

# TERAPÉUTICA DE LA EPILEPSIA

Punto Farmacológico



## SUMARIO

### **I. Justificación**

### **II. Introducción: definiciones**

### **III. Relevancia epidemiológica**

### **IV. Fisiopatología**

### **V. Aspectos clínicos**

- Clasificación
  - o Crisis de inicio focal o crisis focales
  - o Crisis de inicio generalizado
  - o Crisis de origen desconocido
- Diagnóstico
- Pronóstico

### **VI. Tratamiento**

- Fármacos antiepilépticos
  - o Ureidos y análogos
  - o Carboxamidas
  - o Análogos del GABA
  - o Benzodiazepinas
  - o Miscelánea
  - o Últimas innovaciones farmacológicas
- Estrategias de tratamiento
  - o Selección del tratamiento inicial
  - o Fallo del tratamiento inicial
  - o Retirada del tratamiento
  - o Poblaciones especiales
  - o Abordaje del estatus epiléptico
- Terapias no farmacológicas

### **VII. El papel asistencial del farmacéutico**

### **VIII. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

Desde el año 2015, cada segundo lunes del mes de febrero se conmemora en España el **Día Internacional de la Epilepsia**, un acontecimiento creado e impulsado conjuntamente por la Oficina Internacional para la Epilepsia (IBE, por sus siglas en inglés) y la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), constituidas ambas instituciones por miembros del poder público y profesionales sanitarios a lo largo de más de 120 países. En el presente año 2021, dicha efeméride se celebra el lunes **8 de febrero** bajo el lema “La epilepsia es más que crisis”. Junto con el *Día Mundial de la Concienciación sobre la Epilepsia*, también conocido como “*Purple Day*” (por el lazo púrpura que lo simboliza) y celebrado anualmente cada 26 de marzo, ambas fechas tienen como principal objetivo el de sensibilizar a la sociedad y a los gobiernos sobre los problemas de diversa índole que afrontan los pacientes con epilepsia, sus familias y cuidadores, así como de la necesidad de que todos ellos tengan acceso a un diagnóstico temprano y un tratamiento apropiado, en cualquier lugar del mundo.

Y es que se trata de una patología crónica del sistema nervioso o neurológica (que no psiquiátrica) que afecta a hasta 65 millones de personas en todo el mundo, de los cuales se estima que más de 6 millones de casos se dan en Europa y más de medio millón de personas sufren la enfermedad en España. Algunos expertos apuntan incluso a que entre el 2% y el 5% de la población padecerá, al menos, una crisis epiléptica a lo largo de su vida, diagnosticándose aproximadamente unos 20.000 nuevos casos cada año en nuestro país. Si bien es un trastorno que puede aparecer a cualquier edad, se da con mayor frecuencia en la infancia y en la tercera edad.

Derivado de un funcionamiento anormal esporádico de algunos grupos de neuronas, en los

distintos tipos de epilepsia se genera un problema físico (tendencia a crisis epilépticas repetidas, la gran mayoría sutiles y difíciles de reconocer) que, además de tener un importante impacto en la calidad de vida, se asocia con un importante estigma social –unido al desconocimiento sobre la enfermedad– que afecta en alto grado a la autoestima y a las relaciones personales y laborales de los pacientes. De etiología muy diversa (se ha relacionado con más de 150 genes, pero hasta en la mitad de casos se desconoce la causa subyacente) y sin cura disponible actualmente, la epilepsia se aborda fundamentalmente con farmacoterapia y modificaciones saludables en los estilos de vida, que permiten controlar la enfermedad en casi el 70% de los casos, debiendo recurrir a las técnicas quirúrgicas cuando las anteriores no son eficaces.

Habida cuenta de que la prevención es fundamental, en torno a la celebración de este Día Internacional se organizan diversos eventos informativos dirigidos a desterrar falsos mitos sobre la epilepsia y otras actividades para recaudar fondos que impulsen la investigación biomédica y las políticas públicas en favor de este colectivo de pacientes. En la conmemoración de la citada efeméride, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos quiere participar con la publicación del presente Punto Farmacológico: un informe técnico que aborda aspectos básicos de la epidemiología, fisiopatogenia y manifestaciones clínicas de la enfermedad, profundizando en el estado actual de la farmacoterapia y en el papel asistencial que el profesional farmacéutico puede desarrollar para con los pacientes y sus familiares, en términos de educación sanitaria, detección precoz y optimización de los tratamientos.

## INTRODUCCIÓN: DEFINICIONES

La **epilepsia** (palabra derivada del griego *epi-lambanein*, que significa “apoderarse de” o “atacar”) es uno de los trastornos neurológicos más comunes del sistema nervioso central (SNC), caracterizado por la presencia y recurrencia de crisis transitorias y autolimitadas derivadas de la función anormal –excesiva– de neuronas de la corteza cerebral. Se define una **crisis cerebral** como cualquier episodio brusco y transitorio motor, sensitivo, sensorial y psíquico, consecutivo a una disfunción pasajera, parcial o global del cerebro. Por su parte, una **crisis epiléptica** sería la expresión clínica de aquella **crisis cerebral que resulta de una descarga neuronal sincrónica de alta frecuencia en una zona del cerebro, que se repetirá a lo largo del tiempo y es el resultado de una afección crónica**.

Esta patología ha sido reconocida y descrita desde la antigüedad por todas las culturas, habiéndose sugerido en múltiples ocasiones que tiene un origen místico o sobrenatural (Temkin, 1945). La primera definición escrita de la epilepsia apareció en las tablillas cuneiformes de los acadios (1000 a.C.), en que los ataques epilépticos recibían el nombre babilónico de *miqtu*; como era habitual en aquella época, la presunta causa sugerida era una posesión sobrenatural o demoníaca. Fue en la Antigua India donde por primera vez se planteó que la enfermedad podía deberse a una “alteración de la memoria y la comprensión acompañada de ataques convulsivos”, si bien fue Hipócrates el primero que claramente situó su origen en el cerebro. En cualquier caso, no fue hasta Hughlings Jackson en el siglo XIX, en el Hospital Nacional de Londres, cuando se aportaron las primeras explicaciones fisiopatológicas específicas para este trastorno –junto al ya clásico postulado de que “la epilepsia es el nombre de la descarga ocasional, repentina, excesiva, rápida y local de materia gris”–, que fueron confirmadas posteriormente en el laboratorio por Ferrier en 1873. Desde esos primeros trabajos de Jackson y sus coetáneos, durante los siguientes 150 años se han producido muchos avances importantes en la comprensión de la patología y en la forma de abordar su tratamiento (Ali, 2018).

Desde el año 2005, la epilepsia se ha venido definiendo conceptualmente como un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición continuada a la generación de crisis epilépticas, lo cual, en la práctica, se consideraba como *una condición caracterizada por la aparición con más de 24 h de separación de dos (o más) crisis epilépticas recurrentes no provocadas por alguna causa inmediatamente identificable*. La *International League Against Epilepsy* (ILAE, Liga Internacional contra la Epilepsia) revisó la definición en 2014 (Fisher *et al.*, 2014) para incluir los casos especiales que no responden a ese criterio, y aportó una **definición clínica práctica** de la epilepsia que propone que es una enfermedad cerebral definida por cualquiera de las situaciones siguientes:

1. Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación > 24 h;
2. aparición de una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general (al menos del 60%) después de dos crisis no provocadas;
3. o diagnóstico de un síndrome epiléptico.

En este sentido, la ILAE considera que se puede asumir que la patología está resuelta (no siendo “resolución” un término necesariamente idéntico a lo que normalmente se entiende por “remisión” o “curación”) en aquellos sujetos que presentan un síndrome epiléptico dependiente de la edad y han superado la edad correspondiente y en los que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años sin haber tomado medicación antiepiléptica desde hace al menos 5 años.

Por último, un concepto íntimamente relacionado con el de crisis epilépticas es el de **síndrome epiléptico**, que se entiende como un trastorno cerebral caracterizado por un grupo de síntomas y signos que se presentan habitualmente de manera conjunta, aunque puedan tener etiologías diversas. La ILAE considera que no tiene sentido afirmar que una persona

presenta síndrome epiléptico, pero no epilepsia, más bien al contrario: si existe evidencia de un síndrome epiléptico, se tiene que sospechar siempre de la presencia de la epilepsia, incluso

cuando el riesgo de crisis sea bajo (por ejemplo, en el caso de la epilepsia benigna con picos centro-temporales) (Cuéllar, 2015).

## RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Según datos de la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup> (OMS), en 2019 unos 50 millones de personas padecían epilepsia en todo el mundo, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más prevalentes y con mayor carga de morbilidad; algunos autores hablan de casi **65-70 millones de afectados a nivel mundial** (Thijs *et al.*, 2019). Así, la proporción de pacientes con epilepsia activa –crisis continuas o necesidad de tratamiento– en un momento dado oscila entre 4 y 10 por cada 1.000 habitantes; la mayoría de estudios sitúan la prevalencia en torno a 8/1.000.

Según esas estimaciones, se diagnostican anualmente unos 5 millones de casos nuevos de epilepsia en todo el mundo, con grandes diferencias de incidencia reconocida según las zonas geográficas: en los países de altos ingresos económicos se calcula una tasa anualizada de unos 49 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, mientras que, en los países de medios y bajos ingresos (donde viven cerca del 80% de los pacientes con epilepsia), esa cifra puede alcanzar hasta 139 casos/100.000 habitantes. Esto se debe probablemente a la conjunción de varios motivos, entre ellos el mayor riesgo de enfermedades endémicas (tales como el paludismo o la neurocisticercosis), la mayor incidencia de complicaciones derivadas del parto, los déficits en la infraestructura sanitaria y su accesibilidad, o la falta de programas de salud preventiva.

Los datos disponibles sobre la epidemiología de la epilepsia en Europa y, en concreto, en España, son por lo general escasos. La primera revisión sistemática al respecto (Forsgren *et al.*, 2005) puso de manifiesto una asimetría geo-

gráfica en los trabajos publicados y una carencia de datos en muchos de los países europeos, que hace que los pocos estudios publicados arrojen resultados variables y no concluyentes.

Según se desprende de los datos divulgados del estudio *Epiberia* (Serrano-Castro *et al.*, 2015), la tasa de prevalencia de epilepsia –ajustada por edad y sexo– entre la población española mayor de 18 años es de 14,87 casos por cada 1.000 habitantes, lo que implica que actualmente hay casi 700.000 enfermos en todo el país, sin haberse detectado diferencias significativas en cuanto a regiones. La tasa de prevalencia de epilepsia activa, es decir, los pacientes que presentan sintomatología y que son los que requieren intervención médica y más recursos sanitarios, es de 5,79 casos/1.000 habitantes, lo que supone algo más de 260.000 pacientes. Estas cifras están en la línea de otros trabajos epidemiológicos posteriores (Parejo, 2017).

En términos de incidencia, se han estimado tasas anuales en España de 31 a 57 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, lo que supone que cada año se diagnostican entre 12.400 y 22.000 casos nuevos. La epilepsia es más frecuente en niños de entre 6 y 14 años, adolescentes y ancianos (en edades por encima de 60 años se ha descrito una tasa anualizada de incidencia de 1,3 nuevos casos/1.000 habitantes). La incidencia acumulada de epilepsia hasta la edad de 80 años alcanza el 3%, y aproximadamente el 5-10% de la población experimentará una crisis a lo largo de su vida y hasta un 20% de éstos tendrán crisis recurrentes. Se acepta que más de la mitad de las crisis (57%) son parciales y que más del 60% de los síndromes epilépticos son síndromes focales o localizados (García-Ramos *et al.*, 2011). Cabe destacar también que

<sup>1</sup> Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.

algunos estudios han encontrado una incidencia y una prevalencia relativamente superiores en varones.

Con respecto a la mortalidad, un paciente epiléptico tiene 2 o 3 veces más riesgo de muerte que la población general (algunos autores refieren hasta un riesgo incrementado 5-10 veces). Las tasas de mortalidad descritas oscilan de 1 a 8 muertes anuales por 100.000 pacientes epilépticos en la mayoría de los países, si bien las estadísticas internacionales sugieren una mortalidad de 1-2/100.000. La menor tasa de mortalidad la encontramos en epilepsias idiopáticas (que aún sigue siendo mayor que la de la población general), mientras que, por el contrario, la mayor mortalidad acontece en pacientes con epilepsias sintomáticas (tasa de mortalidad estandarizada de hasta el 4,3%) (Beghi *et al.*, 2015).

Por otra parte, existe un amplio consenso sobre la idea de que todos los pacientes con epilepsia presentan problemas médicos y sociales importantes, en relación con las crisis recurrentes, la enfermedad neurológica subyacente, los efectos secundarios de la medicación y la estigmatización social que acompaña a esta enfermedad. Los enfermos con frecuencia padecen dificultades cognitivas e inadaptación social, como fracaso escolar no relacionado con su capacidad cognitiva, desempleo, bajo índice de matrimonio y menor número de hijos (Gil-Nagel *et al.*, 2019).

La discriminación de las personas con epilepsia es importante en el ámbito laboral, donde casi un quinto ha tenido problemas debido a su patología y la tercera parte de los pacientes prefiere no revelar en su lugar de trabajo que sufre epilepsia. El 22% llega a pedir incluso su baja laboral y el 8% fue despedido por causas directas de la epilepsia, según un informe dado a conocer por la Sociedad Española de Neurología. En líneas generales, un 10% de los encuestados respondió que la enfermedad le impide relacio-

narse como lo hacían antes de ser diagnosticada, y hasta la mitad reveló influencias en su vida social habitual (SEN, 2021).

En realidad, la capacidad para trabajar depende de la frecuencia y la gravedad de las crisis, en el caso de que se produzcan. En las epilepsias bien controladas, las personas pueden llevar a cabo cualquier actividad, aunque hay ciertas profesiones que no pueden realizar legalmente, como, por ejemplo, ser conductor profesional, piloto, militar o policía; asimismo, la legislación española prohíbe conducir a las personas con epilepsia activa (con crisis en el último año). En las personas con crisis frecuentes, las posibilidades de conseguir o mantener un empleo son mucho menores, debido en mayor medida a la reacción de los demás ante las crisis que al propio impedimento que suponen las mismas.

Por todos estos motivos, un problema que se plantean con frecuencia las personas con epilepsia es si necesitan declarar su epilepsia al solicitar un empleo. Muchos prefieren ocultarlo y hacerse valer en el trabajo con la esperanza de que sus mandos, al enterarse *a posteriori*, soporten sus probadas habilidades personales frente a los riesgos reales derivados de la enfermedad. De hecho, diversos trabajos de investigación han demostrado que las personas con epilepsia tienen menos accidentes en el trabajo, faltan menos al mismo y son más leales a la empresa, comparados con personas sin esta enfermedad.

Se debe recordar que, si bien todos los pacientes con epilepsia tienen crisis epilépticas, un número importante de personas pueden sufrir una crisis aislada a lo largo de la vida y no padecer la enfermedad. Además, en la actualidad –sobre todo, en los países desarrollados<sup>2</sup>– la mayoría de pacientes epilépticos (~70%) consiguen alcanzar un control completo o una mejora significativa de sus crisis en respuesta a un tratamiento apropiado.

---

<sup>2</sup> En los países subdesarrollados, este hecho se invierte: hasta el 80-90% de pacientes de epilepsia no reciben los cuidados adecuados ni pueden controlar óptimamente su enfermedad.



## FISIOPATOLOGÍA

La **etiología** de la epilepsia es **diversa y heterogénea**, y no completamente comprendida, pero todos los casos comparten mecanismos de excitabilidad y falta de inhibición neuronal que, en última instancia, dan lugar a los **fenómenos de sincronización y reclutamiento neuronal** propios de las crisis epilépticas: durante una crisis, muchas neuronas emiten señales al mismo tiempo, hasta 500 veces por segundo, una tasa mucho más rápida de lo normal. Es ese aumento excesivo de actividad eléctrica y química simultánea el que causa movimientos, sensaciones, emociones y comportamientos involuntarios; la alteración temporal de la actividad neuronal normal puede causar hasta la pérdida de conocimiento.

Las **causas de la epilepsia varían notablemente con la edad del paciente**. En algunos tipos de epilepsia se presentan crisis en una etapa concreta de la vida y cesan con el tiempo; en otros casos, se producen periódicamente crisis durante toda la vida. Se estima que un 30% de los casos de epilepsia son de origen genético, otro 40% están originados por malformaciones cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, infecciones del sistema nervioso, hemorragias intracraneales, tumores cerebrales o trastornos metabólicos, y el 30% restante son de causa desconocida.

Según la **edad**, las causas más comunes son (Díaz *et al.*, 2019):

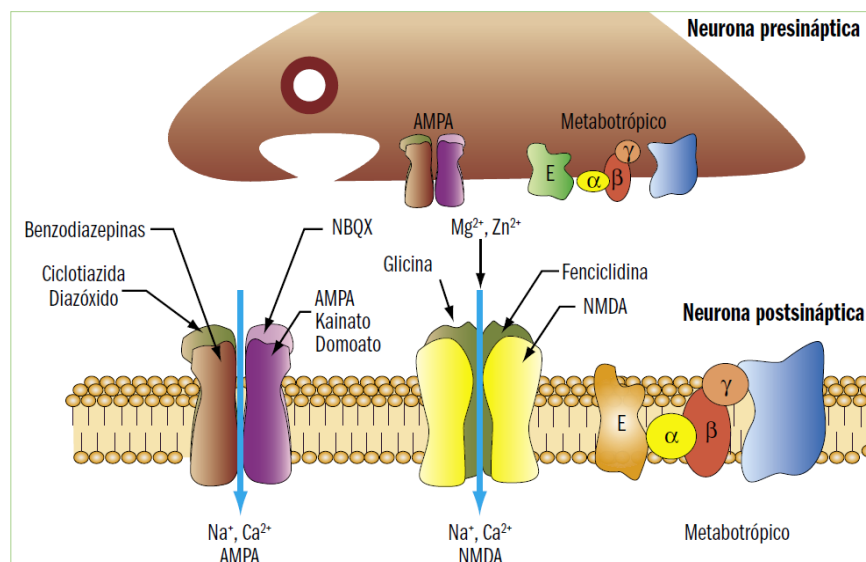
- Neonatos: hipoxia e isquemia perinatal, infecciones (meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales), trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, déficit de piridoxina), traumatismos craneoencefálicos, malformaciones congénitas, alteraciones genéticas (Lesca *et al.*, 2015).
- Infancia (< 12 años): crisis febriles, infecciones, traumatismos craneoencefálicos, tóxicos y defectos metabólicos, enfermedades degenerativas cerebrales, idiopáticas.
- Adolescencia: idiopáticas, traumatismos craneoencefálicos, infecciones, enfermedades degenerativas cerebrales, alcoholismo.

- 18-35 años: traumatismos craneoencefálicos, alcoholismo, tumores cerebrales (primarios y secundarios).
- 36-50 años: tumores cerebrales, accidente vascular cerebral, uremia, hepatopatía, hipoglucemia, alteraciones electrolíticas, alcoholismo.
- Más de 50 años: secuela de un accidente vascular cerebral.

Sea cual sea la causa inmediata, la base fisiopatológica común de las crisis epilépticas es la presencia de uno o varios núcleos de neuronas epiléptógenas (o epilépticas) con una actividad eléctrica anormalmente exagerada y persistente en una zona que presenta una alteración del tejido cerebral y que es denominada *foco epiléptico*. Desde ese foco, la descarga anómala, producida por la activación sincrónica de los grupos celulares involucrados, puede difundir a otras áreas o incluso generalizarse; es decir, se desencadena una actividad sináptica excitatoria excesiva a través de descargas de potenciales de acción de frecuencia muy alta.

A nivel sináptico, la transmisión de los impulsos nerviosos está modulada fundamentalmente por la acción de dos **neurotransmisores**, uno de carácter *neuroexcitador*, el ácido glutámico, y otro *neuroinhibidor*, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Thijs *et al.*, 2019).

El **ácido glutámico** actúa favoreciendo la despolarización de la neurona al abrir los canales iónicos de sodio (Na<sup>+</sup>). Se han descrito numerosos receptores celulares de glutamato, aunque los más conocidos son el NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) y el AMPA o también llamado QUIS/AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-4-isoxazolpropiónico y ácido quisquálico), los cuales están formados por subunidades que se ensamblan para formar un poro, permitiendo el intercambio de diferentes iones entre el interior y el exterior neuronal (Figura 1).



**Figura 1.** Esquema de la estructura y función de los principales receptores celulares de ácido glutámico. Se identifican los distintos compuestos que han demostrado capacidad de unirse a los mismos.

El receptor de ácido glutámico mejor estudiado es quizás el NMDA, cuya activación produce una intensa despolarización de la membrana, suficiente como para permitir la apertura de canales iónicos de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dependientes del voltaje. Esto conduce a un influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior neuronal, lo cual, a su vez, promoverá la liberación de neurotransmisores excitatorios capaces de estimular otras neuronas, aunque una excesiva entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  puede producir daño y acabar con la muerte neuronal. En la última década se ha demostrado que la sobreestimulación de los receptores tetraméricos AMPA es también una de las principales causas de la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  en el interior de las neuronas, desempeñando un papel crítico en la generación y propagación de las crisis convulsivas (Crépel *et al.*, 2015).

Por su parte, el **ácido  $\gamma$ -aminobutírico** (GABA) actúa como neuroinhibidor al activar su principal receptor sobre la célula postsináptica, el GABA<sub>A</sub>. Este receptor está acoplado a un canal iónico de cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), y su activación por el GABA regula la apertura de este canal tanto en

duración como en amplitud. Al activar el receptor, se incrementa el flujo de iones  $\text{Cl}^-$  hacia el interior de la célula, lo que tiende a hiperpolarizar la membrana, impidiendo así la excitación neuronal. A este canal de cloruro están acopladas, en asociación al receptor GABA<sub>A</sub>, otras estructuras receptoras de diversas sustancias, algunas de ellas fármacos, como los derivados ureídicos (hidantoínas, barbitúricos, etc.) y las benzodiazepinas, ignorándose hasta el momento cuáles son los correspondientes ligandos endógenos (Figura 2). La activación de estos “receptores adicionales” es capaz de amplificar la respuesta del canal de cloruro a la acción agonista del GABA, magnificando la hiperpolarización de la membrana neuronal y, con ello, su insensibilidad a los estímulos externos. Existe un segundo receptor del GABA, el GABA<sub>B</sub>, que actúa facilitando la liberación presináptica de GABA; se conoce menos acerca de su bioquímica, aunque se sabe que sobre él actúa el baclofeno (un miorrelajante de acción central) y, posiblemente, algunos fármacos antiépilépticos, aunque no parece ser un mecanismo farmacológico relevante en este área (Cuéllar, 2015).



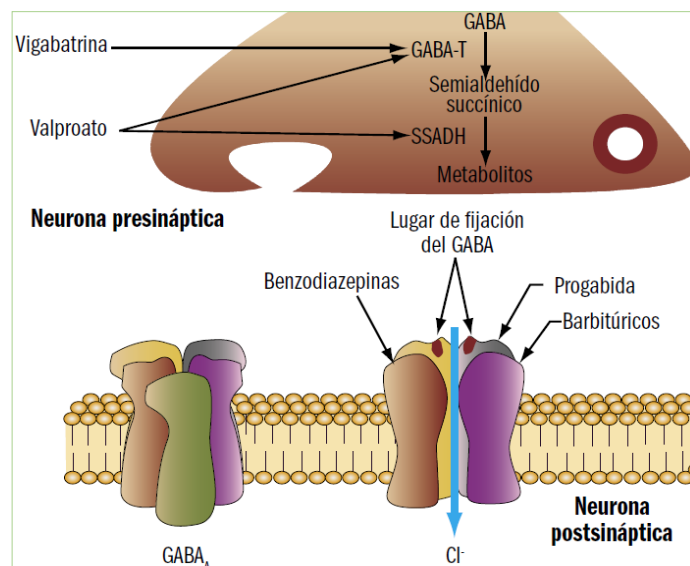


Figura 2. Esquema de la estructura y función de los principales receptores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico.

Volviendo sobre la fisiopatología de la enfermedad, las neuronas epilépticas son intrínsecamente hiperexcitables y presentan despolarizaciones anormales, lentas, muy amplias y prolongadas ( $> 100$  ms), que se conocen como *desviación de la depolarización paroxística* o PDS<sup>3</sup> por sus siglas en inglés (*paroxysmal depolarization shift*), y son las responsables de la génesis de potenciales de acción de alta frecuencia; se considera el mejor correlato biofísico de la crisis epiléptica. La estimulación de receptores de aminoácidos excitatorios –como NMDA o AMPA– produce también este patrón de respuestas.

Por tanto, la dispersión de las descargas epilépticas –inducidas por estímulos eléctricos, químicos o lesiones cerebrales– está relacionada básicamente con un **desequilibrio entre la neurotransmisión inhibitoria y la excitatoria**. Estas descargas favorecen la producción de brotes axónicos (fenómeno conocido como *sprouting*) en varias áreas del SNC que facilitarían la propagación de descargas epilépticas en futuras crisis. Se ha planteado que los pasos intermedios entre el estímulo excitatorio y la aparición de los brotes se puede relacionar con la estimulación de ciertos *genes de respuesta inmediata*

(por ejemplo, *c-fos*, *c-jun*), cuya expresión favorecería la formación del factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*) que actuaría sobre sus propios receptores para favorecer la aparición de los brotes axónicos (Buckmaster, 2014). Además, parece que en muchos pacientes se ponen en marcha diversos mecanismos homeostáticos para contrarrestar la hiperexcitabilidad, probablemente relacionados con la expresión de genes que codifican distintos péptidos implicados en un aumento de la transmisión inhibitoria (GABAérgica) o una disminución de la excitatoria (glutamatérgica).

Existen distintas **hipótesis fisiopatológicas**, no necesariamente excluyentes entre sí, que pueden explicar la génesis y extensión de las descargas epileptógenas, a saber:

- Cambios en la permeabilidad de la membrana neuronal.
- Cambios en los canales iónicos ( $\text{Na}^+$  y, en menor grado,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ).
- Liberación de aminoácidos excitadores, especialmente glutamato.
- Potenciación de agentes como la noradrenalina y la somatostatina.

<sup>3</sup> Cuando la PDS tiene lugar, se produce una elevación del potencial de reposo de la neurona por encima del umbral del potencial de acción normal. El primer periodo comienza con la apertura de canales de  $\text{Na}^+$  y luego la despolarización; transcurridos unos pocos milisegundos, se produce la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , penetrando el

$\text{Ca}^{2+}$  al interior de la neurona, donde se une a proteínas fijadoras específicas y es secuestrado en la mitocondria, con el fin de prevenir una excesiva concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ , que sería citotóxica. A continuación, se abren canales de  $\text{K}^+$  que producen la repolarización necesaria para una nueva despolarización.

- Alteraciones en las dendritas de las neuronas postsinápticas.
- Reducción del potencial inhibitor de los circuitos gabaérgicos.
- Acoplamientos sinápticos de subpoblaciones neuronales.

En algunos casos, la epilepsia se ha relacionado con alteraciones en la migración neuronal durante la embriogénesis, para las que parece existir una predisposición genética. Adicionalmente, se ha observado una disminución del riego sanguíneo y del consumo de glucosa que parecen reflejar la reorganización de conexiones neuronales, no solo en el foco epiléptico, sino también en otras zonas corticales conectadas con él (Díaz *et al.*, 2019).

## ASPECTOS CLÍNICOS

### CLASIFICACIÓN

Los **signos y síntomas** de las crisis epilépticas son muy **variables**, pudiendo ir desde un leve tic o un breve paréntesis en la atención del sujeto a una crisis convulsiva generalizada de varios minutos de duración, y tienen relación con la función de la zona anatómica del córtex cerebral implicada en la descarga (ubicación del foco epiléptico) y su extensión. La clasificación de las epilepsias y síndromes utiliza los tipos de crisis junto con otros aspectos de la historia clínica (por ejemplo, edad de aparición, historia familiar, hallazgos de la exploración neurológica, respuesta al tratamiento y alteraciones sistémicas asociadas), lo cual permite precisar mejor el pronóstico, seleccionar el tratamiento más idóneo y buscar la etiología más probable.

Para una mejor sistematización clínica, la *International League Against Epilepsy* (ILAE, Liga Internacional contra la Epilepsia) ha desarrollado dos clasificaciones, una de crisis epilépticas y otra de las epilepsias en sí, que vinieron a reemplazar a la clásica división entre “gran mal” y “petit mal” en función de la presencia o ausencia de actividad motora durante el ataque epiléptico. Ambas han sido revisadas recientemente (Fisher *et al.*, 2017) y emplean de forma general el criterio de inicio de la crisis como la principal característica para diferenciar unas de otras (**Figura 3**), según se describe a continuación.

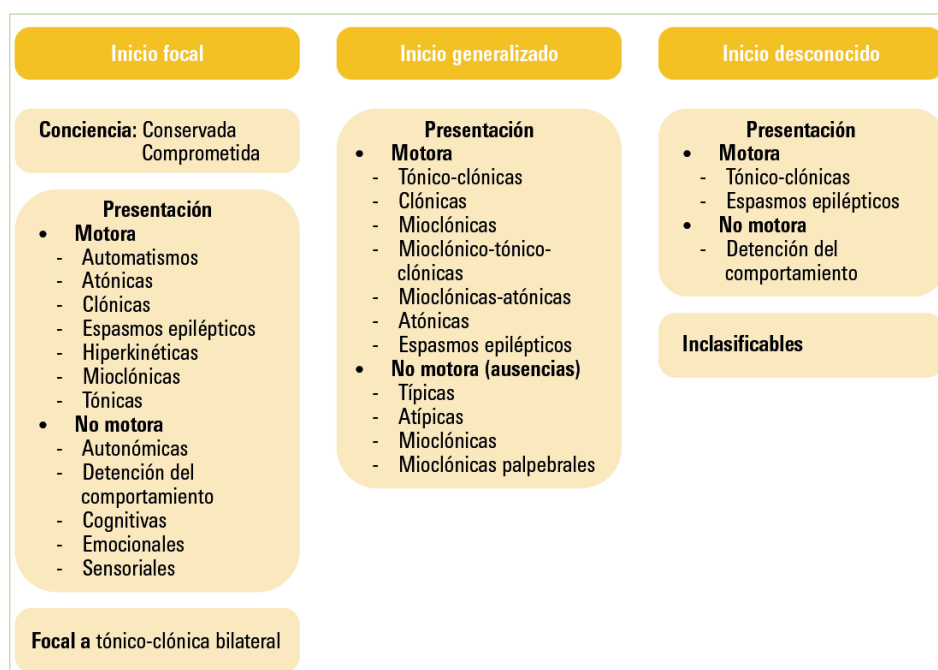


Figura 3. Clasificación actualizada de las crisis epilépticas según la ILAE (Fischer *et al.*, 2017).

## Crisis de inicio focal o crisis focales

Anteriormente llamadas “parciales”, tienen un origen localizado en una región de la corteza cerebral limitada a un hemisferio, pudiendo conectar con núcleos subcorticales de proyección espinal. Son mayoritarias, pues suponen en torno al 60% de todos los cuadros diagnosticados de epilepsia. Las posibles manifestaciones variarán según la zona y la extensión de la corteza que se activa (foco), identificando 4 **órígenes**:

- a) Lóbulo temporal: alteraciones vegetativas (taquicardia, midriasis, movimientos intestinales), cambios psíquicos, alucinaciones olfatorias y gustativas, alteración de la comprensión y del habla. Crisis parciales complejas con reacción de parada y automatismos de masticación o chupeteo.
- b) Lóbulo frontal: contracción violenta de los brazos (*postura de esgrimista*), vocalización, desviación de los ojos y la cara hacia un lado, clonías del tronco, la cara y las extremidades, caídas. Movimientos llamativos, a veces ofensivos –pueden tener contenido sexual–, cambios de humor. Pensamientos forzados, pérdida del habla, molestia en el estómago, miedo, alteraciones vegetativas. Se afectan la masticación, la salivación y la deglución.
- c) Lóbulo parietal: manifestaciones sensitivas, pérdida del tono muscular, sensación de ver el propio cuerpo desde fuera (autoscopia), o de no pertenecerle una extremidad.
- d) Lóbulo occipital: alucinaciones visuales (descomposición de imágenes, cambios de color), movimientos de ojos y cabeza, pérdida de visión.

Además, según la **afectación de la conciencia**, las crisis focales pueden dividirse a su vez en:

- a) Sin alteración de conciencia (“parciales simples”): el paciente recuerda lo que ha acontecido durante la crisis, la cual, dependiendo del lugar de origen, puede consistir en movimientos involuntarios tónicos o clónicos, más o menos repetitivos, focales de las extremidades o hemicara (crisis focales motoras) o en otras alteraciones no motoras (sensitivas, cognitivas, emocionales, autonómicas, etc.).

- b) Con alteración de conciencia: se asocian a pérdida de la capacidad de respuesta, desconocimiento del episodio y amnesia de lo que ha sucedido en su entorno durante la crisis. Suelen acompañarse de afasia (si bien en las epilepsias del hemisferio no dominante puede mantenerse el lenguaje) y de manifestaciones como la mirada ausente, automatismos orales o manuales y postura distónica de una extremidad superior. La fase inicial de estas crisis suele ser sin alteración de conciencia (“aura”), con sintomatología subjetiva.

En el límite con el siguiente grupo se situarían las **crisis focales que evolucionan a tónico-clónica bilateral**, las cuales comienzan de manera focal, pero, tras una propagación a ambos hemisferios producen una semiología motora tónico-clónica bilateral (en anteriores clasificaciones se las denominaba “focales con generalización secundaria”).

## Crisis de inicio generalizado

A pesar de lo que se pudiera pensar en un pasado, los conocimientos actuales –en ámbitos como la neurofisiología, la neuropsicología o la neuroimagen funcional– apuntan a que estas crisis surgen en una región concreta de la corteza cerebral y rápidamente difunden a redes anatómicas distribuidas de forma bilateral, que pueden incluir estructuras corticales o subcorticales profundas (por ejemplo, tálamo y subtálamo), pero no necesariamente la totalidad de la corteza cerebral. Representan aproximadamente un tercio del total de casos de epilepsia diagnosticados. Se subdividen en:

- a) **Tónico-clónicas**: se inician con una contracción tónica simétrica y bilateral y se asocian posteriormente a contracciones clónicas bilaterales de las extremidades; pueden observarse también fenómenos autonómicos. Son las crisis epilépticas con más complicaciones asociadas y representan uno de los principales factores de riesgo para sufrir accidentes y muerte súbita inesperada en epilepsia.
- b) **Ausencias**: el síntoma principal es la alteración transitoria de la conciencia o del nivel de alerta, pudiéndose asociar ocasionalmente a mioclonías axiales o palpebrales,

automatismos o síntomas autonómicos. Las ausencias “típicas” son de corta duración (segundos), con un inicio y un final bruscos, y espontáneas, aunque pueden desencadenarse por hiperventilación o tareas cognitivas; el hallazgo típico en el electroencefalograma (EEG) son los complejos regulares y simétricos de punta-onda generalizada a 3-4 Hz. Por su parte, las ausencias “atípicas” se caracterizan por una alteración transitoria de la conciencia con un inicio y un final más graduales y de mayor duración (segundos a minutos), así como por cambios en el tono muscular (hipotonía, atonía o posturas tónicas); el hallazgo típico en el EEG son los complejos irregulares de punta-onda lenta a 1-2,5 Hz.

- c) **Clónicas**: son contracciones clónicas rítmicas y usualmente bilaterales, con una frecuencia variable de 1-3 Hz, que pueden estar asociadas a alteración de la conciencia o no. Las generalizadas aisladas son poco frecuentes y se observan principalmente en neonatos o en algunas epilepsias mioclónicas progresivas.
- d) **Tónicas**: son contracciones musculares sostenidas que duran más de 2 s, con un inicio rápido y asociadas frecuentemente a síntomas autonómicos; en algunas ocasiones pueden ser asimétricas. Las crisis tónicas nocturnas son frecuentes en el *síndrome de Lennox-Gastaut*<sup>4</sup>. La actividad rápida paroxística generalizada es el hallazgo típico en el EEG.
- e) **Atónicas**: se caracterizan por una pérdida súbita del tono muscular, generalmente de corta duración (1-2 s) y asociadas a caídas. Cuando están precedidas por mioclonías, representan el tipo de crisis más frecuente de crisis (mioclónica-atónica) en el *síndrome de Doose*.
- f) **Mioclónicas**: las mioclonías epilépticas son sacudidas bruscas, arrítmicas e irregulares, que duran menos de 200 ms, y que pueden afectar a uno o a varios grupos musculares. En el EEG se suelen observar complejos de punta-onda lenta o polipuntas generalizadas. Pueden asociarse a crisis atónicas, tónicas o ausencias.

### Crisis de origen desconocido

Dado que la evidencia actual es insuficiente para clasificarlas como focales o generalizadas, aquí se incluyen los **espasmos epilépticos**: contracciones tónicas bilaterales súbitas y de corta duración (0,2-2 s), más prolongadas que una mioclonía (< 0,2 s), pero de menor duración que una crisis tónica (> 2 s). También se incluyen en este grupo otras crisis en las que no es posible identificar si el inicio es focal o generalizado.

En base a todo lo anterior, la última **clasificación de las epilepsias** propuesta por la ILAE tiene un carácter algorítmico (**Figura 4**): comienza por definir el tipo de crisis para tratar de incluirlo en un síndrome epiléptico, realizando en paralelo la búsqueda de la etiología (incluye como novedad la posible causa inmunológica de la epilepsia). Los **síndromes epilépticos** son un conjunto de enfermedades caracterizadas por compartir una serie de hallazgos electroclínicos: pueden ser identificados según la edad de inicio<sup>5</sup> y el tipo de las crisis, los hallazgos del electroencefalograma y otras características que, al agruparse, permiten realizar un diagnóstico específico.

<sup>4</sup> El *síndrome de Lennox-Gastaut* agrupa un conjunto de epilepsias con caracteres comunes: inicio en un sujeto joven (la mayoría entre 2 y 6 años de vida), crisis con sintomatología evocadora, anomalías muy particulares en el electroencefalograma, evolución psíquica desfavorable (discapacidad intelectual y problemas conductuales) y resistencia al tratamiento.

<sup>5</sup> La ILAE divide los síndromes epilépticos según la edad de inicio: por ejemplo, el *síndrome de Ohtahara* en periodo neonatal, el *síndrome de West* en el primer año de edad (con crisis espasmódicas y asociado a un grave retraso mental y otras importantes secuelas neurológicas), la *epilepsia de ausencia infantil* entre 1 y 12 años de edad, o la *epilepsia mioclónica juvenil* entre los 12 y los 18 años.

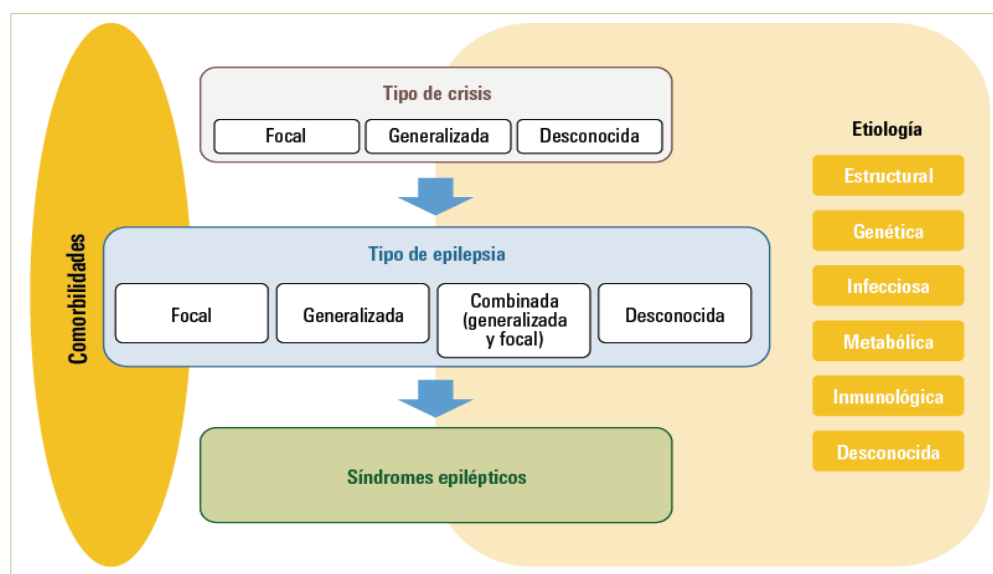


Figura 4. Clasificación de las epilepsias según la ILAE (Fischer et al., 2017). Se hace énfasis, de forma interesante, en la presencia de comorbilidades del paciente como otro eje a tener en el pronóstico y las decisiones terapéuticas.

Una mención especial merece el llamado **estado de mal epiléptico o estatus epiléptico** (*status epilepticus*), que se define como un síndrome bastante especial y grave<sup>6</sup>, generalmente referido a cualquier crisis epiléptica que dure más de 30 min, o bien la reiteración de varias crisis epilépticas que, sumadas, duren más de 30 min, sin recuperación de la situación basal –sin restablecimiento de la conciencia– entre ellas. Se ha establecido ese límite de 30 min de convulsiones al demostrarse en

diferentes estudios que existe un mayor riesgo de déficit neurológico a partir de ese tiempo de duración. No obstante, de una forma práctica, se considera el límite inferior de 5 min para actuar de forma enérgica, ya que la mayoría de las convulsiones que se prolongan > 5 min acaban en estatus. Si no responde a benzodiazepinas y a otro fármaco antiepiléptico, se considera como *estatus epiléptico refractario*, que tiene una mortalidad 3 veces mayor.

## DIAGNÓSTICO

En base a la definición actual recogida al inicio de esta revisión, se considerará el diagnóstico de epilepsia a partir de que se presenten dos crisis sin causa determinada o cuando se produce la primera crisis y existe una alteración subyacente del SNC que predispone a la aparición de crisis repetidas, con un riesgo asociado de recurrencia mayor al 60% en los siguientes 10 años, o si el paciente presenta criterios que definen un síndrome epiléptico específico. No obstante, se sospechará en todos los pacientes

con alteraciones paroxísticas de la función neurológica (Gil-Nagel *et al.*, 2019; Thijs *et al.*, 2019).

El diagnóstico de epilepsia se basa en gran medida en la información o **historia clínica de las crisis epilépticas** a través de las descripciones aportadas por el paciente y los testigos, cuya presencia es muy importante en la consulta del neurólogo. La evaluación inicial está encaminada, pues, a determinar si el paciente presenta

<sup>6</sup> El estatus epiléptico es la 2ª emergencia neurológica más frecuente (incidencia anual entre los 10 y los 40 casos por 100.000 habitantes), cuya importancia radica en las consecuencias en cuanto a morbilidad y mortalidad. El pronóstico depende del tipo, de la etiología, de la duración, del nivel de conciencia en el momento de presentación y de la edad de inicio, pero la mortalidad es > 20% en los

estatus que se prolongan > 1 h. Alrededor del 15% de los pacientes con epilepsia han sufrido un estatus durante su enfermedad, y en hasta un 12% de los pacientes su enfermedad se inició en forma de estatus epiléptico.



crisis epilépticas y, en tal caso, a identificar su etiología. Ante una primera crisis, una analítica de sangre ayudará a descartar causas que precisan tratamiento específico y que no se consideran epilepsia, por ejemplo, hipoglucemia, alteraciones electrolíticas, toxicidad por drogas o medicamentos.

Habida cuenta de que las crisis epilépticas deben distinguirse de otras alteraciones transitorias del SNC, en un primer paso se diferenciará de otras patologías como: síncope (neurocardiográfico, vasovagal, ortostático, cardíaco), accidente cerebrovascular isquémico transitorio, migraña, trastornos del movimiento (disonías, tics, hiperplexia, mioclonos benignos nocturnos, ataxia paroxística), encefalopatías tóxicas y metabólicas (hepática, renal, tóxicas, hipoglucemia), trastornos del sueño (narcolepsia, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas e hipnagógicas), trastornos sensoriales (vértigo paroxístico, alucinaciones visuales y auditivas por desaferentización sensorial), amnesia global transitoria, fenómenos endocrinos paroxísticos (feocromocitoma, síndrome carcinoide), crisis psicógenas (hiperventilación, espasmos de sollozo, ataques de pánico) y

pseudocrisis (asociadas con estados disociativos, trastorno de somatización, psicosis, etc.).

Posteriormente, las **pruebas complementarias** permiten apoyar el diagnóstico, y también ayudan a clasificar el tipo de epilepsia y determinar sus causas:

- > **Electroencefalograma:** la presencia de alteraciones epileptiformes (puntas, complejos punta-onda y ondas agudas) apoya el diagnóstico (**Figura 5**), de modo que anomalías focales indican la posibilidad de una epilepsia focal, mientras que las descargas generalizadas apoyan el diagnóstico de epilepsia generalizada. Durante una crisis el EEG muestra actividad epileptiforme, en la fase poscrítica suele mostrar lentificación focal o generalizada, y en fase intercrítica el EEG puede ser normal en el 30% de los pacientes. Sin embargo, igual que un EEG con actividad epileptiforme no es necesariamente diagnóstico de epilepsia (hasta un 3% de la población general puede presentar esas alteraciones sin haber presentado nunca una crisis), un EEG normal no descarta esta patología.

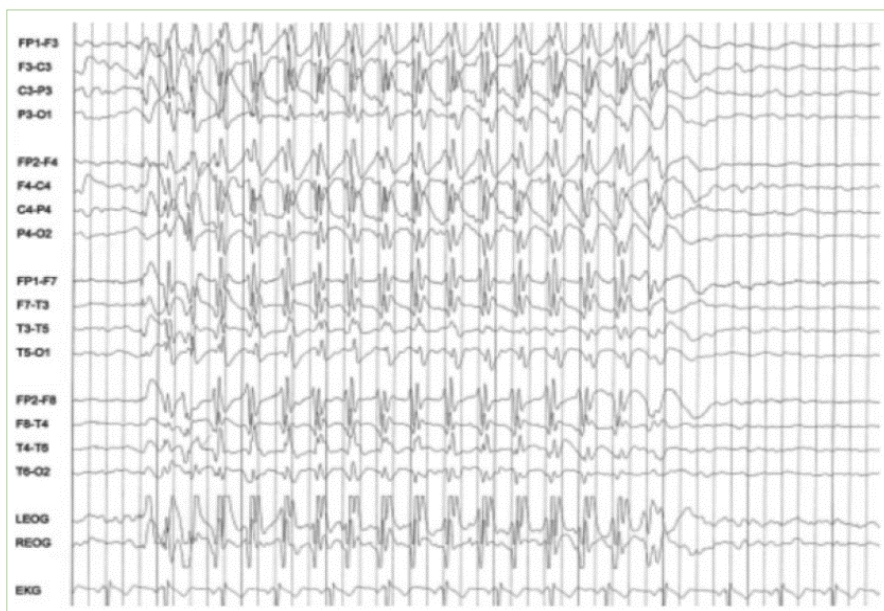


Figura 5. Ejemplo de electroencefalograma de epilepsia con ausencia típica de la infancia, que muestra las características descargas en forma de complejos regulares y simétricos punta-onda a 3 Hz.



- > **Monitorización mediante vídeo-EEG:** permite simultáneamente estudiar la semiología (vídeo) y determinar el patrón electrográfico crítico, aportando mayor precisión al diagnóstico. Se utiliza para resolver problemas diagnósticos (por ejemplo, diferenciar crisis epilépticas de crisis psicógenas u otros trastornos no epilépticos) y para determinar el origen de las crisis en la evaluación previa a la cirugía.
- > **Pruebas de imagen:** permitirán identificar posibles alteraciones a nivel cerebral, tales como malformaciones, tumores o contusiones, entre otras.
  - De imagen **estructural:** la resonancia magnética (RM) está indicada en todos los pacientes con epilepsia, excepto si hay diagnóstico inequívoco de epilepsia focal benigna de la infancia o epilepsia mioclónica juvenil; y la tomografía computarizada (TC) se prefiere solo en pacientes con crisis agudas y sospecha de alteraciones estructurales importantes que van a determinar el manejo médico inmediato (por ejemplo, meningitis, ictus o hemorragia subaracnoidea<sup>7</sup>).
  - De imagen **funcional:** la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), la magnetoencefalografía (MEG), la espectroscopía por RM y la resonancia magnética funcional (RMf) son de utilidad para identificar la zona epileptógena en pacientes afectados, pero su utilidad en el diagnóstico de la epilepsia propiamente es dudosa.
- > Otras: debe hacerse un electrocardiograma (algunas arritmias pueden confundirse con crisis epilépticas) y radiografía de tórax en fumadores y pacientes con sintomatología respiratoria.

## PRONÓSTICO

Diversos estudios poblacionales con seguimiento de varias décadas de pacientes con nuevo diagnóstico de epilepsia han demostrado de forma consistente que hasta un 60-80% de pacientes entran en periodos prolongados con remisión de las crisis epilépticas, y hasta un 50% continúa libre de crisis tras la discontinuación del tratamiento (o incluso a pesar de no ser tratados). Así pues, desde una perspectiva global, el pronóstico de la epilepsia es favorable en una gran mayoría. Si se asume que la tasa media de prevalencia para la epilepsia activa ronda los 5 casos por 1.000 habitantes y que la mediana de la incidencia anualizada es de 50 nuevos casos por 100.000, se puede estimar que la duración media esperada de la epilepsia ronda los 10 años.

Tras una primera crisis epiléptica no provocada, el riesgo de recurrencia global (de una se-

gunda crisis) se sitúa en el entorno del 50%, decreciendo con el paso del tiempo (aproximadamente la mitad de las recaídas ocurren en los primeros 6 meses después de la crisis inicial, y un 76-96% en los dos primeros años) e incrementándose (hasta un 73-80%) tras una segunda crisis. Los dos principales predictores de recurrencia son: una etiología documentada y un patrón de EEG anormal (Beghi *et al.*, 2015). El riesgo se considera significativamente mayor en pacientes con lesiones cerebrales estructurales, exploración neurológica con alteraciones, discapacidad intelectual y actividad epileptiforme en el EEG, especialmente si presentan características de síndromes epilépticos concretos.

---

<sup>7</sup> La punción lumbar debe llevarse a cabo en el proceso diagnóstico ante una sospecha –que no ha sido posible confirmar por neuroimagen– de infección del SNC, un origen inmunológico o hemorragia subaracnoidea.

## TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con epilepsia y algunos pacientes con una crisis aislada requieren tratamiento con fármacos antiepilépticos en algún momento, si bien la decisión de iniciar la farmacoterapia antiepiléptica no debería depender exclusivamente de la probabilidad de recurrencia de crisis (sí debe considerarse especialmente a partir de un riesgo > 60% tras una primera crisis, según la definición de epilepsia), sino de una valoración pormenorizada de las circunstancias individuales de cada paciente: tipo y gravedad de las crisis, comorbilidades asociadas y tratamientos concomitantes, efectos adversos de los fármacos, entorno familiar, laboral y social, e incluso preferencias del paciente.

El **objetivo** de la farmacoterapia es el de **prevenir o reducir el riesgo de recurrencia de crisis epilépticas** durante su uso, sin que actúe directamente sobre la causa que produce la epilepsia (no es curativa). El **75-80% de los pacientes se controlan bien** con la medicación durante los dos primeros años tras el diagnóstico; un 10-

15% de estos casos se controla con la asociación de varios fármacos anticonvulsivantes, mientras que los fármacos novedosos introducidos más recientemente solo consiguen el control en menos de un 10% adicional de pacientes.

Pero se calcula que entre el 8% y el 33% de las epilepsias son incontrolables con tratamiento farmacológico, o sea, que en España hay aproximadamente unos 100.000 enfermos con **epilepsia refractaria** o farmacorresistente: aquella en la que no existe un control completo de las crisis tras probar al menos 2 fármacos antiepilépticos a dosis y pauta adecuadas, que han sido bien tolerados y que se han empleado en monoterapia o en combinación. Las probabilidades de conseguir un control completo de las crisis van disminuyendo de forma proporcional al número de fármacos probados. En estos pacientes se deben considerar tratamientos alternativos, valorando si presentan un síndrome que se pueda beneficiar de cirugía.

## FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

A pesar de que el lento avance en el conocimiento profundo de la etiopatogenia, junto con la dificultad para definir la patología, ha sido el principal impedimento para desarrollar nuevos fármacos más eficaces y selectivos y menos tóxicos, son numerosas las opciones actualmente disponibles en el abordaje de las epilepsias.

A grandes rasgos, las **estrategias farmacológicas** siguen las líneas marcadas por las hipótesis etiológicas previamente comentadas, y se dirigen a impedir la expansión de las descargas eléctricas a nivel cerebral. De ahí que el mecanismo de acción de la mayoría de los fármacos antiepilépticos se oriente, por un lado, a la **potenciación de la estabilización neuronal**, esen-

cialmente potenciando la transmisión gabaérgica (agonismo sobre el receptor GABA<sub>A</sub>, inhibición de la recaptación o del metabolismo de GABA, aumento de su liberación y promoción de su síntesis) o inhibiendo la anhidrasa carbónica, y por otro, a la **inhibición de la excitabilidad neuronal**, ya sea mediante el incremento del umbral de excitación neuronal con el bloqueo de canales iónicos (de Na<sup>+</sup> y de Ca<sup>2+</sup>), la reducción de la transmisión glutamatérgica, o bien actuando sobre proteínas del complejo SNARE<sup>8</sup>. Hasta ahora no se ha podido establecer una relación clara entre el mecanismo de acción y el espectro de utilidad antiepiléptica, aunque algunos mecanismos suelen asociarse con una alta tasa de eficacia clínica en determinados tipos, como el bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup> en crisis generalizadas tónico-clónicas y en

<sup>8</sup> El complejo SNARE, formado por proteínas como la SV2, controla la fusión de las membranas de las vesículas de neurotransmisores a la membrana neuronal, necesaria para el proceso de exocitosis.

crisis focales, o el bloqueo de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  (tipo T en las neuronas talámicas) en crisis de ausencia.

En cualquier caso, el mayor número de indicaciones antiepilépticas suele corresponder a fármacos capaces de desarrollar varios mecanismos anticonvulsivantes al mismo tiempo (ácido valproico, topiramato, etc.), lo que pone de manifiesto la heterogeneidad etiológica y clínica de la epilepsia. De hecho, lo que habitualmente se considera como equilibrio neuroexcitatorio-neuroinhibitorio no siempre es igual en todas las localizaciones neurológicas: un mecanismo antiepiléptico en determinado tipo de crisis o en una localización determinada puede convertirse en proconvulsivante en otras. Por ejemplo, fármacos eficaces frente a crisis tónico-clónicas (como la carbamazepina, la fenitoína o la gabapentina) pueden agravar crisis de ausencia o mioclonías, las benzodiazepinas son susceptibles de provocar crisis tónicas en pacientes afectados por el síndrome de Lennox-Gastaut, o la lamotrigina de agravar las epilepsias mioclónicas progresivas.

Cabe destacar que todos los fármacos antiepilépticos comparten en mayor o menor grado determinados **efectos adversos**, relacionados fundamentalmente con sus acciones neurológicas. En este sentido, sobresale el **efecto depresor del SNC**, manifestado con frecuencia como sedación excesiva, mareos (o vértigo), ataxia (descoordinación motriz), alteraciones cognitivas y visuales; tampoco son infrecuentes las molestias gastrointestinales, sobre todo náuseas y, menos frecuentemente, vómitos. La mayoría de ellos son leves y predecibles, estando relacionados con la dosis o su escalado, y suelen desaparecer a medida que el organismo desarrolla tolerancia. Sin embargo, algunos fármacos antiepilépticos son susceptibles de provocar, de forma ocasional, determinados efectos adversos muy específicos, clínicamente muy relevantes en ciertos pacientes (por ejemplo, los casos mortales de anemia aplásica y hepatotoxicidad asociados a felbamato, que obligaron a su retirada del mercado en 1999).

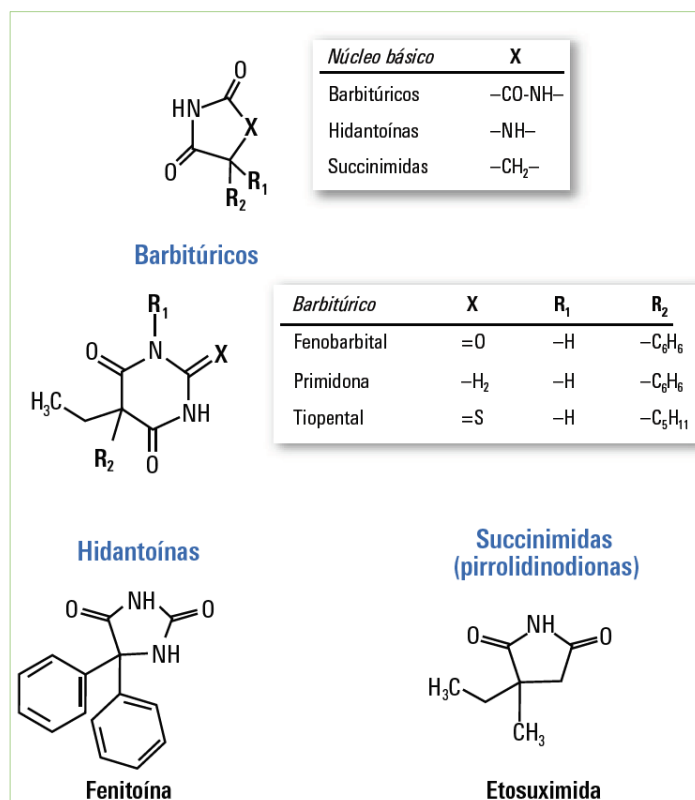
Ya que en la práctica clínica el perfil de cada fármaco es bastante específico, resulta difícil hacer una clasificación única que permita una comprensión definitiva del grupo, por lo que se opta aquí por una clasificación simplificada de carácter mixto químico-farmacológico, que incluirá inevitablemente una categoría de “miscelánea” (Díaz *et al.*, 2019).

## Ureidos y análogos

Forman parte de este grupo los fármacos antiepilépticos con estructuras químicas que contienen un resto de urea ( $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$ ), entre los que se incluyen algunos de los más antiguos y empleados en la práctica clínica –fenobarbital, fenitoína y etosuximida–, y también los carbamatos o derivados del ácido carbámico ( $\text{H}_2\text{N}-\text{COOH}$ ), bioisómeros de la urea con capacidad para formar ciclos<sup>9</sup>. Son las sustituciones isotéricas en el núcleo básico del anillo las que conducen a las variadas “familias” de antiepilépticos ureídicos: **barbitúricos** (pirimidintrionas), **hidantoínas** (imidazolidinodionas), **oxazolidinodionas** y **succinimidas** (pirrolidinodionas) (Figura 6).

Pese a la evidente relación estructural, y aunque todos ellos actúan fundamentalmente como **inhibidores de la excitabilidad neuronal**, sus perfiles farmacológicos no son superponibles (algunos como el fenobarbital tienen varios mecanismos de acción secundarios), y los riesgos de toxicidad o fracaso terapéutico hacen necesaria en muchos casos la monitorización analítica de los niveles plasmáticos. De hecho, por una reacción refleja de desintoxicación suelen tener un efecto inductor enzimático (promueven la síntesis en los hepatocitos de enzimas metabolizadoras del complejo citocromo P450 o CYP) que algunos acompañan, a la vez, de un efecto inhibidor enzimático, todo lo cual comporta un **alto riesgo de interacciones** farmacocinéticas (como se verá más adelante).

<sup>9</sup> La estructura cíclica de los carbamatos les aporta una mayor rigidez conformacional que podría explicar una mayor selectividad para la interacción con los receptores.



**Figura 6.** Estructuras químicas de los antiepilépticos ureídicos y carbamatos. Aunque similares en estructura, sus perfiles farmacológicos son muy variables: por ejemplo, su compleja farmacocinética –ampliamente dependiente del metabolismo hepático, de gran variabilidad interindividual, y de la posible presencia de metabolitos activos– impide establecer una correlación entre las dosis administradas (incluso calculadas en relación al peso del paciente), los niveles séricos alcanzados y la eficacia y seguridad correspondientes.

La fenitoína es un fármaco singular dentro de este grupo, ya que su acción sobre los canales de Na<sup>+</sup> permite estabilizar la membrana plasmática de diversas células, otorgándole una indicación única entre los fármacos anticonvulsivantes: el tratamiento de arritmias auriculares y ventriculares, especialmente si son producidas por digitálicos. Para este fin siempre debe administrarse vía intravenosa a la dosis de 50-100 mg, que pueden volver a administrarse cada 10-15 min hasta la desaparición de la arritmia o alcanzar la dosis máxima de 1.000 mg.

A grandes rasgos, los eventos adversos potencialmente más graves de entre los asociados específicamente con este grupo de fármacos incluyen los cuadros de **aplasia** y las **reacciones graves de hipersensibilidad** y, en particular, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica (manifestaciones dermatológicas potencialmente letales, caracterizadas por la separación entre la epidermis y la dermis).

## Carboxamidas

Aunque pueden ser consideradas por algunos autores como un caso particular entre los antiepilépticos de tipo ureídico, poseen una peculiar sustitución en uno de los átomos de nitrógeno que les confiere una estructura de dibenzoazepinas más similar a la propia de los antidepresivos tricíclicos. El cabeza de serie es **carbamazepina**. La **oxcarbazepina** es el ceto-derivado de la carbamazepina, similar a ésta desde el punto de vista químico y farmacodinámico, pero con diferencias farmacocinéticas: es transformada rápidamente y casi por completo, sin formación del metabolito epóxido, considerado como responsable de algunos de los efectos colaterales neurotóxicos más graves de la carbamazepina. La **eslicarbazepina** es el isómero óptico S de la licarbazepina (el metabolito activo tanto de carbamazepina como de oxcarbazepina); tampoco da lugar la formación metabólica del epoxi-derivado. Finalmente, **rufinamida** también forma parte del grupo, con una estructura peculiar, ligada a un anillo

triazólico; no tiene metabolitos activos (Figura 7).

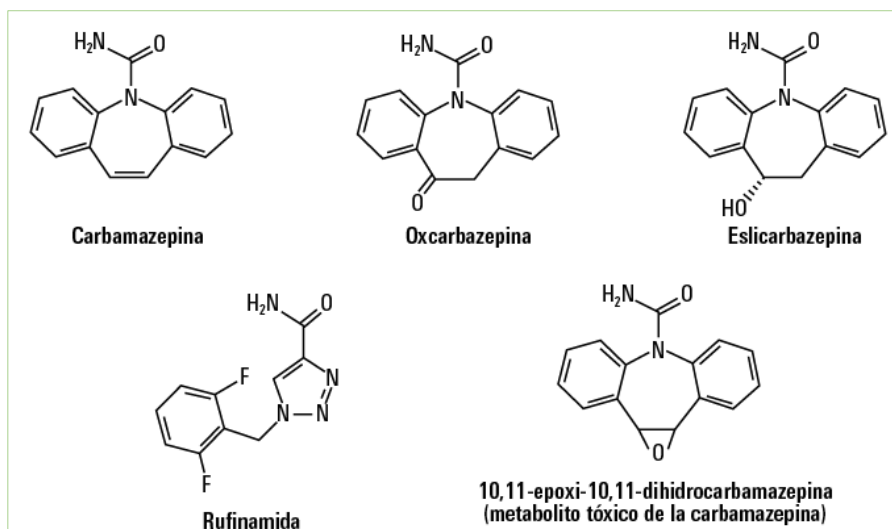


Figura 7. Estructuras químicas de los antiepilépticos de tipo carboxamida.

Todos los fármacos del grupo actúan como **inhibidores de la excitación neuronal**, principalmente mediante una modulación de los canales iónicos y, especialmente, por un **bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup>**; la inhibición de la liberación de glutamato por las neuronas glutamatérgicas es secundaria en todos ellos. Su utilidad clínica se centra fundamentalmente en el tratamiento de las **crisis focales y las generalizadas de tipo tónico-clónico**, si bien carbamazepina ha sido autorizada además para otras indicaciones de tipo no convulsivo relacionadas con procesos neuroexcitatorios, como el dolor neuropático o el síndrome de abstinencia alcohólica.

De nuevo, sus características farmacocinéticas (unión moderada a proteínas plasmáticas y amplio metabolismo hepático, con efecto inductor sobre isoenzimas CYP) determinan un **riesgo importante de interacciones** farmacológicas con relevancia clínica. En términos de seguridad, los efectos adversos derivados del tratamiento con carbamazepina son frecuentes y relativamente importantes, equiparables a los de los antiepilépticos de tipo ureídico; sin embargo, salvo la aparición de cuadros graves he-

matológicos o dermatológicos de hipersensibilidad, en su mayoría acaban por ser tolerados por los pacientes. Por su parte, dado que la afinidad de eslicarbazepina hacia la forma inactivada de los canales de Na<sup>+</sup> es similar a la de carbamazepina, pero 3 veces menor que la de ésta hacia la forma en reposo (lo cual parece sugerir una menor tendencia a unirse a neuronas normalmente activas y, por ello, un menor riesgo de eventos adversos neurológicos que carbamazepina y oxcarbazepina), este fármaco muestra un perfil toxicológico aceptable, con reacciones adversas frecuentes pero leves-moderadas y reversibles, descritas mayoritariamente al inicio del tratamiento. La frecuencia de eventos adversos en ensayos clínicos con rufinamida es muy similar a la registrada con placebo (Sankaraneni *et al.*, 2015).

### Análogos del GABA

La sencilla estructura química del ácido  $\gamma$ -aminobutírico o GABA ha sido ampliamente usada como referencia para el diseño y desarrollo de nuevos fármacos anticonvulsivantes<sup>10</sup> (Figura 8) que potenciaran la neuroinhibición

<sup>10</sup> El problema del aporte exógeno de GABA como opción terapéutica antiepiléptica reside en su elevada polaridad, que le impide atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Ello condujo a la búsqueda de precursores que presentasen al mismo tiempo la capacidad de no ser metabolizados en sangre periférica, atravesar la BHE,

y ser metabolizados en el SNC liberando GABA, sin generar ningún metabolito tóxico. El primero fue la **progabida**, un derivado actualmente en desuso.



gabaérgica, si bien en numerosos casos hay una escasa semejanza entre la acción del GABA endógeno y el mecanismo de acción de sus derivados –en ocasiones referidos como GABA-miméticos–, bastante heterogéneo (Schousboe *et al.*, 2014).

Así, por ejemplo, **vigabatrina** inhibe irreversiblemente la GABA transaminasa, reduciendo la degradación fisiológica del GABA. Por su parte, **tiagabina** es un derivado del ácido nipénico que actúa inhibiendo la recaptación presináptica del GABA por las neuronas y las células de la glía, incrementando así la concentración de GABA en el espacio sináptico y, con ello, la capacidad neuroinhibitoria de este neurotransmisor. A pesar de su evidente relación estructural con el GABA, el mecanismo de acción de **gabapentina** y de su análogo **pregabalina** no parece depender de los efectos clásicos sobre el neurotransmisor, sino fundamentalmente del bloqueo de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  de tipo N y Q, lo cual es posiblemente la razón por la que ambos fármacos son más empleados en el tratamiento del dolor neuropático que en indicaciones de epilepsia.

El caso del **ácido valproico** es único por varios motivos: i) su propio descubrimiento como agente antiepiléptico: sintetizado por primera vez en 1882 como disolvente orgánico, sus propiedades antiepilépticas fueron descubiertas azarosamente al demostrar varios productos diferentes entre sí –que utilizaban al valproato solo como cosolvente– una propiedad antiepiléptica similar; ii) su engañosa simplicidad molecular; y iii) sus múltiples y diversos mecanismos de acción anticonvulsivante, que le hacen tener el más amplio espectro de indicaciones antiepilépticas e incluso ser utilizado frente a otras patologías, como el trastorno bipolar. Se ha postulado que actúa por varias vías: inhibición escasamente específica de las dos vías de metabolización fisiológica del GABA (a través de las enzimas GABA transaminasa y GABA semialdehído deshidrogenasa), bloqueo de la liberación de aminoácidos neuroexcitatorios (glutamato y aspartato), y modulación de varios canales iónicos ( $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ). Por su parte, la **valpromida** es un profármaco del ácido valproico sin ninguna ventaja farmacocinética o farmacodinámica sobre éste, que en 2016 dejó de comercializarse en España.

La farmacocinética de los análogos del GABA es bastante lineal y predecible, lo que se traduce en un manejo sencillo y una **tasa notablemente baja de interacciones** (mayor para tiagabina y vigabatrina), incluso coadministrados con otros agentes antiepilépticos. El perfil toxicológico es también algo diferente de los antiepilépticos “clásicos” más antiguos: son **mejor tolerados**, aunque no dejan de ser frecuentes las consabidas reacciones adversas de tipo neurológico comunes para la práctica totalidad de los antiepilépticos, tales como somnolencia, mareos, ataxia, astenia y otras. La excepción, también en términos de seguridad, sería el ácido valproico, que se asocia con riesgo reseñable de provocar efectos teratogénos, coagulopatías y trastornos metabólicos (hiperamoniemia) potencialmente graves, además de ser un potente inductor enzimático susceptible de provocar numerosas interacciones farmacológicas.

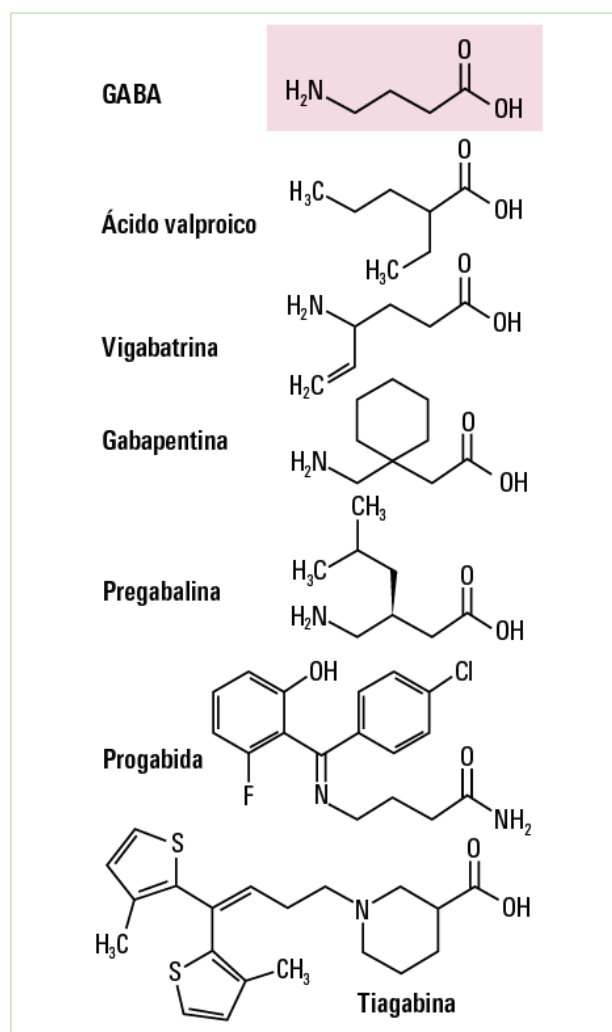


Figura 8. Estructuras químicas de los antiepilépticos análogos de GABA. Nótese la heterogeneidad estructural de los diversos fármacos desarrollados, determinante de la variabilidad de mecanismos.



## Benzodiazepinas

Actúan, al menos en parte, de forma muy similar a como lo hacen los barbitúricos, aunque sobre receptores específicos denominados receptores benzodiazepínicos u *omega* ( $\omega$ ), de los que se han descrito varias isoformas, los cuales están acoplados al canal de  $\text{Cl}^-$  presente en la membrana de las neuronas, como los receptores  $\text{GABA}_A$ . Son, pues, **moduladores alostéricos del canal de  $\text{Cl}^-$**  que amplifican la respuesta de éste a la acción agonista del GABA: cuando activan los receptores benzodiazepínicos producen una mayor frecuencia de apertura que incrementa el flujo de iones  $\text{Cl}^-$  hacia el interior de la célula e hiperpolariza la membrana, elevando el umbral de intensidad requerido para que un nuevo estímulo provoque un potencial de acción e impidiendo así la excitación neuronal (las células serán más insensibles a estímulos externos).

Si bien forman un grupo farmacológico muy homogéneo, la existencia de diferentes subtipos de receptores benzodiazepínicos determina que la acción antiepiléptica de estos fármacos solo muestre utilidad terapéutica en los casos de **diazepam**, **clobazam** y **clonazepam**, que se emplean, entre otros supuestos clínicos, en situaciones de emergencia ante crisis epilépticas (Haut *et al.*, 2019). Con el resto de benzodiazepinas se desarrolla tolerancia a este efecto anticonvulsivo, lo que explica que ninguna de ellas tenga indicación en el tratamiento de mantenimiento de la epilepsia, sino solo como agentes hipnóticos o ansiolíticos.

## Miscelánea

En este grupo se pueden englobar los diversos fármacos que se citarán a continuación atendiendo a la diversidad y multiplicidad de sus mecanismos de acción y a la engañosa similitud estructural entre fármacos mecanísticamente muy diferentes (**Figura 9**), si bien algunas parejas de ellos sí tienen entre sí algunas características similares (por ejemplo, lacosamida con lamotrigina, y topiramato con zonisamida). Todos estos fármacos son más modernos que la mayoría de los incluidos en los grupos precedentes, y eso se manifiesta también en unos perfiles farmacocinéticos más regulares y pre-

visibles, con buena y relativamente rápida absorción oral, ausencia de metabolitos activos y una vida media que facilita la pauta posológica.

Entre ellos, **topiramato** es uno de los antiepilépticos más complejos a nivel estructural, mecanístico y clínico. Es un monosacárido en el que todos los grupos hidroxilo de la estructura glucídica se encuentran bloqueados (incluyendo uno que forma un agrupamiento de sulfamato) y del que se han descrito hasta 6 posibles mecanismos bioquímicos relacionados con su acción antiepiléptica, ninguno de ellos establecido claramente como el principal. Los más relevantes son: un bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{Ca}^{2+}$  y estabilización de la configuración abierta de los canales de  $\text{K}^+$ , un efecto agonista sobre los receptores  $\text{GABA}_A$ , un efecto antagonista débil sobre la actividad neuroexcitatoria del receptor AMPA de glutamato y un efecto inhibitor débil sobre la anhidrasa carbónica (que puede definir su perfil toxicológico). Fruto de estos **efectos pleiotrópicos** y de un perfil farmacocinético favorable (no es necesaria una monitorización rutinaria de niveles plasmáticos), topiramato tiene un **amplio espectro de indicaciones** antiepilépticas, utilizándose tanto en crisis generalizadas (ausencias, atónicas, mioclónicas, tónicas, espasmos infantiles y tónico-clónicas) como en crisis focales simples y complejas, con o sin generalización secundaria, así como en el síndrome de Lennox-Gastaut y hasta en la profilaxis de migraña.

Sin embargo, presenta una **toxicidad significativa**, que hace que más del 10% de los pacientes se vean obligados a suspender el tratamiento a medio plazo como consecuencia de los eventos adversos, originados en muchos casos por un ajuste demasiado rápido de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes son trastornos neurológicos y psiquiátricos (mareo, somnolencia, cefalea, ataxia, astenia), y especialmente, una notable pérdida de peso dosis-dependiente (> 10%). Son frecuentes también los eventos gastrointestinales (1-10%; náuseas, dolor abdominal, hipersalivación, etc.) y la acidosis metabólica (~7% con 50 mg/día y hasta del 20% con 400 mg/día), que se asocia con una disminución de los niveles de bicarbonato sérico. Rara vez se han descrito pancreatitis y reacciones ampollas de la piel y mucosas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-

Johnson y necrosis epidérmica), mayoritariamente cuando se coadministra con otros anti-epilépticos.

Guardando cierta familiaridad química con el anterior, **zonisamida** actúa principalmente mediante el **bloqueo de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  de tipo T**, aunque secundariamente también bloquea los de tipo N/Q y los canales de  $\text{Na}^+$ , inhibe la liberación de glutamato e incrementa la de GABA; por último, es un débil inhibidor de la anhidrasa carbónica. Está indicada en el tratamiento de crisis focales, con o sin generalización secundaria (ausencias, atónicas, mioclónicas, tónicas, espasmos infantiles y tónico-clónicas), tanto en monoterapia en adultos como en combinación con otros antiepilepticos en niños a partir de los 6 años. Adicionalmente, en modelos animales este fármaco ha demostrado una interesante actividad neuroprotectora (posiblemente debido a la facilitación de la eliminación de radicales libres y la consecuente estabilización de las membranas neuronales) y una cierta eficacia analgésica frente al dolor neuropático (probablemente ligada a una reducción de la hiperexcitabilidad neuronal). La principal forma de toxicidad de zonisamida es neurológica – consistiendo mayoritariamente en somnolencia, vértigo y cefalea– y más de un 10% de los pacientes en ensayos clínicos controlados suspendieron el tratamiento por eventos adversos, sobre todo, irritabilidad y/o agitación, vértigo y anorexia.

Por otro lado, **lamotrigina**, un análogo estructural del antibiótico trimetoprim, es un fármaco relativamente simple desde el punto de vista mecánico, pues actúa principalmente como **bloqueante de los canales de  $\text{Na}^+$** ; de forma secundaria, se comporta también como un inhibidor de la liberación de glutamato. Presenta un amplio espectro de indicaciones antiepilepticas: crisis generalizadas (ausencias, atónicas, mioclónicas, tónicas, espasmos infantiles y tónico-clónicas), crisis focales simples y complejas, con o sin generalización secundaria y síndrome de Lennox-Gastaut. También está indicado en la prevención de episodios depresivos en trastorno bipolar. Presenta un perfil farmacocinético bastante predecible, pero su uso se asocia a reacciones adversas graves, especialmente en tratamientos combinados, como el riesgo de aparición de alteraciones dermatológicas graves, incluyendo el síndrome

de Stevens-Johnson (incidencia cercana al 0,8% en niños y al 0,3% en adultos cuando se asocia a otros antiepilepticos) y erupciones cutáneas, que parecen deberse a fenómenos de hipersensibilidad y conducen a la retirada del tratamiento en aproximadamente un 2% de los pacientes; si bien las erupciones por lo general remiten con la retirada del fármaco, excepcionalmente podrían persistir con graves consecuencias.

El fármaco más cercano farmacológicamente a lamotrigina es **lacosamida**, otro **bloqueante de los canales de  $\text{Na}^+$**  neuronales con una estructura semejante a los derivados ureídicos (es una diamida N-monosustituida). Parece intervenir también en el desarrollo de las células nerviosas que han resultado dañadas en episodios epilépticos previos a través de la unión selectiva a la *proteína mediadora de la respuesta a colapsina de tipo 2* (CRMP-2), una fosfoproteína expresada en el sistema nervioso que está implicada en la diferenciación neuronal, polarización y control del crecimiento axonal. Se utiliza en clínica como monoterapia o coadyuvante en crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en niños a partir de 4 años y adultos. En relación a su seguridad, se ha podido establecer una clara relación dosis-dependiente, siendo los efectos adversos más frecuentes: mareo, cefalea, náuseas y diplopía. Aunque es raro que pueda provocar bloqueo auriculo-ventricular, sí que debe tenerse en cuenta un posible riesgo aumentado de arritmias si se asocia a otros fármacos que produzcan este mismo efecto (flecainida, betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos, digoxina, carbamazepina, lamotrigina).

Quizás el fármaco que supuso una mayor innovación en cuanto a mecanismo de acción –aunque aún no completamente definido– fue **levetiracetam**, un derivado de pirrolidina relacionado con el fármaco nootrópico piracetam. Ejerce el efecto antiepileptico mediante su **fijación selectiva a las proteínas SV2**, determinante en el proceso de exocitosis de neurotransmisores de tipo excitatorio, como el glutamato o el aspartato. No parece afectar sustancialmente a sistemas de segundos mensajeros, canales iónicos y sistemas enzimáticos implicados en la síntesis y metabolismo del

GABA, aunque *in vitro* ha exhibido acciones secundarias sobre la regulación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y las corrientes de GABA. Como los anteriores, tiene un amplio espectro de indicaciones en epilepsia: crisis generalizadas (ausencias, atónicas, mioclónicas, tónicas, espasmos infantiles y tónico-clónicas) y crisis focales, tanto simples como complejas, con o sin generalización secundaria. Muestra un perfil de interacciones significativamente más bajo que otros antiepilépticos, en parte debido a que su metabolismo por hidrólisis es independiente de CYP, y una **buena tolerabilidad**, destacando como reacciones adversas más frecuentes: somnolencia, vértigo, cefalea, astenia, susceptibilidad a infecciones virales y anorexia. Por todo ello, es uno de los fármacos antiepilépticos más usados en España<sup>11</sup>, solo por detrás de pregabalina (ampliamente usado para tratar el dolor neuropático).

Por último, el **estiripentol** (Diacomit®, aprobado en 2009, en su momento como medicamento huérfano) es un antiepiléptico no relacionado estructuralmente con ningún otro, que fue autorizado para el tratamiento coadyuvante –asociado a clobazam y valproato– de las

convulsiones tónico-clónicas generalizadas y refractarias en niños con síndrome de Dravet<sup>12</sup>, cuando no se controlen adecuadamente con clobazam y valproato. Actúa principalmente a través de una **inhibición de la recaptación pre-sináptica de GABA**, incrementando así su concentración sináptica. Parecen tener un papel secundario otros mecanismos, tales como la inhibición del metabolismo del GABA por la GABA-transaminasa o un moderado efecto agonista directo sobre los receptores GABA<sub>A</sub>. Además, potencia los efectos anticonvulsivantes de otros fármacos antiepilépticos como consecuencia de su elevada capacidad inhibidora de varias isoenzimas CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4), algunas de las cuales participan en su propio metabolismo hepático: ello determina un **importante perfil de interacciones** con potencial relevancia clínica. En cuanto al perfil toxicológico, las reacciones adversas más comunes (> 10%) son insomnio, somnolencia, distonía, hipotonía muscular, anorexia y pérdida de peso.

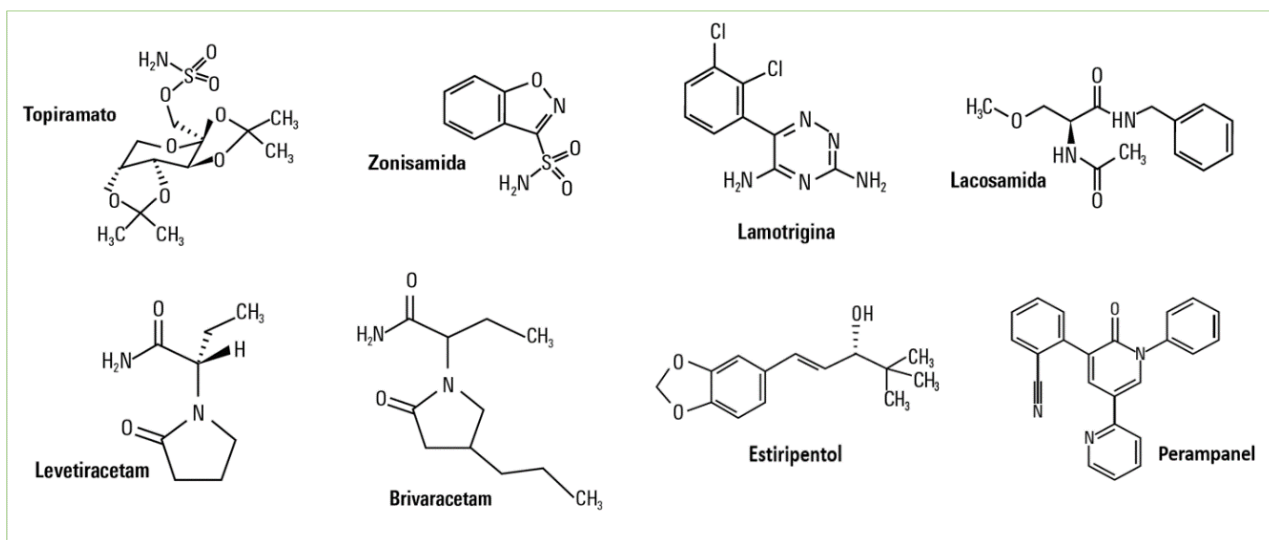


Figura 9. Estructuras químicas de los antiepilépticos que no se enmarcan en ninguno de los grupos químicos anteriores.

<sup>11</sup> Véase el informe “Utilización de medicamentos antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016”, publicado por la AEMPS en 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamento-sUsHumano/observatorio/docs/antiepilepticos-periodo-2008-2016.pdf?x34225>.

<sup>12</sup> El **síndrome de Dravet**, también conocido como **epilepsia mioclónica grave de la infancia** o **epilepsia polimorfa**, es una encefalopatía

epiléptica de grado muy severo que se inicia en el primer año de vida, con crisis habitualmente desencadenadas por la fiebre, a las que sigue una epilepsia farmacorresistente. A partir del 2º año, tiene lugar un enlentecimiento del desarrollo cognitivo del niño. En la mayoría de casos, se asocia con mutaciones del gen *SCN1A* que codifica para la subunidad  $\alpha$  del canal de  $\text{Na}^+$  neuronal.

## Últimas innovaciones farmacológicas

El desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos se basa en la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas que permitan ampliar el arsenal terapéutico disponible e incrementar con ello la tasa de pacientes respondedores, o bien mejorar los perfiles toxicológico y de interacciones que, en este campo, son muy relevantes. Entre las incorporaciones más recientes en España destacan 3 fármacos (recogidos en las Figuras 7 y 9): eslicarbazepina (comercializado por primera vez en 2011), perampanel (comercializado en 2014) y brivaracetam (el más reciente, comercializado en 2016) (Herranz, 2018).

A modo de recordatorio, el acetato de **eslicarbazepina** (Zebinix®) es un antiepiléptico del grupo de las carboxamidas que bloquea el canal de Na<sup>+</sup> en su fase inactiva, como también hacen carbamazepina (de la cual deriva), oxicarbazepina y lacosamida. Con una semivida prolongada (13-20 h) que permite la administración de una sola dosis diaria (800-1.200 mg/día en adultos, vía oral), ha sido el primer antiepiléptico aprobado en niños (> 6 años) con epilepsias focales. Su eficacia clínica parece menor cuando se asocia o sustituye en los pacientes tratados sin éxito con fármacos parecidos estructural y mecanísticamente (incluyendo también fenitoína y lamotrigina). De manera interesante, el proyecto Euro-Esli investigó la eficacia y tolerabilidad del fármaco en 14 estudios de práctica clínica habitual, que incluyeron 2.058 adultos con epilepsias focales. Sus resultados (Villanueva *et al.*, 2017) revelaron que, a los 12 meses, la tasa de retención de eslicarbazepina fue del 73%, la tasa de respondedores del 76% y la de pacientes sin crisis del 41%; se suprimió el tratamiento por eventos adversos en el 14% de casos, siendo los más frecuentes: mareo (7%), cansancio (5%) y somnolencia (5%). En un ensayo de fase 3 comparativo con carbamazepina de liberación retardada en 785 pacientes adultos (Trinka *et al.*, 2018), la monoterapia con eslicarbazepina se asoció a tasas de eficacia similar a los 6 y 12 meses, y a una tolerabilidad también pareja, por lo que representa una alternativa interesante en primera línea.

El **perampanel** (Fycompa®), por su parte, incorporó un mecanismo de acción novedoso, actuando como **antagonista selectivo y no competitivo de los receptores ionotrópicos de glutamato de tipo AMPA** en las neuronas postsinápticas, lo que abre expectativas de eficacia potencial en pacientes sin respuesta favorable a los antiepilépticos comercializados previamente. De larga semivida de eliminación (105 h) y administración por vía oral (4-12 mg/día, una sola dosis diaria), ha sido autorizado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de > 4 años de edad, y de crisis tónicoclónicas generalizadas primarias en pacientes de > 7 años con epilepsia idiopática. Se ha mostrado eficaz en todos los modelos experimentales de crisis, exceptuando las ausencias epilépticas, lo que predice un **amplio espectro terapéutico**.

En muchos de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y en los estudios observacionales posteriores se suprimieron los fármacos concomitantes, y perampanel en monoterapia mantuvo la eficacia (tasas de respuesta de 46-50% en pacientes con epilepsias refractarias) y mejoró la tolerabilidad (Gil-Nagel *et al.*, 2018). Su perfil toxicológico está en línea con el de otros nuevos agentes antiepilépticos, predominando los mareos y la somnolencia por encima otros eventos adversos (vértigo, trastornos del equilibrio y pérdida de apetito); además, se trata de una toxicidad con carácter dosis-dependiente, que determina la proporción de pacientes que interrumpe el tratamiento: con la dosis de 12 mg/día, cerca de un 20%, y < 8% con la dosis de 8 mg/día. Su potencial de interacciones no es especialmente preocupante, pero se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de adicciones, ya que podrían abusar del consumo de perampanel.

El fármaco más recientemente comercializado ha sido **brivaracetam** (Briviact®), otro derivado de pirrolidona desarrollado a partir de levetiracetam y su contrastado éxito. Comparte con éste mecanismo: se une a la proteína SV2A de la membrana de las vesículas sinápticas, pero con una afinidad 15-30 veces superior, por lo que su eficacia se extiende a modelos experimentales de crisis epilépticas en los que no había habido respuesta previa con levetiracetam;



no obstante, no se han identificado los mecanismos de acción adicionales descritos para levetiracetam (inhibición de receptores glutamatergicos NMDA y de las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  de alto voltaje). De administración por vía oral, está autorizado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños de > 4 años de edad con epilepsia.

Presenta una **buena tolerabilidad**, en la línea de lo descrito anteriormente para levetiracetam, y mantiene un perfil de interacciones significativamente más bajo que otros antiepilépticos (por su metabolismo –hidrólisis– escasamente dependiente de CYP), aunque quizá algo menos favorable que el de levetiracetam. Un meta-análisis que comparó de forma indirecta los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de levetiracetam y brivaracetam en pacientes adultos con epilepsias focales refractarias demostró que la eficacia del primero (N= 1.765) es ligeramente superior a la del segundo (N= 1.919 pacientes), con menos probabilidad de nistagmo (Lin *et al.*, 2016). Una propiedad muy favorable de brivaracetam es su elevada liposolubilidad: alcanza en 1-2 min el SNC, lo que explica su eficacia inmediata e intensa en estatus epiléptico (Strzelczyk *et al.*, 2017). En cualquier caso, por ahora, brivaracetam es un principio activo mucho menos utilizado que levetiracetam, en parte debido a su reciente introducción al mercado y su elevado coste en comparación con levetiracetam.

Finalmente, merece una mención especial en este apartado el **cannabidiol**, un cannabinoide de origen vegetal –procedente de *Cannabis sativa*– que actúa como modulador alostérico negativo del receptor cannabinoide CB1 (expresado a nivel presináptico en neuronas glutamatergicas): este efecto es terapéuticamente relevante, ya que un agonismo puro estaría limitado por sus efectos psicomiméticos y un antagonismo puro estaría limitado por sus efectos depresivos. La evidencia científica respalda que cannabidiol atenúa los efectos psicomiméticos del tetrahidrocannabinol, posiblemente por modulación del sistema dopaminérgico mesolímbico. Además, se ha demostrado que activa el receptor serotoninérgico 5-HT1A (responsable de su efecto ansiolítico) y los receptores vaniloides TRPV1 y

TRPV2 (relacionados con su efecto analgésico), antagoniza receptores como el  $\alpha_1$  adrenérgico, los opioides de tipo  $\mu$  y el GPR55 (con los efectos analgésicos asociados), y se cree que también podría actuar como inhibidor enzimático de las fosfolipasas A2 o las ciclooxygenasas 1 y 2.

En el año 2019, la EMA (*European Medicines Agency*) autorizaba en la UE el medicamento huérfano Epidyolex® (aún no comercializado en España), el primero a base de cannabidiol (solución oral de 100 mg/ml), indicado en el tratamiento complementario, junto a clobazam, de convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut o al síndrome de Dravet para pacientes desde los 2 años. Dicha autorización se basó en dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados por placebo, cada uno de los cuales constó de un periodo inicial de 4 semanas, un periodo de ajuste posológico de 2 semanas y uno de mantenimiento de 12 semanas; durante ese tiempo, casi todos los pacientes (94%), con una media de edad de 9 años, estaban en tratamiento concomitante con  $\geq 2$  fármacos antiepilépticos. El cannabidiol –a las dosis de 10 y 20 mg/kg/día– demostró una eficacia estadísticamente significativa en la reducción de la frecuencia de las crisis de caída cada 28 días (variable principal), superior en 23-43 puntos porcentuales a la obtenida con placebo; la tasa de pacientes respondedores –con reducción  $\geq 50\%$  en crisis atónicas– fue también superior (43-63% vs. 24-37% con placebo). Queda aún por dilucidar si el cannabidiol podría ser de utilidad para otros tipos de epilepsia resistente en niños y adultos.

Se desconocen los mecanismos precisos por los que el cannabidiol ejerce sus efectos anticonvulsivantes en humanos, pero se descarta que sea a través de los receptores cannabinoides. Se ha postulado que reduce la hiperexcitabilidad neuronal mediante una modulación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular a través del *receptor acoplado a proteínas G 55* (GPR55) y los canales del *receptor de potencial transitorio vaniloide 1* (TRPV1), además de modular las señales mediadas por adenosinas gracias a la inhibición de su recepción celular por el *transportador equilibrante de nucleósidos 1* (ENT-1) (Cid *et al.*, 2020).

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

### Selección del tratamiento inicial

Antes de los años 80 del siglo pasado, era común la asociación de dos fármacos antiepilépticos como tratamiento de primera línea de la epilepsia; sin embargo, diversas revisiones en aquel momento apoyaron la modificación del inicio de tratamiento a un régimen a base de un único antiepiléptico, ya que esto permitía un mejor control de la patología con una menor incidencia de efectos adversos. Actualmente hay unanimidad al respecto: **es recomendable iniciar el tratamiento con un solo antiepiléptico**. De esta forma se facilita el cumplimiento y se mejora la seguridad al disminuir la probabilidad de que aparezcan interacciones y reacciones adversas.

### Fallo del tratamiento inicial

La farmacoterapia antiepiléptica consigue, en términos globales, que hasta un 60-70% de los pacientes estén libres de crisis. Sin embargo, en aquellos pacientes que continúan presentando crisis epilépticas tras un primer fármaco (habitualmente, alrededor de un 50%), los pasos a realizar se decidirán según la causa del fracaso de éste, generalmente en el siguiente orden:

1. Reevaluar el diagnóstico inicial y el cumplimiento terapéutico.
2. Aumentar la dosis de antiepiléptico si hubo una respuesta inicial, sin efectos adversos.
3. Cambiar a otra monoterapia si el problema fue la tolerabilidad del fármaco inicial (incluso a bajas dosis) o si se produjeron reacciones adversas potencialmente graves.
4. En caso de falta de respuesta, se puede sustituir el primer fármaco antiepiléptico o asociar un segundo. Esto último estaría indicada cuando, habiendo fracasado dos monoterapias, existió una respuesta parcial a un primer fármaco, con buena tolerabilidad; puede ser necesaria la reducción de dosis del primer fármaco para mejorar la tolerabilidad a la vez que se introduce paulatinamente el segundo. No obstante, la politerapia puede estar indicada desde el principio en síndromes que habitualmente

La elección del fármaco antiepiléptico en cuestión por parte del neurólogo se debe fundamentar en la evidencia de eficacia y seguridad (especialmente los principales eventos adversos agudos dosis-dependiente e idiosincráticos y crónicos) en los diferentes tipos de crisis epilépticas, en la posología, en las interacciones farmacológicas y en las características propias del paciente, incluyendo posibles comorbilidades. La siguiente tabla (**Tabla 1**) resume algunos de los principales aspectos a tener en cuenta a la hora de decidir el tratamiento individualizado más adecuado.

se asocian con altas tasas de refractariedad, como en el síndrome de West.

5. Un nuevo fracaso terapéutico implica la existencia de una *epilepsia refractaria*. En ese supuesto, es imprescindible revisar de forma pormenorizada el caso y valorar su remisión a centros especializados de diagnóstico, e incluso considerar terapias no farmacológicas.

A la hora de estudiar la conveniencia de la **asociación de dos o más antiepilépticos**, deben considerarse los siguientes aspectos:

- Diagnóstico preciso del tipo (o tipos) de epilepsia;
- características del paciente (edad, sexo, peso, etc.) y de su enfermedad (tipo, duración, historial de resistencia a uno o varios fármacos, etc.);
- perfil farmacológico (mecanismos de acción) y terapéutico (indicaciones autorizadas) de cada medicamento;
- experiencia clínica disponible de cada fármaco considerado y su perfil toxicológico (frecuencia y gravedad de los eventos adversos más relevantes);



- y potencial de interacciones de cada fármaco, farmacodinámicas y farmacocinéticas.

En base a esos criterios, la **combinación ideal de antiepilépticos** debería estar formada por fármacos:

- ✓ Con mecanismo de acción diferente y perfiles de seguridad complementarios o, al menos, con efectos tóxicos no aditivos ni sinérgicos.
- ✓ Con bajo potencial inductor o inhibidor enzimático: los anticonvulsivantes más modernos (lacosamida, levetiracetam, lamotrigina, zonisamida, etc.) suelen ser menos

propensos a provocar interacciones clínicamente relevantes, aunque siempre es difícil predecir la intensidad o el sentido de muchas de las interacciones entre antiepilépticos.

- ✓ Con experiencia clínica contrastada en combinación.

En este sentido, están bien documentadas algunas combinaciones como las que se recogen en la **Tabla 2**.

## Retirada del tratamiento

A la hora de valorar la suspensión del tratamiento antiepiléptico, el proceso también tiene que ser individualizado, considerando el tipo de enfermedad (el riesgo de recurrencia será mayor en pacientes con epilepsias sintomáticas y epilepsias focales y en algunos síndromes específicos, como la epilepsia mioclónica juvenil), las características personales del paciente y la repercusión de la recurrencia en el paciente. En general, se considerará la suspensión del tratamiento **cuando el paciente está al menos 5 años sin presentar crisis**. La probabilidad de mantenerse libre de crisis tras suspender el tratamiento a los 2 años está entre el 61% y el 91% en niños y entre el 35% y el 57% en adultos. Se considerará epilepsia en remisión completa tras 10 años sin crisis, 5 de ellos sin medicación.

Una vez tomada la decisión de suspender el tratamiento, se pueden dar dos supuestos:

- Paciente en monoterapia: la recomendación general es disminuir la dosis de antiepiléptico gradualmente a lo largo de un periodo de 2 o 3 meses (> 6 meses si el fármaco es un barbitúrico o una benzodiazepina).
- Paciente en politerapia: la retirada debe ser más lenta y de forma secuencial, es decir, el primer antiepiléptico en suspenderse será el que asocie más efectos adversos o el que sea menos eficaz, y después se suspenderá el último fármaco introducido (el que controló las crisis). En caso de recurrencia, se

reintroducirá en primer lugar este último fármaco.

En algunos casos, el restablecimiento del tratamiento previo a la retirada cuando existe una recurrencia no consigue controlar la epilepsia de nuevo. Los pacientes deben ser informados sobre qué hacer en caso de recurrencia de crisis: como medida general, administrar una benzodiazepina de rescate y acudir a urgencias (Gil-Nagel *et al*, 2019).

**Tabla 1. Principales propiedades farmacológicas de los agentes antiepilépticos que pueden guiar la selección del tratamiento inicial. Adaptada de (Gil-Nagel *et al.*, 2019).**

Fármaco	Mecanismo de acción principal	Vía de eliminación Vida media	Dosis diaria inicial	Dosis diaria de mantenimiento	Periodo de titulación (aumento progresivo hasta dosis diana)	Espectro de eficacia - Tipos de crisis	Seguridad - Principales problemas específicos
<b>Ácido valproico *</b>	Varios mecanismos de acción	> 95% hepático 7-17 h	A: 200-500 mg N: 10 mg/kg	A: 400-2.500 mg (2-3 dosis) N: 15-60 mg/kg (2-3 dosis)	1-4 semanas	Amplio espectro – crisis focales y algunos tipos de generalizadas	Temblor y trombocitopenia (dosis-dependientes), hepatotoxicidad, teratogenicidad, pancreatitis, aumento de peso, parkinsonismo, alteraciones de la función sexual y reproductiva
<b>Brivaracetam</b>	Modula la proteína $\alpha$ 2A de la vesícula sináptica	> 95% renal 9 h	A: 50-100 mg	A: 100-200 mg (2 dosis)	1-2 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria. Sin estudios en ausencias y mioclónicas	Similar a levetiracetam
<b>Carbamazepina *</b>	Bloquea el canal de $\text{Na}^+$ (inactivación rápida)	> 95% hepático 8-24 h	A: 100-200 mg N: 4 mg/kg	A: 400-1.600 mg (2-3 dosis) N: 20-30 mg/kg (2-3 dosis)	1-4 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria. Puede empeorar ausencias y mioclónicas	Arritmias, hiponatremia y anemia (dosis-dependientes), reacciones cutáneas, agranulocitosis, dislipemia, agravamiento paradójico de la epilepsia
<b>Clobazam *</b>	Activa el receptor $\text{GABA}_A$	>95% hepático 10-30 h	A: 5-15 mg/día N: 0,25-1 mg/kg	A: 10-40 mg (1-3 dosis) N: 0,5-1 mg/kg (1-3 dosis)	1-3 semanas	Amplio espectro – crisis focales y algunos tipos de generalizadas	Riesgo moderado de reacciones cutáneas, reacciones adversas propias de las benzodiazepinas
<b>Clonazepam</b>	Activa el receptor $\text{GABA}_A$	> 95% hepático 7-56 h	A: 0,25 mg N: 0,05 mg/kg	A: 0,5-4 mg (1-3 dosis) N: 0,1-0,2 mg/kg (1-3 dosis)	1-3 semanas	Amplio espectro – crisis focales y algunos tipos de generalizadas	Reacciones adversas propias de las benzodiazepinas
<b>Eslicarbazepina, acetato</b>	Bloquea el canal de $\text{Na}^+$ (inactivación lenta)	60% hepático / 40% renal 13-20 h	A: 400 mg	A: 400-1.200 mg (1 dosis)	1-2 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria	Hiponatremia (dosis-dependiente). Tolerabilidad general similar a carbamazepina (mareo, cansancio y somnolencia)
<b>Etosuximida *</b>	Bloquea el canal de $\text{Ca}^{2+}$ de umbral bajo (tipo T)	65% hepático 20-60 h	A: 250 mg N: 10 mg/kg	A: 500-2.000 mg (2-3 dosis) N: 20-30 mg/kg (1-3 dosis)	1-4 semanas	Crisis focales y algunos tipos de generalizadas. Eficaz en ausencias	Aplasia y reacciones graves de hipersensibilidad cutáneas
<b>Felbamato</b>	Varios mecanismos de acción	50% hepático 13-23 h	A: 600 mg N: 15 mg/kg	A: 1.600-3.600 mg (3 dosis) N: 30-45 mg/kg (2 dosis)	2-3 semanas	Crisis focales y algunos tipos de generalizadas ( <i>drop attacks</i> en síndrome de Lennox-Gastaut)	Anemia aplásica, hepatotoxicidad, pérdida de peso
<b>Fenitoína *</b>	Bloquea el canal de $\text{Na}^+$ (inactivación rápida)	> 95% hepático 9-40 h	A: 50-100 mg N: 3 mg/kg	A: 100-400 mg (2 dosis) N: 5-10 mg/kg (2 dosis)	1-2 semanas	Crisis focales y algunos tipos de generalizadas	Anemia aplásica (dosis-dependiente) y agranulocitosis, reacciones graves de hipersensibilidad cutáneas, agravamiento paradójico de la epilepsia, alteraciones de la función sexual y reproductiva, fracturas y osteoporosis, atrofia cerebelosa
<b>Fenobarbital *</b>	Activación/agonismo sobre el receptor $\text{GABA}_A$	75% hepático 72-144 h	A: 50-100 mg N: 3 mg/kg	A: 50-200 mg (1-2 dosis) N: 3-5 mg/kg (1-2 dosis)	2 semanas	Crisis focales y algunos tipos de generalizadas. Ineficaz en ausencias	Anemia aplásica (dosis-dependiente), reacciones graves de hipersensibilidad cutáneas, eventos adversos psiquiátricos (irritabilidad, ansiedad), agravamiento paradójico de la epilepsia, fracturas y osteoporosis, trastornos del tejido conectivo
<b>Gabapentina</b>	Bloquea el canal de $\text{Ca}^{2+}$ de umbral alto	100% renal 6-9 h	A: 300-900 mg N: 5-10 mg/kg	A: 900-3.600 mg (3 dosis) N: 20-100 mg/kg (2-3 dosis)	1-2 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria. Puede empeorar ausencias y mioclónicas	Incontinencia urinaria (dosis-dependiente), agravamiento paradójico de la epilepsia, aumento de peso, distonía y trastornos paroxísticos del movimiento
<b>Lacosamida</b>	Bloquea el canal de $\text{Na}^+$ (inactivación lenta)	60% hepático 13 h	A: 100 mg N: 1 mg/kg	A: 200-400 mg (2-3 dosis) N: 2-10 mg/kg (2-3 dosis)	1-4 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria	Anemia (dosis-dependiente), diplopía

Tabla 1. Continuación

Fármaco	Mecanismo de acción principal	Vía de eliminación Vida media	Dosis diaria inicial	Dosis diaria de mantenimiento	Periodo de titulación (aumento progresivo hasta dosis diana)	Espectro de eficacia - Tipos de crisis	Seguridad - Principales problemas específicos
<b>Lamotrigina *</b>	Bloquea el canal de Na <sup>+</sup> (inactivación rápida), y otros	90% hepático 22-36 h	<i>Monoterapia</i> A: 25 mg N: 0,5 mg/kg <i>Con ácido valproico</i> A: 25 mg, días alternos N: 0,15 mg/kg	<i>En monoterapia</i> A: 100-400 mg (2 dosis) N: 2-10 mg/kg (2 dosis) <i>Con VPA</i> A: 100-250 mg (2 dosis) N: 1-5 mg/kg (2 dosis)	25 mg 1ª y 2ª semanas 50 mg 3ª y 4ª semanas Después aumentar 50 mg/1-2 semanas	Amplio espectro – crisis focales y algunos tipos de generalizadas. Puede empeorar mioclónicas	Insomnio y temblor (dosis-dependientes), agravamiento paradójico de la epilepsia
<b>Levetiracetam</b>	Modula la proteína 2A de la vesícula sináptica	66% renal 7-9 h	A: 250-500 mg N: 5 mg/kg	A: 500-3.000 mg (2-3 dosis) N: 20-100 mg/kg (2-3 dosis)	1-2 semanas	Amplio espectro – crisis focales y algunos tipos de generalizadas	Eventos adversos psiquiátricos (irritabilidad, ansiedad)
<b>Oxcarbazepina *</b>	Bloquea el canal de Na <sup>+</sup> (inactivación rápida)	45% hepático 8-10 h (metabolito activo)	A: 300-600 mg N: 5-10 mg/kg	A: 600-2.400 mg (2-3 dosis) N: 30-50 mg/kg (2-3 dosis)	1-3 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria. Puede empeorar ausencias y mioclónicas	Hiponatremia (dosis-dependiente), riesgo moderado de reacciones cutáneas, agravamiento paradójico de la epilepsia, dislipemia
<b>Perampanel *</b>	Antagonista del receptor AMPA de glutamato	Hepático y renal 105 h	A: 2-4 mg N: 2 mg	A: 4-12 mg (1 dosis) N: 2-8 mg (1 dosis)	2 mg/1-2 semanas Valorar eficacia con 4 mg	Amplio espectro – todo tipo de crisis (focales y generalizadas), excepto ausencias	Eventos adversos psiquiátricos (irritabilidad, ansiedad)
<b>Pregabalina</b>	Bloquea el canal de Ca <sup>2+</sup> de umbral alto	100% renal 6 h	A: 75-150 mg	A: 150-600 mg (2-3 dosis)	2-4 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria	Agravamiento paradójico de la epilepsia, aumento de peso
<b>Primidona *</b>	Activa el receptor GA-BA <sub>A</sub>	50% hepático 4-12 h	A: 62,5-125 mg N: 10 mg/kg	A: 500-1.500 mg (2-3 dosis) N: 20 mg/kg (2-3 dosis)	3-4 semanas	Crisis focales y algunos tipos de generalizadas (tónico-clónicas, mioclónica y atónicas)	Similares a fenobarbital
<b>Rufinamida</b>	Bloquea el canal de Na <sup>+</sup> (inactivación rápida)	> 95% hepático 6-10 h	A: 200-400 mg N: 15 mg/kg	A: 400-3.200 mg (3 dosis) N: 45 mg/kg (2 dosis); máxima 1.000 mg si < 30 kg	1-2 semanas	Crisis focales y algunos tipos de generalizadas ( <i>drop attacks</i> en síndrome de Lennox-Gastaut)	Buena tolerabilidad. Fatiga, trastornos de la marcha, anorexia y reducción de peso, agravamiento paradójico de la epilepsia
<b>Tiagabina</b>	Bloquea la recaptación de GABA	> 90% hepático 5-9 h	A: 2,5-5 mg	A: 15-50 mg (2-3 dosis) N: 0,5-2 mg/kg (2-3 dosis)	1-3 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria. Puede empeorar ausencias y mioclónicas	Riesgo moderado de reacciones cutáneas, agravamiento paradójico de la epilepsia
<b>Topiramato</b>	Varios mecanismos de acción	50-70% renal 20-24 h	A: 25-50 mg N: 0,5-1 mg/kg	A: 100-400 mg (2 dosis) N: 2-10 mg/kg (2 dosis)	1-4 semanas	Amplio espectro – crisis focales y algunos tipos de generalizadas	Pérdida de peso, acidosis metabólica y parestesias (dosis-dependientes), glaucoma agudo, nefrolitiasis
<b>Vigabatrina *</b>	Inhibe el catabolismo del GABA	100% renal 5-7 h	A: 250-500 mg N: 50 mg/kg	A: 1.000-3.000 mg (2-3 dosis) N: 100-150 mg/kg (2 dosis)	2-4 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria. Puede empeorar ausencias y mioclónicas. Eficaz en espasmos epilépticos	Agravamiento paradójico de la epilepsia, aumento de peso, alteraciones visuales (pérdida del campo visual periférico)
<b>Zonisamida *</b>	Varios mecanismos de acción	> 90% hepático 50-68 h	A: 50 mg N: 2 mg/kg	A: 100-500 mg (1-3 dosis) N: 4-12 mg/kg (2 dosis)	2-4 semanas	Crisis focales, con o sin generalización secundaria	Acidosis metabólica y parestesias (dosis-dependientes), riesgo moderado de reacciones cutáneas, pérdida de peso, nefrolitiasis, eventos adversos psiquiátricos (irritabilidad, ansiedad)

\* Fármacos que tienen metabolitos activos con relevancia clínica.

Fármacos antiepilepticos **inductores potentes de enzimas metabolizadoras** hepáticas: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, primidona.

Inductores enzimáticos a partir de ciertas dosis: oxcarbazepina > 600 mg/día, topiramato > 200 mg/día, eslicarbazepina > 800 mg/día

A: adultos; N: niños. *Drop attacks*: crisis atónica que provoca una repentina caída al suelo sin alteración de la conciencia.

**Tabla 2.** Fármacos con eficacia demostrada en terapia combinada según el tipo de crisis. Se recogen también las combinaciones más recomendadas en los síndromes epilépticos más habituales. Adaptada de la última Guía Andaluza de Epilepsia (SAE, 2020).

Tipo de crisis epiléptica	Fármacos recomendados*
Focal, con o sin evolución a bilateral	Todos los fármacos antiepilépticos disponibles, excepto etosuximida
Generalizada tónico-clónica	Brivaracetam, carbamazepina, clobazam, clonazepam, fenitoína, fenobarbital, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, perampanel, topiramato, ácido valproico y zonisamida
Mioclónicas	Brivaracetam, carbamazepina, clonazepam, levetiracetam, lamotrigina, perampanel, topiramato, ácido valproico y zonisamida
Ausencias	Etosuximida, lamotrigina, topiramato, ácido valproico y zonisamida
Atónica/tónica	Cannabidiol, clobazam, clonazepam, levetiracetam, lamotrigina, rufinamida, topiramato, ácido valproico y zonisamida
Espasmo epiléptico	Corticotropina (ACTH)/corticoides, clobazam, clonazepam, levetiracetam, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, ácido valproico y zonisamida
Síndrome epiléptico	Combinaciones más recomendadas
Síndrome de West	Corticotropina (ACTH) + vigabatrina Corticotropina (ACTH) + ácido valproico  <i>Otras:</i> ACTH + piridoxina, o ACTH + zonisamida
Síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Doose	Ácido valproico + lamotrigina Lamotrigina + topiramato Lamotrigina/ácido valproico + clobazam/rufinamida  <i>Otras:</i> Lamotrigina/ácido valproico + levetiracetam/zonisamida/cannabidiol
Síndrome de Dravet	Ácido valproico + clobazam Ácido valproico + estiripentol Ácido valproico + clobazam + estiripentol  <i>Otras:</i> Ácido valproico + clobazam + levetiracetam/topiramato/zonisamida/cannabidiol
Epilepsia con ausencias	Ácido valproico + etosuximida  <i>Otras:</i> Ácido valproico/etosuximida + lamotrigina/etosuximida/ácido valproico/lamotrigina + zonisamida/topiramato
Epilepsia mioclónica juvenil	Ácido valproico + levetiracetam/lamotrigina/topiramato/perampanel  <i>Otras:</i> Ácido valproico/levetiracetam + perampanel/clobazam/oxcarbazepina/zonisamida
Epilepsia generalizada con crisis tónico-clónicas	Ácido valproico + lamotrigina/levetiracetam/topiramato/perampanel  <i>Otras:</i> Ácido valproico/levetiracetam + clobazam/oxcarbazepina/zonisamida

## Poblaciones especiales

La mayor parte de los casos en **pacientes ancianos** son epilepsias focales, que suelen manifestarse con crisis leves y más difíciles de identificar que en adultos jóvenes. Debido a que la etiología más frecuente, junto con las metabólicas o degenerativas, es la cerebrovascular, en pacientes con epilepsia de nueva aparición a esta edad se debe realizar un estudio cardiovascular. Cabe destacar que en ancianos la respuesta a fármacos antiepilépticos es mayor que en otros grupos de edad. Se caracterizan por una serie de cambios fisiológicos que hay que tener en cuenta: hipoalbuminemia, reducción del aclaramiento hepático y renal de fármacos y cambios en el SNC que pueden facilitar la toxicidad. La sedación y los problemas cognitivos (síndromes confusionales) están entre los efectos adversos más frecuentes, y son más frecuentes con barbitúricos, benzodiazepinas, topiramato y otros fármacos administrados a dosis altas, como levetiracetam, carbamazepina y ácido valproico. Dado que la polifarmacia es común en esta población, los efectos adversos potencialmente graves por interacciones farmacológicas son muy frecuentes, por lo que, a fin de atenuar sus consecuencias, suele recomendarse una introducción de la medicación más lenta y con menores dosis que en el adulto joven.

Con respecto a la **población pediátrica** son aplicables la mayoría de los criterios utilizados en adultos. Así pues, el diagnóstico acertado del síndrome epiléptico concreto es de gran importancia en la elección del fármaco a utilizar, prefiriéndose si es posible la monoterapia sobre la politerapia. Debido a que la farmacocinética es diferente, y la absorción y metabolismo de los fármacos en niños es más rápida, habitualmente se requieren dosis más altas de antiepiléptico por unidad de peso.

Pero quizás las **mujeres** epilépticas forman el subgrupo de población en el que hay que tener en consideración un mayor número de situaciones especiales:

- **Embarazo:** conviene planificarlo adecuadamente con antelación, debiéndose evaluar los riesgos de un embarazo no deseado en todas las mujeres en edad reproductiva. En caso de que se decida proceder con el mismo, se recomienda una suplementación con ácido fólico (0,4-5 mg/día) para reducir el riesgo de malformaciones congénitas graves (por ejemplo, defectos del tubo neural) y con vitamina K (20 mg/semana después de la semana 34) en mujeres en tratamiento con inductores de enzimas hepáticas para reducir el riesgo de hemorragias en la madre y el neonato. Pero, sobre todo, hay que monitorizar los niveles sanguíneos de fármacos antiepilépticos al inicio y durante el embarazo para individualizar el rango terapéutico que guiará en el ajuste de dosis en caso de crisis o toxicidad.

Con respecto a la selección del tratamiento, hay que buscar la simplificación a monoterapia (si la epilepsia está controlada desde hace varios años y no hay factores de riesgo de recurrencia) y el empleo de la dosis mínima eficaz de los fármacos más recomendados por su seguridad: **lamotrigina** (< 300 mg/día) y **carbamazepina** (< 400 mg/día), los cuales comportan un riesgo de malformación fetal similar al de mujeres que no toman antiepilépticos. En cambio, el ácido valproico se asocia al mayor riesgo de teratogenicidad cuando se usa en politerapia o con dosis > 700 mg/día (> 10%), habiéndose probado que los niños cuyas madres lo recibieron durante el embarazo presentan mayor probabilidad de tener un coeficiente intelectual inferior y dificultades en el aprendizaje. Topiramato también parece asociarse con un riesgo alto de malformaciones congénitas, mientras que levetiracetam parece presentar un riesgo bajo.

- **Lactancia:** a pesar de que los fármacos antiepilépticos pueden pasar –y la mayoría pasan– a la leche materna en proporción inversa a su unión a proteínas séricas<sup>13</sup>, la

<sup>13</sup> En la práctica, las concentraciones de fármacos antiepilépticos en la leche materna son muy pequeñas, dado que la mayoría de ellos se unen en alta proporción a la albúmina plasmática; por el contra-

rio, en el feto y el recién nacido, las concentraciones serán más elevadas, debido a la reducida capacidad de unión de las proteínas séricas neonatales y al inmaduro metabolismo hepático.



lactancia en mujeres epilépticas no está contraindicada, ya que los beneficios son mayores que los posibles riesgos de los fármacos en el neonato. Los efectos adversos más co-

munes son la sedación e irritabilidad, especialmente con barbitúricos y benzodiazepinas. La lactancia nocturna se debe evitar si la falta de sueño es un desencadenante de crisis epilépticas (Cuéllar, 2015).

## Abordaje del estatus epiléptico

El manejo del paciente con estatus epiléptico (EE) (crisis –o varias crisis sumadas– que duran > 30 min) dependerá del tipo de EE y de su causa. Por lo general, la detección rápida del mismo y su tratamiento precoz mejoran el pronóstico y limitan el daño neurológico permanente. Así pues, representa una **emergencia médica con riesgo vital** que requiere que se implementen desde el inicio todas las medidas habituales de terapia en cuidados intensivos.

Los pacientes con diagnóstico establecido deberían disponer de **diazepam** de aplicación rectal (en caso de niños) o de **midazolam** o **lorazepam** de aplicación oral (en adultos) para su administración en crisis prolongadas o ante agrupación de crisis en un mismo día. Al mismo tiempo, es necesario buscar otras manifestaciones o causas para aplicar tratamientos específicos de manera precoz, tales como alteraciones electrolíticas, hipoglucemia, cetoacidosis, infecciones del SNC, tumores cerebrales o patología cerebrovascular, entre otras.

Existe un consenso general de que el EE no convulsivo sin coma se debe manejar de manera menos agresiva que el EE convulsivo. Ante un **EE convulsivo**, se recomienda realizar un **tratamiento en varias fases**, siendo importante asegurar que se utilizan dosis adecuadas de cada fármaco y evitar cambios rápidos (Gil-Nagel *et al.*, 2019).

- **Fase 1** (0-5 min). Fase de estabilización:
  - a) Estabilizar al paciente, tomar las constantes vitales, contabilizar la duración de la crisis, aportar O<sub>2</sub> por vía nasal y realizar monitorización electrocardiográfica.
  - b) Obtener una vía intravenosa y realizar analítica que incluya pruebas toxicológicas. Realizar una medición de la glucemia: si el valor es < 60 mg/dl, habrá que administrar por vía intravenosa 100 mg de tiamina y 50 ml de glucosa al 50%.

- **Fase 2** (5-20 min). Se pasa a esta fase si la primera persiste tras 5 min. **Terapia de primera línea:** las **benzodiazepinas** son la 1ª elección, pudiendo escoger, con eficacia similar, entre midazolam intramuscular (10 mg en pacientes > 40 kg, 5 mg para 13-40 kg), lorazepam intravenoso (0,1 mg/kg, máximo 4 mg/dosis) o diazepam intravenoso (0,15-0,2 mg/kg, máximo 10 mg/dosis). Si no está disponible ninguna de esas opciones, se valorará usar alguna de las siguientes, con menor nivel de evidencia: diazepam rectal (0,2-0,5 mg/kg, máximo 20 mg/dosis), fenobarbital intravenoso (15 mg/kg/dosis), o midazolam intranasal o bucal.

- **Fase 3** (20-40 min). Si la crisis persiste tras la fase 2, se pasa a una **terapia de segunda línea**, eligiendo entre las opciones preferentes, todas por vía intravenosa: fenitoína (20 mg/kg, máximo 1.500 mg/dosis, velocidad de infusión < 50 mg/min), ácido valproico (40 mg/kg, máximo 3.000 mg/dosis) o levitiracetam (60 mg/kg, máximo 4.500 mg/dosis).

Si no está disponible ninguna de las opciones anteriores, se puede considerar utilizar alguna de las siguientes: fenobarbital intravenoso (15 mg/kg/dosis), lacosamida o levitiracetam (con menor riesgo de depresión respiratoria), si bien estas dos últimas están aún en investigación.

- **Fase 4** (40-60 min). Si la crisis persiste tras la fase 3, se pasa a una **terapia de tercera línea**, para la cual no hay suficiente evidencia con ninguna opción (Brigo *et al.*, 2019), pu-

diéndose valorar las siguientes: repetir la terapia de segunda línea, propofol<sup>14</sup>, tiopental, pentobarbital o midazolam.

En esta fase, todos los pacientes necesitan **asistencia cardiorrespiratoria**, con una cuidadosa titulación del anestésico para mantener un patrón de brote-supresión en el EEG, combinando además varios anestésicos si es necesario (por ejemplo, midazolam y propofol). El protocolo habitual es revertir la sedación tras 24-48 h de mantener un patrón de brote-supresión en el EEG. Si tras esto continúan las crisis, se vuelve a iniciar un nuevo ciclo.

- **Fase 5.** Se denomina **estatus súper-refractario** a aquél que se prolonga más allá de las 24 h tras el inicio de la sedación de la fase 4. En estos casos se valora el aumento de dosis de sedantes, así como la administración de otros fármacos como la ketamina o anestésicos inhalados. Una segunda línea –no establecida sólidamente– es el uso de hipotermia, infusión de magnesio, piridoxina, dieta cetogénica, cirugía de emergencia o corticoterapia a dosis altas. Cuando se sospecha una etiología autoinmune conviene utilizar precozmente corticoterapia e inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas o plasmaféresis.

## TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS

Se emplean en casos de **epilepsia refractaria** a medicamentos, y se distinguen las siguientes:

### 1. Cirugía

El tratamiento quirúrgico es una opción eficaz que se indica en un subgrupo seleccionado de pacientes con crisis focales farmacorresistentes (crisis que persisten durante 1 año o tras tratamiento con 2 fármacos en monoterapia<sup>15</sup>, lo que ocurra antes), de los cuales, si son correctamente seleccionados, entre el 60-80% de pacientes controlarán su epilepsia. Un amplio meta-análisis, realizado a partir de 9 revisiones sistemáticas y 2 grandes series de casos de pacientes con epilepsia refractaria a farmacoterapia, concluyó que la tasa de éxito (ausencia de crisis) de la cirugía oscilaba entre un 34% y un 74% (mediana del 62%). En general, la cirugía era menos eficaz cuando había lesiones extra-temporales y/o cuando la epilepsia no estaba asociada con una lesión estructural –la esclerosis del hipocampo y los tumores benignos se asociaron con mejores resultados respecto a otras patologías–, pero era similar entre niños y adultos. Por otro lado, la mortalidad perioperatoria parece ser baja (0,1-0,5%) y la complicación neurológica más frecuente son defectos

del campo visual, debidos a la resección del lóbulo temporal (Jobst *et al.*, 2015).

Además, se ha probado que los pacientes que responden a la cirugía presentan un menor riesgo de muerte súbita relacionada con la epilepsia, mejor calidad de vida y menor utilización de fármacos. Por lo tanto, la posibilidad de realizar una cirugía debe evaluarse en algún momento de la evolución en todos los pacientes cuyas epilepsias cumplan criterios de farmacorresistencia, considerando aspectos como la gravedad y frecuencia de las crisis, la historia natural del síndrome epiléptico subyacente y si existen alternativas menos agresivas; asimismo, es importante descartar *pseudorresistencia* por diagnóstico erróneo o utilización de un fármaco antiepiléptico inadecuado para el síndrome del paciente.

La cirugía no debe demorarse tras identificar un **síndrome tratable quirúrgicamente** (STQ) cuando las crisis son frecuentes y graves, asociadas a un alto riesgo de morbilidad (caídas, accidentes o muerte súbita) o producen deterioro cognitivo y/o problemas en las actividades de la vida diaria. En la mayoría de los pacientes, el tiempo de evaluación se alcanza en

<sup>14</sup> Es importante conocer el *síndrome de infusión de propofol*, consistente en fallo cardiorrespiratorio, con acidosis láctica, hipertrigliceridemia y rabdomiolisis. Aparece especialmente en niños y pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial.

<sup>15</sup> Algunos trabajos muestran que, tras el fracaso de 2 fármacos antiepilépticos, la posibilidad de que el paciente responda a nuevos cambios está en torno al 15%, siendo prácticamente nula cuando el paciente ha probado > 6 fármacos correctamente indicados.

los primeros 2 años del diagnóstico de farmacorresistencia: de todos los pacientes evaluados para cirugía, solo entre un cuarto y un tercio son candidatos para cirugía de la epilepsia. Los requisitos que definen un SQT son, al menos, los siguientes:

- ✓ La zona epileptógena se identifica correctamente tras la evaluación pre-quirúrgica con monitorización de vídeo-EEG, RM cerebral, evaluación neuropsicológica u otras pruebas.
- ✓ La evolución de la enfermedad es predecible y no es probable una respuesta mantenida a los fármacos antiepilépticos.
- ✓ La cirugía es muy probable que sea útil, sin asumir un alto riesgo de déficits neurológicos graves permanentes.

Según se ha sugerido, los principales STQ están **asociados con alteraciones estructurales** del SNC identificables en neuroimagen, como la esclerosis de hipocampo, algunos trastornos del desarrollo cortical (por ejemplo, displasias), tumores cerebrales (por ejemplo, glioma de bajo grado, tumor neuroepitelial disembrionárico y ganglioma) y traumatismos. En esos casos, se asume que la probabilidad de controlar la epilepsia tras la cirugía es del 70% al 80%. Sin embargo, para aquellos casos de epilepsia focal asociada a neuroimagen normal o patología extensa (por ejemplo, displasia cortical tipo I, malformaciones difusas del desarrollo cortical o hipoxia perinatal) las probabilidades de control completo descienden hasta un 50%. También son frecuentes los casos en los que la cirugía no puede realizarse por tratarse de lesiones extensas, bilaterales o que afectan al córtex elocuente.

En síndromes hemisféricos (por ejemplo, síndrome de Sturge-Weber, lesiones porencefálicas extensas o síndrome de Rasmussen), la **hemisferectomía**, cuando es posible, es el tratamiento de elección y puede llevar a un control completo en más del 50-60% de los casos. Cuando se trata de lesiones cerebrales bien circunscritas y de tamaño relativamente pequeño (hasta un máximo de 30 cm<sup>3</sup>), existen diversas **técnicas mínimamente invasivas** que pueden ser utilizadas como sustitución del tratamiento quirúrgico en epilepsias lesionales refractarias.

La más utilizada (desde la década de 1990) es la **radiocirugía estereotáctica** con Leksell Gamma Knife®, que requiere de la fijación sólida de un marco metálico en el cráneo del paciente a fin de mantener la precisión en su ubicación que facilite la fijación posterior del casco (colimador secundario) con el que es introducido en un dispositivo capaz de producir una radiación gamma altamente selectiva, en el cual se mantendrá durante un periodo de 30 min-2 h. Es una opción de tratamiento con eficacia similar a la cirugía resectiva (aunque su resultado completo puede tardar hasta 1 año) en casos de epilepsia temporal medial, hamartoma hipotalámico y otras lesiones epileptógenas bien definidas en neuroimagen y con un volumen < 7,5 cm<sup>3</sup>. Un uso menos extendido tienen otras técnicas como la termocoagulación estereotáctica con radiofrecuencia, termoterapia inducida por láser y la ablación con ultrasonidos guiada por RMN.

## 2. Estimulación eléctrica

El estimulador del nervio vago (ENV) es un dispositivo útil como terapia adyuvante en pacientes no candidatos a cirugía con epilepsias focales y generalizadas farmacorresistentes. El generador se coloca quirúrgicamente en la región torácica izquierda, subcutáneamente, conectado al nervio vago izquierdo en el cuello, y la estimulación se programa por radiofrecuencia desde un ordenador o *tablet*. Los estudios muestran una reducción media de crisis del 30% en los primeros 3 meses, con una reducción mayor al 50% después de 1 o 2 años. Es una técnica bien tolerada: la mayoría de efectos adversos –los más frecuentes son: ronquera o alteraciones de la voz, dolor de garganta, tos, disnea y parestesias– son leves y desaparecen en muchas ocasiones con el tiempo.

## 3. Dieta cetogénica

Se trata de un plan dietético con alto contenido en grasa (80%, mayoritariamente triglicéridos de cadena larga), normal en proteínas (15%) y baja en hidratos de carbono (5%) que se emplea como adyuvante en el tratamiento de epilepsias farmacorresistentes, siendo más eficaz en niños que en adultos. Si bien hay diferentes variantes para mejorar la tolerabilidad, la relación calórica entre grasas e hidratos de carbono (desde 2:1 a 5:1) busca provocar una *cetosis*

*metabólica* similar a la que se alcanza con un ayuno prolongado. Está indicada tanto en epilepsias focales como generalizadas, y especialmente en pacientes con discapacidad intelectual, crisis muy frecuentes y no candidatos a cirugía. Los efectos adversos suelen ser tolerables, e incluyen la pérdida de peso, que puede ser beneficioso para pacientes obesos.

Un meta-análisis (Klein *et al.*, 2014) realizado sobre estudios controlados con dieta cetogénica en adultos con epilepsia refractaria halló que el 32% de los pacientes experimentaban

una reducción de al menos un 50% de las crisis epilépticas, incluyendo un 9% que experimentaba una reducción superior al 90%. Los efectos anticonvulsivantes de la dieta, evidentes en cuestión de pocos días o semanas, parecían mantenerse durante periodos prolongados, pero a diferencia de lo que ocurre en niños, los resultados no eran demasiado persistentes. No obstante, el número de pacientes que suspende la dieta antes del final planificado es elevado (la mitad, aproximadamente, en los estudios controlados).

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos de actuación y competencias, pueden contribuir de forma sustancial al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los pacientes epilépticos y sus familias. Teniendo en cuenta las particularidades comentadas en la presente revisión, se comprende que la epilepsia es una enfermedad tratada mayoritariamente en el ámbito ambulatorio, y los pacientes, aunque son más susceptibles de sufrir ingresos hospitalarios, deberán incorporar el tratamiento en su vida cotidiana, siendo en muchos casos necesario un tratamiento crónico. En ese contexto, es quizás la figura del farmacéutico comunitario la que cobra un especial interés, ya que la mayoría de medicamentos anti-epilépticos disponibles en España son de dispensación en farmacia comunitaria (solo 48 de las más de 1.100 presentaciones comerciales autorizadas son de dispensación y uso hospitalario).

Atendiendo al hecho de que cada día más dos millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. La farmacia constituye un centro accesible y ubicuo capaz de suministrar una información rigurosa y veraz, pieza

clave para aumentar la visibilidad de la epilepsia en la sociedad, y ofrecer un servicio sanitario de máximas garantías y con la debida confidencialidad. Contribuye también a la detección precoz de crisis epilépticas, a la promoción de un uso racional de los medicamentos antiepilepticos y a facilitar la disponibilidad de la mayoría de ellos, con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Por otro lado, el papel del farmacéutico especialista a nivel hospitalario también tiene una indudable influencia en la consecución de los mejores resultados en salud de la farmacoterapia (teniendo en consideración lo que se comentará en el punto tercero de este apartado), orientada principalmente al tratamiento de pacientes epilépticos que han sido ingresados por complicaciones de su enfermedad o bien al abordaje de un estatus epiléptico prolongado.

Dado el alto impacto socio-sanitario y económico que tiene la epilepsia, con la integración efectiva del farmacéutico y la necesaria coordinación con el equipo multidisciplinar de atención primaria y especializada (elaboración de protocolos y guías, procedimientos normalizados de trabajo, unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios, historia clínica compartida, etc.), se pueden identificar varias **vías asistenciales** enfocadas al abordaje de los pacientes y al asesoramiento práctico a familiares.



## I. Educación sanitaria orientada a la prevención

A la hora de afrontar una enfermedad como la epilepsia, el farmacéutico debe transmitirles, con la sensibilidad adecuada, que se trata de un proceso generalmente crónico, no curable, pero que puede ser adecuadamente controlado en una elevada proporción de pacientes con las distintas terapias sintomáticas disponibles (comentadas anteriormente), que previenen o reducen el riesgo de recurrencia de crisis epilépticas, sin actuar sobre la causa subyacente. Hay que subrayar también que una amplia proporción de personas que ha sufrido una crisis no volverá a padecer ningún nuevo episodio.

Aprovechando fundamentalmente el acto de la dispensación, el farmacéutico puede aportar a los pacientes información fácilmente comprensible, pero con rigor científico, sobre: a) los medicamentos antiepilépticos: incidiendo sobre su objetivo y mecanismo, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), el momento óptimo de administración, la posibilidad e importancia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación), etc.; y b) su pauta de administración: se puede aconsejar la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida. En su práctica totalidad, serán tratamientos de uso por vía oral, que requieren un periodo variable de tiempo para el escalado y el ajuste individualizado de la dosis óptima. Se debe advertir que, aun con un tratamiento exitoso, los pacientes convivirán con un riesgo notable de recaídas y diversos efectos adversos, requiriendo probablemente revisiones médicas frecuentes, debiendo vigilar más de cerca su estado de salud y el cumplimiento de hábitos de vida saludables.

En la epilepsia, una de las herramientas más eficientes es la prevención, ya que son diversos los factores que pueden desencadenar crisis, entre otros el estrés emocional, que en contextos como la pandemia por COVID-19 aún vigente pueden adquirir una mayor importancia. Así, la OMS estima que **hasta el 25% de los casos de epilepsia son prevenibles mediante estrategias** como las siguientes:

- La prevención de los traumatismos craneales: es la forma más eficaz de evitar la epilepsia postraumática, y puede conseguirse, por ejemplo, con el uso del casco a la hora de realizar cualquier deporte que entrañe riesgo de caídas (bicicletas, motos, patinetes, etc.) o el uso del cinturón de seguridad y medios de sujeción en el coche.
- La atención perinatal adecuada a fin de reducir los nuevos casos de epilepsia causados por lesiones durante el parto.
- El uso de medicamentos y otros métodos antitérmicos en niños con fiebre para reducir las probabilidades de convulsiones febriles.
- La reducción de los factores de riesgo cardiovascular (medidas de prevención de hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaquismo y consumo excesivo de alcohol) contribuye a prevenir la epilepsia asociada a los accidentes cerebrovasculares.
- En determinados entornos (zonas tropicales), la eliminación de parásitos y la educación sobre medidas profilácticas ante infecciones son eficaces para reducir la epilepsia desencadenada por infecciones del sistema nervioso central.

En cuanto a la educación sanitaria específica a mujeres con epilepsia, conviene recordarles que la gestación se considera de alto riesgo, dada la mayor incidencia de complicaciones obstétricas, como prematuridad y muerte neonatal. Aun con tratamiento, durante el embarazo la frecuencia de las crisis puede permanecer inalterada ( $\approx 60\%$ ), disminuir ( $\approx 25\%$ ) o incrementarse ( $\approx 15\%$ ); tal variación se debe principalmente a cambios en la farmacocinética de los antiepilépticos. En los casos de empeoramiento de la patología, debe considerarse la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento, muchas veces motivado por temor a los efectos teratógenos de los fármacos. Esos riesgos de teratogenicidad se reducen al mínimo si el embarazo es planificado con suficiente antelación (pues se podrán reducir las dosis al mínimo o usar los fármacos más seguros), siendo por ello muy aconsejable la adopción de medidas anticonceptivas eficaces por parte de las mujeres epilépticas bajo tratamiento.



A este respecto, si bien en modelos animales se ha demostrado que los estrógenos podrían tener un efecto proconvulsionante, en la práctica clínica no se ha observado que los anticonceptivos orales provoquen un empeoramiento de las crisis, por lo que no existe una contraindicación general para su uso en mujeres con epilepsia. Sin embargo, los fármacos inductores del citocromo P450 (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, oxcarbazepina, eslicarbazepina, topiramato) incrementan la síntesis de la globulina plasmática que liga las hormonas sexuales esteroideas y aceleran su metabolismo, disminuyendo la eficacia de los anovulatorios; también la de levonorgestrel y la de medroxiprogesterona. Esto puede paliarse con el uso de anovulatorios con mayor contenido de estrógenos (50-100 mg), pero, aun así, se ha observado una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que es aconsejable usar adicionalmente un anticonceptivo de barrera (preservativo) (Cuéllar, 2015).

Por otra parte, se debe recordar los riesgos que en los pacientes epilépticos comporta el consumo de alcohol etílico, que tiene acciones paradójicas por sus peculiares propiedades toxicodinámicas. A dosis bajas produce excitación neuronal, que se asocia a sentimientos de euforia y desinhibición social; en ese momento existe una reducción del umbral convulsivo que puede desencadenar una crisis, por lo que es imprescindible hacerles ver la necesidad de evitar su consumo. Sin embargo, el etanol a dosis superiores favorece la neuroinhibición a través de la acción sobre canales GABA<sub>A</sub>, lo cual es responsable de la aparición de síntomas como la ataxia, disartria, diplopía e incluso coma. En el alcoholismo crónico sucede que ese tono inhibitorio es compensado mediante el incremento de la actividad glutamatérgica: por ello, cuando se produce una supresión brusca del consumo de etanol, se rompe este equilibrio GABA/glutamato apareciendo un síndrome de abstinencia cuya clínica (ansiedad, taquicardia, sudoración, temblor) se debe a un tono excitatorio descompensado que puede llegar a producir convulsiones y *delirium tremens* (alucinaciones, delirios y estupor).

Además, desde la farmacia se puede ejercer una **acción social** crucial, mediante el asesoramiento y orientación de los niños y adultos con nuevo diagnóstico, sugiriéndoles la posibilidad

de enrolarse en asociaciones de pacientes que les brindarán información muy diversa sobre la patología y los nuevos tratamientos, acompañamiento, apoyo (incluyendo el aspecto económico) y diversos servicios socio-sanitarios, como asistencia psicológica. Buenas opciones son, por ejemplo, la **Federación Española de Epilepsia** o las distintas asociaciones locales o regionales de pacientes con epilepsia, recogidas en el directorio <https://vivirconeepilepsia.es/asociaciones-pacientes-epilepsia>.

Finalmente, la educación sanitaria por parte del farmacéutico puede orientarse a **desterrar falsos mitos sobre la enfermedad** que aumentan su estigmatización social y pueden preocupar a los pacientes. Por ejemplo, se indicará que:

- La epilepsia no es “una enfermedad mental”, sino un problema físico derivado de un exceso esporádico de actividad eléctrica en un grupo de neuronas. No obstante, la epilepsia no cambiará la apariencia física del paciente.
- No se puede contraer una epilepsia por contacto con otras personas y es muy difícil heredar la enfermedad (la probabilidad de que un hijo de una persona con epilepsia tenga también epilepsia es muy baja).
- Las crisis epilépticas son esporádicas y las personas con epilepsia son plenamente conscientes y capaces el resto de su tiempo. La práctica totalidad de los niños con epilepsia pueden y deben escolarizarse con los demás.

## II. Detección precoz y promoción del diagnóstico temprano

Aceptando que una proporción importante de las crisis epilépticas no tienen una causa fácilmente identificable, se considera que una importante medida de prevención secundaria reside en la rápida **identificación de las señales de alarma** de una crisis epiléptica, que permita un diagnóstico y tratamiento tempranos. Para contribuir a evitar o minimizar las complicaciones y mortalidad derivadas de un estatus epiléptico no controlado, el farmacéutico puede actuar como agente centinela ante signos/síntomas en pacientes que puedan presentarse en la farmacia y que deben hacer sospechar de la

presencia de una crisis: pérdida del conocimiento, fiebre, rigidez corporal repentina posiblemente asociada a una caída al suelo o convulsiones corporales intensas en los casos más graves.

Si bien la mayoría de las crisis epilépticas son breves y autolimitadas, no siendo necesario hacer nada para detenerlas, es recomendable que el farmacéutico, como profesional sanitario, maneje conocimientos sobre las pautas de actuación ante una situación como la descrita:

- Retirar cualquier objeto peligroso cercano (objetos punzantes o fuentes de calor), quitar gafas y prendas de ropa apretadas.
- No sujetar al paciente para evitar sus movimientos, sino ponerlo en posición de seguridad tumbado en el suelo (girado de costado, con posible colocación bajo su cabeza de una almohada, cojín o similar), para evitar que se lastime y que un posible vómito o salivación excesiva pase a los pulmones.
- Evitar espectadores.
- No introducir objetos en su boca ni intentar abrírsele.
- No darle agua, comida o medicamentos hasta que recupere completamente la conciencia.
- Medir el tiempo de la convulsión.

En caso de prolongarse en el tiempo, de ser la primera crisis epiléptica que sufre una persona, o de sucederse en el tiempo dos crisis sin recuperación de la conciencia, estas situaciones deben ser consideradas como urgencias sanitarias, requiriendo la asistencia médica – llamando al 112– con la mayor rapidez posible. No suele ser necesario tratarla como una urgencia si la crisis no dura > 5 min en pacientes que ya han tenido crisis similares previamente.

Aunque las crisis convulsivas son las más conocidas, cabe recordar que una crisis focal puede debutar con manifestaciones muy sutiles, tales como desconexión del entorno, sensaciones gástricas, debilidad y sensación de fatiga profunda, o alteraciones visuales y/o auditivas pasajeras, entre otras. Es decir, ante una persona que parece confusa, indiferente, realiza movimientos automáticos (ruidos con la boca, ac-

ción continua de abrir y cerrar los ojos, movimientos torpes con las manos, deambulación, etc.) o desarrolla conductas inapropiadas, acaso similares a una intoxicación por drogas o alcohol, la **derivación al médico** para una mejor evaluación clínica parece la actuación más apropiada.

### III. Optimización de la farmacoterapia

Una vez establecido el diagnóstico de epilepsia, como profesional sanitario experto en el medicamento, el farmacéutico debe velar por el uso seguro y eficaz de los mismos, para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario, donde acudirán los pacientes con estatus epiléptico, tras una primera crisis o ante complicaciones de la enfermedad, como a nivel comunitario, pues el farmacéutico conocerá toda la medicación que utilizan estos pacientes, no solo la prescrita frente a la epilepsia, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc. En líneas generales, las instrucciones dadas por parte del neurólogo tienen que ser estrictamente seguidas por el paciente, aunque pueden ir complementadas con otras del médico de atención primaria relativas a los cuidados y precauciones cotidianas o a la prescripción de cualquier tratamiento de continuación o complementario.

En el momento de la **dispensación** de cualquier medicamento antiepiléptico prescrito, el farmacéutico comprobará que el paciente cuente con toda la información necesaria para su uso óptimo. Ello requiere averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, por ejemplo, alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta o interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial. Si es la primera vez que el paciente va a utilizar dicho medicamento, la labor del farmacéutico será asegurar que el paciente y los familiares conocen para qué es y su correcto proceso de uso. Ante una dispensación de continuación, evaluará si el medicamento está siendo eficaz y seguro, fundamentalmente verificando si ha habido cambios en el trata-

miento (duración, dosis, pauta posológica, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema que pudiera hacer sospechar de una reacción adversa, interacción, contraindicación, etc.

Como en otras enfermedades que requieren tratamientos prolongados, la adherencia terapéutica ha sido descrita como uno de los factores de mayor influencia sobre los resultados de la farmacoterapia antiepiléptica. De nada sirve un diagnóstico preciso y la selección personalizada del fármaco y de la pauta posológica más científicamente rigurosas, si el paciente no concede la importancia requerida al estrecho cumplimiento de las indicaciones recibidas. Se estima que entre el 35% y el 50% de los pacientes con epilepsia no se adhieren adecuadamente a su tratamiento farmacológico (Plumpton *et al.*, 2015), lo cual tiene graves consecuencias, como las reflejadas en un estudio que confirmó falta de adherencia al tratamiento en el 39% de los pacientes hospitalizados por crisis convulsivas, mayoritariamente aquellos con crisis generalizadas y pacientes jóvenes de < 30 años (Samsonsen *et al.*, 2014); curiosamente, tras una evaluación de los niveles plasmáticos de los antiepilépticos el 44% de los no adherentes negó su falta de cumplimiento, evidenciando que muchos pacientes no son conscientes de tal necesidad.

Aunque la adherencia al tratamiento antiepiléptico parece mejorar después de la cirugía antiepiléptica en comparación con las estimaciones pre-quirúrgicas, también es un problema común y grave en estos pacientes, habiéndose descrito como posibles motivos la ausencia de ataques durante un periodo prolongado, problemas de memoria o la imposibilidad de disponer de los medicamentos antiepilépticos en algunos lugares. Así pues, resulta muy importante reforzar la **promoción de la adherencia** desde la farmacia, especialmente en las fases de tratamiento de mantenimiento en que los pacientes están estables y no tan estrechamente controlados por su médico. Las estrategias para asegurar una implicación activa en el tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomentando su confianza en los fármacos administrados y recomendando la toma de la medicación cada día preferiblemente a la misma hora y en las mismas condiciones de ayuno.

Pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarles que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de recaídas, complicaciones o ingresos hospitalarios, hasta la aparición de efectos secundarios.

Pero, sin duda, uno de los aspectos más relevantes en que los farmacéuticos pueden y deben participar es el relativo a un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**, que permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones del tratamiento antiepiléptico –y, en su caso, la activación de la ruta asistencial que asegure un cambio temprano de tratamiento– revertirán en una mejor calidad de vida de los pacientes. Para ello, junto a la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos BOT PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección y evaluación de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos y/o principios activos.

Para terminar, como complemento a lo expuesto en apartados anteriores, conviene tener presente algunos **conceptos sobre el perfil beneficio-riesgo de los fármacos antiepilépticos**, que se recogen a continuación (Díaz *et al.*, 2019):

- Todos los antiepilépticos tienen en común efectos adversos relacionados con sus acciones neurológicas: es prácticamente universal en este grupo el efecto depresor funcional del sistema nervioso central, manifestado con frecuencia como sedación excesiva, mareos (o vértigo), ataxia (descoordinación motriz), alteraciones cognitivas y visuales. Tampoco son infrecuentes las

- molestias gastrointestinales, sobre todo náuseas y, menos frecuentemente, vómitos.
- Existen circunstancias que podrían agravar la toxicidad de los medicamentos antiepilépticos en general, como la deshidratación asociada a los periodos de calor más intenso, en los que muchos antiepilépticos podrían ver alterados sus perfiles cinéticos.
  - Una revisión de la EMA constató que el uso prolongado de antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona, así como de lamotrigina, oxcarbazepina y ácido valproico, se asocia con riesgo de disminución de la densidad mineral ósea que puede conducir a osteopenia y fracturas osteoporóticas. Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) decidió incluir en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos con dichos principios activos información relativa al riesgo de alteraciones óseas en pacientes tratados de forma prolongada. Esto es de particular importancia en pacientes de edad avanzada que presenten factores de riesgo añadidos de padecer osteoporosis.
  - Especialmente los antiepilépticos más antiguos tienen un elevado riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (Zaccara *et al*, 2014). A pesar de que se haga un seguimiento intensivo del paciente –que incluya signos y síntomas sugestivos de distanciamiento de los objetivos terapéuticos para la epilepsia y otras posibles comorbilidades–, algunas interacciones pueden ser imprevisibles, especialmente cuando se combinan varios antiepilépticos o el paciente está polimedicado.
  - Los antiepilépticos derivados ureídicos (fenobarbital, fenitoína, etosuximida) se metabolizan principalmente por el hígado y tienen un importante riesgo de interactuar con otros principios activos –incluyendo antiepilépticos del mismo grupo o de otros– por el marcado efecto enzimático inductor y/o inhibidor que ejercen simultáneamente sobre algunas isoformas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2D9 o CYP3A4). Además, excepto etosuximida, todos se unen a proteínas plasmáticas en alto grado.
  - Los derivados de carboxamidas se unen moderadamente a las proteínas plasmáticas (sobre todo carbamazepina), sufriendo un metabolismo hepático con formación de metabolitos activos, salvo rufinamida. Su efecto inductor enzimático da lugar a una amplia lista de interacciones clínicamente relevantes, especialmente en el caso de carbamazepina. Por ejemplo, eslicarbazepina es un inductor leve de la isoenzima CYP3A4 y de la UDP-glucuronil-transferasa, y también tiene un leve efecto inhibidor de CYP2C19; por ello, puede interactuar con fenitoína, warfarina y anticonceptivos hormonales que contengan estrógenos; sin embargo, parece afectar relativamente poco a la farmacocinética de otros agentes antiepilépticos. Rufinamida se une poco a proteínas plasmáticas y es escasamente metabolizada por enzimas CYP, por lo que su potencial de interacciones farmacocinéticas es leve.
  - Tiagabina y vigabatrina son los análogos del GABA con mayor riesgo de interacciones por su elevada unión a proteínas plasmáticas, especialmente por desplazamiento con otros antiepilépticos como carbamazepina o fenitoína. A excepción de tiagabina, el resto de GABA miméticos prácticamente no presenta metabolismo hepático, reduciendo el riesgo de interacciones farmacocinéticas a este nivel con los derivados ureídicos.
  - Topiramato interactúa con muchos otros antiepilépticos, mientras que el potencial de zonisamida es más limitado. Lamotrigina tiene un perfil moderado de interacciones, aunque entre los principios activos susceptibles se encuentran varios de los antiepilépticos. Lacosamida presenta un perfil moderado de interacciones, pero ha evidenciado un alargamiento del intervalo PR del electrocardiograma dosis-dependiente, que resultaría en un riesgo incrementado de arritmia cardíaca si se asocia a otros fármacos que produzca este mismo efecto PR (antiarrítmicos tipo I, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina); además, los inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipérico, rifampicina) podrían disminuir significativamente (alrededor del 25%) los niveles plasmáticos de lacosamida.

- Con levetiracetam y brivaracetam se esperan menos interacciones farmacocinéticas cuando se coadministran con fármacos inductores o inhibidores de CYP. En cualquier caso, las concentraciones plasmáticas de brivaracetam podrían verse afectadas por la administración conjunta de fenitoína, carbamazepina y fenobarbital; también, aunque con menor relevancia, con inhibidores potentes de CYP2C19 (por ejemplo, fluvoxamina). Levetiracetam se muestra más seguro al no haberse demostrado interacción con otros fármacos antiepilépticos.
- En relación a perampanel, aunque no se han demostrado por completo efectos inductores/inhibidores sobre CYP3A4 (podría considerarse un inductor débil), sí que se ve notablemente afectado por otros fármacos inductores de esta enzima (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína). Además, se recomienda su administración al acostarse porque puede inducir sueño inmediatamente, sin empeorar la calidad del sueño.
- Los fármacos inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina a dosis > 600 mg/día, eslicarbazepina  $\geq$  800 mg/día y topiramato > 400 mg/día) reducen la eficacia de los anticonceptivos orales. Las mujeres que tomen estos fármacos deben utilizar formulaciones con al menos 50 µg de etinilestradiol y/o métodos barrera. Si se utilizan inyecciones depot de acetato de medroxiprogesterona, éstas se deben administrar a intervalos más cortos (cada 10 semanas en vez de cada 12).



## BIBLIOGRAFÍA

- Ali A. Global Health: Epilepsy. *Semin Neurol.* 2018; 38(2): 191-9. DOI: 10.1055/s-0038-1646947.
- Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015; 17(3): 243-53. DOI: 10.1684/epd.2015.0751.
- Brigo F, Del Giovane C, Nardone R, Trinka E, Lattanzi S. Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2019; 101(Pt B): 106466. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106466.
- Buckmaster PS. Does mossy fiber sprouting give rise to the epileptic state? *Adv Exp Med Biol.* 2014; 813: 161-8. DOI: 10.1007/978-94-017-8914-1\_13.
- Cid Bourié B, Fernández Moriano C. Cannabis y cannabinoides: perspectiva actual de su uso terapéutico. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(431): 158-77.
- Crépel V, Mulle C. Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol.* 2015; 20: 83-8. DOI: 10.1016/j.coph.2014.11.012.
- Cuéllar Rodríguez S. Epilepsia. *Panorama Actual Med.* 2015; 39 (383): 343-59.
- Díaz García Ó, Dévora Figueroa C, Díez González LM, Fernández del Pozo de Salamanca MB. Farmacología del sistema nervioso. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2019; p. 1-120.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(4): 475-82. DOI: 10.1111/epi.12550.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276060.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005; 12: 245-53.
- García-Ramos R, García Pastor A, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. Informe FEEN sobre epilepsia en España. *Neurología.* 2011; 26(9): 548-55. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.04.002.
- Gil-Nagel A, Burd S, Toledo M, Sander JW, Lebedeva A, Patten A *et al.* A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy. *Seizure.* 2018; 54: 61-6.
- Gil-Nagel Rein A, Aledo Serrano Á. Terapéutica de las epilepsias. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2019; 177-194.
- Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2016; 63: 109-17. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.07.018.
- Herranz JL. Fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol.* 2018; 66(s02): S21-5.
- Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA.* 2015; 313(3): 285-93. DOI: 10.1001/jama.2014.17426.
- Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology.* 2014; 83(21): 1978-85. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001004.
- Lesca G, Depienne C. Epilepsy genetics: the ongoing revolution. *Rev Neurol (Paris).* 2015; 171(6-7): 539-57. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.01.569.
- Lin Z, Shaoping L, Hua L, Xiaoyi Z. Levetiracetam vs brivaracetam for adults with refractory focal seizures: a meta-analysis and indirect comparison. *Seizure.* 2016; 131: 70-5.
- Parejo Carnonell B. Prevalencia de la epilepsia en España. Tesis Doctoral. 2017. Disponible en: <https://epri-nts.ucm.es/id/eprint/41531/1/T38488.pdf>.
- Plumpton CO, Brown I, Reuber M, Marson AG, Hughes DA. Economic evaluation of a behavior-modifying intervention to enhance antiepileptic drug adherence. *Epilepsy Behav.* 2015; pii: S1525-5050(15)00042-6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.01.035.
- Samsonen C, Reimers A, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia.* 2014; 55(11): e125-8. DOI: 10.1111/epi.12801.
- Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs--a review. *Pediatr Ann.* 2015; 44(2): e36-42. DOI: 10.3928/00904481-20150203-10.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58(4): 512-21. DOI: 10.1111/epi.13709.
- Schousboe A, Madsen KK, Barker-Haliski ML, White HS. The GABA synapse as a target for antiepileptic drugs: a historical overview focused on GABA transporters. *Neurochem Res.* 2014; 39(10): 1980-7. DOI: 10.1007/s11064-014-1263-9.
- Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P *et al.* Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *Scientific World Journal.* 2015; 2015: 602710. DOI: 10.1155/2015/602710.
- Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAE). Guía Andaluza de Epilepsia 2020. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Ed. Sánchez Álvarez JC. Entorno digital. Madrid. Disponible en: <http://www.sade.org.es/>.
- Sociedad Española de Neurología (SEN). Grupo de Estudio de la Epilepsia. Pacientes. Disponible en: [http://epilepsia.sen.es/?page\\_id=3](http://epilepsia.sen.es/?page_id=3) (consultado el 18 de enero de 2021).
- Strzelczyk A, Steining I, Willems LM, Reif PS, Senft C, Voss M *et al.* Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: a cohort study from two German university hospitals. *Epilepsy Behav.* 2017; 70: 177-81.
- Temkin O. The Falling Sickness. Baltimore, MD: J. Hopkins Press; 1945.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019; 393(10172): 689-701. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
- Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, Elger C, Keller B, Löffler K *et al.* Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia.* 2018; 59: 479-91.
- Villanueva V, Holtkamp M, Delanty N, Rodríguez-Uranga J, McMurray R, Santagueda P. Euro-Esli: a European audit of real-world use of eslicarbazepine acetate as a treatment for partial-onset seizures. *J Neurol.* 2017; 264: 2232-48.
- Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014; 16(4): 409-31. DOI: 10.1684/epd.2014.0714.