



Mesa Redonda: "Actualización en epilepsia"
"Actitud terapéutica"
Miguel Rufo Campos
Jefe de la Unidad de Neurología Infantil
HHUU "Virgen del Rocío"
SEVILLA

INTRODUCCIÓN.-

Durante los últimos años, hemos asistido a un espectacular avance en múltiples áreas relacionadas con la epilepsia. Por una parte, se conocen ya la mayoría de los mecanismos básicos de las crisis epilépticas, lo que ha servido para elaborar una buena hipótesis de trabajo con la que poder desarrollar nuevas sustancias farmacológicas encaminadas a tener un efecto antiepiléptico. Por otro lado, se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos tanto electrofisiológicos como de diagnóstico por la imagen, entre las que se encuentran el registro vídeo-EEG prolongado y las diversas técnicas de resonancia magnética (RM) que nos han permitido realizar un mejor diagnóstico de este tipo de patología. Finalmente, hemos asistido a un cambio espectacular en el tratamiento de las epilepsias, especialmente en relación al posible manejo de ocho nuevos fármacos antiepilépticos, así como también al notable incremento del tratamiento quirúrgico de ciertos tipos de epilepsias, no controladas con fármacos, y al uso del estimulador vagal. No obstante, el futuro ya inminente, estará en la aplicación de la Genética a la farmacología de la epilepsia

Una vez se diagnostica la enfermedad epiléptica, en la mayoría de los casos será necesario la instauración de un tratamiento que en la habitualmente va a ser prolongado. Lógicamente siempre van a existir algunos tipos de epilepsia, como las epilepsias benignas de la infancia, que no se van a ajustar a este patrón terapéutico. Una vez iniciado el tratamiento, éste se mantiene por lo general por un período de dos a cinco años. Y sabemos, que alrededor de un 70% de los pacientes van a responder de forma completa al tratamiento inicial, y con un sólo fármaco antiepiléptico. Si el paciente permanece asintomático durante este período de 2 a 5 años se considera en remisión. En la mayor parte de las epilepsias se puede considerar, tras este período, reducir la medicación lentamente hasta su supresión total. También es conocido, que de estos pacientes que han remitido, van a recurrir con nuevas crisis aproximadamente un 30%.

CUANDO INICIAR EL TRATAMIENTO.-

La necesidad de instaurar un tratamiento antiepiléptico, debe de individualizarse en función de los factores de riesgo que presente el sujeto para mostrar crisis recurrentes o como consecuencia de la situación social del paciente. De todos es conocido, que los factores de riesgo para la recurrencia de una crisis epiléptica son:

- La presencia de una lesión cerebral.
- La existencia de un patrón E.E.G. con anomalías focales
- Un retraso mental concomitante

Estos pacientes van a presentar un riesgo de recurrencia mucho mayor que el resto de la población normal.

Numerosos estudios han demostrado que alrededor del 30 al 50% de los pacientes con una primera crisis, recidivan. Por ello, y dada la potencial toxicidad de los fármacos antiepilépticos, habitualmente no se administra tratamiento alguno tras una primera crisis epiléptica. Sin embargo, y a pesar de la existencia de numerosas guías y recomendaciones, no existe todavía un consenso sobre la conveniencia o no de iniciar un tratamiento, por lo que la decisión de tratar una crisis, continúa haciéndose de forma individualizada. Tras una segunda crisis el riesgo de una tercera es ya superior al 65% por lo que el tratamiento está generalmente indicado.

COMO INICIAR EL TRATAMIENTO.-

El tratamiento médico del paciente epiléptico siempre comienza con la toma de un fármaco en monoterapia a dosis estandarizada. Si a pesar de ello, el paciente continuara con crisis, hay que incrementar la dosis de forma paulatina hasta conseguir el control de las mismas o hasta llegar a la dosis máxima tolerable por el paciente. En este momento, son de una gran utilidad la determinación de los niveles plasmáticos de la medicación, que constituyen una magnífica guía de seguimiento para el facultativo, pero que no deben de ser por sí mismos un elemento definitivo para impedir la subida de la medicación por encima de los niveles séricos establecidos para ciertas poblaciones.

La elección de un fármaco antiepiléptico (FAE) viene determinada por el tipo de epilepsia y por los potenciales efectos adversos que pueda provocar.

En un trabajo del año 2000 de Kwan y Brodie en el *N Engl J Med*, en el que estudian el resultado del tratamiento antiepiléptico en 470 pacientes que no habían sido tratados previamente, se observa que una vez que hemos iniciado el tratamiento con un fármaco antiepiléptico en monoterapia, aproximadamente el 47% de los pacientes van a responder con la supresión de las manifestaciones críticas. En los pacientes que no se han podido controlar sus crisis, a pesar de agotar la dosis del primer fármaco antiepiléptico, se procede de forma continua a la sustitución del medicamento por un nuevo fármaco. Ocurre entonces, que únicamente un pequeño porcentaje (estimado en un 13%) de los pacientes no controlados con una primera medicación logran el control al sustituirla por un segundo FAE. Y solo el 1% cuando se utiliza un tercer fármaco en monoterapia tras el fallo de dos FAEs anteriores. Posteriormente, y tras la utilización de la politerapia se consigue el control crítico, tan solo en un 3% mas de los casos. De esta forma, aproximadamente el 36 % de los epilépticos nunca se van a ver libre de crisis.

EL USO DE LA POLITERAPIA.-

En la actualidad se considera que la monoterapia es preferible a la terapia añadida en los pacientes con epilepsia de reciente comienzo, dado que en general la asociación de anticonvulsivantes no potencia de forma marcada su efectividad y sí puede potenciar su toxicidad. Se puede considerar la terapia añadida en aquellos pacientes en los que la monoterapia con uno o dos fármacos no ha sido suficiente para el control de sus crisis.

La utilización de una politerapia de forma razonada implicaría el tratar de asociar dos fármacos que tuvieran el mismo espectro, con lo que actuaríamos sobre las crisis rebeldes, o con espectros complementarios, con lo que ampliaríamos el espectro terapéutico. Pero siempre sería con diferentes mecanismos de acción, y procurando que no tengan la misma toxicidad, ni que tengan interacciones farmacocinéticas. La asociación de más de dos fármacos debe ser una medida excepcional y transitoria.

LOS NUEVOS FAEs FRENTE A LOS ANTIEPILÉPTICOS CLÁSICOS.-

Conocemos la existencia de numerosas publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego que han demostrado que la eficacia de los antiepilépticos clásicos es similar cuando se comparan entre ellos mismos. Se han comparado la carbamacepina con el fenobarbital, la fenitoina y la primidona, la carbamacepina con el fenobarbital la fenitoina y el valproato, el valproato únicamente con la carbamacepina, y la carbamacepina con la fenitoina.

Cuando se han comparado la eficacia de los nuevos FAEs con la eficacia de los denominados FAEs clásicos, se ha visto que tampoco existen diferencias significativas, puesto que el porcentaje de pacientes libre de crisis era similar entre aquellos tratados con monoterapia y antiguos FAEs (67%) y los tratados con monoterapia y nuevos FAEs (69%).

Resultados terapéuticos similares se han obtenido en estudios comparativos de lamotrigina con carbamacepina, de lamotrigina con el ácido valproico, de la vigabatrina con la carbamacepina, de la gabapentina con la carbamacepina, etc. No hay datos definitivos que indiquen que uno de los nuevos FAEs sea superior a los demás en eficacia o falta de toxicidad. Un reciente meta-análisis ha mostrado que no hay diferencias significativas en eficacia o toxicidad

Entonces cabría preguntarse, cual sería la ventaja esencial por la que se utilizan los nuevos FAEs. Posiblemente la mayor ventaja la veremos cuando presentan un perfil farmacocinético mucho más favorable. Contrariamente a lo que ocurre con la mayor parte de los antiepilépticos clásicos, los nuevos FAEs no se unen significativamente a las proteínas plasmáticas, no interfieren con las enzimas microsomales hepáticas y sus interacciones son mínimas. Esta faceta hace más fácil su asociación, entre ellos y con otro tipo de fármacos.

El perfil de efectos adversos de los nuevos FAEs es también favorable comparado con los FAEs clásicos. En los ensayos comparativos de muchos de ellos en monoterapia, la lamotrigina, vigabatrina y la gabapentina han mostrado menor número de efectos adversos que la carbamacepina. Se han publicado escasos trabajos de ensayos comparativos en monoterapia con el resto de los nuevos FAEs.

Quizás porque los años de experiencia no son muchos, lo cierto es que son escasas las publicaciones existentes relacionadas con los nuevos FAEs que demuestren la existencia de toxicidad severa hematológica o hepática. Las dos complicaciones más importantes que se han comunicado de estos nuevos fármacos son la aparición de un síndrome de Stevens-Johnson con lamotrigina y de restricción del campo visual con la vigabatrina. Pero existen innumerables estudios que han puesto de manifiesto que el rash cutáneo provocado por la lamotrigina se reduce a su mínima expresión cuando se hace un tratamiento adecuado, con unas dosis adecuadas, una escalada lenta, y evitando al ácido valproico como terapia asociada a lamotrigina. Y en la actualidad, se discute la posibilidad de que el daño en el campo visual ocasionado por la vigabatrina, pueda ser reversible.

Actualmente la discusión sobre los efectos adversos de los distintos FAEs se están centralizando en la posible repercusión de los mismos sobre el estado cognitivo de los pacientes epilépticos. Y aunque no se disponen datos significativos, sí que se conoce que el fenobarbital es probablemente el fármaco que tenga mayor repercusión negativa en la cognición, especialmente cuando se tratan pacientes pediátricos. Algo parecido está ocurriendo con la utilización en determinados casos del topiramato en la población pediátrica.

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA SELECCIÓN DEL FÁRMACO.-

Cuando tenemos que elegir un fármaco antiepiléptico, tenemos que tener en cuenta varios factores que se van a relacionar con el paciente que vamos a tratar, con el tipo de crisis epilépticas, y por último, con el propio fármaco.

En cuanto al paciente, es necesario tener en cuenta la edad del sujeto, y así, en la infancia es conveniente evitar el fenobarbital, la fenitoína, y en muchas ocasiones las benzodiazepinas. En los adolescentes del sexo femenino, conviene evitar el ácido valproico, por el riesgo de que puedan desarrollar quistes de ovario. Hay que evitar el uso de valproato en niños con problemas de sobrepeso y del topiramato en niños excesivamente delgados o con problemas de anorexia. Cuando nos encontremos ante un paciente con trastornos cognitivos o retraso mental, habrá que evitar todos los medicamentos que pueden agravarlo, como el fenobarbital, pirimidona, hidantoína, benzodiazepinas, etc. Hay fármacos que pueden administrarse en una o dos tomas, con lo que serán los elegidos en aquellos pacientes que pensemos van a tener dificultad para el correcto cumplimiento del tratamiento. Por último, si el paciente está tomando otro tipo de fármacos, habrá que tener en cuenta que droga de la que le vamos a administrar puede tener interacciones con las que ya está tomando.

En cuanto al tipo de epilepsia que padece el sujeto, es necesario comprobar que el FAE a prescribir es el adecuado al tipo de crisis que presenta el niño, a la frecuencia de las manifestaciones críticas, y muchas veces, a los hallazgos encontrados en los diversos estudios

electroneurofisiológicos. En la **Tabla - I** se recoge un resumen de las indicaciones de los distintos fármacos en función de los tipos de crisis epilépticas. Hay algunas drogas que tienen una indicación específica, como la vigabatrina en los espasmos infantiles y la etosuximida en las ausencias, y otros muchos cuya única indicación son las crisis que tienen un origen parcial. Por último hay dos fármacos con un demostrado amplio espectro, como el valproato y la lamotrigina, y otros dos que pueden tenerlo, pero que aún no está totalmente demostrado, como el levetiracetam y el topiramato.

En lo referente al propio fármaco, habrá que tener en cuenta las características farmacocinéticas, la comodidad de utilización, la eficacia (y en este apartado es muy importante conocer cual va a ser su espectro de acción), la tolerabilidad, poniendo en una balanza por un lado los efectos secundarios favorables y en el otro lado los desfavorables, y por último tendremos en cuenta la tolerancia, ya que no es infrecuente el efecto de habituación al fármaco con la consecuente pérdida de eficacia.

Hay que tener en cuenta los factores farmacocinéticos que implican una comodidad en la utilización de un antiepiléptico. Encontraríamos el fármaco ideal en aquel que tuviera una absorción completa por vía oral, que no se ligara a las proteínas plasmáticas, con lo cual no tendría interacciones, que su metabolización fuese íntegramente extrahepática, con lo que se evitarían las interacciones con otros fármacos, que no tuviese metabolitos activos tóxicos, que sí tuviese una cinética lineal, lo que haría del fármaco una droga predecible, y que se eliminase por el riñón. Además, sería conveniente que tuviese una larga vida media de eliminación, con lo cual lo podríamos administrar en solo 1 o 2 tomas, que tuviese un nivel plasmático definido, y que pudiésemos ajustar e introducir de forma rápida la dosis adecuada, para que se pueda hacer una escalada rápida.

Cuando nos encontramos con un tipo de epilepsia farmacorresistente, la cirugía de la epilepsia es una alternativa al tratamiento médico. En estas ocasiones, es necesario determinar la calidad del candidato a cirugía, y el paciente debe ser evaluado en una unidad de epilepsia con especial dedicación a la evaluación pre-quirúrgica. Los mejores casos para proceder a una intervención quirúrgica suelen ser los pacientes diagnosticados de epilepsia temporal o epilepsia extratemporal lesional, en los que la cirugía permite el control de las crisis en un 50-80% de los casos. Las nuevas técnicas, especialmente las de diagnóstico por la imagen (RM de alta definición, SPECT cerebral), y el vídeo-EEG, son los mayores avances en el tratamiento quirúrgico. Su seguridad y los recientes avances en anestesia, hacen que la cirugía de la epilepsia no sea ya una técnica de última elección sino un tratamiento más que en algunos casos estará indicado de forma precoz, como suele ocurrir en los pacientes con epilepsia temporal con esclerosis de hipocampo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002;58(suppl 5):S2-S8.
2. Sanchez-Alvarez JC, Serrano-Castro P, Canadillas-Hidalgo F. Refractory epilepsy in adult. *Rev Neurol* 2002; 35: 931-53.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314-319.
4. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy *Clin Neurophysiol*. 1999;110:1245-1251.
5. Moore PM, Baker GA. The neuropsychological and emotional consequences of living with intractable temporal lobe epilepsy: implications for clinical management *Seizure*. 2002;11:224-230.
6. Berg, A.T. PhD; Shinnar, S. MD, PhD; Levy, S.R. MD; Testa, F.M. MD; Smith-Rapaport, S. MS; Beckerman, B. MS. Early development of intractable epilepsy in children: A prospective study. *Neurology* 2001;56:1445-1452.
7. Herranz JL. Farmacología en epilepsia. ¿Hacia dónde vamos?. *Rev Neurol* 2004; 38 (2): 167-172
8. Rufo-Campos M, Gonzalez Meneses-Lopez A, Rangel-Pineda C. Cerebral seizures in neonatal period: semiology, evolution and factors of influence. *Rev Neurol*. 2000 Aug 16-31;31(4):301-6.

TABLA - I

ESPECTRO TERAPÉUTICO DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

