epiléptico:** una correcta caracterización del síndrome epiléptico nos permitirá elegir el tratamiento más adecuado, o incluso evitar instaurar un tratamiento innecesario en algunas formas de epilepsia dependientes de la edad.
- **Tipo de crisis:** incluso cuando no podamos profundizar más en la clasificación de la epilepsia, debemos hacer una elección adecuada del tratamiento antiepiléptico basándonos en el tipo de crisis (focal o generalizada, motora o no motora...). La **Tabla 2** recoge las recomendaciones terapéuticas según el tipo de crisis y para los síndromes epilépticos en los que hay más consenso. En caso de crisis focales, debemos además tener en cuenta

Tabla 1. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.

FAE	Siglas	Bloqueo canal Na ⁺	Bloqueo canal Ca ⁺	Apertura canal K ⁺	Agonismo gabaérgico	Inhibición glutamato	Mediación SV2A
Brivarecetam	BRV						+++
Cannabidiol	CBD		++				
Carbamacepina	CBZ	+++	+				
Clobazam	CLB				+++		
Clonazepam	CNZ				+++		
Eslicarbazepina	ESL	+++					
Estiripentol	STP				++		
Etosuximida	ESM		+++				
Fenitoína	PHT	+++	+				
Fenobarbital	PB		+		+++	+	
Lacosamida	LCM	+++					
Lamotrigina	LTG	+++	+				
Levetiracetam	LEV		+	+	+	+	+++
Oxcarbazepina	OXC	+++	+	+			
Perampanel	PER					+++	
Rufinamida	RFM	+++					
Sultiame ^a	STM						
Topiramato	TPM	++	++		++	++	
Valproato	VPA	+	+		++	+	
Vigabatrina	VGB				+++		
Zonisamida	ZNS	++	++				

+++ : acción principal; ++ acción probable; + : posible acción

^a: se postula que actúa inhibiendo la anhidrasa carbónica.

que podría tratarse de una epilepsia estructural, por lo que, una vez ensayados dos fármacos anticrisis epilépticas (FACE) de forma correcta, debemos considerar que estamos ante una epilepsia farmacorresistente y derivar al paciente a una unidad de epilepsia especializada donde poder realizar una evaluación prequirúrgica.

1.2. Factores dependientes del paciente

- **Sexo:** en función del sexo deberemos limitar el uso de algunos fármacos a partir de la adolescencia o la edad reproductiva, como

es el caso del ácido valproico en niñas, ya que puede provocar ovario poliquístico y es teratogénico.

- **Edad:** la edad puede determinar el número de tomas diarias necesarias para tener niveles estables de un fármaco o para mejorar la adherencia terapéutica, así como la forma de presentación más adecuada para el paciente (jarabe vs. comprimidos).
- **Perfil neuropsicológico y neuropsiquiátrico:** conocer el perfil de efectos adversos cogni-

Tabla 2. Tratamiento recomendado según tipo de crisis o síndrome epiléptico.

Tipo de crisis	FAE de elección	2.ª opción	Contraindicados
Crisis de inicio focal	OXC, LTG, LEV, CBZ	VPA, ZNS, TPM, Valorar cirugía si farmacorrefractaria	
Crisis generalizadas tónico-clónicas	VPA, LTG, LEV	TPM, ZNS, CBZ, OXC,	
Ausencias	VPA, ESM, LTG	TPM, ZNS, CLB, LEV	CBZ, OXC, PHT, PB, VGB
Crisis mioclónicas	VPA, LEV, TPM, LTG*	CLN, CLB, ZNS, PB	PHT, CBZ, OXC, LCM, VGB
Crisis tónicas	VPA, LTG	TPM, RFM, LEV, BZD	CBZ, OXC, VGB
Crisis atónicas	ZNS, VPA, TPM, LTG	CNZ, CLB, RFM	PHT, CBZ, OXC, VGB
Espasmos epilépticos	VGB	ZNS, TPM, VPA, OXC, CBZ, LCM	
Síndrome epiléptico	FAE de elección	2.ª opción	Contraindicados
Epilepsia ausencia infantil y juvenil	VPA, LTG, ESM		CBZ, OXC, PB, PHT, VGB
Epilepsia mioclónica juvenil	VPA, TPM, LEV	CNZ, ZNS	CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, VGB
Síndrome de West	ACTH, corticoides VGB	VPA, ZNS, TPM, piridoxina, dieta cetogénica	
Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA	LTG, TPM, CLB, RFM, CBD Dieta cetogénica ENV	PHT, PB, dosis altas BZD, CBZ, OXC
Síndrome de Dravet	VPA, CLB	STP, TPM, dieta cetogénica, CBD, CLN, LEV, ESM, PB VNS	Bloqueantes de canal de sodio, VGB
Epilepsia edad dependiente con puntas centro-temporales	No tratar	VPA, LEV, CLB, LTG	Bloqueantes de canal de sodio (riesgo EPOCS)
Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño	VPA, LEV, CLB	ESM si lesión talámica, STM en EPCT atípica Corticoides Valorar cirugía si lesional	PB, PHT, CBZ, OXC, VGB

ET: esclerosis tuberosa; **ENV:** estimulador del nervio vago; **EPCT:** epilepsia parcial con puntas centro-temporales; **EPOCS:** encefalopatía por punta onda continua durante el sueño.

*La LMT en algunos casos puede empeorar las mioclonias y se recomienda precaución en su uso.

tivo-conductuales de los distintos fármacos nos ayudará a elegir el más apropiado en función de las características del paciente.

1.3. Factores dependientes del fármaco

- **Mecanismo de acción:** entender bien el mecanismo de acción de los FACE cobra especial importancia en la actualidad, ya que

podemos conocer la alteración genética responsable de algunas epilepsias y, por tanto, elegir el tratamiento más adecuado según su fisiopatología. Por otra parte, en caso de necesitar una bi- o politerapia, utilizar FACE con distinto mecanismo de acción nos puede ayudar a potenciar la eficacia y minimizar la toxicidad. La **Tabla 1** muestra el mecanismo de acción de los distintos FACE.

- **Espectro terapéutico:** algunos FACE tienen un amplio espectro y serán de elección cuando no podamos clasificar el tipo de crisis o de epilepsia, mientras que otros están contraindicados en determinados síndromes epilépticos o pueden agravar algunos tipos de crisis, tal como se recoge en la **Tabla 2**.
- **Posología:** el tratamiento antiepiléptico se inicia con un solo FACE a dosis bajas, con aumentos progresivos para evitar fracasos debido a efectos adversos evitables, y manteniéndolo a las dosis mínimas eficaces en rango terapéutico. En la **Tabla 3** se indican las dosis y el número de tomas diarias de los FACE más utilizados.
- **Efectos adversos:** los más frecuentes son las dosis dependientes, que suelen presentarse al inicio o con los incrementos de dosis, se asocian a la titulación rápida o a niveles plasmáticos altos y desaparecen con la reducción de la dosis, por lo que raramente obligan a la retirada del tratamiento. Por otra parte, las reacciones adversas idiosincrásicas son impredecibles y pueden ser graves (agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hepatotoxicidad, síndrome de hipersensibilidad), y los efectos adversos crónicos raramente son graves, pero reducen la calidad de vida y a menudo causan el incumplimiento terapéutico. En la **Tabla 4** se resumen los efectos adversos más relevantes de los FACE más utilizados.
- **Interacciones farmacológicas:** entre FACE y con otros fármacos, muy importantes en caso de politerapia o en pacientes con comorbilidades.

2. SEGUIMIENTO EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

El seguimiento de pacientes en tratamiento antiepiléptico debe ser individualizado y es fundamentalmente clínico, valorando en cada revisión la eficacia del tratamiento, los efectos adversos y la calidad de vida del niño y su familia, así como la necesidad de realización de pruebas complementarias, entre las que las más habituales son los controles analíticos, con o sin niveles del FACE, y el registro electroencefalográfico (EEG).

Entre las reacciones adversas de algunos de los FACE se encuentran las alteraciones analíticas (hipertransaminasemia en los de metabolismo hepático, hipotiroidismo en VPA, hiponatremia en CBZ, OXC y ESL, alteraciones del cociente calcio/creatinina en TPM y ZNS, hipovitaminosis D en VPA, CBZ y OXC, trombocitopenia en VPA, etc.) por lo que, en función de su perfil de efectos adversos, puede ser útil realizar una analítica general antes del inicio del tratamiento y posteriormente de forma periódica. Los niveles plasmáticos de los FACE intentan establecer un rango farmacológico con mayor probabilidad de control de crisis y menor riesgo de toxicidad. Su determinación estaría indicada en caso de sospecha de incumplimiento del tratamiento o de sobredosificación, en pacientes con situaciones clínicas que puedan alterar la farmacocinética de los FACE (enfermedades hepáticas o renales, recién nacido, etc.) o en politerapias con riesgo de interacción farmacológica.

El empeoramiento de la epilepsia depende de la evolución de las crisis, de la tolerabilidad del fármaco y de la calidad de vida, por lo que no es adecuado modificar el tratamiento o cambiar

Tabla 3. Dosis recomendada y número de tomas diarias de los distintos FAE.

Fármaco	Dosis			N.º tomas diarias
	Inicio mg/kg/día	Mantenimiento mg/kg/día	Máxima mg/día	
Brivaracetam	1-2	1-4	200	2
Cannabidiol	2,5-5	10-20		2
Carbamazepina	5-10	10-30	1200 (1600)	2-3
Clobazam	0,1-0,3	0,5-1,5 (2)	30 (40)	2-3
Clonazepam	0,01-0,03	0,1-0,2	4	2-3
Eslicarbazepina	10	10-30	1200 (1600)	1
Estiripentol	20	50	2500	2-3
Etosuximida	10	15-40	1500	2
Fenitoína	5	4-8 (10)	300	2-3
Fenobarbital	5-10	3-7	200	2
Lacosamida	2	5-10 (12)	400 (600 ^a)	2
Lamotrigina ^b	0,2-2	1-15	400	2
Levetiracetam	10-20	30-60	3000	2
Oxcarbazepina	8-10	25-40	2400	2
Perampanel	2 mg/día	2-12 mg/día	16	1
Rufinamida	10	40-60	2400	2
Sultiame	3-5	10-15	600	2-3
Topiramato	0,5-1	5-9	400	2
Valproato	10-15	15-40 (60)	2500	2-3
Vigabatrina	15-30	50-150	3000	2-3
Zonisamida	1-2	6-8 (10)	500	2

(¹): dosis a valorar en situaciones excepcionales.

^a: en monoterapia; ^b: dosis dependiente del fármaco acompañante, dosis menores en biterapia con VPA; intermedias en monoterapia y dosis mayores en caso de uso concomitante de inductores enzimáticos.

el pronóstico considerando aisladamente la evolución del EEG. Sin embargo, existen situaciones en las que resulta útil disponer de un control EEG: para confirmar el control de crisis en aquellas que pueden pasar desapercibidas (espasmos epilépticos, ausencias típicas o mioclonías), para caracterizar el tipo de crisis o síndrome epiléptico (incluyendo vigilia y sueño y, en caso de disponibilidad, registro de crisis mediante una monitorización prolongada) o en crisis focales para redirigir la interpretación de una prueba de imagen.

3. SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

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 que en torno al 60-70% de los pacientes continúan en remisión tras la supresión de la medicación antiepiléptica a los 4 años, que la recurrencia de crisis tras la supresión no altera el pronóstico a largo plazo y que es posible definir grupos

Tabla 4. Efectos adversos dosis dependientes de los FAE más utilizados.

FAE	Efectos adversos dosis dependientes	
	Sistémicos	Neurológicos
BRV	Náuseas, vómitos, estreñimiento, fatiga	Somnolencia, ataxia, irritabilidad
CBD	Síntomas gastrointestinales, hipertransaminasemia, anorexia	Somnolencia, mareos
CBZ	Exantema, hiponatremia, neutropenia,	Somnolencia, cefalea, mareo, diplopía, ataxia
CLB / CNZ	Aumento de secreciones, estreñimiento	Somnolencia, irritabilidad, ataxia, insomnio, depresión respiratoria
ESL	Hiponatremia, exantema	Cefalea, somnolencia, mareo, diplopía, vértigo, ataxia, temblor
STP	Pérdida de apetito y peso, náuseas, vómitos,	Insomnio/somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía, irritabilidad
ESM	Náuseas, vómitos, hipo, leucopenia	Somnolencia o insomnio, hiperactividad
PHT	Hipertrofia gingival, erupción cutánea	Confusión. Disartria, visión doble, ataxia
PB	Hepatotoxicidad	Deterioro cognitivo, agitación
LCM	Náuseas, vómitos, fatiga, aumento intervalo PR	Ataxia, mareo, cefalea, diplopía
LEV	Anorexia	Irritabilidad, cefalea somnolencia, ansiedad, psicosis*
LTG	Erupción cutánea, náuseas,	Mareo, temblor, diplopía, insomnio
OXC	Erupción cutánea, hiponatremia	Vértigo, ataxia, diplopía
PER	Aumento de peso, fatiga, náuseas,	Agresividad, trastorno afectivo
RUF	Vómitos, malestar digestivo, somnolencia	
STM	Taquicardia, leucopenia,	Ataxia, parestesias, mareo
TPM	Pérdida de peso, nefrolitiasis, hipohidrosis*, glaucoma de ángulo cerrado*	Disfasia, parestesias, trastorno afectivo
VGB	Reducción periférica del campo visual*, fatiga, síntomas gastrointestinales, aumento de peso	Somnolencia, mareo, psicosis*, alteraciones afectivas*
VPA	Aumento de peso, alopecia, hepatotoxicidad, hipotiroidismo, trombocitopenia	Temblor, mareo
ZNS	Náuseas, anorexia, nefrolitiasis, hipohidrosis	Ataxia, confusión, depresión, parestesias, psicosis*, alteraciones afectivas*

*Suelen precisar que se retire el FAE.

de pacientes de alto y bajo riesgo de recurrencia. Los principales factores de riesgo de recurrencia en los niños son: debut después de los 4 años y antes de los 3 años, antecedentes personales de crisis febriles complejas, historia familiar de epilepsia (1.^{er} y 2.^o grado),

la presencia de crisis focales, alta frecuencia de crisis antes de la remisión, la existencia de un síndrome epiléptico no autolimitado, examen neurológico anormal o discapacidad intelectual y registro electroencefalográfico alterado previo a la supresión del tratamiento.

Con estos factores se ha confeccionado un nomograma de cálculo de riesgo de recurrencia accesible de forma abierta en internet.

No existe un momento idóneo para la retirada del tratamiento antiepiléptico en un paciente en remisión, pero hay un consenso creciente de que la medicación debe suspenderse cuando ha permanecido entre 2 y 4 años sin crisis y que el periodo empleado para ello no debe ser prolongado (> 9 meses), puesto que los estudios disponibles no demuestran beneficio frente a las pautas de retirada más cortas.

4. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS A LOS FACE EN LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Con los FACE actuales, el 46% de los pacientes quedan libres de crisis tras el primer fármaco, y aproximadamente un 20% más, con el 2.º o 3.º fármaco. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con epilepsia padecen una epilepsia de difícil control, lo que conlleva un riesgo de muerte prematura, trastornos del neurodesarrollo, traumatismos, alteraciones psicosociales y una reducción de su calidad de vida.

La comisión de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) define la epilepsia farmacorresistente como aquella en la cual se ha producido el fracaso en dos ensayos de FACE, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis (ausencia de crisis durante un periodo, como mínimo, triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento o 12 meses, lo que sea mayor). Existe evidencia de que, en caso de fracaso de dos FACE, la probabilidad de con-

trol de crisis con fármacos se reduce al 3%. Se trata pues de un concepto dinámico que ha de hacernos considerar precozmente terapias alternativas a los FACE, como son la cirugía de la epilepsia curativa/paliativa, la dieta cetogénica y el estimulador del nervio vago.

4.1. Cirugía de la epilepsia

Está indicada en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente con crisis graves y frecuentes. La zona epileptógena se identifica con monitorización vídeo-EEG, pruebas de neuroimagen y evaluación neuropsicológica. Cuando está bien indicada es la única opción curativa y puede permitirnos retirar fármacos antiepilépticos, con lo que supone esto en mejora de la calidad de vida y disminución del riesgo de muerte súbita (SUDEP, por sus siglas en inglés).

4.2. Dieta cetogénica

Se denomina dieta cetogénica (DC) a aquella rica en grasa y pobre en carbohidratos, diseñada para remedar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno y conseguir el efecto que este ejerce en el control de las crisis epilépticas. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero parece que a través de diversas acciones directas neuroinhibitorias, los ácidos grasos poliinsaturados, cuya disponibilidad se aumenta con la DC, inducen la producción de proteínas neuronales desacoplantes (UCP), un conjunto que actúa en la sobrerregulación de los genes del metabolismo energético y de la biogénesis mitocondrial. Se sospecha que, como resultado de la limitación de la glucosa, de un aumento de la fosforilación oxidativa y de la reducción del flujo glicolítico, se activan los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) y se hiperpolarizan las neuronas o la glía. Se cree que todos estos cambios coordinados son

estabilizadores de la función sináptica y aumentan la resistencia a las crisis epilépticas.

Es el tratamiento de elección en la deficiencia del transportador de glucosa cerebral (GLUT-1) y en la deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDH), y además ha demostrado ser eficaz en diversos tipos de epilepsias de difícil control, incluyendo síndrome de Lennox- Gastaut, síndrome de Dravet, síndrome de Doose, espasmos epilépticos o síndrome de West, con mejores resultados cuando se indica precozmente.

4.3. Estimulador del nervio vago

Es útil como coadyuvante en epilepsias focales y generalizadas refractarias, cuando no son candidatas a cirugía. El dispositivo, que se implanta quirúrgicamente, abraza el nervio vago izquierdo y produce descargas a una determinada frecuencia e intensidad que se pueden programar externamente. Se supone que esta estimulación inhibe la sincronización en distintos núcleos que deben descargar al unísono para que la actividad eléctrica cerebral normal se convierta en una crisis epiléptica. Estudios en algunos tipos de crisis y síndromes epilépticos muestran una reducción media de crisis del 50% después de 1-2 años de haber sido implantado. Los efectos secundarios son mínimos (ronquera, tos, parestesias...).

BIBLIOGRAFÍA

- Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, Vigeveno F, Guerrini R, Lagae L, *et al.* Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia* 2019;60: S39-S48.
- Riikonen R. Infantile Spasms: Outcome in clinical studies. *Pediatr Neurol.* 2020; 108:54-64.
- Mastrangelo M. Lennox-Gastaut syndrome: A state of the art review. *Neuropediatrics.* 2017;48:143-51.
- Engel J. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology.* 2016;87:2483-9.
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Ministerio de Sanidad.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30- year longitudinal study. *JAMA Neurol.* 2018;75:279-86.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069-77.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Mason AG, *et al.* Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data met-analysis. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 523-31.
- AED withdrawal risk calculator [internet]. Disponible en: <http://epilepsypredictiontools.info/aedwithdrawal>
- Toledo M, García-Peñas JJ, Soto V, Fonseca E. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. En: López-González F, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J (eds.). *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN* 2019. Madrid: Luzán; 2019. P. 117-32.