

Farmacoterapia racional en epilepsia

Rodríguez Leyva Ildefonso*

*Coordinador de Neurología Pregrado y Postgrado. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. San Luis Potosí.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un problema crónico caracterizado por crisis (ataques) recurrentes y no provocados, siendo uno de los problemas neurológicos más frecuentes, de cualquier edad. El riesgo de desarrollar epilepsia a lo largo de la vida se ha calculado en 3.2% y después de una crisis no provocada, el riesgo de recurrencia se ha calculado en 35%.¹ Cerca de 90% de los casos en adultos, tienen un inicio parcial y suelen ser la manifestación sintomática de una alteración estructural o funcional cerebral, principalmente a nivel cortical, como ocurre en la enfermedad vascular cerebral.² Cerca de 80% de las crisis parciales tienen su génesis a nivel del lóbulo temporal en su porción medial, siendo la característica patológica a este nivel la denominada "Esclerosis Temporal Mesial" (ETM), aunque otras lesiones pueden dar una

sintomatología similar dependiendo de su localización: tumores, malformaciones vasculares, trastornos del desarrollo cortical, trauma craneal y en nuestro país como en otros, vergonzosamente la cisticercosis sigue siendo una causa común.³ La resonancia magnética ha mostrado ser el medio más sensible para determinar el tipo de lesión en un paciente, quizá solamente superada por la tomografía computada de cráneo en los pacientes con cisticercosis calcificada.⁴ El tratamiento del paciente con epilepsia depende de la etiología de base, del tipo de crisis y la presencia de factores precipitantes. El manejo del paciente inicia desde la entrevista en el consultorio en donde no solamente como médicos intentamos dar consuelo, tranquilidad y esperanza al paciente, sino también buscamos educarle a él y a su familia acerca de esta enfermedad que injustamente estigmatiza al paciente, por una socie-

RESUMEN

La epilepsia es uno de los problemas neurológicos más frecuentes, de cualquier edad. El riesgo de desarrollar epilepsia a lo largo de la vida se ha calculado en 3.2%. El tratamiento del paciente con epilepsia, depende de la etiología de base, del tipo de crisis y la presencia de factores precipitantes. El objetivo del tratamiento es dejar al paciente libre de crisis epilépticas y reintegrarlo en todas sus actividades a la sociedad (familiares, escolares, laborales, de pareja, de relación interpersonal). En el manejo actual de la epilepsia tenemos múltiples posibilidades farmacológicas que pueden modificar de manera positiva y totalmente favorable la historia natural de la enfermedad. Idealmente debe administrarse monoterapia con el fármaco más adecuado para cada paciente, a la dosis mínima necesaria para controlarle por completo. Sin embargo, una tercera parte de los pacientes no responden a un medicamento y requerirán de una terapia adicional de otro(s) fármacos antiepilépticos llevando a la politerapia lo que incrementa enormemente la posibilidad de toxicidad y efectos secundarios indeseables. Por otra parte, cuando la terapia farmacológica es insuficiente algunos pacientes requerirán de cirugía (lobectomía, callosotomía, lesionectomía, etc.) o de estimulación del sistema ner-

Rational pharmacotherapy in Epilepsy

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common neurological disorders at any age. The risk of developing epilepsy during lifespan is around 3.2%. Treatment of epilepsy is based on the etiology, seizures type, and provoking factors. The aim of the treatment is to maintain the patients free of seizures and to reintegrate them to their usual activities in the society (familial, scholar, labor, etc.). For the current management of epilepsy we have several pharmacological possibilities that modify favorably the natural history of this disease. In ideal conditions, monotherapy with the most proper drug, in the minimal doses for a complete control of epilepsy should be prescribed. However, one third of patients does not respond adequately and required the addition of other(s) antiepileptic drugs giving rise to polytherapy that increase the toxicity and adverse effects. In addition, when pharmacological therapy is insufficient some patients will require surgery (lobectomy, callosotomy, lesionectomy, etc.) or stimulation of central (deep stimulation) or peripheral nervous system (vagal nerve) or ketogenic diet. Therefore, refractory epilepsy to pharmacological management continue to be a true challenge and

vioso central (estimulación profunda) o periférico (del nervio vago) o hasta la dieta cetogénica. Por lo tanto, la epilepsia refractaria al manejo farmacológico sigue siendo un verdadero reto, por lo que el uso racional de los medicamentos es clave para devolver la calidad a su vida al paciente que sufre de este desafortunado pero, al mismo tiempo, fascinante padecimiento. En la presente revisión se describen en detalle los principales lineamientos a seguir para llevar a cabo una farmacoterapia antiepiléptica racional en el paciente con epilepsia.

Palabras clave: Epilepsia, epilepsia refractaria, antiepilépticos, politerapia antiepiléptica.

the rational use of epileptic drugs being the key for recovering the quality of life of the patient that has this unfortunate but fascinating disorder. The present review describes in detail the main guidelines in order to have a rational pharmacological antiepileptic therapy in the patient with epilepsy.

Key words: Epilepsy, refractory epilepsy antiepileptic drugs, antiepileptic polytherapy.

dad que ignora que es un padecimiento que como cualquier otro puede ser padecido por cualquier persona (en donde coincidan la susceptibilidad genética, con el factor ambiental precipitador o causante) a lo largo de la vida. La adecuada selección del fármaco inicial para el tratamiento depende de hacer un buen interrogatorio al paciente y a su acompañante y una excelente exploración física que permitan tener una buena semiología de las crisis, lo que permitirá hacer también una adecuada selección del tratamiento médico más favorable, ya que la respuesta inicial a la medicación tiene una gran importancia para el pronóstico. El objetivo del tratamiento es dejar al paciente libre de crisis epilépticas, por lo que siempre se busca la posibilidad de encontrar una anomalía encefálica que se esté manifestando como epilepsia sintomática, de allí la importancia del estudio de imagen para descartar una alteración del desarrollo o adquirida que explique el problema que está manifestando el paciente.⁵ Otra meta del tratamiento, es devolver la calidad de vida al paciente, reintegrándole en todas sus actividades a la sociedad (familiares, escolares, laborales, de pareja, de relación interpersonal), es por ello que idealmente debe administrarse el fármaco más adecuado para cada paciente, a la dosis mínima necesaria para controlarle por completo. Sin embargo, una tercera parte de los pacientes no responde a un medicamento y requerirán de una terapia adicional de otros fármacos antiepilépticos (FAE), lo que incrementa enormemente la posibilidad de toxicidad y efectos secundarios indeseables (somnolencia, torpeza, amnesia, deterioro cognitivo, sobrepeso, alteraciones cosméticas y otras dermatológicas) que limitarán al paciente en su reintegración familiar y social.⁶ El tratamiento inicial para las crisis parciales incluye a la carbamazepina (CBZ), la oxcarbazepina (OXC),

fenitoína (PHT) y al valproato (VPA). Se han agregado a esta lista en los últimos diez años la gabapentina (GBP), la lamotrigina (LTG), el levetiracetam (LEV), la pregabalina (PRG), el topiramato (TPM), lacosamida (LCM) y otras que aún no tenemos en México, como la zonisamida (ZNS), la tiagabina (TGB) y la rufinamida (efectiva para el síndrome de Lennox Gastaut), entre otras. Si uno intenta, simplemente como un juego hacer combinaciones de estos medicamentos, en grupo de dos, el número es inmenso, pero aún lo es mayor si lo acrecentamos en tres o cuatro posibilidades. Lo importante para el paciente, su familia, la sociedad y nosotros mismos, es dar, en caso realmente necesario, la combinación que ofrezca mejor control, con menor riesgo, adecuada tolerabilidad y a un costo accesible para el paciente.⁷

MONOTERAPIA

Cuando tengo la necesidad como médico de seleccionar el medicamento para el paciente que acude solicitando ayuda, surge la pregunta de ¿Cuál voy a elegir?, entre las muchas posibilidades que el mercado farmacéutico nos ofrece en la actualidad (Tabla 1).

Idealmente sería deseable tener un fármaco antiepiléptico a la medida, porque realmente cada paciente es único. Antes de elegir, debemos preguntarnos a nosotros mismos si ¿realmente el paciente requiere o no un tratamiento medicamentoso? No requieren manejo farmacológico aquellos sujetos que tienen una crisis epiléptica que es única y que fue provocada, por ejemplo, por supresión de alcohol o por un dolor intenso o un estímulo específico (extracción sanguínea), siempre haciendo una adecuada historia clínica y abordaje diagnóstico de las crisis epilépticas o epiléptiformes del paciente.⁸

Tabla 1
Fármacos antiepilépticos

<i>Primera Generación</i>	<i>Segunda Generación</i>	<i>Tercera Generación</i>
<i>Fenobarbital (PB)</i>	<i>Vigabatrin (VGT)</i>	<i>lacosamida</i>
<i>Primidona (PMD)</i>	<i>Felbamato (FBM)</i>	<i>Acetato de eslicarbazepina</i>
<i>Fenitoina (PHT)</i>	<i>Gabapentina (GBP)</i>	<i>Rufunamida</i>
<i>Carbamazepina (CBZ)</i>	<i>Lamotrigina (LTG)</i>	
<i>Valproato (VPA)</i>	<i>Oxcarbazepina (OXC)</i>	
<i>Diazepinas (DZP)</i>	<i>Topiramato (TPM)</i>	
<i>Clonazepam (CLZ)</i>	<i>Tiagabina (TGB)</i>	
<i>Clobazam (CLB)</i>	<i>Levetiracetam (LEV)</i>	
	<i>Zonizamida (ZNS)</i>	
	<i>Pregabalina (PGB)</i>	

La estrategia generalmente utilizada es seleccionar al que pensamos es el mejor fármaco para el paciente, de acuerdo con sus características fenotípicas y la semiología de las crisis, iniciando con una monoterapia que deberá generalmente titularse, hasta alcanzar la dosis mínima necesaria para controlar por completo (idealmente) las crisis epilépticas del paciente, si no se logra el objetivo con la dosis mínima, se incrementará hasta lograr remitir las crisis, pero evitando llegar a provocar toxicidad en el paciente o bien decidir dar una terapia de adición ante la resistencia del problema al tratamiento con un solo fármaco.⁹ La monoterapia siempre es preferida no sólo por costo, sino especialmente por los efectos neurocognitivos que provoca dar una terapia combinada. Además, la terapia de adición sólo logrará un completo control de crisis en 11% de los pacientes, mientras que la toxicidad aumentará en 90% de ellos. La terapia combinada y especialmente la polifarmacia con más de dos fármacos debería ser evitada especialmente porque con frecuencia provoca alteraciones en las concentraciones plasmáticas de manera significativa y el parámetro más importante para cuestionar la efectividad de un fármaco es su toxicidad, lo que se ha reproducido también en estudios en animales.¹⁰ Puede ser al menos teóricamente más sencillo para un paciente tolerar un solo fármaco a dosis altas que varios a dosis en donde éstos estén interactuando entre sí, modificando sus concentraciones en sangre. Un error que frecuentemente cometemos es pensar que la eficacia del medicamento se basa en el "nivel terapéutico plasmático" cuando realmente su límite práctico es cuando se alcance el punto de toxicidad sintomática. La toxicidad farmacológica depende de las manifestaciones clínicas relacionadas al uso del fármaco y no a su elevación en el plasma, por lo que solicitar nive-

les plasmáticos en el paciente debe de individualizarse. Si el objetivo de manejar farmacológicamente a un paciente es lograr un control de crisis y evitar la toxicidad del fármaco, debemos estar atentos a la posibilidad de que todo medicamento antiepiléptico nos puede provocar inesperadamente una respuesta idiosincrática en el paciente, aquí incluimos principalmente rash cutáneo que puede progresar hasta dermatolisis, hepatitis, mono, bi o pancitopenia, fiebre. Las reacciones idiosincráticas no están relacionadas a la dosis del fármaco y la más frecuentes es una simple reacción alérgica maculopapular en forma de rash cutáneo que aparece en el tronco y que se asocia a prurito. Rara vez este rash progresará hasta provocar una reacción idiosincrática severa con dermatolisis, mucositis (síndrome de Stevens-Johnson) que puede poner hasta en riesgo la vida del paciente. El manejo de las reacciones idiosincráticas nos llevan a suspender inmediatamente el fármaco causante del problema. En cambio, para la toxicidad más común causada por fármacos, tiene una relación directa con la dosis y el nivel plasmático alcanzado. Generalmente es suficiente con reducir la dosis para lograr la tolerancia. Por tanto, lo deseable es no utilizar estos medicamentos empíricamente hasta no tener la seguridad de un diagnóstico o por lo menos una sospecha bien sustentada con base en la clínica, el estudio electroencefalográfico y la imagen. ¿Quién requiere de tratamiento?: aquel paciente que tiene un nuevo diagnóstico con un buen sustento de epilepsia, aquél previamente diagnosticado y mal tratado de su epilepsia. Los fármacos antiepilépticos no deben utilizarse empíricamente y debemos recordar que cada uno de ellos tiene sus propias características. Algunos son inductores enzimáticos, pueden por tanto reducir los niveles séricos de otros medicamentos. Por ejemplo, la CBZ, PHT y los barbitúricos (PB, PMD)

pueden interferir con el metabolismo de la vitamina K en recién nacidos provocando una coagulopatía. La PHT y los barbitúricos también pueden asociarse con deficiencia de ácido fólico que provoque anemia megalobástica y su interacción con anticonceptivos puede hacer que estos fallen y tenga la paciente un embarazo inesperado o hasta no deseado.¹¹

El tipo de crisis es clave para decidir cuál es el mejor tratamiento para administrar a un paciente con epilepsia. Resulta obligado determinar si las crisis que presenta son parciales o generalizadas de inicio o si son de inicio parcial y secundariamente generalizadas además de la clínica el patrón electroencefalográfico nos puede ayudar a determinar el tipo de crisis y también la posible respuesta que pueda tener al fármaco que se elija, con el advenimiento de nuevas técnicas de registro y análisis del mismo, podremos identificar de manera más certera y adecuada el foco de inicio de una crisis epiléptica.¹²

En la actualidad la Medicina Basada en Evidencia viene a ser un arma muy útil para asegurar el éxito terapéutico en pacientes en donde se tiene certeza diagnóstica. Hay varias guías de manejo en relación con la epilepsia, quizá las más recomendables sean las de la Liga Internacional de la Lucha contra la Epilepsia ILAE, las de la American Epilepsy Society (AES) y las de la American Academy of Neurology (AAN).^{13,14} Las tres recomiendan inicialmente la monoterapia más que la polifarmacia y las razones que hemos expuesto son la puerta de entrada a una serie de elementos que intentaremos analizar en este apartado.

El género y la edad son factores que pueden influir para considerar el fármaco inicial a seleccionar en cuanto a eficacia y costo. Posiblemente la fenitoína, que era hasta hace poco tiempo el medicamento más usado para el tratamiento tanto de las crisis parciales como de las crisis generalizadas tónico-clónicas de inicio, deba ser usado actualmente sólo para impregnar a un paciente que llega en estado epiléptico a un Servicio de Urgencias, ya que la administración crónica de este medicamento provoca severos problemas cosméticos a quien lo usa, manifestados por hiperisurtismo, la hipertrofia gingival, engrosamiento nasal e hipertrofia supraciliar, provoca cambios corporales que nos han prácticamente obligado a evitarla especialmente en gente joven y más en mujeres en edad reproductiva.¹⁵

Por lo que cuando enfrentamos a un paciente con crisis epileptiformes que por primera vez se presentan y hemos decidido que tiene una alta posibilidad de recurrencia (historia familiar, lesión cerebral, signos de focalización a la exploración neurológica),

debemos individualizar a cada uno como para saber qué posibilidad terapéutica sea más adecuada para él. Entre los puntos obligados a determinar están: la eficacia del medicamento, la tolerabilidad del mismo, los efectos adversos que se pueden presentar, considerar siempre los efectos adversos potenciales y no solamente éstos, sino la remota posibilidad de una respuesta idiosincrática (por ejemplo, la dermatolisis que se puede presentar con fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina), cuál es la farmacocinética esperada en el individuo, así como las dosis iniciales y tope para cada medicamento, el que debemos de conocer en su presentación original y genérica, así como ser capaces de reconocer cuál es el mecanismo de acción del medicamento y si está en edad reproductiva, advertir, educar y si es posible (que lo es en la mayoría), planear o analizar con la pareja o la paciente misma el potencial de embarazo, como para administrar el medicamento con menor potencial teratogénico, de acuerdo con las crisis que estamos manejando.¹⁶

Un punto clave en nuestro país por desgracia es el costo del medicamento, porque no toda la población tiene seguro médico, aunque ha sido verdaderamente conveniente el que la epilepsia esté incluida dentro de los padecimientos que el Seguro Popular cubre, por lo que esperamos que llegue el día en que todo paciente con crisis epilépticas tenga acceso al medicamento más conveniente de acuerdo con su tipo de crisis, edad, etc.

¿Quién requiere de tratamiento?

Todo aquel paciente que tiene una primera crisis y ésta tiene una alta probabilidad de recurrencia porque se presenta en ausencia de factores precipitantes (desvelo, alcohol, estrés, suspensión de medicamento), presenta una lesión que seguramente ante la suma de otro factor de riesgo desencadenará otra crisis epiléptica (cisticerco, malformación arteriovenosa, infarto cerebral). Siempre debemos recordar que el diagnóstico de la epilepsia es eminentemente clínico, y que se basa en la presencia de "Eventos paroxísticos, estereotipados y repetitivos" y que los estudios de extensión buscan confirmar la enfermedad y definir etiología.

Cuando tenemos frente a nosotros a un paciente con epilepsia frecuentemente cometemos errores que nos llevan a equivocarnos no sólo en el diagnóstico, sino en el tratamiento del paciente, especialmente en la identificación del tipo de crisis (¿son parciales o parciales secundariamente generalizadas

o generalizadas primarias) o el paciente por sus características en cuanto a patrón de crisis, electroencefalograma, imagen e historia familiar cumple el fenotipo de un síndrome epiléptico.¹⁷

MONOTERAPIA VS. POLITERAPIA

Parece lógico suponer que lo adecuado, deseable y ordenado ha sido siempre el iniciar con un solo fármaco; sin embargo, el arte de la medicina ha llevado a muchos clínicos a suponer que la polifarmacia es una excelente alternativa de inicio en un paciente a quien se le acaba de hacer el diagnóstico de epilepsia. Sin embargo, en términos generales en la comunidad médica dedicada a la epilepsia se prefiere usar de inicio un fármaco único a la dosis mínima terapéutica útil y suficiente para controlar al máximo al paciente. Si el fármaco es mal tolerado o si el paciente tiene pobre respuesta habrá que cambiarlo. En cambio, si es bien tolerado y tiene una respuesta satisfactoria, habrá que continuarlo. Si la respuesta es parcial se debe agregar un segundo fármaco. Si el medicamento es bien tolerado, pero la respuesta aún es insuficiente, dar un tercer fármaco parecería una respuesta lógica, pero hay quien desde que un paciente no responde a un segundo medicamento habla de que el médico está enfrentando una epilepsia refractaria y habrá que valorar la posibilidad de cirugía para su manejo, por tanto, la cirugía de epilepsia debe considerarse si hay falta de respuesta desde el segundo fármaco.¹⁸

La MONOTERAPIA es obligadamente la consideración correcta en el manejo de las crisis, el primer punto es cuál es la dosis inicial, porque muchos de los medicamentos deben de titularse de entrada (CBZ, TPM, LTG). En este sentido se ha logrado saber con los estudios clínicos controlados que posiblemente una dosis de TPM de 100 mg ofrece resultados muy similares y prácticamente equivalentes a 400 mg, lo que nos dice que a menor costo y dosis podemos lograr el mismo nivel de control de crisis, sin los efectos adversos de la dosis alta del medicamento. De manera similar, parece ser que 150 mg/día de LMG en epilepsia de nuevo diagnóstico da un control similar que el doble de dosis. También es clave reconocer las interacciones potenciales que el medicamento tendrá con el o la paciente el que reconozcamos que no es deseable administrar valproato a pacientes con ovarios poliquísticos, mientras que otros fármacos no tienen efecto sobre los esteroides ováricos ni sobre el eje hipotálamo-hipofisiario: vigabatrina, gabapentina, pregabalina,

levetiracetam, topiramato (< 200 mg/día), esto es de importancia mayor, especialmente en las mujeres en edad reproductiva, con vida sexual activa que están tomando anticonceptivos como método de control de la fertilidad (vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, topiramato a < 200 mg/día) porque no interactúan con anticonceptivos.

En las mujeres en edad reproductiva resulta obligado educar y advertir los riesgos con los medicamentos antiepilépticos desde la primera visita aunque no estén aún con actividad sexual, porque si en la población general normal ya esperamos una teratogenicidad de 2%, para el paciente con monoterapia el riesgo se duplica o hasta triplica (4-6%) y con polifarmacia se quintuplica o sextuplica (10 a 12%). El riesgo de teratogenicidad es diferente para cada fármaco, para la LTG se ha calculado en 2.8%, para la OXC en 3%, para el VPA en 6% (más seguro a dosis menores a 1 g/día), para el LEV en menos de 3% y para el TPM en 4%. El fármaco más temido en embarazo sea administrado en mono o polifarmacia es el valproato. Actualmente se considera que ningún medicamento antiepiléptico es completamente seguro en el embarazo y que las malformaciones asilarán entre 2.3-18.6 (contra 2-3% esperado en la población general). Por lo que siempre se recomienda usar la monoterapia con el fármaco antiepiléptico más adecuado para el tipo de crisis, a la dosis terapéutica mínima, pero suficiente para lograr un control satisfactorio (idealmente completo) y siempre agregando al ácido fólico en dosis que oscilan entre 0.4 a 5 mg, aunque la alta se suele ya apoyar más en la actualidad. La LTG modifica su comportamiento farmacocinético durante el embarazo, llegando a sufrir decrementos que pueden ser de hasta más de 65%, por lo que se sugiere monitorizar y ajustar dosis de acuerdo con su comportamiento en la paciente¹⁹ (Tabla 2).

Ahora, qué dice la EVIDENCIA en cuanto al fármaco a seleccionar ante una primera crisis con alta posi-

Tabla 2
Necesidad de balancear el control de crisis con el riesgo fetal de persistencia de las mismas

Clase I		
Rowan (2005)	CBZ, GBP, LTG	
Clase II		
Brodie (1999)	CBZ, LTG	Duración corta
Clase III		
DNIBs ≥ 31% (n = 1)		
Privitera (2003)	CBZ, TPM, VPA	70%
Nivel abierto trials (n = 1)		
Nieto-Barrera (01)	CBZ, LTG	

bilidad de recurrencia o cuando ya se ha diagnosticado una epilepsia. Los nuevos fármacos no necesariamente son mejores que los de la primera generación, por ejemplo, el TPM es igual de efectivo que la CBZ y el VPA. Sin embargo, es la primera indicación para el síndrome de Lennox Gastaut. En el paciente con nuevo diagnóstico de epilepsia parcial o generalizada la LTC es igual de efectiva que la CBZ, la PHT y el VPA. A pesar de ser un fármaco más reciente el LEV está indicado en terapia de adición y hay más estudios que le apoyan para su uso en epilepsia mioclónica y epilepsia GTC que el VPA que pertenece a la primera generación de medicamentos y que siendo efectivo en múltiples síndromes, no hay muchos estudios que lo apoyen. Para crisis generalizadas de inicio el VPA, el FBM, la LTC, el TPM, el LEV y la ZNS son igual de efectivas.²⁰

El estudio clínico controlado inglés denominado por sus siglas como SANAD, muestra lo sencillo e importante que puede ser un estudio aleatorizado prospectivo para determinar la mejor selección de un medicamento, en donde se comparó a la CBZ vs. la LGT, el TPM, la OXC, y la GBP (no se utilizó el LEV) en el manejo de las crisis parciales y el VPA vs. el TPM, la ZNS y la LTC en el tratamiento de las crisis generalizadas. Este estudio se planeó de acuerdo a las recomendaciones terapéuticas del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), utilizando como medicamento estándar a la carbamazepina como fármaco de primera línea en tratamiento de las crisis parciales y al ácido valproico como fármaco de primera línea en tratamiento de las crisis generalizadas de inicio. El buen número de pacientes incluidos y el seguimiento por largo plazo hace de éste un estudio digno de tomar en cuenta como referencia. Su objetivo era determinar si alguno de los medicamentos que tenemos actualmente es superior al fármaco estándar CBZ para parciales y VPA para generalizadas (control de crisis, tolerabilidad, calidad de vida e impacto económico de su uso).

Se hizo un seguimiento a los tres y seis meses y a un año y cada año en forma sucesiva. En cada visita se evaluó en forma directa la presencia de efectos adversos, la recurrencia de crisis, la admisión al hospital por recaída. Se midió falla al tratamiento, desde el inicio de la randomización, considerando como tiempo para remisión un total de 12 meses a dos años de remisión. También se midió la incidencia de efectos adversos clínicamente significativos, la calidad de vida de los pacientes mediante la "Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life Battery", la que fue validada previamente y el costo-efectividad de los diferentes

fármacos utilizados, según el índice QALY (costo por calidad de año de vida). El estudio mostró que la LTC es superior a todas las otras posibilidades terapéuticas en las crisis parciales. Que la CBZ y la OXC están en un punto intermedio, mientras que el TPM y la GBP tienen los resultados más pobres. En cuanto a los efectos adversos resultó interesante que la proporción de pacientes que presentó efectos adversos fue de uno de cada dos y que el grupo manejado con LTC tuvo menos efectos adversos, mientras que el grupo manejado con TPM fue el que más efectos adversos presentó. Interesantemente no se registraron diferencias significativas en la presencia de efectos adversos entre los fármacos estudiados.

Los síntomas más frecuentes fueron cansancio, cefalea, fatiga. Las alteraciones mentales o psiquiátricas que se registraron más frecuentemente fueron con el TPM. El rash fue más frecuente en los pacientes que tomaron CBZ y OXC que en la población manejada con LMG.²¹

Los efectos adversos (EA) más frecuentemente vistos con el manejo farmacológico de la epilepsia son el RASH: que se asocia al uso de LTC, CBZ, OXC y PHT y que suele ser discreto, pero que puede llegar a poner en riesgo la vida del paciente si se asocia a mucositis, dermatolisis, queratitis, fiebre, con una respuesta inflamatoria sistémica (Stevens Johnson). Los EA COSMÉTICOS se relacionan con el uso de PHT, y de VPA, éste especialmente en la mujer que padezca de ovarios poliquísticos. La posibilidad de una HEPATOPATÍA debe vigilarse cuando se administra VPA, CBZ, PHT. Especialmente al inicio del tratamiento un efecto frecuente es la SEDACIÓN que se asocia principalmente a PHT, CBZ, GBP y a la PGB (estas dos últimas frecuentemente usadas cuando existe comorbilidad con dolor crónico, v.gr., en polineuropatía diabética o en fibromialgia). La capacidad de CONCENTRACIÓN y COGNICIÓN pueden verse considerablemente afectadas cuando se usa el TPM, la PHT y la ZNS. Cambios en la curva ponderal se presentan principalmente favoreciendo SOBREPESO con VPA, PGB y GBP, mientras que la HIPOREXIA pudiera asociarse con la utilización de TPM y ZNS. La DEPRESIÓN puede ser una manifestación frecuente de comorbilidad en epilepsia, sin embargo, la PHT y posiblemente el LEV puedan precipitarla o hacerla más importante. La ANSIEDAD se ha asociado al LEV que también ha mostrado que hace más susceptible a quien lo toma de presentar INFECCIONES DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES y también se ha relacionado con descontrolar al sujeto BIPOLAR al igual que lo puede hacer la PHT. Es frecuente la CAÍDA DE CABELLO con el

VPA y siempre debemos estar atentos a posibilidades no esperadas, pero posibles (respuestas idiosincráticas) como podrían ser la APLASIA MEDULAR y la MONO, BI o PANCITOPENIA con PHT, CBZ, OXC. Realmente resulta también un arte el intentar evadir los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos.²²

La importancia de utilizar medicamentos GENÉRICOS en países en donde el salario mínimo no es suficiente para sostener un tratamiento costoso con fármacos de la nueva generación se hace obligado, por lo que resulta indispensable que éstos realmente tengan un estándar de bioequivalencia con el producto de patente original. Y que, por tanto, sigan un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico idéntico o casi igual al original, especialmente porque las posibilidades de interacción con otros fármacos, especialmente en el paciente de la tercera edad, la posibilidad de inducción enzimática varía entre los medicamentos antiepilépticos, algunos fármacos se ven considerablemente modificados cuando el paciente que los toma tiene insuficiencia renal (GBP, LEV, PGB). También será por tanto indispensable el determinar cuál es su POTENCIAL DE INTERACCIÓN (PI) especialmente para el paciente con varias comorbilidades que está en polifarmacia no sólo de antiepilépticos sino de medicamentos antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, aspirina, etc. En este sentido el PI es favorable para la GBP, el LEV y la PGB. Con una capacidad pobre de inducción están el TPM, la LTC y la OXC y los que tienen un PI mayor y por tanto deben usarse menos en polifarmacia son la CBZ, la PHT y el VPA.²³

En pacientes que están utilizando contraceptivos, por ejemplo, la CBZ, la OXC, la PHT, el TPM, la LTC podrían modificar su efectividad.

La epilepsia frecuentemente se presenta en forma paralela a otras patologías, lo que hace que ante comorbilidad busquemos alternativas farmacológicas que sirvan para ambos problemas (cefalea: TPM, VPA, bipolaridad: TPM, VPA, LMG, ansiedad: benzodiazepinas), un problema frecuente y retador son las comorbilidades psiquiátricas, especialmente la depresión con la epilepsia.²⁴

OTRAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

La cirugía de epilepsia es muy efectiva especialmente cuando se realiza en pacientes con afección focal (principalmente en crisis parciales complejas), la estimulación del nervio vago es modestamente efectiva y hasta ahora la estimulación cerebral profunda sigue siendo controversial. La dieta cetogénica

es efectiva en algunos niños que no protestan una alimentación monótona y difícil y realmente no se tiene mucha experiencia en grandes poblaciones por la dificultad en seguirla y por el potencial riesgo de incrementar la incidencia de enfermedad vascular en quien la lleva a cabo.²⁵⁻²⁷

CONCLUSIONES

En el manejo actual de la epilepsia tenemos múltiples posibilidades farmacológicas que pueden modificar de manera positiva y totalmente favorable la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, un mal diagnóstico y un tratamiento inadecuado puede hacer terrible la existencia del paciente, limitarle en sus actividades cotidianas y hasta segregarle de la sociedad, por lo que nuestra responsabilidad es enorme en la anamnesis del padecimiento, en la adecuada exploración, el hacer un buen diagnóstico del tipo de crisis o de síndrome que el paciente presenta y aunque la sustentación es predominantemente clínica, el complemento con estudios neurofisiológicos (eeg, video-eeg, magnetoeeg), de imagen (TC, RM, SPECT, PET) y técnicas combinadas como el CYSCOM, permiten precisar el diagnóstico, localizar el problema de manera más adecuada y llevar al paciente a cirugía cuando así se requiere. Idóneamente convendría usar un solo fármaco, pero la polifarmacia podría ser necesaria ante la presencia de una epilepsia refractaria, en donde las posibilidades de combinación de fármacos se multiplican en forma exponencial. La falla terapéutica nos lleva a cambiar el fármaco o si la respuesta es parcial el agregar otro antiepiléptico (terapia de adición). La comorbilidad, el uso de múltiples fármacos (antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antiagregantes plaquetarios, cardiotónicos, etc.) modifica la farmacocinética de los antiepilépticos, especialmente de aquéllos que utilizan el sistema hepático microsomal y el transporte por proteínas, lo que es especialmente importante en pacientes con hepatopatías o padecimientos sistémicos. La terapia farmacológica puede ser insuficiente y algunos pacientes requerirán de cirugía (lobectomía, callosotomía, hemisferectomía, lesionectomía, etc) o de estimulación del sistema nervioso central (estimulación profunda) o periférico (del nervio vago) o hasta la dieta cetogénica.

La epilepsia, especialmente la refractaria al manejo farmacológico sigue siendo un verdadero reto, por lo que el uso racional de los medicamentos es clave para devolver la calidad a su vida al paciente

que sufre de este desafortunado pero al mismo tiempo fascinante padecimiento.

REFERENCIAS

- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 429-34.
- Menon B, Showton SD, Ischemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 87(1): 1-11.
- Prasad KN, Prasad A, Verma A, Singh AK. Human cisticercosis and Indian scenario: a review. *J Biosci* 2008; 33(4): 571-82.
- Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cisticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 1998; 39(10): 1025-40.
- Kuzniecky RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy. *Semin Neurol* 2002; 3: 279-88.
- Herman S. Intractable epilepsy: relapsing, remitting or progressive? *Epilepsy Curr* 2010; 6: 146-8.
- Perucca E. Can drug resistance in epilepsy be minimized? Challenging commonly held beliefs. *Epileptic Disord* 2005; 7(Suppl. 1): S14-S21.
- Beghi E. Treating epilepsy across its different stages. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(2): 85-92.
- St Louis EK, Rosenfeld WE, Bramley T. Antiepileptic drug monotherapy: the initial approach in epilepsy management. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7(2): 77-82.
- Roks G, Deckers CL, Meinardi H, Dirksen R, van Egmond J, van Rijn CM. Effects of polytherapy compared with monotherapy in antiepileptic drugs: an animal study. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288(2): 472-7.
- Treiman DM. Management of refractory complex partial seizures: current state of the art. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 297-308.
- Wendling F, Chauvel P, Biraben A, Bartolomei F. From intracerebral EEG signals to brain connectivity: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Front Syst Neurosci* 2010; 4: 154.
- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1239-76.
- Ben-Menachem E. AAN/AES guidelines on use of new AEDS. *Epilepsy Curr* 2005; 5(1): 30-2.
- Trevisol-Bittencourt PC, da Silva VR, Molinari MA, Troiano AR. Phenytoin as the first option in female epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57(3B): 784-6.
- French J. The long-term therapeutic management of epilepsy. *Ann Intern Med* 1994; 1; 120(5): 411-22.
- Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, Mason A, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9(15): 1-157, iii-iv.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47(7): 1094-120.
- Crawford PM. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Saf* 2009; 32(4): 293-307.
- Kanner AM. Advances in epilepsy: new perspectives on new-onset epilepsy, comorbidities, and pharmacotherapy. *F1000 Med Rep* 2010; 2: 51.
- Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Jacoby A, Shackley P, Smith DF, Tudur-Smith C, Vanoli A, Williamson PR. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 2007; 11(37): iii-iv, ix-x, 1-134.
- St Louis EK. The Art of Managing Conversions between Antiepileptic Drugs: Maximizing Patient Tolerability and Quality of Life. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3(9): 2956-69.
- Jetter GM, Cavazos JE. Epilepsy in the elderly. *Semin Neurol* 2008; 28(3): 336-41. Epub 2008 Jul 24.
- Kanner AM. Psychiatric comorbidity in children with epilepsy ... or is it: epilepsy comorbidity in children with psychiatric disorders? *Epilepsy Curr* 2008; 8(1): 10-2.
- Widjaja E, Li B, Schinkel CD, Ritchie LP, Weaver J, Snead OC, Rutka JT, et al. Cost-effectiveness of pediatric epilepsy surgery compared to medical treatment in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2011.
- Marras CE, Rizzi M, Villani F, Messina G, Deleo F, Cordella R, Franzini A. Deep brain stimulation for the treatment of drug-refractory epilepsy in a patient with a hypothalamic hamartoma. *Neurosurg Focus* 2011; 30(2).
- de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Postular D, Kessels AG, Hendriksen JG, Aldenkamp AP, Evers SM, et al. Research into the (Cost) Effectiveness of the Ketogenic Diet among Children and Adolescents with Intractable Epilepsy: Design of a Randomized Controlled Trial. *BMC Neurol* 2011; 11(1): 10.



Correspondencia: Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva.
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Clínica de Epilepsia
Av. Venustiano Carranza No. 2395
C.P. 78240
Tel. (444) 8176692
Correo electrónico: ilrole@yahoo.com.mx