

**TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA  
EN EL ADULTO.**

**DR. E .COMES MAYMO.**

CONSULTOR SENIOR.

HOSPITAL UNIVERSITARI SAGRAT COR.

BARCELONA.

III Jornada d'atenció compartida en

neurologia

12 Maig 2017

# OPCIONES TERAPÉUTICAS

Crisis según:

- Evolución
- Tipo
- Etiología

Epilepsia según:

- Etiología
- Síndrome
- Características del paciente

## **Tratamiento según evolución**

Autolimitada aislada

Autolimitada recidivante en menos de 24 h

No controlada (crisis prolongada)

Crisis recidivantes con intervalo libre  $> 24h$

Autolimitada aislada : sin tratamiento en Urgencias . AEDs posteriormente solo si cumplen criterios de posible epilepsia de la SCN.

Autolimitada recidivante en <24 h:

Impregnacion de AEDs si intervalo intercritico progresivamente menor.

Crisis prolongada tratamiento con BZP

+/- AEDs posterior.

Recidivantes tardias AEDs

# MODIFICACIÓN DE LA DEFINICIÓN DE EPILEPSIA. S.C.N 2011

- Previa-Paciente que repite más de una crisis epileptica
- Se considera por SCN también a efectos prácticos:

**Paciente con crisis única no provocada** con uno de los siguientes factores de riesgo de Epilepsia :

EEG intercrítico con anomalías epiléptiformes focales o generalizadas

Lesión focal cerebral cortical

Retardo mental o exploración neurológica anormal con antecedentes de patología neonatal o (no inmediatos) de meningoencefalitis, TCE ó AVC.

# DEFINICIÓN PRACTICA DE ILAE 2014

Epilepsia es una enfermedad del cerebro caracterizada por:

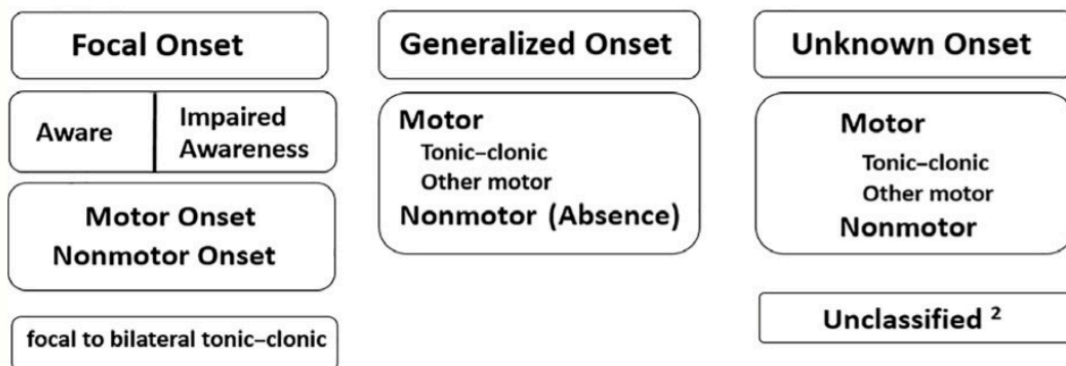
1-Como mínimo 2 no provocada (o refleja)crisis separadas por  $>24$  horas

2-Una crisis no provocada (o refleja) y la probabilidad de nuevas crisis similar a la del riesgo general de recurrencia (mínimo del 60%) después de 2 crisis no provocadas durante los próximos 10 años

3- Diagnóstico de síndrome epiléptico

Epilepsia 55(4).475-482,2014

## ILAE 2017 Classification of Seizure Types Basic Version <sup>1</sup>



**Figure 1.**

The basic ILAE 2017 operational classification of seizure types. <sup>1</sup>Definitions, other seizure types, and descriptors are listed in the accompanying paper and glossary of terms. <sup>2</sup>Due to inadequate information or inability to place in other categories.

*Epilepsia* © ILAE

# ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version <sup>1</sup>

## Focal Onset

Aware

Impaired  
Awareness

### Motor Onset

automatisms  
atonic <sup>2</sup>  
clonic  
epileptic spasms <sup>2</sup>  
hyperkinetic  
myoclonic  
tonic

### Nonmotor Onset

autonomic  
behavior arrest  
cognitive  
emotional  
sensory

focal to bilateral tonic-clonic

## Generalized Onset

### Motor

tonic-clonic  
clonic  
tonic  
myoclonic  
myoclonic-tonic-clonic  
myoclonic-atonic  
atonic  
epileptic spasms

### Nonmotor (absence)

typical  
atypical  
myoclonic  
eyelid myoclonia

## Unknown Onset

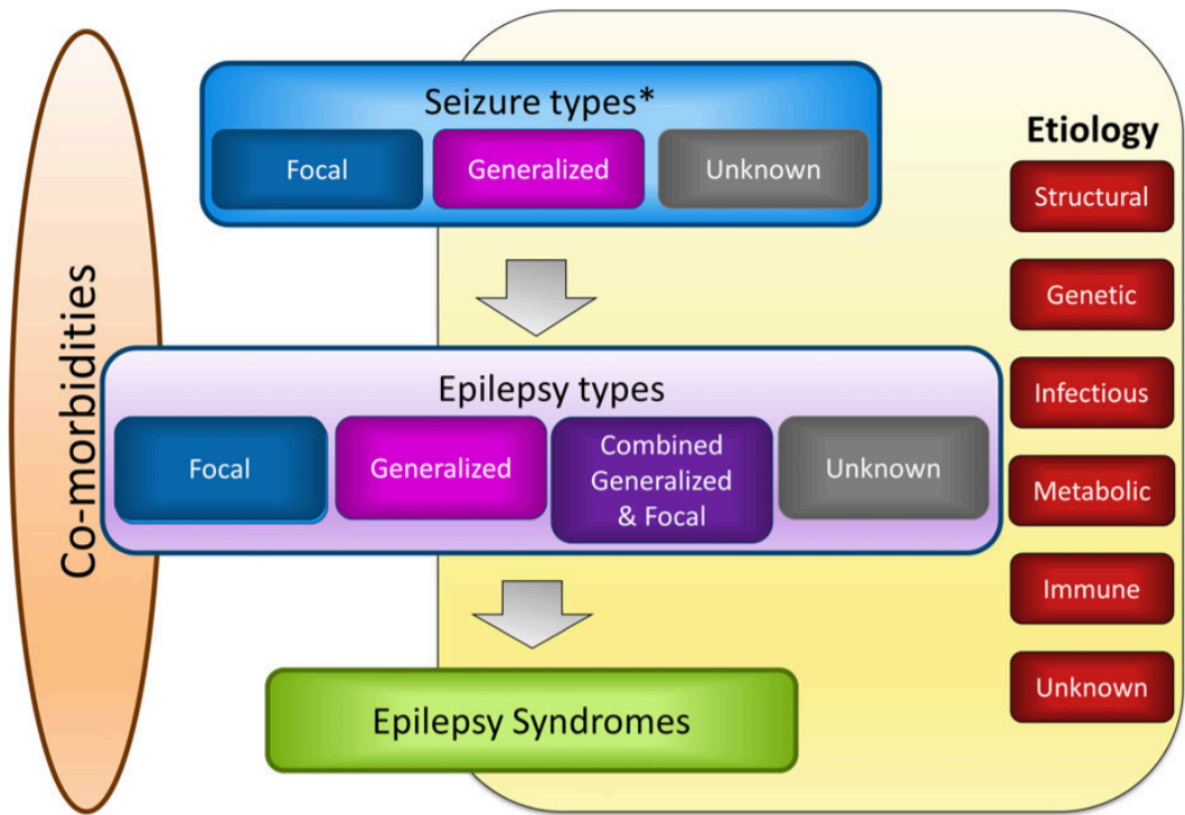
### Motor

tonic-clonic  
epileptic spasms

### Nonmotor

behavior arrest

## Unclassified <sup>3</sup>



**Figure 1.** Framework for classification of the epilepsies. \*Denotes onset of seizure. *Epilepsia* © ILAE

# DEFINICIONES S.E.N 2012

## Crisis epiléptica

Presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro

## Epilepsia

Predisposición cerebral duradera para generar crisis epilépticas. Requiere al menos de la aparicion de una crisis epiléptica

\* Guías diagnósticas de la SEN 2012

## **DEFINICION CRISIS SCN -HSC 2014**

Trastorno paroxístico derivado de una descarga anormal y excesiva de un conjunto de neuronas de la corteza cerebral, con tendencia a autorregularse en minutos (<5m) con unas manifestaciones clínicas en forma de cuadro súbito y transitorio que puede incluir alteraciones del nivel de conciencia y manifestaciones motoras, sensitiva, autonómica o psíquicas, según la zona de la descarga.

# CRISIS EPILÉPTICA

En la genesis de las crisis epilépticas existen las fases de:

## **Inicio de la descarga epileptógena con intervención de :**

Canales del Na voltaje dependientes

Receptores glutamérgicos NMDA y kainato

## **Sincronización, mantenimiento y propagación de la descarga**

Canales del Ca dependientes de voltaje

Receptores glutamérgicos NMDA,AMPA y kainato

## **Detención de la descarga**

Receptores gabérgicos GABA-A y GABA-B

Canales de K dependientes de voltaje

Liberación de neurotransmisores del interior vesiculas sinápticasSV2A

# DEFINICION DE EPILEPSIA HSC

Paciente que :

Repite crisis de tipo epiléptico en diferentes episodios (discutible) en ausencia de desencadenante franco.

Con episodio único y los factores de riesgo aceptados por la SCN (2011)

# I - DIAGNÓSTICO CLINICO.

## ESTUDIO INICIAL:

### ANAMNÉISIS

Básica con paciente y acompañantes

### EXPLORACIÓN

Signos indirectos de crisis

Alteraciones morfológicas en búsqueda de enfermedades que se asocien con crisis epilépticas

# DEFINICION DE STATUS

## **Definición práctica de Status epiléptico. .**

Crisis de más de 5 minutos ó repetidas crisis sin recuperación completa de la conciencia entre ellas durante  $> 5-10m$  (no hay acuerdo en esta duración) considerando algunos autores un periodo de 30 m de duración de la repetición de crisis.

# DEFINICION DE STATUS SUTIL

## **Status sutil:**

Aparece en ancianos o poststatus convulsivo (en 14% casos) y consiste en la practica desaparición de las manifestaciones clínicas, excepto la afectación de conciencia, persistiendo un status eléctrico con diagnostico por EEG

# FACTORES PREDICTORES EN STATUS

-Identificación de la etiología y de la severidad de los status epilépticos con las escalas de :

SEEIT (Early identification of status epilepticus etiology with a simple clinical tool AA: P4.248 V Alvarez et al)

STEES (Predictors of refractory status epilepticus 3237

Estatus epileptico refractario.Evolucion y pronóstico

SEN 5046 GM Gonzalez Cuevas et al)

# ESCALA SEEIT

1. ¿Es realmente un episodio de estado epiléptico?	↓	
A. Cualquier signo de crisis no epiléptica psicógena (ofrece resistencia a abrir los ojos, movimientos "crecientes y menguantes", movimientos pélvicos propulsivos que se detienen o inducen por sugerencia).	Sí → evitar incremento de FAE escalonado	No
B. Convulsiones que duran más de 5 minutos o convulsiones repetidas sin recuperación de la conciencia.	Sí → Punto 2	No → Revisar el diagnóstico

<p>2. A. Convulsiones anteriores, epilepsia conocida, o  B. Convulsiones <i>de novo</i>, pero daño cerebral estructural conocido (infarto cerebral, traumatismo, meningoencefalitis anterior, etc.) o  C. ¿Convulsión <i>de novo</i>, pero con una condición progresiva cerebral conocida (demencia, tumor, etc.)?  Especificar: .....</p>	<p>Sí ↓</p>	<p>No → Punto 3</p>
--	-----------------	---------------------

<p>A. Incumplimiento FAE / disminución reciente de dosis / nivel bajo.  Especificar: .....</p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>
<p>B. Infección sistémica.  Especificar: .....</p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>
<p>C. Abstinencia de alcohol o drogas (incluidas benzodiacepina y drogas ilícitas) o intoxicación aguda.  Considere un análisis toxicológico.  Especificar: .....</p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>
<p>D. Alteraciones metabólicas significativas (es decir, glucemia y natremia).  Especificar: .....</p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>
<p>E. Progresión o cambio clínico o radiológico en una condición neurológica anterior (por ejemplo, síntomas nuevos, progresión del tumor, sangrado, biopsia, cirugía reciente, etc.).  Especificar:.....</p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>
<p>F. Estado epiléptico refractario sin clara explicación, nueva anomalía neurológica, rigidez en el cuello o fiebre sin explicación sistémica.  Especificar:.....</p>	<p>Sí → punto 4</p>	<p>No</p>
<p>G. Ninguno de estos.</p>	<p>Sí → no etiología aguda → modificar el tratamiento FAE</p>	

3. ¿Estado epiléptico <i>de novo</i> (primera convulsión) sin enfermedad cerebral conocida?	Sí →	No → Punto 2
A. Recientemente diagnosticado, daño cerebral estructural previamente asintomático o EEG que sugiere epilepsia idiopática generalizada/epilepsia genética generalizada. <i>Especificar:</i> .....	Sí	No
B. Lesión cerebral aguda (ictus isquémico o hemorrágico, trombosis venosa cerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia subdural, lesión cerebral traumática, encefalitis, etc.). <i>Especificar:</i> .....	Sí	No
C. Abstinencia de alcohol o drogas (incluidas benzodiazepina y drogas ilícitas) o intoxicación aguda. Considere un análisis toxicológico. <i>Especificar:</i> .....	Sí	No
D. Alteraciones metabólicas significativas (es decir, glucemia y natremia). <i>Especificar:</i> .....	Sí	No
E. Infección sistémica grave (sepsis). <i>Especificar:</i> .....	Sí	No
F. Estado epiléptico refractario sin explicación clara, rigidez en el cuello o fiebre sin explicación sistémica. <i>Especificar:</i> .....	Sí → Punto 4	No
G. Ninguno de ellos con evolución favorable con el FAE.	Sí → EE posiblemente criptogénico, pero considere una RM si signo focal EEG/clínico y TC normal	

<p>4. Fiebre o respuesta inflamatoria sistémica sin proceso infeccioso extraneurológico, signos meníngeos, dolor de cabeza inusual, cambio reciente de comportamiento, o EE refractario sin etiología clara.</p> <p><i>Especificar:</i>.....</p> <p>Pensar en terapia i/v antimicrobiana empírica para meningoencefalitis y hemocultivo, y luego una punción lumbar si no hay contraindicación.</p>	<p>Sí</p> <p>↓</p>	<p>No</p> <p>→ Detener</p>
<p>A. ¿Líquido cefalorraquídeo normal (LCR) (prestar atención a LCR normal en fase temprana de encefalitis)?</p> <p>• Detalles del LCR: .....</p>	<p>LCR normal → Puede ser criptogénica. Considere enfermedad autoinmune</p>	<p>LCR anormal → Terapia antimicrobiana empírica. Considere causas autoinmunes</p>
<p>Sospecha de etiología después de la primera evaluación.</p>		

# Table 1 The Status Epilepticus Severity Score

Table 1   The Status Epilepticus Severity Score <sup>14,24,49,99</sup>		
Clinical feature	Finding	Score
Level of consciousness at onset	Alert or somnolent; confused	0
	Stuporous or comatose	1
Seizure type at onset	Simple partial, complex or absent	0
	Generalized convulsive	1
	Nonconvulsive	2
Age at onset	≤65 years	0
	>65 years	2
History of seizures at onset	Prior seizures	0
	No prior seizures	1
Total possible score		0–6

Sutter, R. *et al.* (2013) Outcome predictors for status epilepticus—what really counts  
*Nat. Rev. Neurol.* doi:10.1038/nrneuro.2013.154

## STESS on treatment strategy

	Alive	Dead	P
Score 0 – 2	72 (97%)	2 (3%)	
Coma induction –	61	2	
Coma induction +	11	0	1.000
Score 3 - 6	49 (61%)	31 (39%)	
Coma induction –	34	18	
Coma induction +	15	13	0.301
Total	121	33	154

# **DIAGNÓSTICO de CRISIS EPILÉPTICA**

- **CLINICO** solo con anamnesis y exploración
- **DIFERENCIAL**
- **CLINICO con apoyo EEG**
- **CLINICO con evidencia EEG**
- **ETIOLÓGICO.**

# **FASES DEL TRATAMIENTO**

**II-CONFIRMACION** de necesidad de tratamiento.

**III-VALORACION** del tipo de tratamiento :

**A- Opciones farmacológicas.**

**B - Características del paciente.**

**C - Elección del fármaco.**

**D - Otras opciones terapéuticas.**

# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

## Recomendaciones SEN

Los pacientes con eventos paroxísticos y sospecha de Epilepsia deben ser evaluados por neurologos / neuropediatras Tasas de error HC entre 5 -25%

La anamnesis debe incluir la recogida de datos motores,autonomicos o de lenguaje por su valor localizador de las crisis.

La exploracion neurologica fuera de la crisis debe buscar la presentacion de alteraciones neurologicas que sugieran de epilepsias sintomáticas

En la epilepsia temporal debe consignarse la actividad automática crítica por su valor pronostico de refractariedad

# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

## Recomendaciones SEN

Los pacientes con eventos paroxísticos no clasificables semiológicamente deben estudiarse con MVEEG

En el caso de sospecha de TPN debe orientarse la anamnesis a la búsqueda de datos que orienten al posible origen psicogeno (errores de diagnóstico de hasta un 20%)

No puede olvidarse la coexistencia hasta en un 15% de crisis epilépticas y psicogenas en un mismo o diferentes episodios\*

Se debería clasificar los TPNE Tabla VIII y IX

(Historia Clínica en Epilepsia Diagnóstico diferencial de la Epilepsia en las distintas edades Guía SEN 2012 pag 28-38)

# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Adolescentes y Adultos

Epilepsia Generalizada

Epilepsia Parcial

# EPILEPSIAS GENERALIZADAS

Transtornos paroxísticos no epilépticos

TPNE\*

Sincopes convulsivos

Drop- Attacks

Narcolepsia con o sin cataplejia

Reacciones a Drogas

Alteraciones metabólicas\*\*

Mioclónias\*\*\*

# EPILEPSIA PARCIAL

Migrañas acompañada (cp temporales-parietales-occipitales)

**AIT** (crisis temporales -parietales- occipitales)

Limb shaking (crisis parciales frontales)

**Amnesia global transitoria** (cp temporales)

Síndromes confusionales – Sonambulismo (cp temporales)

Crisis psicógenas – Parasomnias (cp frontales)

Síndrome de Hiperventilación- Panic Attacks (fronto-temporales)

Drogas alucinógenas (cp occipitales)

Alteraciones metabólicas\*\*

# TPNE (Transtornos paroxísticos no epilépticos)

Crisis Psicógenas (solas o asociadas a crisis 15%)

Secundarios a Hipoxia Cerebral -Encefalopatía  
anóxica.

En relación con sueño -Mioclonias hipnagógicas  
- Ensoñaciones ?

Transtornos del movimiento – Discinesias  
paroxísticas\*

Mioclonias esenciales

# ALTERACIONES METABÓLICAS

**Hipoglicemias**  $< 36\text{mg /dl}$  (nocturnas o a primera hora de la mañana) Crisis generalizadas /parciales temporales

**Hiperglicemia no cetosica** Coma hiperosmolar  $>290$   
Glicemia  $>288$  Osmolaridad

Crisis parciales motoras subinrantes como forma de inicio

**Hiponatremia**  $\text{Na} < 115$  C Generalizadas 50% mortalidad

# ALTERACIONES METABÓLICAS

Hipocalcemia  $\text{Ca} < 5,0 \text{mg/dl}$  Crisis frecuentes 25% con presentación muy variable

Hipomagnesemia  $\text{Mg} < 0,8 \text{mEq/l}$

Encefalopatía uremática  $\text{Urea} > 100 \text{mg/dl}$ - Creatinina  $> 10 \text{mg/dl}$  30% de frecuencia. CCGTC o CP motoras

Encefalopatía hepática Estadios III-IV 25% si  $\text{Amonio} > 124 \text{mM/l}$

# DIAGNOSTICO con apoyo EEG

- EEG basal con HP y ELI - privación de sueño – de sueño
  - mayor utilidad en las primeras 24h postcrisis.
  - no diagnostica ni niega Epilepsia por si sólo
  - solo diagnóstico si registra una crisis  
**(diagnóstico por la evidencia)**
  - la practica de EEG seriados (3) aumenta la sensibilidad de un 29-55% a 69-77%
  - la actividad epileptiforme – descargas paroxísticas interictales - en EEG intercrítico de adultos sin crisis existe en 2-3% y en 5% de niños

## **II - DIAGNÓSTICO ETIOLOGICO.**

**EXPLORACIÓN FISICA**

**RMN con Protocolo de Epilepsia**

**TAC en fase aguda (ocasionalmente )**

**PET ( displasias corticales)**

### **III -DIAGNOSTICO**

- **DIFERENCIAL y LOCALIZADOR:**

  - Video – EEG

  - EEG con Electrodo especiales\*

  - Polisomnografía\*

- **LOCALIZADOR AREA EPILEPTOGENA**

  - SPECT ictal

  - SISCOM (SPECT + RMN)

  - PET (interictal –E. temporal lesional)

- PREVALORACIÓN DE OPCIONES TERAPEUTICAS**

  - RMN Funcional.

- REMISION A UNIDAD DE CIRUGIA DE EPILEPSIA.**

## **II - CONFIRMACION DE NECESIDAD DE TRATAMIENTO.**

- A - Pronostico de la Epilepsia Remisiones**
- B - Crisis aislada. Factores de riesgo de Epilepsia**
- C - Epilepsia relacionada con situación aguda  
(Sintomática Aguda).**
- D - Epilepsia desencadenada por fármacos ( listado)**
- E - Frecuencia y características de las crisis, del  
síndrome epiléptico y del enfermo.**
- F - Profilaxis en situaciones especiales.  
AVC – Pericraneotomia – Tumores cerebrales.**

# OBJETIVOS DELANTE DE UN EPISODIO CRÍTICO.

Diagnóstico correcto y/o diferencial.

Yugular el episodio -Evitar la persistencia de la crisis, su transformación en status, el daño neuronal y el riesgo vital

Evitar la repetición de la crisis- Evitar el status

Estudio etiológico.

# Pronostico de la Epilepsia Remisiones

- Remisión espontanea 20 – 30 %
- Remisión por FAEs 30 - 40%
- Continúan las CE 20 – 30 %

Los FAES no influyen sobre el curso de la epilepsia a largo plazo y si suprimen las crisis en la mayoría 70 % de casos.

Epilepsia farmacosenible con dos subgrupos :

farmacoindependientes 75% y farmacodependientes 25%

Sin control de las crisis (Epilepsia farmacoresistente)

Variabilidad individual en la evolución incluso dentro de un mismo grupo sindrómico.

- Dr JLBecerra Guia oficial de practica clínica en epilepsia SEN 2012

# **CRITERIOS DE EVOLUCION Y CURACION 1985 -2014**

## **Clasificacion Mattson-Thomas 1985**

Epilepsia:

Activa > 1 crisis por año

Controlada > 1 año sin crisis

Estabilizada > 3 años sin crisis

Interrumpida > 5<sup>a</sup> sin crisis y 1 a sin tratamiento

Curada > 9 a sin crisis > 5 años sin tratamiento y mayores de  
16 años

## **Criterios de curación ILAE 2014**

Pacientes con un síndrome edad dependiente con edad superior a dicha edad y los que permanezcan sin crisis > 10 a y sin tratamiento en los últimos 5

## II A- CRISIS AISLADA.

- Episodio único, sin relación directa con un trastorno sistémico (toxico-metabólico) ni con afectación aguda del sistema nervioso central.
- La posibilidad de recurrencia al año es de entre un 30 – 60% en el 1º año  
y a los 3 años de entre el 48-70%.
- Los FAEs no influyen en la recurrencia de una 1ª crisis CGTC\*
- El retraso en el inicio del tratamiento no empeora el pronóstico de la epilepsia a largo plazo\*

\* Guia Oficial de la SEN 2012

## II A- CRISIS AISLADA.

- Los factores de riesgo de recurrencia que influiran en el diagnóstico y tratamiento de las crisis aisladas son:

Ausencia de desencadenante ( drogas recreacionales - fiebre)

**Aparición de las crisis por la noche.**

Crisis parciales simples o complejas.

Antecedentes familiares de epilepsia asociados a un EEG con puntas focales.

**Alteraciones EEG y en RMN**

**Déficit neurológico peri-natal. (recurrencia 100%).**

## II A- CRISIS AISLADA.

### - Sintomáticas

**Relacionadas con situación > 90 %**

**Remotas 75%.**

Agudas 40%.

Menores de 16 o mayores de 65 años.

**Debe valorarse individualmente el iniciar o no tratamiento.**

\* Guia Oficial de la SEN 2012

\* Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizures in adults Neurology April 2015 vol 84 no16 1705-1713

\*ILAE 2014 Epilepsia 55(4).475-482,2014

## **II B - SINTOMATICAS AGUDAS.**

- Crisis que aparecen con asociación cercana ( hasta los 7 días, según la mayoría de autores , con un máximo en las primeras 24 horas ) a un factor precipitante conocido, que origina una alteración transitoria en la excitabilidad del SNC.
- Las crisis son en general aisladas, pero pueden presentarse en forma recurrente o incluso en forma de status.
- Solo precisan tratamiento en la fase aguda.
- No es posible predecir las que van a recaer de forma tardía

## II B - SINTOMATICAS AGUDAS.

- Las causas más frecuentes son : Lesiones peri-natales.
  - AVC.
  - Traumatismo cráneo-encefálico.
  - Infección del SNC.
  - Post-Cirugía Intracraneal.
  - Tóxicas ( sobredosis ).
  - Síndrome de abstinencia.
  - Metabólicas.
  - Crisis febriles en infancia.

## II C - FARMACOS POTENCIALMENTE EPILEPTOGENOS.

**Tabla 10. Fármacos convulsionantes**

<p><b>Analgésicos:</b></p> <p>Narcóticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Petidina</li> <li>Dextropropoxifeno</li> </ul> <p>No narcóticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acido acetilsalicílico</li> <li>Acido mefenámico</li> </ul>	<p><b>Contrastes radiológicos intravasculares</b></p>
<p><b>Anestésicos y antiarrítmicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enflurano</li> <li>Lidocaína y bupivacaína</li> <li>Otros antiarrítmicos</li> </ul>	<p><b>Estimulantes del SNC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teofilina</li> <li>Cocaína</li> <li>Anfetaminas</li> </ul>
<p><b>Antihistamínicos H<sub>1</sub>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Difenhidramina</li> </ul>	<p><b>Psicofármacos:</b></p> <p>Antidepresivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptilina</li> <li>Amoxapina</li> <li>Bupropion</li> <li>Clorimipramina</li> <li>Imipramina</li> <li>Maprotilina</li> <li>Nefazadona</li> <li>ISRSs</li> <li>Venlafaxina</li> </ul> <p>Inhibidores de la MAO</p> <p>Litio</p> <p>Neurolépticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Clorpromazina</li> <li>Clozapina</li> <li>Flufenazina</li> <li>Haloperidol</li> <li>Pimozida</li> <li>Risperidona</li> <li>Tioridazina</li> <li>Trifluperazina</li> </ul>
<p><b>Antiinfecciosos:</b></p> <p>β-lactámicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Penicilina</li> <li>Imipenem/cilalastina</li> </ul> <p>Isoniazida</p> <p>Quinolonas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciprofloxacino</li> <li>Enoxacino</li> <li>Nalidíxico</li> <li>Norfloxacino</li> <li>Ofloxacino</li> <li>Cloroquina</li> </ul>	<p><b>Vacunas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antipertussis</li> </ul>
<p><b>Antineoplásicos e inmunosupresores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cloranbucil</li> <li>Metotrexato</li> <li>Vincristina</li> <li>Ciclosporina</li> </ul>	

# PROFILAXIS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

**En general no recomendada**

Solo en situaciones muy especiales

- Lesión estructural en área potencialmente epiléptógena
- TCE grave
- Intervención neuro quirúrgica (durante los 7 primeros días)
- Infección neuro meníngea sobretodo en abcesos frontales

# PROFILAXIS FARMACOLOGICA

Históricamente la profilaxis se realizaba con Fenitoina ev (único fármaco ev existente)

Actualmente el Levetiracetam ev a dosis de 1000mg x 12 h es la pauta de elección por los menores efectos secundarios y las menores interacciones farmacológicas que la Fenitoína

Poca utilización del Valproato sódico por las interacciones con los tratamientos oncológicos y las posibles alteraciones hematológicas

## **II E - PROFILAXIS PERICRANEOTOMIA .**

### **EPILEPSIA POSTNEUROCIRUGIA.**

- Entre el 4 – 19% sobretodo en : Tumores hemisféricos.  
Abscesos. Empiema. Hidrocefalia. Trauma craneal.
- La mayoría de las crisis ocurren en las 72 primeras horas.
- No evidencia clara de la utilidad de la profilaxis.
- Habitualmente se empleaba la fenitoina, actualmente el Levetiracetam

## **II E –EPILEPSIA Y TUMORES CEREBRALES.**

**La incidencia de tumores cerebrales en epilépticos es del 4%**

**En pacientes con tumores cerebrales la frecuencia de crisis depende del tumor y su localización:**

Embrionarios 100%. Ganglioglioma 80-90%. Astrocitoma de bajo grado 75%. Meningioma 29-60%. Glioblastoma multiforme 29-49%. Metástasis 20-35%. Cancer sin metástasis 4% (radionecrosis temporal, infecciones oportunistas, drogas, encefalopatías tóxicas o metabólicas). Linfomas 1° de SNC 10%.

Localización cortical frontal ,temporal y parietal mas frecuente asociación con crisis.

**Como signo de debut 30-50%. Durante el curso 10-30%.**

## II E - PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN LOS TUMORES CEREBRALES.

- Tratamiento profiláctico no útil. (**Flexibilidad \***)
- Si hay crisis los fármacos de elección son:
  - 1<sup>a</sup> :LEV  
VPA (puede aumentar la toxicidad de citostáticos)
  - 2<sup>a</sup> TPM o GBP ( solos o asociados a VPA )
- Evitar CBZ –PHT - PB ( inductores enzimáticos que disminuyen las concentraciones de los citostáticos )

# **III A - OPCIONES TERAPEUTICAS EN EPILEPSIA.**

## **1 - FARMACOLOGICAS.**

**Monoterapia.**

**Biterapia.**

**Politerapia.**

## **2 - QUIRURGICAS.**

**Lóbulo temporal**

**Extra-temporales**

**De especial gravedad**

## **3 - OTRAS - Dieta cetogénica** **- Estimulación vagal**

# FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

## CLASICOS

- 1912 FENOBARBITAL
- 1936 FENITOINA
- 1952 PRIMIDONA
- 1958 ETOSUXIMIDA
- 1960 CARBAMACEPINA,
- 1975 CLONAZEPAN.
- 1980 CLOBAZAM
- 1983 VALPROATO SÓDICO

# AEDS 2<sup>a</sup> GENERACIÓN

- 1989 VIGABATRINA
- 1990 OXCARBACEPINA
- 1991 LAMOTRIGINA
- 1993 FELBAMATO
- 1993 GABAPENTINA
- 1995 TOPIRAMATO
- 2000 LEVITIRACETAM
- 2000 ZONISAMIDA\*
- 2004 PREGABALINA
- 2007 RUFINAMIDA
- 2008 STIRIPENTOL

# FARMACOS 3<sup>a</sup> GENERACION

- 2008 LACOSAMIDA
- 2010 ESLICARBACEPINA
- 2011 RETIGABINA (en desuso x efectos adversos\*)
- 2013 PERAMPANEL
- 
- **EN ESTUDIO**
- 2011 MELATONINA
- 2013 BRIVARACETAM

## **III A -1- OPCIONES FARMACOLOGICAS**

### **FÁRMACOS DISPONIBLES EN RELACIÓN A LA EFICACIA EN LOS DIFERENTES TIPOS DE CRISIS.**

#### **AMPLIO ESPECTRO**

**VALPROATO SODICO ( VPA )**

**LAMOTRIGINA ( LTG )**

**LEVITIRACETAM ( LEV )**

**TOPIRAMATO ( TPM )**

**ZONISAMIDA ( ZNS )**

**LACOSAMIDA ( LCM ) ?**

**PERAMPANEL ( PER ) (reciente aceptacion\*)**

# **III A - 1 OPCIONES FARMACOLOGICAS.**

## **CON INDICACIONES ESPECIFICAS**

- **CARBAMACEPINA ( CBZ )**
- **CLOBAZAM ( CLB )**
- **CLONAZEPAN ( CZP )**
- **ESLICARBACEPINA (ESL) 3<sup>a</sup> Generación**
- **ETOSUCCINAMIDA ( ESM )**
- **FENITOINA ( PHT )**
- **FENOBARBITAL ( PB )**
- **GABAPENTINA ( GBP )**
- **LACOSAMIDA ( LCM ) 3<sup>a</sup> Generación**
- **OXCARBAMACEPINA ( OXC )**
- **PREGABALINA ? ( PGB )**
- **TIAGABINA ?? ( TGB )**

### **III A 1 – OPCIONES FARMACOLOGICAS.**

#### **OTRAS POSIBILIDADES FARMACOLOGICAS.**

##### **UTILIZACIÓN EXCEPCIONAL.**

**PRIMIDONA ( PRM )** (mantenimiento)

**ACETAZOLAMIDA** (crisis catameniales)

**FELBAMATO ( FBM )** (toxicidad)

**VIGABATRINA ( VGB)** (S WEST 2° a Esclerosis Tuberosa)

(defectos campimétricos visuales)

**DIAZEPAN ( DZP )** ( evitar o yugular status)

**MIDAZOLAM** (prehospitalario-convulsiones febriles)

**RUFINAMIDA (RFN)** ( S. Lennox)

**STIRIPENTOL (STP)** (S. Dravet)

**MELATONINA** (Crisis relacionadas con sueño/neuroprotector de las crisis/crisis febriles)

## Antiepileptic medications and seizure types

Seizure type	Antiepileptic drug
<b>Broad spectrum:</b> <i>all</i> seizure types (generalized from onset <i>and</i> focal onset seizures)	Clobazam, felbamate, lamotrigine, levetiracetam, rufinamide, topiramate, valproate, zonisamide
<b>Narrow spectrum:</b> focal with or without alteration in consciousness or awareness <i>and</i> focal evolving to bilateral convulsive seizure	Carbamazepine, eslicarbazepine, ezogabine, gabapentin, lacosamide, oxcarbazepine, perampanel, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, primidone, tiagabine, vigabatrin
<b>Absence seizure</b> (a type of generalized seizure)	Ethosuximide

Note that although there is evidence to support the use of these medications for these seizure types, the medication may not be indicated for this use by the United States Food and Drug Administration.

## Common mechanisms of antiepileptic drug action

Drug	Na <sup>+</sup> channels	Ca <sup>+</sup> channels	K <sup>+</sup> channels	Inhibitory transmission	Excitatory transmission
Benzodiazepines				+++	
Carbamazepine	+++	+			
Clobazam				+++	
Ethosuximide		+++			
Ezogabine			++		
Felbamate	++	+		++	++
Gabapentin	+	+		++	
Lacosamide	+++				
Lamotrigine	+++	+			
Levetiracetam		+	+	+	+
Oxcarbazepine	+++	+	+		
Perampanel					+++
Phenobarbital		+		+++	+
Phenytoin	+++	+			
Rufinamide	+++				
Tiagabine				+++	
Topiramate	++	++		++	++
Valproate	+	+		++	+
Vigabatrin				+++	
Zonisamide	++	++			

+++; primary action; ++; probable action; +; possible action.

Adapted with permission from: Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002; 58:S2. Copyright © 2002 Lippincott Williams & Wilkins.

# III A – I OPCIONES FARMACOLOGICAS.

Tabla I. Clasificación de los fármacos antiepilépticos según su mecanismo de acción

1. Bloqueantes de canales de sodio
  - a. En estado de inactivación rápida:
    - i. Fenitoína
    - ii. Carbamazepina
    - iii. Lamotrigina
    - iv. Oxcarbazepina
  - b. En estado de inactivación lenta:
    - i. Lacosamida
    - ii. Acetato de eslicarbazepina
2. Bloqueantes de canales de calcio
  - a. Canal activado por bajo voltaje:
    - i. Etosuximida
  - b. Canal activado por alto voltaje:
    - i. Gabapentina
    - ii. Pregabalina
3. Activador de canales de potasio
  - a. Retigabina
4. Gabaérgicos
  - a. Prolongación apertura del canal de cloro: barbitúricos (fenobarbital)
  - b. Aumenta la frecuencia de apertura del canal del cloro: benzodiacepinas
  - c. Inhibe la GABA transaminasa: vigabatrina
  - d. Bloqueo sináptico de la recaptación de GABA: tiagabina
5. Moduladores de proteínas de vesículas sinápticas
  - a. Proteína de vesícula sináptica 2A: levetiracetam
6. Inhibición anhidrasa carbónica
  - a. Acetazolamida
7. Antagonistas de receptores AMPA
  - a. No competitivo: perampanel
8. Múltiples mecanismos de acción:
  - a. Valproato
  - b. Zonisamida
  - c. Topiramato
  - d. Felbamato
  - e. Rufinamida

### **III B - FACTORES INDIVIDUALES A CONSIDERAR.**

- **Edad.**
- **Etiología e indicación terapéutica.**
- **Sexo.**
- **Enfermedades y tratamientos asociados.**

### **III B – FACTORES INDIVIDUALES A CONSIDERAR. EDAD . CARACTERISTICAS EN EL ANCIANO.**

- Representan solo el 15% de las alteraciones cerebrales transitorias.
- El 70 % son de inicio focal frontal o parietal.
- Estados confusionales prolongados pueden ser postcríticos o estados epilépticos sutiles no convulsivos ( realizar EEG en estos casos )
- 50% son de Etiología desconocida (descartar la tóxico-metabólica)
  - 40-50% Etiología Vascular.
- VPA-GBP-LTG-LEV ( de elección por sus menores interacciones y efectos secundarios ) con dosis inferiores al adulto.

## **III B – FACTORES INDIVIDUALES A CONSIDERAR.**

### **ETIOLOGICOS .**

#### **- ABSTINENCIA DE ALCOHOL .**

**-Descartar lesión si son crisis parciales.**

**-Benzodiacepinas en la fase aguda ( 6-48 h ).**

**-No tratamiento crónico por mal cumplimiento.**

#### **- TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO GRAVE**

**-VPA o PHT durante los 7 primeros días.**

## **III B – ETIOLOGICOS**

### **CAUSAS DE CRISIS EN HIV (3-11% las presentan)**

Incidental

HIV por si mismo

Infecciones oportunistas ( causa más frecuente )

Neoplasias

Patología Cerebrovascular

Toxicidad de las drogas

Transtornos metabólicos

Desconocida

Necesitaran tratamiento más del 70% de casos por crisis recurrentes.

Bhigjee Acta Neurol Scand 2005: 112 (Suppl.181): 4 - 7

## **-III B- ETIOLOGICOS.**

**-HIV.**

**-GBP-LEV-OXC-TPM.**

**-Evitar - VPA (estimula la replicación viral del HIV )**

**- Inductores enzimáticos ( que pueden interaccionar con  
los fármacos antiretrovirales ).**

**-INFECCIONES.**

**-Evitar las interacciones de los fármacos antiinfecciosos  
empleados con los AEDs.**

## **III B –FACTORES INDIVIDUALES A CONSIDERAR : SEXO.**

- **Eficacia.**
- **Efectos adversos.**

**Generales.**

**Esfera sexual. ( ver en efectos secundarios de AEDs )**

- **Interacción con anticonceptivos.**
- **Menopausia.**

## **III-B SEXO**

### **EFICACIA**

- **Menor** de los AEDs de nueva generación en las mujeres.

### **EFEKTOS ADVERSOS GENERALES.**

- **Mujeres** son más frecuentes en la piel , aparato digestivo y sistema cardiovascular
- **Hombres** son más frecuentes las discrasias hemáticas y los trastornos hidroelectrolíticos

### **MENOPAUSIA.**

- **Precoz** ( Abassi )

## **III B – SEXO.**

### **INTERACCION CON ANTICONCEPTIVOS ORALES.**

- **ACO no** están contraindicados en Epilepsia.
- **CBZ-PB-PHT-PRM Y <OXC** disminuyen la eficacia de los **ACO**.
- **METODOS ACO si** afectados por los antiepilépticos que son inductores enzimáticos – IE AEDs \* :
  - **Comprimidos combinados**
  - **Parches combinados**
  - **Pastillas con progestágenos solos**
  - **Implantes de progestágenos**
  - **Pastilla del día siguiente**

## III B - INTERACCION CON ANTICONCEPTIVOS ORALES .

- **METODOS ACO** no afectados por los IE AEDs
  - Inyección depot de acetato medroxyprogesterona
  - Dispositivos intrauterinos con liberación hormonal
  - Otros dispositivos intrauterinos con cobre
  - Métodos barrera
- **TPM** no influye a dosis  $< 200$  mg / d en **ACO**.
- **ACO** disminuyen el nivel de LTG hasta un 50 %.

\* O´Brien Epilepsia Vol 47 N° 9 1419 – 1422. ( 2006 )

## World Health Organization medical eligibility for contraceptive use: Drug interactions

Condition	COC	CIC	P/R	POP	DMPA NET- EN	LNG/ETG Implants	Cu-IUD	LNG-IUD
<b>Drugs which affect liver enzymes</b>								
Rifampicin or rifabutin	3	2	3	3	DMPA 1 NET-EN 2	2	1	1
Certain anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, barbiturates, primidone, topiramate, oxcarbazepine)	3	2	3	3	DMPA 1 NET-EN 2	2	1	1
Lamotrigine	3	3	3	1	1	1	1	1
<b>Antimicrobials (excluding rifampicin)</b>								
Broad spectrum antibiotics	1	1	1	1	1	1	1	1
Antifungals and Antiparasites	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Antiretroviral therapy</b>								
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	1	1	1	1	DMPA 1 NET-EN 1	1	Initiation: 2/3 Continuation: 2	Initiation: 2/3 Continuation: 2
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	2	2	2	2	DMPA 1 NET-EN 2	2	Initiation: 2/3 Continuation: 2	Initiation: 2/3 Continuation: 2
Ritonavir-boosted protease inhibitors	3	3	3	3	DMPA 1 NET-EN 2	2	Initiation: 2/3 Continuation: 2	Initiation: 2/3 Continuation: 2

WHO comments: Although the interaction of rifampicin or rifabutin with POPs, NET-EN and LNG/ETG implants is not harmful to women, it is likely to reduce the effectiveness of POPs, NET-EN and LNG/ETG implants. Use of other contraceptives should be encouraged for women who are long-term users of any of these drugs. Whether increasing the hormone dose of POPs alleviates this concern remains unclear.

Use of DMPA is a Category 1 because its effectiveness is not decreased by the use of rifampicin or rifabutin.

1: A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method.

2: A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks.

3: A condition where the theoretical or proven risks usually outweigh the advantages of using the method.

4: A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used.

COC: low-dose combined oral contraceptive; CIC: combined injectable contraceptives; P: combined patch; R: combined vaginal ring; POP: progestogen-only pill; DMPA: depot medroxyprogesterone acetate; NET-EN: norethisterone enantate; LNG: levonorgestrel; ETG: etonogestrel; ECP: emergency contraceptive pill; Cu-IUD: copper intrauterine device; LNG-IUD: levonorgestrel-releasing IUDs; E-IUD: copper-IUD for emergency contraception; BARR: barrier methods; FAB: fertility awareness-based methods; LAM: lactational amenorrhoea method; CI: coitus interruptus; STER: female and male sterilization.

## **III – B ENFERMEDADES ASOCIADAS.**

### **CARDIOPATIA.**

**-Indicados.**

**GBP-VPA.**

**-Contraindicados en trastornos del ritmo cardíaco.**

**CBZ- PHT –OXC- PGB-LTG -LCM.**

## **III B- ENFERMEDADES ASOCIADAS.**

### **HEPATOPATIA.**

**-Indicados.**

**GBP-LEV-OXC-PGB-TPM.**

**-Con precaución.**

**BZD-LTG-PB.**

**-Contraindicados.**

**VPA-PHT.**

## **III B – ENFERMEDADES ASOCIADAS. NEFROPATIA**

**-Indicados.**

**-VPA-PHT-CBZ-BZD.**

**-Con precaución.**

**-LTG.**

**- Suplemento despues de sesión de hemodialisis  
VGB-GBP-LEV-OXC-TPM-PGB-LCM**

**-Contraindicados.**

**-GBP-LEV-OXC-PGB-TPM-VGB**

# **III C - ELECCION DEL FARMACO.**

## **1ª. MONOTERAPIA**

### **1- CONTROL TOTAL DE LAS CRISIS :**

- Con efectos secundarios aceptables :  
Mantener el tratamiento.( 60% de casos).
- Con efectos secundarios inaceptables :  
Sustituir el fármaco por una 2ª monoterapia.

### **2- CONTROL PARCIAL DE LAS CRISIS.**

- Asociación terapéutica.
- Valorar en 2º paso retirar el 1º fármaco.

## **III C – ELECCION DEL FARMACO.**

### **1ª. MONOTERAPIA ( II )**

#### **3- SIN CONTROL DE LAS CRISIS.**

-Sustituir el fármaco.( 13% eficacia del 2ª AEDs)

#### **4- FRACASO DE LA 2ª MONOTERAPIA.**

-Paso a biterapia. ( solo 1 - 5% eficacia 3º AEDs)

## **III C – ELECCION DE LA BITERAPIA. ( I )**

### **1- CONTROL CRISIS Y BUENA TOLERANCIA.**

- Mantener la biterapia.

### **2- CONTROL CRISIS Y MALA TOLERANCIA.**

- Ensayo de otra asociación.

### **3- CONTROL PARCIAL DE LAS CRISIS.**

- Mantener el tratamiento.
- Replantear la biterapia.
- Asociar un 3º fármaco.
- Otras terapéuticas ?.

## **III C – ELECCION DE LA BI - POLITERAPIA. ( II )**

### **4- SIN CONTROL. FARMACORESISTENCIA?.**

- **Replantear la biterapia.**
- **Asociar un 3º fármaco.**
- **Revalorar el diagnostico**
- **Remitir a estudio prequirúrgico.**

# CONCEPTO DE FARMACORESISTENCIA.

Un paciente epiléptico se puede considerar **farmacoresistente** si :

- Control insatisfactorio de las crisis por un periodo superior a los dos años, habiendo realizado diversos ensayos terapéuticos ( 3 o más) en monoterapia o asociaciones, a dosis máximas ,por un periodo de tiempo suficiente para cada uno de ellos.
- Los efectos secundarios de los fármacos utilizados para el control de las crisis son inaceptables para el paciente.
- Habiendo descartado cualquier otro diagnóstico alternativo o asociado y el incumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Es en esta situación cuando deberían plantearse otras opciones terapéuticas, especialmente la quirúrgica ya que un 15% de estos pacientes pueden beneficiarse de la Cirugía de la Epilepsia.

# **III C – ELECCION DEL FARMACO**

## **UNIDAD DE EPILEPSIA. HOSPITAL DEL SAGRAT COR.**

### **EPILEPSIAS GENERALIZADAS ( 1 )**

#### **- CON AUSENCIAS.**

- **1ª Monoterapia VPA**
- **2ª LTG – ESM(si ausencias aisladas).**
- **3ª LINEA. CLB -CZP- LEV-TPM-ZNS.**
- **Asociaciones útiles. VPA-ESM, VPA-LTG.**
- **Contraindicadas CBZ-ESL-OXC-PHT-GBP-VGB-TGB.**

# III C – ELECCION DEL FARMACO

## EPILEPSIAS GENERALIZADAS ( 2 )

### CON MIOCLONIAS.

- **1<sup>a</sup>**- VPA. LEV.
- **2<sup>a</sup>**- CLB- CZP –LTG –TPM -ZNS
- LTG puede exacerbar las mioclonías.

Se usaba en E. Mioclónica Juvenil ( por < efectos 2<sup>a</sup> que VPA ) ?.

- CBZ-OXC-PHT-GBP-TGB-VGB están contraindicadas.

## **III C – ELECCION DEL FARMACO**

### **EPILESIAS GENERALIZADAS ( 3 )**

#### **CRISIS TONICO-CLONICAS GENERALIZADAS PRIMARIAS.**

- **Utiles CBZ-LEV-LTG-OXC-PB-PHT-PRM- TPM-VPA .**
- **No indicados. ESM**
- **Iniciar el tratamiento según las características del paciente.**

## **III C – ELECCION DEL FARMACO.**

### **EPILEPSIA PARCIAL. EVIDENCIAS.**

- CBZ-GBP-LEV-LTG-OXC-PB-PHT-TPM-VPA-ZNS eficaces.
- GBP –LTG -OXC son los mejor tolerados.
- CBZ > eficaz VPA >>eficaz GBP.
- PGB sin suficiente experiencia clínica.

**Fármacos de Elección : CBZ - LTG - OXC.**

**En asociación CLB ( muy útil pero 50% de tolerancias )**

**LCM-LEV-ZNS**

# **III C - ELECCION DEL FARMACO.**

## **GUIA DE TRATAMIENTO DE LA ILAE SEGÚN NIVELES DE EVIDENCIA ( 2006 ) \***

### **EPILEPSIA GENERALIZADA**

### **CONVULSIVA TONICO-CLONICA**

**ADULTO** : Nivel A-B : Ninguno

Nivel C : CBZ. LTG .OXC .PB.  
PHT. TPM. VPA.

**NIÑO** : Nivel A-B : Ninguno

Nivel C : CBZ. PB. PHT. TPM. VPA.

## **III C – ELECCION DEL FARMACO ( ILAE ).**

### **EPILEPSIA GENERALIZADA.**

#### **AUSENCIAS EN NIÑO**

Nivel A-B : Ninguno.

Nivel C : ESM. LTG. VPA.

### **EPILEPSIA MIOCLONICA JUVENIL**

Nivel A-B-C : Ninguno.

## **III C – ELECCION DEL FARMACO. ( ILAE ).**

### **EPILEPSIAS Y SINDROMES PARCIALES.**

**ADULTO :** Nivel A : CBZ. PHT.

Nivel B : VPA

Nivel C : GBP. LTG. OXC. PB. TPM. VPA.

**NIÑO :** Nivel A : OXC

Nivel B : Ninguno

Nivel C : CBZ. PB. PHT. TPM. VPA.

## **III C – ELECCION DEL FARMACO ( ILAE ).**

### **EPILEPSIAS Y SINDROMES PARCIALES.**

**ANCIANO** Nivel A : GBP. LTG.

Nivel B : Ninguno.

Nivel C : CBZ.

### **PARCIAL BENIGNA CON PAROXISMOS ROLANDICOS.**

Nivel A –B : Ninguno.

Nivel C :      CBZ. VPA.

\* Epilepsia Vol 47 N° 7 2006

## **III C –ELECCION DE LAS ASOCIACIONES DE FARMACOS**

La elección de los fármacos usados en biterapia o politerapia debería basarse en los siguientes criterios:

- **Con Sinergismo de Actuación Clínica. ( 1 )**
- **Sin Efectos Secundarios Aditivos. ( 2 )**
- **Con Mecanismos de Acción Diferentes. ( 3 )**
- **Con Ausencia de Interacciones Metabólicas. ( 4 )**

**Table 4. Summary of studies and level of evidence for each seizure type and epilepsy syndrome**

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
Adults with partial-onset seizures	4	1	34	Level A: CBZ, LEV, PHT, ZNS Level B: VPA Level C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB Level D: CZP, PRM
Children with partial-onset seizures	1	0	19	Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB Level D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Elderly adults with partial-onset seizures	1	1	3	Level A: GBP, LTG Level B: None Level C: CBZ Level D: TPM, VPA
Adults with generalized onset tonic-clonic seizures	0	0	27	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA Level D: GBP, LEV, VGB
Children with generalized-onset tonic-clonic seizures	0	0	14	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA Level D: OXC
Children with absence seizures	1	0	7	Level A: ESM, VPA Level B: None Level C: LTG Level D: None
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)	0	0	3	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, VPA Level D: GBP, LEV, OXC, STM
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)	0	0	1	Level A: None Level B: None Level C: None Level D: TPM, VPA

## **III C – 1. CON SINERGISMO DE ACTUACION ASOCIACIONES DE ESPECIAL UTILIDAD CLINICA ( 1 ).**

- Crisis generalizadas.

- Ausencias : VPA – ESM.

VPA – LTG.

-Tónico-clónicas : PB – PHT.

- Crisis parciales : CBZ – CLB.

CBZ – VPA.

VPA – PHT

## **III C - 2 . SIN EFECTOS SECUNDARIOS ADITIVOS. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS AEDs ( 2 )**

A – Farmaco dependientes

Propia estructura química del fármaco

Dosis Dependientes.

Tiempo Dependientes.(entre 1-10% -reversibles ?)

B - Idiosincráticos - poco frecuentes < 1% o raros <0,1%

Son impredecibles, a veces graves e irreversibles

– Reacciones -Alérgicas - Hipersensibilidad

C – Mixtos a Distancia - Teratogenia y retrasos desarrollo

- Carcinogenicidad

D –Interacciones entre AEDs u otros fármacos

## III C - 2A. EFECTOS IDIOSINCRÁTICOS.

- Reacciones Cutáneas : CBZ. OXC. PHT. PB. ZNS.

LEV LTG : Rash ( en 10% de casos )

Stevens - Johnson ( 1% Ad – 3% N )

Necrolísis epidérmica tóxica )

- Reacciones de Hipersensibilidad : CBZ .PHT. LTG

-Alteraciones Hematológicas : FBM (grave).

VPA.(dosis dependiente?)

LEV Trombocitopenias

- Fracaso Hepático : VPA. FBM ( grave ).

- Pancreatitis : VPA (excepcional ).

## **III C – 2A. EFECTOS IDIOSINCRATICOS.**

- **Alteraciones en la Conducción Cardíaca :** CBZ. PHT. LCS
- **Alteraciones del Peso :**
  - Aumento : VPA.(del 50%)CBZ 32% GBP15%. VGB ?
  - Pérdida : TPM (10 -20%) ZNS (5%)
- **Afectación a nivel Oftalmológico :**
  - Reducción concéntrica del campo visual :VGB (41%)
  - Glaucoma – aumento de la miopía : TPM.
- **Litiasis renal :** TPM. ZNS.
- **Hipohidrosis :** TPM . ZNS.
- **Psicosis :** CZP .LEV . PER

### **III C -2B -2C**

## **DOSIS Y TIEMPO DEPENDIENTES .**

- **Cognitivos** : PB. TPM (st si  $> 200$  mg/d) . BZP. GBP. TGB.  
Resto a dosis altas.
- **Diplópi**a - Inestabilidad : CBZ. PHT. OXC. LCS.
- **Cefalea** –Astenia -Inestabilidad : GBP .LEV .LTG.LCS.
- **Alteraciones en metabolismo del Calcio y Patología osteoarticular asociada** : PB . PHT. CBZ.OXC
- **Alteraciones en metabolismo lipidos Inductores enzimáticos**
- **Atrofia cerebelosa** - **Polineuropatía** - **Cosméticos**: PHT

## III C - 2B – 2C.

### DOSIS Y TIEMPO DEPENDIENTES.

- **Hormonales** : VPA. ( Ovario poliquístico.  
Hiperandrogenismo.  
Ciclos irregulares o anovulatorios)
- **Alteraciones de la Esfera Sexual** (anorgasmia 30% mujeres y 50% hombres)

PB. PHT. CBZ.BZD. OXC

y de la **Reproducción** : CBZ.PHT.VPA. OXC.

- **Alteraciones digestivas.** VPA. LCS.
- **Hipotiroidismo** CBZ -OXC-ESL?
- **Hiponatremia** : CBZ . OXC. ESL 2,7%

Perucca P,Gilliam FG Adverse effects of antiepiléptic drugs Lancet Neurol.2012;11(9):792-802

Drug	Systemic side effects	Neurotoxic side effects
Carbamazepine	Nausea, vomiting, diarrhea, hyponatremia, rash, pruritus	Drowsiness, dizziness, blurred or double vision, lethargy, headache
Clobazam	Increased salivation, nausea, vomiting, constipation	Somnolence, aggression, irritability, ataxia, insomnia
Eslicarbazepine	Nausea, vomiting, diarrhea, fatigue, rash	Dizziness, drowsiness, headache, diplopia, vertigo, ataxia, attention disturbance, blurred vision, tremor (Note: Dizziness, diplopia and ataxia reported more frequently in combination with carbamazepine)
Ethosuximide	Nausea, vomiting	Sleep disturbance, drowsiness, hyperactivity
Ezogabine	Nausea, fatigue, change in color of urine, dysuria, urinary hesitancy, weight gain	Dizziness, somnolence, confusion, vertigo, blurred or double vision, tremor, abnormal coordination, inattention, memory impairment
Felbamate	Nausea, vomiting, anorexia, weight loss	Insomnia, dizziness, headache, ataxia
Gabapentin	Infrequent	Somnolence, dizziness, ataxia
Lacosamide	Nausea, vomiting, fatigue	Ataxia, dizziness, headache, diplopia
Lamotrigine	Rash, nausea	Dizziness, tremor, diplopia
Levetiracetam	Infection	Fatigue, somnolence, dizziness, agitation, anxiety, irritability, depression
Oxcarbazepine	Nausea, rash, hyponatremia	Sedation, headache, dizziness, vertigo, ataxia, diplopia
Perampanel	Weight gain, fatigue, nausea	Dizziness, somnolence, irritability, gait disturbance, falls, aggression, mood alteration
Phenytoin	Gingival hypertrophy, rash	Confusion, slurred speech, double vision, ataxia
Pregabalin	Weight gain, peripheral edema, dry mouth	Dizziness, somnolence, ataxia, tremor
Primidone, phenobarbital	Nausea, rash	Alteration of sleep cycles, sedation, lethargy, behavioral changes, hyperactivity, ataxia, tolerance, dependence
Rufinamide	Nausea, vomiting, fatigue	Dizziness, somnolence, headache
Tiagabine	Abdominal pain	Dizziness, lack of energy, somnolence, nausea, nervousness, tremor, difficulty concentrating
Topiramate	Weight loss, paresthesias	Fatigue, nervousness, difficulty concentrating, confusion, depression, anorexia, language problems, anxiety, mood problems, tremor
Valproate	Weight gain, nausea, vomiting, hair loss, easy bruising	Tremor, dizziness
Vigabatrin	Vision loss	Drowsiness, fatigue, dizziness
Zonisamide	Nausea, anorexia	Somnolence, dizziness, ataxia, confusion, difficulty concentrating, depression

## Rare but serious side effects of AEDs\*

Drug	Side effects*
Carbamazepine	Agranulocytosis, aplastic anemia, SJS/TEN, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness, pancreatitis, lupus syndrome
Clobazam	Respiratory depression, SJS/TEN
Eslicarbazepine	Prolonged PR interval, atrioventricular block, hyponatremia (rarely severe), SJS/TEN
Ethosuximide	Agranulocytosis, SJS/TEN, aplastic anemia, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness
Ezogabine	Urinary retention, urinary tract infection, QT prolongation, psychosis
Felbamate	Aplastic anemia, liver failure
Gabapentin	Multiorgan hypersensitivity
Lacosamide	Prolonged PR interval, atrioventricular block, multiorgan hypersensitivity, neutropenia
Lamotrigine	SJS/TEN, multiorgan hypersensitivity, aseptic meningitis
Levetiracetam	SJS/TEN, pancytopenia, psychosis
Oxcarbazepine	SJS/TEN, multiorgan hypersensitivity, agranulocytosis, pancytopenia, leukopenia
Phenytoin	Agranulocytosis, SJS/TEN, aplastic anemia, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness, adenopathy, pseudolymphoma, neuropathy, ataxia, lupus-syndrome, hirsutism
Pregabalin	Angioedema, hypersensitivity reactions, rhabdomyolysis
Primidone, phenobarbital	Agranulocytosis, SJS/TEN, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness, connective tissue contractures (eg, Duputrens)
Rufinamide	SJS/TEN, dermatitis/rash, shortened QT interval
Tiagabine	SJS/TEN, nonconvulsive status epilepticus
Topiramate	Acute myopia and glaucoma; kidney stones; oligohydrosis and hyperthermia which primarily occur in children
Valproate	Agranulocytosis, SJS/TEN, aplastic anemia, hepatic failure, dermatitis/rash, serum sickness, pancreatitis, polycystic ovary syndrome
Vigabatrin	MRI abnormalities, depression, weight gain
Zonisamide	Rash, SJS/TEN, aplastic anemia, agranulocytosis, nephrolithiasis; in children, fever and hyperhidrosis

AEDs: antiepileptic drugs; SJS: Stevens-Johnson syndrome; TEN: toxic epidermal necrolysis.

\* As a class, AEDs have been associated with an increased risk of suicidal ideation and suicidal behavior.

## III C – 2D. TERATOGENIA

- **Relacionada con la propia Enfermedad.**
- **Relacionada con la toma materna de AEDs.**
  - Tipo de fármacos.
  - Tiempo de tratamiento.
  - Asociaciones farmacológicas.
- **Tipos de defectos.**
  - Mayores.
  - Menores.

### **III C – 2D TERATOGENIA.**

#### **Riesgo de crisis durante el Embarazo.**

Sin cambios : 63,6%

Mejoran : 15,9%

Empeoran : 17,3%

Fluctuan : 3,2%

#### **Factores de riesgo :**

Localización.

Dificultad de control previo.

Politerapia.

Uso de LTG ó OXC en monoterapia ( < niveles)

## **III C – 2D TERATOGENIA.**

**Riesgo de las crisis sobre el feto.**

**Convulsivas Generalizadas Tónico – Clónicas.**

Hipoxia y Acidosis Maternal y Fetal.

Bradicardia fetal ( >20-30 min).

Abortos o Prematuridad.

Hemorragia intracraneal fetal.

Retraso en el desarrollo y en cociente intelectual.

**Estado Epiléptico.**

Mortalidad maternal del 30% y fetal del 50%.

AES 2007. Philadelphia.

### III C- 4. ANTINEOPLASICOS Y ANTIEPILEPTICOS.

#### Influencia de los antineoplásicos sobre los antiepilépticos

Antineoplásico	Antiepiléptico
<b>A. Reducen los niveles o los efectos del antiepiléptico</b>	
Nitrosureas + cisplatino + etopósido Cisplatino + carmustina + dacarbacina Carboplatino Vinblastina + metotrexato + bleomicina Dexametasona	Fenitoína
Metotrexato	Valproato
Cisplatino + adriamicina	Carbamazepina, fenitoína y valproato
<b>B. Aumentan los niveles o los efectos del antiepiléptico</b>	
Uracilo + tegafur	Fenitoína
5-fluoruracilo	Fenitoína
Tamoxifeno	Fenitoína
Dexametasona	Fenitoína
Modificada de Vecht et al. Lancet Neurol 2003;2:404-9.	

\*\* Taller Anticomiciales y Tratamiento Oncológico. 04/06/2006.

## IV D. CRITERIOS DE REMISION A VALORACION PREQUIRURGICA.

### Objetivos.

- **Convertir** una Epilepsia Fármaco-Resistente en Fármaco-Sensible.

Epilepsia parcial del lóbulo temporal con o sin lesión.

Epilepsia parcial extra-temporal con lesión.

- **Mejorar** en lo posible la calidad de vida.

Epilepsia parcial extra-temporal sin lesión.

Epilepsias de especial gravedad.

## **IV D. INDICACIONES DE LA CIRUGIA**

### **-LOBULO TEMPORAL.**

- Lesionectomía. (60-90% Sin crisis) - (15-25% Mejoría).**
- Resección del lóbulo temporal. (65-80% - 15-25%)**

Indicada en: Esclerosis Mesial  
Lesiones Amplias  
Sin Lesión.

Los posibles efectos 2<sup>a</sup> son a nivel de :

- déficit focal ( < Radiocirugiaestereotactica? )
- campo visual - memoria verbal y visual.
- alteración del lenguaje

## **IV D. INDICACIONES DE LA CIRUGIA**

### **- EXTRATEMPORAL.**

**- Lesionectomía** (con control de crisis del 60-90%, 15-25% mejoría )

**- Radiocirugía estereotactica.**( mismos resultados )

( MAV – Tumores pequeño tamaño )

**- Resección sin lesión.** ( solo control del 25-40% y mejoría 10-15% )

**- Transección subpial múltiple.**(60-70% <95% crisis)

( Alteraciones en áreas corticales epileptógenas de gran significado funcional y en Síndrome de Landau - Klefner )

# IV D CIRUGIA EN EPILEPSIAS DE ESPECIAL GRAVEDAD

**-Hemisferectomía.**( 70-85% control de crisis. 10-20% mejoría)

**En** Displasias corticales extensas.  
Epilepsia hemipléjica infantil.  
Encefalitis de Rasmussen.  
Sturge - Weber.

Con efectos 2º graves de : aumento del déficit neurológico previo.  
hidrocefalia.

**-Sección del cuerpo calloso.**( <5% de curación. 55-70% < caídas )

**En** Lennox - Gastaut.

Focal o multifocal con caídas frecuentes.

Efectos 2º posibles: mutismo postcirugía transitorio.  
aumento de las crisis focales.  
desconexión interhemisférica.

## **IV D. OTROS TRATAMIENTOS EXCEPCIONALES.**

### **ESTIMULACION VAGAL.**

- Epilepsia fármaco resistente
- No tributaria de cirugía.
- Limitante para la vida diaria.
- Disminución de crisis del 50% en un 23-43% de casos.
- Efectos 2<sup>a</sup> : ronquera-tos-disnea-dolor.

excepcionalmente graves.

## **IV D. DIETA CETOGENICA.**

- **En niños con :** asociación de crisis mioclónicas – atónicas y ausencias atípicas.
- **Eficacia impredecible :** solo estudiada a corto - medio plazo.
- **No utilizar con VPA**
- **Efectos 2<sup>a</sup>:** gastrointestinales-metabólicos.  
déficits vitamínicos y otros en 5%.
- **Utilizada en :** Epilepsias mioclónicas graves  
Otras fármaco-resistentes de especial gravedad.

# CONCLUSIONES.

## TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

- El diagnóstico de Epilepsia es fundamentalmente clínico y se obtiene con una anamnesis detallada.
- .Diagnosticar a una persona de epiléptico le va a afectar psicológicamente ,en su vida diaria y en la relación con entorno.
- .Sin crisis no existe ni diagnóstico ni necesidad de tratamiento.
- .La utilidad de la profilaxis es excepcional ( pericranectomía ? ).
- .Determinados fármacos pueden agravar determinados tipos de crisis y de síndromes epilépticos.

# CONCLUSIONES.

## TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA.

- La elección del fármaco pasa por el tipo de crisis-síndrome y por las características del paciente
- La causa mas frecuente de descompensacion / incluso status son los cambios bruscos de tratamiento.
- La existencia de fármaco-resistencia en la Epilepsia Parcial puede resolverse-mejorarse con la Cirugía. Estudios de los no operados muestran entre un 12-21% remisiones tardias.
- En estos momentos la Epilepsia es aun una ciencia empírica y solo con el registro de crisis con el Video-EEG se obtienen evidencias.
- En estudios recientes se valora la posibilidad de remisión espontanea a los 10 años en un 50%.

# REFLEXION FINAL

Quien debe tratar a estos pacientes?:

Neurólogo

**Neurólogo especialista**

**Epileptólogo**

Guías consenso

Médico de Cabecera

Compañías Farmacéuticas

Agencia Española / Generalitat del Medicamento

Propio paciente - Internet

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN.