

Seminario

EPILEPSIA



**LXXII REUNIÓN ANUAL
DE LA SEN**

23 Noviembre - 3 Diciembre
Formato Virtual

2020

**Abordaje diagnóstico y
terapéutico de la epilepsia
de diagnóstico reciente**

Moderador:

Dr. Manuel Toledo Argany

Servicio de Neurología.
Hospital Vall D'Hebrón. Barcelona

Ponentes:

Dr. Juan Jesús Rodríguez Uranga

Servicio de Neurología.
Centro de Neurología Avanzada. Sevilla

Dr. Juan José Poza Aldea

Servicio de Neurología.
Hospital de Donostia. San Sebastián

Bial



ÍNDICE



Pulse sobre este icono para acceder a la ponencia



Introducción al Simposio 3



Manejo diagnóstico de la primera crisis 4

Dr. Juan Jesús Rodríguez Uranga

Servicio de Neurología. Centro de Neurología Avanzada, Sevilla.



Abordaje terapéutico del paciente novo 8

Dr. Juan José Poza Aldea

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián



Individualización del tratamiento. Mesa debate 12

Preguntas de la Audiencia Virtual

Debate moderado por el **Dr. Manuel Toledo Argany**

Con la participación del **Dr. Juan José Rodríguez Uranga**

y el **Dr. Juan José Poza Aldea**.

Para acceder al Simposio
de 2019, pulse aquí





Introducción

La Sociedad Española de Neurología celebró su LXXII Reunión Anual durante los días 23 de noviembre al 3 de diciembre de 2020, un evento que se llevó a cabo en formato virtual y al que se conectaron numerosos expertos nacionales e internacionales.

En dicho evento se presentaron los últimos avances en el ámbito neurológico y tuvo lugar el simposio titulado **“Abordaje diagnóstico y terapéutico de la epilepsia de diagnóstico reciente”**. Esta sesión estuvo patrocinada por los laboratorios Bial e Eisai, y fue moderada por el **Dr. Manuel Toledo Argany**, del Servicio de Neurología del Hospital General Universitari Vall d’Hebron en Barcelona.

Los ponentes de este simposio fueron:

• **Dr. Juan Jesús Rodríguez Uranga**
Servicio de Neurología.
Centro de Neurología Avanzada, Sevilla

• **Dr. Juan José Poza Aldea**
Servicio de Neurología.
Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián

Tras los agradecimientos y bienvenida por parte de los moderadores, se resumieron, a modo introductorio, los temas que se expusieron durante la sesión.

En relación con la primera conferencia titulada **“Manejo diagnóstico de la primera crisis”**, se quiso destacar que, el diagnóstico de crisis/epilepsia es clínico y debe de ser lo más preciso posible ya que permite elegir mejor un fármaco antiepiléptico (FAE).

Sobre la ponencia **“Abordaje terapéutico del paciente novo”**, se resaltó que el gran arsenal de tratamientos para el paciente con epilepsia recién diagnosticada permiten individualizar relativamente el tratamiento en función de las comorbilidades del paciente, y disponer de fármacos con un perfil metabólico y farmacocinético mejor, mejorando la calidad de vida de los pacientes y la adherencia al tratamiento. En este sentido, el acetato de eslicarbazepina proporciona una opción útil en monoterapia de primera línea para adultos con epilepsia recién diagnosticada y crisis de inicio focal¹.

“El diagnóstico de crisis/epilepsia es clínico y debe de ser lo más preciso posible ya que permite elegir mejor un FAE.”

El acetato de eslicarbazepina proporciona una opción útil en monoterapia de primera línea para adultos con epilepsia recién diagnosticada y crisis de inicio focal¹.

REFERENCIAS

1. 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 Feb;59(2):479-491.



Manejo diagnóstico de la primera crisis

Dr. Juan Jesús Rodríguez Uranga

Servicio de Neurología.

Centro de Neurología Avanzada, Sevilla.

El diagnóstico de epilepsia es clínico, pero es importante intentar ser lo más preciso posible y para ello se debe realizar una descripción precisa del evento (paciente y testigos), ya que con ello se alcanzará **una precisión diagnóstica del 66-75%**^{1,2}. La **visualización en vídeo** de los eventos aumenta la precisión diagnóstica hasta el 90%¹⁻².

Los episodios epilépticos suelen ser bruscos, autolimitados y estereotipados, por lo que es necesario realizar una **historia clínica detallada** (episodios menores previos, prodromos, auras, postcrisis, observadores, etc.), realizar llamadas a los observadores u obtener información de vídeos domésticos.

La diversidad en la manifestación clínica de la enfermedad plantea un reto, así como cierto grado de dificultad en la terminología. Es importante destacar que existe una **clasificación semiológica**^{3,4}.

Los objetivos diagnósticos ante una primera crisis son:

- ☺ Diferenciar una **crisis epiléptica** de un **evento paroxístico no epiléptico** (cardiovascular, síncope, trastornos del sueño, psicógeno, movimientos anormales, alteraciones vestibulares, otros).
- ☺ Diagnosticar el **tipo de crisis** (focal, generalizada y desconocida).
- ☺ Diagnosticar el **tipo de epilepsia** (epilepsia focal, epilepsia generalizada, epilepsia combinada generalizada y focal, y también un grupo de epilepsia desconocido).
- ☺ Diagnosticar **síndrome epiléptico**, donde se puede hacer un diagnóstico sindrómico específico⁴.

Por tanto, hay que destacar que en el correcto diagnóstico de epilepsia **es fundamental el reconocimiento conceptual** de crisis epiléptica, epilepsia y síndromes epilépticos.

La ILAE propone una **clasificación universal y actualizada** para cada uno de ellos, considerando la **etiología** a lo largo de cada etapa (en relación con la edad de inicio de las crisis), y las **comorbilidades**⁴.

Etiología en relación con la edad de inicio de las crisis

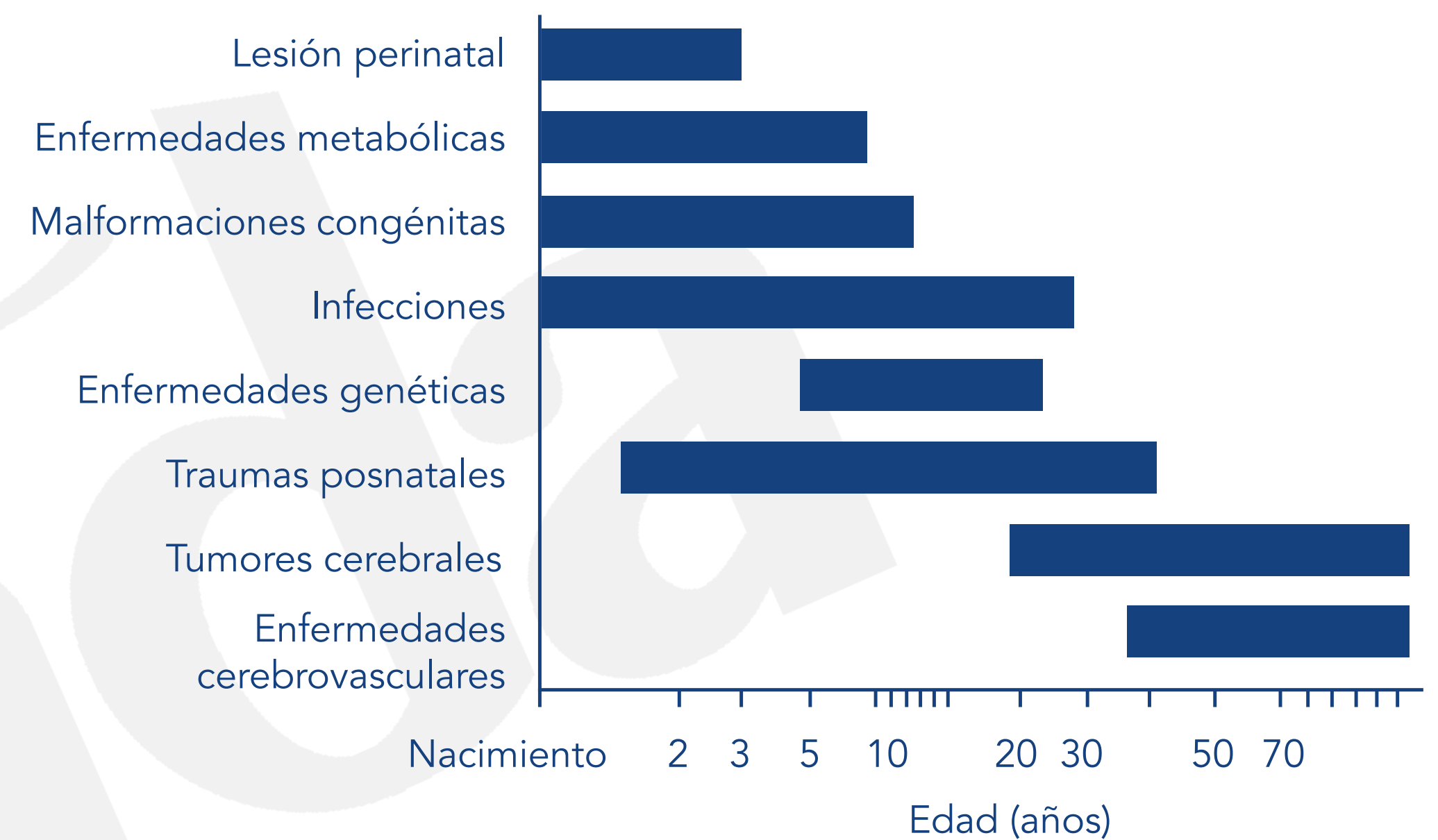


Figura original del autor

MANEJO DEL PRIMER EPISODIO

En la evidencia científica se observa que en un 52% de los casos existen dos o más crisis al diagnóstico⁵ o que únicamente el 45% de los pacientes con crisis epilépticas definidas se registraron en el momento de su primera convulsión⁶, por lo que se puede determinar que **la primera crisis reconocida no suele ser la primera crisis que presenta el paciente** (17% con crisis tónico-clónicas generalizadas ya habían tenido una previa y el 28% otros tipos de crisis)⁷.



En la práctica clínica, soportado por la propuesta de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), se define epilepsia ante la presencia de, al menos **dos crisis no provocadas con más de 24 horas de diferencia**, una crisis no provocada y una probabilidad de crisis en el futuro similar a haber tenido 2 crisis ($\geq 60\%$) o diagnóstico de un síndrome epiléptico⁸.

En torno al 20% de los pacientes son diagnosticados erróneamente de epilepsia⁹⁻¹⁰.

Es importante realizar un **diagnóstico diferencial exhaustivo¹¹**, para diferenciar:

- ☺ Los episodios paroxísticos con focalidad neurológica (amnesia global transitoria, migraña con aura o ictus)
- ☺ Trastornos motores durante el sueño (parasomnias)
- ☺ Trastornos del movimiento (mioclonías no epilépticas, discinesias)
- ☺ Síndrome confusional agudo.

Los errores en el diagnóstico de la epilepsia pueden deberse a un electroencefalograma (EEG) anodino, retraso en tratar las crisis epilépticas, coexistencia de crisis y pseudocrisis.

En este diagnóstico diferencial hay que prestar atención a los **niveles de magnesio** y siempre deben medirse cuando se trata de determinar la etiología de las crisis. La hipomagnesemia y las crisis afebriles deben tratarse con el objetivo de mantener una concentración de magnesio $> 0,65$ mmol/L. Aunque raras, se deben considerar las causas genéticas de hipomagnesemia, una vez que se descartan sus causas comunes¹². El uso de inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de hipomagnesemia¹³.

El pronóstico de las primeras crisis sintomáticas agudas difiere del de la primera crisis no provocada cuando la etiología es accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática e infección del Sistema Nervioso Central. **Las crisis sintomáticas agudas** tienen una mayor mortalidad temprana y un **menor riesgo de crisis posteriores no provocadas¹⁴**.

“ Una primera crisis sintomática aguda supone un riesgo bajo de epilepsia posterior¹⁴ ”

PRIMERA CRISIS NO PROVOCADA: RIESGO DE RECURRENCIA

Un ensayo multicéntrico en epilepsia temprana y crisis únicas (Estudio MESS) mostró un **riesgo reducido de nuevas crisis en pacientes, para quienes el tratamiento con fármacos antiepilépticos era incierto, a quienes se les asignó aleatoriamente un tratamiento inmediato en comparación con el tratamiento diferido¹⁵**.

Se desarrolló un modelo de pronóstico basado en datos de pacientes individuales de MESS para permitir la identificación de pacientes con riesgo bajo, medio o alto de recurrencia de crisis¹⁵.

Se observó que el número de crisis de todos los tipos en el momento de la presentación, la presencia de un trastorno neurológico y un electroencefalograma anormal fueron **factores importantes que indicaron crisis futuras**.

Grupos de clasificación de riesgo basados en el índice pronóstico¹⁵

	Actitud terapéutica	Recurrencia al año	Recurrencia a 3 años	Recurrencia a 5 años
Riesgo bajo	Inmediato	26%	35%	39%
	Diferido	19%	28%	30%
Riesgo medio	Inmediato	24%	35%	39%
	Diferido	35%	50%	56%
Riesgo alto	Inmediato	36%	46%	50%
	Diferido	59%	67%	73%

Figura adaptada de Kim LG, et al. Lancet Neurol 2006;5(4):317-322

- ☺ **Riesgo bajo:** las que tenían una sola crisis solo como el grupo de bajo riesgo¹⁵.
- ☺ **Riesgo medio:** las personas con dos o tres crisis, un trastorno neurológico o un electroencefalograma anormal se identificaron como el grupo de riesgo medio¹⁵.
- ☺ **Riesgo alto:** las que tenían dos de estas características o más de tres crisis como el grupo de alto riesgo¹⁵.

Por tanto, el modelo muestra que hay pocos beneficios del tratamiento inmediato en pacientes con bajo riesgo de recurrencia de crisis, pero se observan **beneficios potencialmente valiosos en aquellos pacientes con riesgo medio y alto¹⁵**.



Los factores de riesgo presentes en un paciente con una primera crisis no provocada condicionarán el inicio o no del tratamiento¹⁶.

Factores de riesgo y nivel de evidencia¹⁶

Factores de riesgo*	Nivel de evidencia
Daño cerebral previo	Nivel A
Actividad EEG epileptiforme	Nivel A
Lesión en neuroimagen	Nivel B
Crisis nocturna	Nivel B
Discapacidad intelectual	
Exploración neurológica anormal	

↓

INICIAR TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

*incrementan el riesgo de una 2ª crisis (>60% a 10 años).

Figura adaptada de Krumholz A, et al. Neurology. 2015 Oct 27;85(17):1526-7.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

En relación a **los estudios diagnósticos** se debe realizar un EEG siempre, tóxicos en orina, punción lumbar si existe fiebre, y otras pruebas como serología, pruebas de autoinmunidad, anticuerpos antineuronales y estudios genéticos.

No obstante, hay que tener en cuenta que, ningún valor de laboratorio postictal puede probar o descartar definitivamente el diagnóstico de una crisis. Para las crisis con causas desconocidas, los **análisis de sangre simples pueden ser una ayuda valiosa** para definir rápidamente la etiología, particularmente con ciertas encefalopatías metabólicas y tóxicas. Por este motivo, deben medirse las pruebas de CK, electrolitos, creatinina, función hepática y renal en al menos una ocasión. Se necesita más investigación para identificar nuevos biomarcadores que mejoren el diagnóstico y el pronóstico de las crisis y las complicaciones relacionadas con las crisis¹⁷.

Aunque el EEG es una prueba confiable para evaluar la función cerebral, su valor en el diagnóstico y evaluación de condiciones neurológicas además de la epilepsia ha sido en gran parte reemplazado en los últimos años por otras investigaciones con mayor especificidad y sensibilidad¹⁸.

En términos generales, el EEG es más importante en¹⁸:

- ☺ Pacientes con deterioro de la conciencia.
- ☺ Estado mental alterado.
- ☺ Cuando las crisis o el estado epiléptico no convulsivo pueden ser un factor contribuyente.
- ☺ Para demostrar alteración funcional cuando la disfunción cerebral es evidente y la imagen estructural es normal.
- ☺ Para detectar anomalías focales o lateralizadas que puedan sugerir una base estructural para una encefalopatía.
- ☺ Para identificar patrones de EEG de diagnóstico en entornos clínicos apropiados, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica.

En relación con las **pruebas complementarias** hay que comentar que la VEEG (Video EEG Monitoring Test), las técnicas de imagen (TAC craneal, RM craneal), las pruebas funcionales, y los electrodos subdurales y profundos, son las pruebas utilizadas en búsqueda de lesiones o redes anormales compatibles con sospecha clínica.

CONSIDERACIONES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO


En relación con el tratamiento, hay que destacar que **los FAE no se deben iniciar nunca como un ensayo terapéutico**; generalmente no son de ayuda para resolver un diagnóstico dudoso.

La decisión de cuándo comenzar el tratamiento puede marcar muchos años (incluso toda la vida) y depende del riesgo de recurrencia, tipo de crisis, conducción o riesgo potencial de embarazo.










Además, **la elección del FAE** depende del tipo de crisis y/o síndrome, edad del paciente, medicamentos concomitantes, tolerabilidad del FAE, seguridad y eficacia y **debe realizarse de forma individualizada**.



Y por supuesto, hay que tener en cuenta los efectos secundarios de los FAE (iniciales y medio/largo plazo) y que algunos FAE empeoran las ausencias/mioclonías (bloqueantes de sodio).

 Los Estudios **SANAD**^{19,20} (Standard and New Antiepileptic Drugs), evalúan el control de las crisis, la tolerabilidad del tratamiento, la calidad de vida y el coste de la enfermedad focal. De todos modos, **la elección del tratamiento dependerá de las características de cada paciente.**

CONCLUSIONES

-  **El diagnóstico de crisis/epilepsia es clínico.**
-  **Hay que realizar, en lo posible, un diagnóstico correcto y firme.**
-  **Hay que tener en cuenta los factores de riesgo de recurrencia tras una primera crisis.**
-  **Las pruebas complementarias "afinan" el diagnóstico.**
-  **Si se tienen dudas hay que remitir el paciente a la Unidad de Epilepsia.**
-  **Un diagnóstico preciso permite elegir un mejor FAE.**
-  **Se espera un buen cumplimiento del tratamiento.**
-  **El paciente debe de ser plenamente informado.**
-  **Se deben tener en cuenta las expectativas del paciente.**

REFERENCIAS

1. Beniczky SA, Fogarasi A, Neufeld M, Andersen NB, Wolf P, van Emde Boas W, et al. Seizure semiology inferred from clinical descriptions and from video recordings. How accurate are they? *Epilepsy Behav.* 2012 Jun;24(2):213-5.
2. Dash D, Sharma A, Yuvraj K, Renjith A, Mehta S, Vasantha PM, et al. Can home video facilitate diagnosis of epilepsy type in a developing country? *Epilepsy Res.* 2016 Sep;125:19-23.
3. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia.* 1998 Sep;39(9):1006-13.
4. 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 Apr;58(4):512-521.
5. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. *Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Épilepsie. Epilepsia.* 2001 Apr;42(4):464-75.
6. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet.* 1990 Nov 24;336(8726):1267-71.
7. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet.* 1998 Sep 26;352(9133):1007-11.
8. 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 Apr;55(4):475-82.
9. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure.* 1998 Oct;7(5):403-6.
10. Leach JP, Lauder R, Nicolson A, Smith DF. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure.* 2005 Oct;14(7):514-20.
11. Saiz RA. Diagnóstico diferencial en epilepsia. En: Carreño M, Cassa C, Gil-Nagel A, Salas J, Seratosa J, Villanueva V. *Tratado de epilepsia.* 2011; Luzán 5, S.A; páginas 285-299.
12. Chen BB, Prasad C, Kobrzynski M, Campbell C, Filler G. Seizures Related to Hypomagnesemia: A Case Series and Review of the Literature. *Child Neurol Open.* 2016 Oct 27;3:2329048X16674834.
13. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Nov 13;9(11):e112558.
14. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia.* 2009 May;50(5):1102-8.
15. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol.* 2006 Apr;5(4):317-22.
16. Krumholz A, Shinnar S, French J, Gronseth G, Wiebe S. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2015 Oct 27;85(17):1526-7.
17. Nass RD, Sassen R, Elger CE, Surges R. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure.* 2017 Apr;47:51-65.
18. Smith SJ. EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jun;76 Suppl 2(Suppl 2):ii8-12.
19. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Mar 24;369(9566):1000-15.
20. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Mar 24;369(9566):1016-26.



Abordaje terapéutico del paciente novo

Dr. Juan José Poza Aldea

Servicio de Neurología.

Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián

Una vez establecido el diagnóstico de epilepsia con seguridad, se ha de comenzar tratamiento con un FAE de manera precoz. Éste ha de iniciarse de acuerdo con los tipos de crisis y síndrome epiléptico del paciente, el tipo de fármaco y las características del paciente.


FAE. CONTROL DE CRISIS

El número de FAE aprobados para el tratamiento adyuvante de las crisis de inicio parcial refractarias ha aumentado drásticamente en las últimas 2 décadas, con el objetivo de proporcionar un mejor control de estas y un perfil de seguridad y tolerabilidad mejorado en comparación con los FAE más antiguos¹.

En una reciente revisión sistemática de la literatura se identificaron los ensayos fundamentales con FAE. En este metanálisis de más de 9000 pacientes, **los tratados con FAE tenían más probabilidades que el placebo de lograr una respuesta o liberación de las crisis**¹.

El acetato de eslicarbazepina (ESL) es un FAE novedoso, bloqueador competitivo de los canales de sodio dependientes de voltaje y un enantiómero único miembro de tercera generación de la familia de las dibenzazepinas².

Con su formulación de una vez al día, **ESL proporciona una opción útil en monoterapia de primera línea para adultos con epilepsia recién diagnosticada y crisis de inicio focal**³.

 El Estudio de Trinka E, et al., demostró que **ESL no fue inferior a carbamazepina de liberación controlada** en la proporción de pacientes libres de crisis durante 1 año de tratamiento tanto en la población por protocolo (64,7% versus 70,3%) como en la población de análisis completo (63,8% versus 68,7%)³.

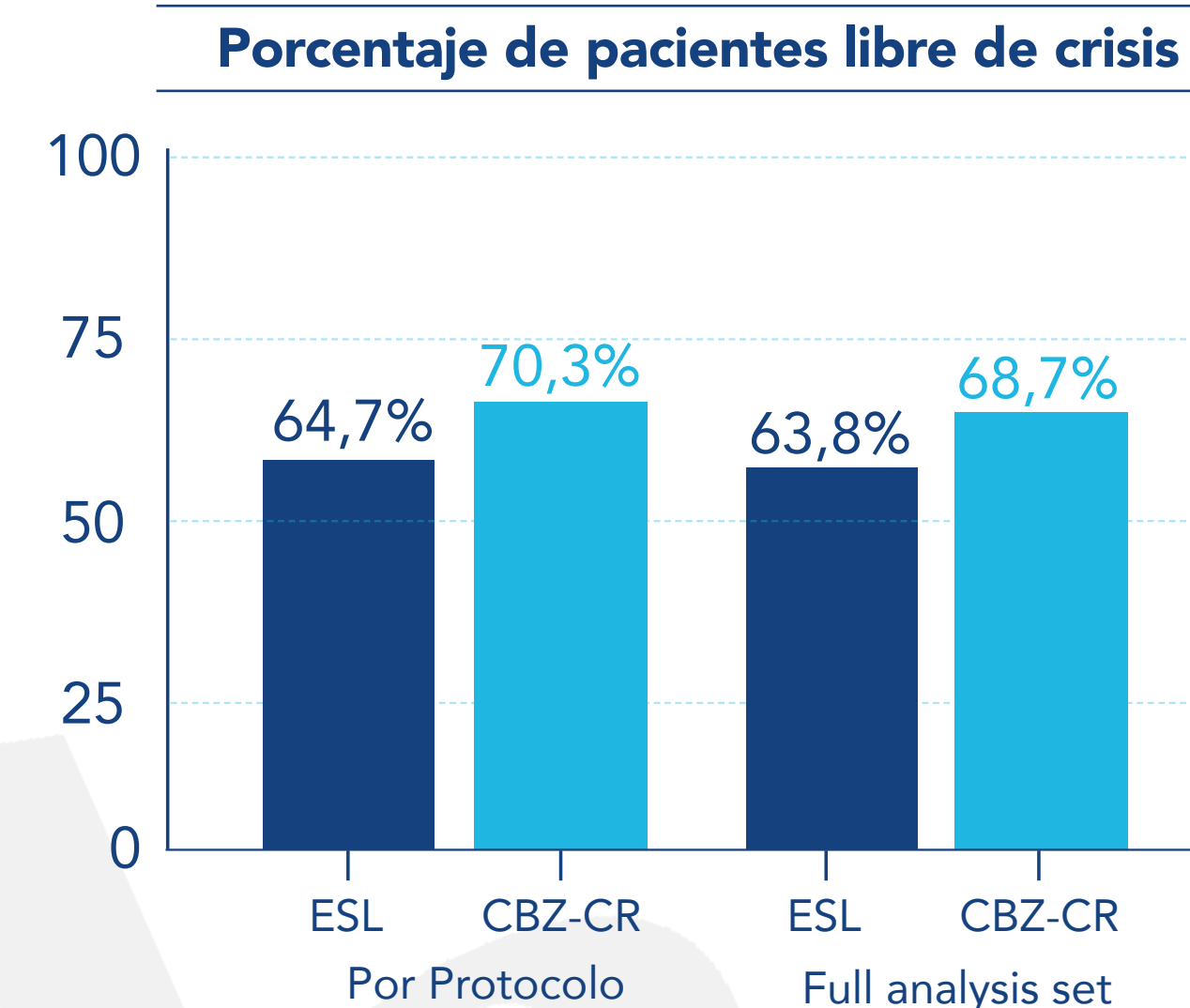


Figura adaptada de Trinka et al. Epilepsia. 2018; 59:479-491



El estudio prospectivo y no intervencionista de Toledano R. et al; reclutó pacientes con crisis de inicio parcial en **17 hospitales de España**. Después de un período inicial de 3 meses, la terapia con ESL se inició en 400 mg y se incrementó hasta una dosis de mantenimiento óptima basada en la respuesta clínica y la tolerancia⁴.

La incidencia de crisis se evaluó mediante calendarios y también se registró la naturaleza y gravedad de los eventos adversos (EA). Un total de 117 pacientes se inscribieron en el estudio y fueron tratados con ESL a 400 mg/día (3,4% pacientes), 800 mg/día (61% pacientes), 1200 mg/día (27,1% pacientes) o 1600 mg/día (8,5% pacientes)⁴.

A los 3 meses, el 82,0% (n = 72) de los pacientes **logró una reducción ≥50% en la frecuencia de crisis, en comparación con el 79,7% (n = 67) de los pacientes a los 6 meses y el 83,0% (n = 49) a los 12 meses**. El uso temprano de ESL está respaldado por su uso en monoterapia en este estudio y la falta de efectos secundarios graves⁴.

Con su formulación de una vez al día, ESL proporciona una opción útil en monoterapia de primera línea para adultos con epilepsia recién diagnosticada y crisis de inicio focal³.

En el Estudio de Giráldez BG et al., **ESL fue eficaz y bien tolerado como tratamiento de primera línea o conversión a monoterapia en un entorno clínico en pacientes adultos y ancianos con crisis de inicio focal**. Además, acetato de eslicarbazepina mostró ser una alternativa eficaz y bien tolerada en pacientes con crisis controladas, pero con efectos secundarios provocados por el tratamiento anterior⁵.

Tasa de ausencia de crisis a los 6 y 12 meses, y tasas de retención a los 12 meses⁵

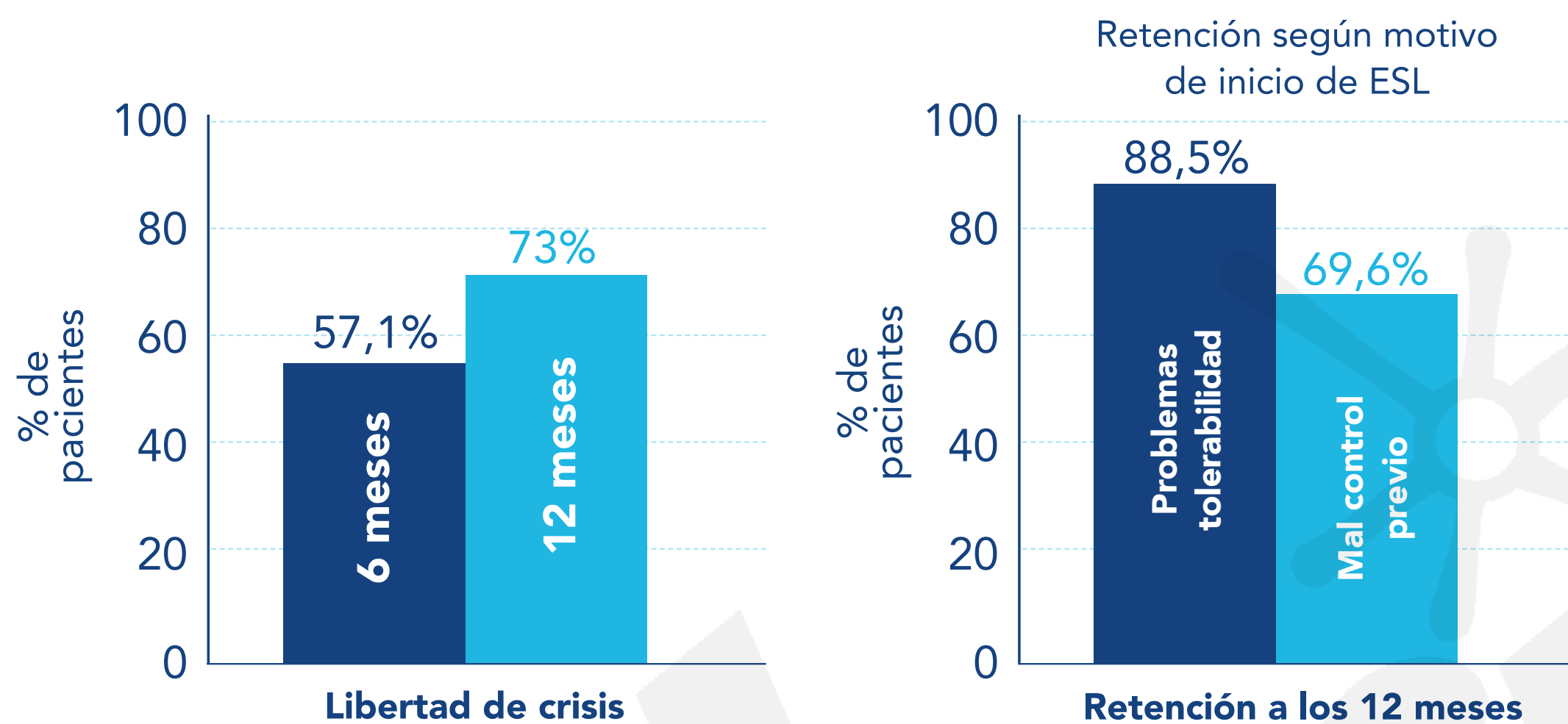


Figura adaptada de Giráldez BG, et al. Acta Neurol Scand. 2019 Dec;140(6):422-428.

El Estudio MONOZEB (estudio retrospectivo, observacional, no intervencionista, a largo plazo con ESL en monoterapia) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y tolerabilidad de ESL cuando se utiliza como monoterapia durante 1 año o más en uso clínico habitual en pacientes con crisis focales en clínicas de epilepsia en España. Los pacientes con crisis focales en tratamiento con ESL en monoterapia tuvieron una **excelente retención, altas tasas de libertad de crisis y buena tolerabilidad hasta por 2 años⁶**.

ESL en monoterapia proporciona una excelente retención, altas tasas de libertad de crisis y buena tolerabilidad hasta por 2 años⁶



Figura adaptada de Villanueva V, et al. Epilepsy Behav. 2019 Aug;97:51-59.

FAE Y COMORBILIDADES

En relación con las comorbilidades, hay que puntualizar que con la introducción de varios FAE nuevos en la práctica clínica, se ha prestado una atención renovada a los efectos adversos emergentes del tratamiento, incluidos los **trastornos del estado de ánimo⁷**.

Existen varias causas posibles de **trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia**, incluidos los fármacos antiepilépticos, y a menudo es difícil determinar si las manifestaciones psicopatológicas, especialmente los síntomas depresivos, se deben a la farmacoterapia o a otros múltiples factores. La **evaluación de los efectos negativos de los fármacos antiepilépticos sobre el estado de ánimo siempre debe considerar todos los factores potenciales**. Las personas con antecedentes personales o familiares de depresión deben ser controladas cuidadosamente después de iniciar la terapia con un nuevo fármaco antiepiléptico, especialmente si existen anomalías cerebrales estructurales como la esclerosis del hipocampo⁷.


El **fenobarbital, vigabatrina y topiramato** muestran una mayor asociación con la aparición de síntomas depresivos que otros fármacos antiepilépticos, presentándose hasta en un 10% de todos los pacientes, pero aún más en pacientes susceptibles⁷.



Los datos sobre **zonisamida** son escasos, pero parece que los trastornos del estado de ánimo pueden ocurrir en aproximadamente el 7% de los pacientes que reciben dosis altas de este fármaco. En la mayoría de los casos, el uso de monoterapia, con programas de titulación lentos, puede reducir significativamente la incidencia de trastornos del estado de ánimo⁷.

La **tiagabina, el levetiracetam y el felbamato** presentan un riesgo intermedio, con una prevalencia de depresión de aproximadamente el 4% o menos⁷.

La **fenitoína, la etosuximida, la carbamazepina, la oxcarbazepina, la gabapentina, el valproato de sodio, la pregabalina y la lamotrigina** se asocian con un bajo riesgo de depresión (<1%), y varios de estos fármacos antiepilépticos parecen tener un efecto positivo sobre el estado de ánimo⁷.

 El **Estudio ROME⁸** (estudio multicéntrico observacional retrospectivo sobre **eslicarbazepina**) evalúa la eficacia y efectos conductuales del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para adultos con crisis de inicio parcial en la vida real.

El estudio concluye que:

- 😊 ESL es un fármaco antiepiléptico seguro y eficaz en un escenario de la vida real⁸.
- 😊 Presenta un excelente perfil de comportamiento para la calidad de vida en general y, en particular, para la somnolencia y la depresión⁸.

Además, **ESL es eficaz en pacientes con comorbilidades psiquiátricas e intelectuales** y es poco probable que su uso en estos pacientes exacerbe los trastornos psiquiátricos o cognitivos existentes⁹.

Por último, en relación a FAE y comorbilidades, hay que tener en cuenta que están relacionadas con el **riesgo vascular**, ya que los estudios de cohorte observacionales han informado un riesgo potencialmente mayor de accidente cerebrovascular en pacientes con crisis epilépticas¹⁰.

FAE Y ADHERENCIA

Para finalizar, en relación con la **adherencia a los FAE** hay que destacar que el incumplimiento del tratamiento normalmente está asociado con creencias específicas sobre los medicamentos, estar deprimido o ansioso, pobre manejo de la autoadministración de medicamentos, convulsiones recientes no controladas, dosis frecuentes de medicamentos, escasa relación médico-paciente y apoyo social percibido¹¹.

Además, la no adherencia a FAE presenta un impacto negativo en la calidad de vida como resultado de un control deficiente de las crisis¹¹.

CONCLUSIONES ESL COMO OPCIÓN DE TRATAMIENTO EN CRISIS FOCALES

- 😊 **Eficacia en el control de las crisis.**
 - 😊 No inferior a CBZ en ensayos clínicos³.
 - 😊 Mantenido en el tiempo en series clínicas^{5,6}.
 - 😊 En cualquier rango de edad, a partir de los 18 años en primera línea¹².
 - 😊 En poblaciones especialmente difíciles^{6,8} (comorbilidad psiquiátrica, retraso intelectual).
- 😊 **Eficacia en comorbilidades.**
 - 😊 Mejoría de síntomas depresivos⁸, disminución del nivel de ansiedad¹³ y mejora en la calidad de vida¹⁴.
- 😊 **Excelente tolerabilidad.**
 - 😊 Mejor que otras carboxamidas¹⁵.
 - 😊 Sin efectos en test cognitivos ni conductuales¹⁶.
 - 😊 Mejor perfil neuropsicológico que CBZ¹⁷.
- 😊 **Comodidad de uso.**
 - 😊 Escalado rápido y sencillo¹².
 - 😊 Toma única nocturna¹².
 - 😊 Facilita la adherencia al tratamiento¹⁵.



REFERENCIAS

1. Slater J, Chung S, Huynh L, Duh MS, Gorin B, McMicken C, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in the adjunctive treatment of refractory partial-onset seizures: Meta-analysis of pivotal trials. *Epilepsy Res.* 2018 Jul;143:120-129.
2. Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, Lorusso A, Provinciali L, Silvestrini M. Eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in partial-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2018 Jan;137(1):29-32.
3. 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 Feb;59(2):479-491.
4. Toledano R, Jovel CE, Jiménez-Huete A, Bayarri PG, Campos D, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate monotherapy for partial-onset seizures: Experience from a multicenter, observational study. *Epilepsy Behav.* 2017 Aug;73:173-179.
5. Giráldez BG, Garamendi-Ruiz I, Zurita J, García A, Querol R, Campos D, et al. Clinical outcomes of eslicarbazepine acetate monotherapy for focal-onset seizures: A multicenter audit. *Acta Neurol Scand.* 2019 Dec;140(6):422-428.
6. Villanueva V, Bermejo P, Montoya J, Massot-Tarrús A, Galiano ML, Toledo M, et al. MONOZEB: Long-term observational study of eslicarbazepine acetate monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2019 Aug;97:51-59.
7. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf.* 2007;30(7):555-67.
8. Assenza G, Mecarelli O, Lanzone J, Assenza F, Tombini M, Di Lazzaro V, et al. The ROME (Retrospective Observational Multicenter study on Eslicarbazepine) study: Efficacy and behavioural effects of Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy for adults with partial onset seizures in real life. *Seizure.* 2018 May;58:35-40.
9. Doherty CP, Rheims S, Assenza G, Boero G, Chaves J, McMurray R, et al. Eslicarbazepine acetate in epilepsy patients with psychiatric comorbidities and intellectual disability: Clinical practice findings from the Euro-Esli study. *J Neurol Sci.* 2019 Jul 15;402:88-99.
10. Larsson D, Farahmand B, Åsberg S, Zelano J. Risk of stroke after new-onset seizures. *Seizure.* 2020 Oct 5;83:76-82.
11. O' Rourke G, O' Brien JJ. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure.* 2017 Feb;45:160-168.
12. Ficha técnica Zebinix®.
13. Toledo M, Mazuela G, Mauri JA, Rodriguez-Osorio X, Gómez-Eguilaz M, Castro-Vilanova D, et al. Levels of anger in epilepsy patients treated with eslicarbazepine acetate. *Acta Neurol Scand.* 2019 Jul;140(1):48-55.
14. Cramer JA, Rajagopalan K, Anastassopoulos KP, Blum D; Covance. Health-related quality of life in patients treated with eslicarbazepine acetate monotherapy: Pooled analysis from two registered clinical trials. *Epilepsy Behav.* 2019 Mar;92:31-35.
15. Lawthom C, Peltola J, McMurray R, Dodd E, Villanueva V. Dibenazepine Agents in Epilepsy: How Does Eslicarbazepine Acetate Differ? *Neurol Ther.* 2018 Dec;7(2):195-206.
16. Józwiak S, Veggiotti P, Moreira J, Gama H, Rocha F, Soares-da-Silva P. Effects of adjunctive eslicarbazepine acetate on neurocognitive functioning in children with refractory focal-onset seizures. *Epilepsy Behav.* 2018 Apr;81:1-11.
17. Meador KJ, Seliger J, Boyd A, Razavi B, Falco-Walter J, Le S, et al. Comparative neuropsychological effects of carbamazepine and eslicarbazepine acetate. *Epilepsy Behav.* 2019 May;94:151-157.



INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO. MESA DEBATE. Preguntas de la Audiencia Virtual

Moderador: Dr. Manuel Toledo Argany

¿Cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento tras una primera crisis y cuáles son los criterios de prolongación del tratamiento?



Dr. Juan Jesús Rodríguez Uranga

Durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento va a depender del **tipo de crisis y síndrome epiléptico, el tipo de fármaco y las características del paciente.**

Si estamos ante una **epilepsia focal lesional**, las probabilidades de quitar el tratamiento van a ser muy bajas.

Dentro de las **epilepsias generalizadas idiopáticas**, en las epilepsias mioclónicas juveniles también será difícil quitar el tratamiento, y quizá algo menos en las ausencias juvenil-infantil.

El mantenimiento del tratamiento igualmente vendrá determinado por el **diagnóstico, condiciones, características o historia clínica del paciente** y los **resultados de las pruebas de imagen.**

En general, en la práctica clínica habitual la **probabilidad de retirar el tratamiento** en pacientes diagnosticados con epilepsia (sobre todo las sintomáticas o idiopáticas) es **baja.**

En un abordaje que puede ser de por vida **se debe elegir el mejor tratamiento posible.**



Dr. Manuel Toledo Argany

Lo importante es **no abandonar el proceso diagnóstico de un paciente**, aunque inicialmente se tengan pruebas diagnósticas negativas.

Es importante insistir en que el manejo de una primera crisis epiléptica se centra en el **correcto diagnóstico del episodio** (EEG, RM) y en la **identificación de la causa subyacente y factores desencadenantes, para mantener el tratamiento.**

El **diagnóstico sindrómico**, debido al amplio espectro de fármacos con eficacias similares en los tratamientos que existen en la actualidad, parece haber quedado para aquellos pacientes refractarios con oportunidad de cirugía; pero es importante **insistir en el diagnóstico sindrómico desde el inicio**, independientemente de haber iniciado un tratamiento con un fármaco, ya que a posteriori se puede adecuar el mismo.



Dr. Juan Jesús Rodríguez Uranga

A la hora de plantear el manejo del diagnóstico de la primera crisis, quizá los neurólogos adoptan una actitud cómoda, pero se debe tener **la obligación de no ser simplistas y buscar un diagnóstico correcto desde el inicio.**

En el Estudio CAROLE¹, se demostró que un 22% de los pacientes no presentaban un diagnóstico de epilepsia focal o epilepsia generalizada en la primera crisis.

Numerosos estudios, entre ellos los Estudios SANAD^{2,3}, demuestran que **los fármacos de amplio espectro no son igualmente eficaces** que los fármacos bloqueantes del sodio que son el gold estándar en el paciente con epilepsia focal.

Se debe insistir acerca de la **exactitud del diagnóstico del paciente.**

El diagnóstico correcto es, después de todo, el fundamento sobre el cual se basa al abordaje terapéutico. Un diagnóstico inadecuado es probable que conduzca a un tratamiento insuficiente o inadecuado.

Una vez establecido el diagnóstico de epilepsia con seguridad **se ha de comenzar tratamiento con FAE específico de manera precoz**, con mejor adherencia, titulación prolongada, eficacia precoz, menor riesgo de problemas conductuales, etc. que los fármacos de amplio espectro.

Es importante una monitorización con vídeo-EEG (desde el inicio) para obtener de forma más precisa la semiología de los episodios.



¿Es recomendable empezar el tratamiento antiepiléptico en un paciente con primera crisis sin EEG, TAC normal y a espera de RM? (paciente tipo que llega de urgencias a consulta con tratamiento con levetiracetam)



Dr. Juan José Poza Aldea

De entrada, con una primera crisis, y la espera de pruebas complementarias que confirmen que existe un riesgo elevado de tener una segunda crisis (al menos de un 60%) **no sería indicación de tratamiento.**

No obstante, depende de las circunstancias del paciente. Si con una anamnesis cuidadosa se es capaz de detectar algún otro de crisis previa que no se detectó en consulta, **sería motivo de inicio de tratamiento** (ajustado naturalmente al tipo de crisis).

El EEG va a proporcionar mucha más información si se realiza en las primeras 24 horas que su realización diferida. Por lo que es interesante insistir que en un paciente que acude con una **crisis generalizada, a espera de iniciar tratamiento, se debería realizar EEG de forma precoz.**



Dr. Manuel Toledo Argany

En práctica clínica diaria, quizá se ha sacralizado la RM, pero es necesario hacer el **cuestionario al paciente** para conocer **todos los datos posibles de cómo, cuando y cuáles son los factores de riesgo del paciente.**

En paciente adulto (60 años, con necesidad de conducción) con convulsión generalizada, con RM y EEG normal, en tratamiento con levetiracetam ¿es el tratamiento adecuado en un paciente con una única crisis? ¿cuáles serían los motivos del cambio de levetiracetam a acetato de eslicarbazepina?



Dr. Juan José Poza Aldea

A veces resulta **difícil cambiar un fármaco si ya está iniciado el tratamiento.** No obstante, siempre hay que considerar la tolerancia al fármaco, posibles efectos secundarios, las características del paciente en función de la comodidad del tratamiento (dosis única frente a dos dosis), las comorbilidades previas del paciente o posibles interacciones farmacológicas del tratamiento de estas con el FAE, etc.

En relación con la conducción, no se debería conducir hasta pasado un año. **El levetiracetam en personas mayores suele provocar somnolencia.**

El objetivo es proporcionar a cada paciente el **máximo control de las crisis epilépticas, sin efectos adversos significativos y sin comorbilidad psiquiátrica (devolver al paciente a su situación normal).** Para un paciente con epilepsia, la independencia, la conducción de vehículos, el empleo, la seguridad y el estigma social son preocupaciones muy reales y graves.



Dr. Juan Jesús Rodríguez Uranga

El levetiracetam es un tratamiento muy usado durante muchos años, pero hay que tener en cuenta que **produce irritabilidad y cambios en el estado de ánimo.**

Se debe preguntar al paciente y a la familia sobre estas cuestiones para plantear un posible cambio de tratamiento.



Dr. Manuel Toledo Argany

Ante igualdad de eficacia en el arsenal terapéutico de la epilepsia, **se deben tener en cuenta otros factores importantes tanto del paciente como del fármaco.**



En un paciente con diagnóstico de epilepsia idiopática que lleva mucho tiempo sin crisis con un único FAE ¿se le podría suspender el tratamiento?



Dr. Juan Jesús Rodríguez Uranga

En este caso se debería consensuar con el paciente, hablando de **riesgos (90% generalizadas, 50% ausencia juvenil, etc.)** y valorar el **contexto personal-familiar-profesional del paciente**.

En crisis agudas sintomáticas existe un riesgo del 30% de recurrencia a dos años, por lo que se debe plantear al paciente que, junto al médico, deben de consensuar el riesgo y posibilidad de recurrencia.



Dr. Juan José Poza Aldea

Siempre hay que discutirlo con el paciente. En la experiencia en práctica clínica, los paciente suelen preguntar al inicio cuanto tiempo van a tener que estar en tratamiento, pero pasados los años, se sienten protegidos con el tratamiento y sopesando los beneficios-riesgos **tienden a retrasar el momento de dejar la medicación**.

El cumplimiento del tratamiento y, en gran parte, el éxito de este depende de que el paciente y sus familiares reciban la información correcta y se establezca un **consenso médico-paciente en relación con la decisión terapéutica**.



¿En qué casos está indicado un estudio genético? ¿Está indicado hacer estudio genético a todas las epilepsias?



Dr. Juan José Poza Aldea

A pesar de reconocer que los factores genéticos están involucrados en la epilepsias, la identificación de los genes que causan o predisponen a la enfermedad se debe realizar, no en todos los pacientes, sino generalmente en **encefalopatías epilépticas infantiles refractarias a tratamiento farmacológico o en pacientes con claros antecedentes familiares**.

En estos casos, **el conocimiento del defecto genético puede redirigir el tratamiento farmacológico o quirúrgico más apropiado para cada paciente**.

CONCLUSIONES



Dr. Juan Jesús Rodríguez Uranga

Es necesario insistir que lo importante es realizar un **diagnóstico lo más preciso posible desde el primer momento** ya que esto permitirá elegir mejor el FAE adecuado.

Más que conocer cuándo quitar el tratamiento, **es relevante saber cuándo poner un tratamiento adecuado**.



Dr. Juan José Poza Aldea

Es importante conocer los objetivos diagnósticos y terapéuticos para un abordaje correcto y personalizado en pacientes con epilepsia. **La finalidad del tratamiento es conseguir la mejor calidad de vida posible**.

REFERENCIAS

1. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l' Epilepsie. Epilepsia. 2001 Apr;42(4):464-75.
2. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007 Mar 24;369(9566):1000-15.
3. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007 Mar 24;369(9566):1016-26.