

Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: I. Criterios de inicio y cese y bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico

P.J. Serrano-Castro^a, J. Ramos-Lizana^b, E. Pita-Calandre^c, R. Camino-León^d, J.M. Galán-Barranco^e,
M. Rufo-Campos^f, V. Moreno-Alegre^g, A. Altuzarra-Corral^h, J.L. Casado-Chocán^j,
J.M. Mercadé-Cerdá^k, J.C. Sánchez-Álvarezⁱ, en representación de la Sociedad Andaluza de Epilepsia

THE ANDALUSIA EPILEPSY SOCIETY'S GUIDE TO EPILEPSY THERAPY 2005: I. CRITERIA FOR STARTING AND DISCONTINUING AND THE PHARMACOLOGICAL BASES OF ANTIEPILEPTIC TREATMENT

Summary. Aims. *The objective of this work was to produce a scientific evidence-based guide to clinical practice dealing with the basic questions concerning the treatment of epilepsy.* Development. *A committee of 11 experts belonging to the Andalusia Epilepsy Society, made up of six neurologists, three neuropaediatricians, one neurosurgeon and a pharmacologist, all of whom were deeply involved and experienced in epilepsy, conducted a thorough review of the literature in search of all the evidence available on the proposed subject matter. The following databases were used: MEDLINE, Cochrane Library and the databases of several clinical practice guidelines (National Guideline Clearinghouse, National Institute of Clinical Excellence and the American Academy of Neurology's Clinical Guidelines). The Guide was set out in seven sections and was published in four parts. From a total number of 187 relevant documents, the committee found 63 examples of scientific evidence and 91 therapeutic recommendations. These were tabulated and classified according to the European Federation of Neurological Societies' criteria for producing Clinical Practice Guidelines.* Conclusions. *The results of this survey provide scientific evidence-based clinical guidelines that are useful, simple and applicable at different levels of health care.* [REV NEUROL 2005; 40: 563-71]

Key words. Antiepileptic drugs. Clinical practice guidelines. Discontinuing treatment. Epilepsy. Evidence-based medicine. New antiepileptic drugs. Pharmacology. Starting treatment. Systematic review. Treatment.

INTRODUCCIÓN. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN

Las recomendaciones que se hacen en este trabajo se basan en la revisión de la literatura científica acerca del tema y la opinión consensuada de los firmantes de la misma y se clasifican en grados según el nivel de evidencia en que se sustentan.

Se decidió estructurar la guía en siete secciones:

1. Principios generales para el inicio y cese del tratamiento antiepiléptico (TAE).
2. Principios farmacológicos del TAE crónico.
3. Terapéutica antiepiléptica crónica en el adulto.
4. Terapéutica antiepiléptica crónica en la infancia.
5. Terapéutica antiepiléptica en situaciones especiales.
 - a) Tratamiento de los síndromes epilépticos en situaciones especiales.
 - b) Terapéutica de las crisis epilépticas (CE) en situaciones especiales.
6. Principios generales de politerapia farmacológica racional.
7. Estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria.

Este primer documento incluye las dos primeras secciones. Las secciones 3-7 se publicarán en artículos sucesivos en *Revista de Neurología*, órgano de expresión oficial de la Sociedad Andaluza de Epilepsia.

Cada una de estas secciones se asignó a uno de los autores en función de su área específica de actividad profesional y de su experiencia personal. Cada uno de los autores realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva destinada a extraer las evidencias refrendadas por la literatura en su tema particular. Las bases de datos utilizadas por todos los autores fueron:

- MEDLINE.
- Cochrane Library.
- Bases de datos de guías de práctica clínica. Los coordinadores recomendaron a los autores examinar al menos las siguientes:
 1. *Guías clínicas del Forum on Practice Parameters de la American Medical Association.* Publica anualmente un directo-

Aceptado: 16.03.05.

^a Servicio de Neurología. ^b Unidad de Neuropediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. ^c Departamento de Farmacología Clínica. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada. Granada. ^d Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ^e Servicio de Neurología. Hospital de Valme. ^f Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ^g Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. ^h Servicio de Neurocirugía. ⁱ Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ^j Servicio de Neurología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. ^k Servicio de Neurología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga, España.

Correspondencia: Dr. Pedro Jesús Serrano Castro. Servicio de Neurología. Hospital Torrecárdenas. Paraje de Torrecárdenas, s/n. E-04009 Almería. E-mail: pserrano@meditex.es

Conflicto de intereses. Una versión ampliada de esta guía se editó con el título Recomendaciones terapéuticas de la Sociedad Andaluza de Epilepsia-2004 (ISBN: 84-9751-069-0), que contó con la colaboración de los laboratorios GSK y se encuentra disponible on-line, de forma gratuita, en la página web de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (<http://neurologia.rediris.es/sade/home.htm>), de la Sociedad Andaluza de Neurología (<http://www.saneurologia.org>), del Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (<http://epilepsia.sen.es>), de la Sociedad Valenciana de Neurología (<http://svneurologia.org/fc/neuroevi.php3>) y de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (<http://www.samfyc.es>). Ninguno de los autores, promotores o coordinadores recibieron compensación económica por su trabajo.

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

rio de guías de práctica clínica que se encuentran disponibles en la dirección de Internet de la National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>).

2. *Guías Clínicas del National Institute for Clinical Excellence (NICE)*: El NICE es una institución que nació en abril de 1999 en el seno del Servicio Nacional de Salud inglés con el objetivo expreso de proveer a los profesionales de la salud una guía para conseguir la ‘mejor práctica’, abarcando aspectos tanto de tecnologías de salud, procedimientos diagnósticos y tratamientos, así como tratamiento clínico de condiciones específicas.
3. *Listado de Guías Clínicas oficiales de la Academia Americana de Neurología*. Esta disponible *on-line* en la dirección: <http://www.aan.com/public/practiceguidelines/list.htm>.
4. *Neuroevidencia*. Listado de Guías Clínicas compilado por la Sociedad Valenciana de Neurología, que incluye los protocolos elaborados por más de 20 agencias o asociaciones diferentes. También disponible *on-line* en la dirección: <http://svneurologia.org/fc/neuroevi.php3>.

A continuación, los autores redactaron el texto de cada sección y extrajeron las evidencias y recomendaciones científicas, clasificándolas de acuerdo con las normas para la elaboración de guías de práctica clínica publicadas por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas [1], que se resumen en las tablas I y II.

Las distintas secciones se revisaron y uniformaron de forma independiente por dos de los coordinadores, y posteriormente se matizaron durante una reunión presencial en la que participaron todos los autores. Como consecuencia de dichas revisiones, las evidencias y recomendaciones en cada sección de la guía se tabularon en tablas independientes, evidencias al inicio de la sección, recomendaciones al final de las mismas.

Finalmente, el texto se extractó de cara a su publicación definitiva según las normas de autor de *Revista de Neurología*.

En su redacción se han utilizado las siglas internacionales aceptadas para cada uno de los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles, que son: ácido valproico (VPA), carbamacepina (CBZ), clobazam (CLB), clonacepam (CZP), diacepam (DZP), etosuximida (ESM), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbacepina (OXC), pregabalina (PGB), primidona (PRM), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), vigabatrina (VGB) y zonisamida (ZNS).

SECCIÓN 1. PRINCIPIOS GENERALES PARA EL INICIO Y CESE DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

La tabla III resume las principales evidencias disponibles acerca del inicio del TAE tras una primera CE no provocada [2-15].

La decisión de iniciar un TAE después de una primera CE no provocada debe tener en cuenta el análisis de los riesgos y beneficios del mismo en función de varios factores, entre los que los más importantes son:

Grado de certeza en el diagnóstico

El diagnóstico de CE es clínico y con frecuencia se producen dudas respecto al mismo [3]. En general, no debe iniciarse un TAE hasta tener una razonable certeza del diagnóstico.

Tabla I. Clasificación de los niveles de evidencia [1].

I a.	Metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados
I b.	Al menos un ensayo clínico controlado, aleatorizado, bien diseñado
II a.	Al menos un ensayo clínico controlado, bien diseñado, pero no aleatorizado
II b.	Al menos un estudio experimental bien diseñado
III.	Estudio descriptivo no experimental
IV.	Informes de comités de expertos y opiniones o experiencia clínica de expertos

Tabla II. Grados de recomendación [1].

A.	Extremadamente recomendable. Basada en nivel de evidencia de tipo I a, I b
B.	Recomendación favorable. Basada en nivel de evidencia de tipo II a, II b
C.	Recomendación favorable, pero no concluyente. Basada en observaciones clínicas y series de casos y opinión de expertos. No hay estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

Tabla III. Principales evidencias disponibles acerca del inicio del tratamiento antiepiléptico (TAE) tras una primera CE no provocada.

	Nivel de evidencia	Referencias
El riesgo de recurrencia tras una primera CE no provocada es del 42% a los 2 años (IC 95%: 39-44%), algo mayor en niños (54%, IC 95%: 51-57%) que en adultos (43%, IC 95%: 38-47%)	II b	2
El riesgo de recurrencia es mayor en los pacientes con CE sintomáticas remotas y en aquellos con alteraciones epileptiformes en el EEG	II b	2-5
El TAE reduce el riesgo de recurrencia tras una primera CE tonicoclónica generalizada o parcial secundariamente generalizada (razón de riesgo 0,4: IC 95%: 0,2-0,5). El riesgo de recurrencia a los 2 años es del 25% en los pacientes tratados, en comparación con el 51% en los pacientes no tratados	I b	6,7
La probabilidad de alcanzar una remisión de 2 años es la misma en los pacientes tratados tras una primera CE que en los tratados tras la segunda CE	I b	8
El 21-30% de los pacientes tratados en monoterapia experimentan efectos adversos relacionados con la medicación y un 9-20% tienen que suspender la medicación debido a los efectos adversos	I b	9-15

Riesgo de recurrencia tras una primera CE no provocada

En un metaanálisis publicado en 1991 [2], el riesgo de recurrencia acumulado tras una primera CE no provocada fue del 42% a los 2 años –intervalo de confianza (IC) al 95%: 39-44%–, mayor en los estudios que sólo incluían niños (54%, IC 95%: 51-57%) que en los que únicamente incluían adultos (43%, IC 95%: 38-47%). Este metaanálisis incluyó algunos estudios retrospectivos y otros en los que la proporción de pacientes tratados era alta. Posteriormente, se han publicado varios estudios prospectivos con una baja proporción de pacientes tratados (0-16%),

que mostraron un riesgo de recurrencia que osciló entre el 37 y 57% a los 2 años [3-6].

Riesgos derivados de la recurrencia de las CE

Se debe tener en cuenta:

1. *Riesgo de recurrencia en forma de estado epiléptico.* Es sólo del 1,7% en personas menores de 18 años [4]. Además, se ha demostrado que el riesgo de muerte o secuelas en el estado epiléptico es actualmente bajo y suele relacionarse con el proceso subyacente que lo causa [16].
2. *Riesgo de muerte o lesión física durante la CE.* Este riesgo es mayor en los epilépticos que en la población general [17,18]. No se dispone de datos contrastados acerca del riesgo de muerte o lesión física relevante atribuible a no haber iniciado un TAE, si bien la experiencia clínica sugiere que estos riesgos son bajos.

Factores de riesgo de recurrencia

Los principales son los siguientes:

1. *Tiempo transcurrido desde la CE.* El riesgo de recurrencia es mayor en los primeros meses después de la CE inicial y disminuye progresivamente, de modo que a los 2 años se han producido ya el 80% de las recurrencias [2].
2. *Etiología de las crisis.* El riesgo es mayor en los pacientes con CE sintomáticas remotas –57% (IC 95%: 51-63%) a los dos años– [2].
3. *Electroencefalograma (EEG).* Un EEG con alteraciones epileptiformes aumenta el riesgo de recurrencia [2-5]. Así, en los pacientes con CE idiopáticas o criptogénicas y un EEG con alteraciones epileptiformes este riesgo se sitúa en el 52-65% a los 2 años, en comparación con 24-42% para aquellos con un EEG normal [2,4,5].
4. *Tipo de debut.* Cuando el debut de un síndrome epiléptico ocurre en forma de estado epiléptico es más probable que, de producirse una recurrencia, ésta sea de nuevo un estado epiléptico (21% frente a 1%) [5]. Este riesgo se eleva hasta el 44% si la etiología de la epilepsia es sintomática remota [19].

Eficacia de la medicación para la prevención de las recurrencias

El riesgo de recurrencia a los 2 años en niños y adultos con una primera CE parcial secundariamente generalizada o tonicoclónica generalizada oscila entre el 4 y el 25% en los pacientes que inician un tratamiento, en comparación con el 46-71% en los que permanecen sin tratar [6,7,20,21].

Capacidad del tratamiento para alterar la historia natural de la enfermedad

Un ensayo clínico aleatorizado con 419 niños y adultos no logró encontrar diferencias en la probabilidad de alcanzar una remisión de 1 y 2 años en los pacientes tratados tras su primera CE con respecto a los tratados tras la segunda CE [8].

Efectos adversos de la medicación

Varios ensayos clínicos aleatorizados en los que se trató a niños en monoterapia con CBZ, PB, PHT o VPA encontraron que un 21-30% de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso [9,10] y en 9-10% se necesitó suspender la medicación debido a los efectos adversos [11,12]. Este porcentaje sube al 10-20% en los estudios con adultos [13-15].

RECOMENDACIONES

- No se indica el inicio sistemático de un TAE tras una primera CE no provocada (recomendación de grado A).
- La decisión de iniciar un TAE tras una primera CE no provocada debe individualizarse teniendo en cuenta las características de cada paciente, en especial los riesgos que está dispuesto a asumir (recomendación de grado A).

En los pacientes que ya hayan presentado al menos dos CE, el TAE se indica siempre, porque el riesgo de una tercera CE es muy elevado. En concreto, un estudio prospectivo de observación en 204 niños y adultos [22], encontró que el riesgo de una tercera CE tras dos previas fue del 73%. Este estudio tiene una importante limitación metodológica, ya que el 74% de los pacientes con una CE y el 87% de aquellos con dos CE estaban en TAE.

Por otra parte, en los pacientes con ausencias, CE mioclónicas o espasmos infantiles, que ya han presentado típicamente un elevado número de CE cuando consultan por primera vez, la necesidad de tratamiento es evidente.

SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

La tabla IV resume las principales evidencias disponibles acerca de la supresión del TAE en un paciente en remisión de CE [23-28].

¿Debe suspenderse el tratamiento antiepileptico en un paciente en remisión?

La decisión de suspender el TAE en un paciente en remisión debe basarse en un análisis de los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta los siguientes factores:

Riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento antiepileptico

El riesgo de recurrencia a los 2 años es del 22% en los pacientes que continúan con el tratamiento y oscila entre el 29 y el 41% en los que lo suspenden [23-25], siendo este riesgo levemente mayor en adultos y adolescentes que en niños [25].

Factores de riesgo de recurrencia

El riesgo de recurrencia aumenta en la epilepsia de comienzo en la edad adulta o en adolescencia –riesgo relativo (RR) = 1,34 y 1,79, respectivamente–, en los pacientes con CE sintomáticas remotas (RR = 1,55) y en los pacientes con un EEG anormal (RR = 1,45) [25]. Muchos estudios han mostrado también un mayor riesgo de recurrencia de varios marcadores de gravedad o según el tipo de crisis; pero, dado que los parámetros concretos empleados en cada estudio fueron muy heterogéneos, no es posible extraer ninguna conclusión al respecto.

En el mayor ensayo clínico aleatorizado se encontró que el riesgo de recurrencia es mayor en los pacientes de más de 16 años en el momento de la supresión de la medicación, en los que tomaban más de un FAE, en aquellos con recurrencia de las CE tras el inicio del tratamiento, con historia de CE tonicoclónicas generalizadas, parciales secundariamente generalizadas o mioclónicas, con un EEG anormal en el año previo a la supresión de la medicación o con un menor período libre de CE antes de ella [23,24]. Los mismos factores predicen el riesgo de recurrencia en los pacientes que continúan el tratamiento.

Tabla IV. Principales evidencias disponibles acerca de la supresión del tratamiento antiepiléptico (TAE) en un paciente en remisión.

	Nivel de evidencia	Referencias
La supresión del TAE aumenta el riesgo de recurrencia de las CE, pero muchos pacientes continúan en remisión. En pacientes que han permanecido en remisión durante un período mayor de dos años, el riesgo de recurrencia a los 2 años es del 22% en los pacientes que continúan en tratamiento en comparación con el 41% en los que lo suspenden	I b	23-25
El promedio del riesgo de recurrencia a los 2 años tras la supresión del tratamiento en pacientes libres de CE durante más de 2 años es del 29% (IC 95%: 24-34%).	II b	25
Los factores que más consistentemente se han asociado con un aumento del riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento son: comienzo de la epilepsia en la edad adulta (RR: 1,34; IC 95%: 1-1,81) o en la adolescencia (RR: 1,79; IC 95%: 1,46-2,19), EEG anormal antes de la supresión (RR: 1,45; IC 95%: 1,18-1,79) y etiología sintomática remota (RR: 1,55; IC 95%: 1,21-1,98)	II b	23-25
Cuando se produce una recurrencia, la probabilidad de alcanzar una nueva remisión de 2 años es la misma en los pacientes en los que la recurrencia se produjo al suspender la medicación que en aquellos que la tuvieron a pesar de continuar con el tratamiento	I b	23-25
El riesgo de recurrencia es mayor cuando el período libre de CE es menor de 2 años que cuando éste es mayor de 2 años	I a	23,24,27,28
No hay evidencias de que el empleo de largos períodos de retirada de la medicación disminuya el riesgo de recurrencia	I b	23,24,26,27

En un estudio prospectivo bien diseñado con 264 niños libres de CE durante más de 1 año se encontró que los factores de mayor riesgo de recurrencia fueron edad de debut superior a los 12 años (RR = 5,1), historia de convulsiones febriles complejas o convulsiones con fiebre en niños con CE afebriles previas (RR= 2,5), historia familiar de CE no provocadas (RR = 2,4), cociente de inteligencia menor de 50 (RR = 2,1) y presencia de enlentecimiento focal o difuso en el EEG (RR = 1,6) [26]. Tres estudios prospectivos posteriores al metaanálisis, todos ellos en niños [29-31], mostraron hallazgos compatibles con los de éste.

El conjunto de los estudios sugiere también un bajo riesgo de recurrencia en los pacientes con epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales y un riesgo elevado en los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil.

La presencia de un factor de riesgo individual implica un aumento del riesgo de recurrencia del 10-20%. Se han elaborado modelos para predecir el riesgo de recurrencia, y destaca entre ellos el del Medical Research Council, que incluye los factores antes mencionados [23,24].

Riesgos derivados de la recurrencia de las CE y efectos adversos de la medicación

Se aplican en este aspecto las consideraciones que se han expuesto en la discusión sobre el inicio del TAE.

En conclusión, hay evidencias de que en torno al 60-70% de los pacientes continúan en remisión tras la supresión de la medicación antiepiléptica (nivel de evidencia I b), de que la recurrencia de las CE tras la supresión de la medicación no altera el pronóstico a largo plazo (nivel de evidencia I b) y de que es posible definir grupos de pacientes de alto y bajo riesgo de recurrencia (nivel de evidencia I b).

RECOMENDACIONES

- No se indica continuar indefinidamente el tratamiento en los pacientes que han entrado en remisión (recomendación de grado A).
- Puesto que los riesgos que cada médico o paciente está dispuesto a asumir pueden variar mucho, no es posible establecer recomendaciones generales sobre las situaciones en que debe suspenderse la medicación. No obstante, debería intentarse al menos en todos los pacientes con bajo riesgo de re-

currencia. En los demás casos, el médico debería ofrecer siempre esta posibilidad tras una discusión imparcial, no mediatizada por sus propias opiniones, del riesgo de recurrencia (recomendación de grado A).

¿Cuándo es el momento idóneo para suspender la medicación?

Cuando un paciente ha permanecido al menos 2 años en remisión, el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación disminuye progresivamente conforme aumenta el número de años de duración de la misma [23,24,27].

Por otra parte, una revisión sistemática acerca del riesgo de recurrencia en pacientes libres de CE durante un período menor o mayor de 2 años concluyó que el riesgo de recurrencia aumenta en los pacientes con un período de remisión menor de dos años (RR = 1,32, número necesario para dañar = 10) [28].

En conclusión, los estudios disponibles demuestran que el riesgo de recurrencia es mayor cuando el período de remisión es menor de 2 años (nivel de evidencia I a) y sugieren que el riesgo de recurrencia disminuye lentamente conforme aumenta el número de años que el paciente ha permanecido sin CE antes de suspender la medicación; no existe un punto de corte a partir del cual el riesgo descienda sustancialmente (nivel de evidencia IV).

RECOMENDACIONES

No existe un momento idóneo para la retirada del tratamiento en un paciente en remisión, pero hay un consenso creciente de que la medicación debe suspenderse cuando un paciente ha permanecido sin CE entre 2 y 4 años, lo cual implica un riesgo de recurrencia intermedio –con seguridad menor que con períodos más cortos de tratamiento y tal vez mayor que con períodos más largos de tratamiento–. No obstante, el riesgo que el paciente está dispuesto a asumir es un factor determinante, teniendo siempre presente que la reducción del riesgo de recurrencia que se puede esperar al prolongar el tratamiento hasta 3 o 4 años es pequeña (recomendación de grado A).

¿En cuánto tiempo debe suspenderse la medicación antiepiléptica?

Si bien hay un consenso clínico en que la medicación antiepiléptica no debe retirarse bruscamente, el período empleado para

Tabla V. Mecanismos de acción de los FAE.

	Bloqueo canal sodio	Bloqueo canal calcio tipo T	Bloqueo otros canales calcio	Modulación canal potasio	Potenciación GABA	Antagonismo glutámico
CBZ	+++				+	+
CLB/CZP	+		+		+++	
ESM		+++				
GBP	+				++	+
LEV				+		
LTG	+++					+
OXC	+++		+	+		+
PB/PRM	++		+		++	++
PGB			+++			++
PHT	+++		+		+	
TGB					+++	
TPM	++				++	++
VGB					+++	
VPA	++	+			++	+
ZNS	+++	++			+	

+++ : mecanismo principal; ++ : mecanismo adicional de probable interés clínico; + : mecanismos postulado u observado sólo en concentraciones muy elevadas.

suspender la medicación varía mucho en los diferentes estudios realizados.

En un ensayo clínico aleatorizado con 133 niños, en el que se comparó la supresión en 6 semanas con la supresión en 9 meses, no se encontró diferencia significativa en el riesgo de recurrencia entre ambos procedimientos [27]. La evidencia indirecta procedente del conjunto de los estudios de supresión de la medicación tampoco sugiere que el riesgo de recurrencia sea mayor en los estudios que han empleado períodos cortos de retirada [23,24,26].

Muchos clínicos opinan que la retirada demasiado rápida de barbitúricos y benzodiazepinas puede producir CE por privación. Aunque esto no se ha demostrado claramente, parece recomendable suspender este tipo de fármacos, cuando se usan de forma crónica, en un período de al menos 6 meses.

RECOMENDACIONES

Se desaconseja el empleo de períodos de retirada de la medicación prolongados (de 9 meses o más), puesto que los estudios disponibles no demuestran beneficio frente a las pautas de retirada más cortas (recomendación de grado A).

SECCIÓN 2. PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO ANTEPILEPTICO CRÓNICO

La persona que padece epilepsia necesita tratamiento preventivo a largo plazo cuya duración puede oscilar, como acabamos de observar, entre un par de años a toda la vida del enfermo; se necesita, por tanto, que este tratamiento interfiera lo mínimo posible la vida del paciente. De lo contrario, ello se traduciría

en un cumplimiento deficiente de la prescripción, con la posibilidad de reaparición de CE previamente controladas, y en una reducción significativa de la calidad de vida del sujeto [32,33]. Resulta pues, de la máxima importancia, individualizar el TAE de forma que resulte el más adecuado para cada paciente. Para ello hay que tener en cuenta diversos tipos de factores, como son los que a continuación se enumeran.

FACTORES DEPENDIENTES DEL FAE

Mecanismos de acción y espectro de acción antiepileptica del FAE

Los mecanismos de acción (MA) de los FAE se conocen sólo parcialmente, todavía; aquellos mejor investigados son el bloqueo de canales de sodio, la potenciación de la acción gabérgica a través de distintos tipos de acción y el bloqueo de diversos tipos de canales del calcio. Por otra parte,

a menudo sucede que el MA conocido del FAE no se corresponde con el espectro de acción antiepileptica clínico. Por ello, el MA de un determinado FAE no debe constituir un factor determinante en la elección del mismo [34, 35]. Cuando se trata de combinar dos FAE para intentar alcanzar un sinergismo de acción, parece razonable seleccionar medicamentos cuyos MA no se solapen, sin olvidar lo incompleto del conocimiento actual a este respecto. En la tabla V se exponen los MA conocidos de los FAE [35].

Existen dos circunstancias en las que hay que tener muy en cuenta el medicamento a elegir:

- Algunos tipos específicos de epilepsias pueden empeorar por la utilización de FAE, que pueden contribuir a exacerbar la frecuencia de presentación de las CE [36]. Esto sucede con especial frecuencia cuando se prescriben FAE especialmente eficaces frente a las epilepsias parciales para el tratamiento de epilepsias generalizadas.
- Hay tipos de epilepsias en las que el uso de un determinado FAE ha demostrado ser más efectivo que otros; ejemplos característicos lo constituyen el uso de VPA en la epilepsia mioclónica juvenil o de VGB en los espasmos infantiles [37].

Farmacocinética

El perfil farmacocinético de un FAE no constituye un condicionante fundamental cuando se trata de elegir el tratamiento a seguir, salvo en casos específicos de patología asociada. Sin embargo, es imprescindible conocerlo con detenimiento para establecer correctamente la posología del FAE y para prevenir la posibilidad de interacciones farmacológicas. En la tabla VI se exponen los datos farmacocinéticos más relevantes de los distintos FAE [38,39].

Interacciones

Debe recordarse que las interacciones farmacológicas pueden ser de dos tipos [40]:

- *Farmacocinéticas*. Se producen tanto en la absorción, la distribución o la eliminación del fármaco, y pueden facilitar la presentación de síntomas de sobredosificación, así como la de reacciones adversas idiosincrásicas originadas por la producción de metabolitos intermediarios reactivos. No obstante, pueden prevenirse conociendo bien la farmacocinética de los FAE implicados y se resuelven ajustando la dosis de los mismos.
- *Farmacodinámicas*. Más difíciles de investigar, ya que no se conoce por completo el MA de todos los FAE disponibles. Su ventaja consiste en que puedan dar lugar a un sinergismo que potencie la respuesta terapéutica en pacientes mal controlados con monoterapia; existen, no obstante, pocas combinaciones de politerapia racional basadas en MA complementarios que hayan demostrado claramente su eficacia en el ser humano.

Reacciones adversas

Es este un tema de capital importancia en la elección de un FAE. Las reacciones adversas de tipo A (dosis dependientes) y las de tipo C (crónicas) son aquellas que deben preferentemente tenerse en cuenta para la elección de un FAE en un paciente determinado, ya que su importancia variará según las características del sujeto al que se haya de administrar, tal y como se detalla en el apartado 2 de esta sección; este tipo de efectos indeseables rara vez amenaza la vida del sujeto, pero reduce la calidad de vida y a menudo es causa de un cumplimiento terapéutico irregular [32].

El efecto adverso principal de tipo A de todos los FAE es la neurotoxicidad, si bien su intensidad varía mucho de un FAE a otro. Aunque no puede establecerse con precisión el grado exacto de neurotoxicidad de cada FAE, sí es posible establecer varios grupos en función de su mayor o menor grado de neurotoxicidad, fundamentalmente en la esfera cognitiva. Los que más efectos adversos cognitivos y conductuales producen son los barbitúricos y derivados (PB y PRM), siendo esta la causa de que se empleen cada vez con menor frecuencia, a pesar de su eficacia; le siguen las benzodiazepinas, fundamentalmente CZP. En términos generales, una de las mayores ventajas de los nuevos FAE radica en la menor capacidad neurotóxica que los clásicos. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la neurotoxicidad es aditiva cuando estos medicamentos se usan asociados, por lo que su prevalencia es siempre mayor en los pacientes que reciben politerapia [41].

Las reacciones idiosincrásicas (tipo B), a menudo originadas por la producción de metabolitos intermediarios altamente

Tabla VI. Perfil farmacocinético de los FAE.

	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Metabolismo (%)	Metabolitos activos	Enzimas implicados	Vida media (h)
CBZ	72-96	70-80	> 95	Sí	CYP3A4, 1A2, 2C8	12-17 (uso crónico)
CLB	> 90	87-90	> 95	Sí	No establecidas	20
CZP	82-98	-86	> 95	No	No establecidas	20-40
ESM	60-80	< 10	-80	No	No establecidas	-60
GBP	55-65 ^c	< 5	0	–	–	5-7
LEV	> 95	< 10	-24	No	Hidrólisis plasmática	6-8
LTG	> 95	-55	-95	No	UGT	25-30
OXC ^b	–	40	-80	No	UGT	7,5-11
PB	70-90	45-50	75	No	CYP2C9	90-100
PGB	> 90	0	-2	No	–	6,3
PHT	80-100	85-93	> 95	No	CYP2C9, 2C19	6-12 ^c
PRM	60-80	20	-25	Sí	No establecidas	10-15
TGB	-89	-96	> 95	No	CYP3A4	7-9
TPM	-80	13-17	-20	No	No establecidas	-21
VGB	80-90	< 5	0	–	–	5-7
VPA	> 90	80-95 ^c	> 95	Sí	UGT; betaoxidación	5-20
ZNS	100	-40	70%	No	CYP3A4	63-69

^a Datos correspondientes a sujetos adultos sanos. ^b Al ser un profármaco, se presentan los datos del MHD, su principio activo. ^c Dosisdependientes. CYP: enzimas de los citocromos P-450; UGT: uridilglucuroniltransferasas.

reactivos, pueden ser extremadamente graves; pero, dado que es imposible predecir su aparición en un paciente individual, únicamente cabe intentar minimizar su posibilidad de presentación limitando los factores de riesgo, tal y como se ha hecho con la hepatotoxicidad asociada a VPA o las reacciones de hipersensibilidad producidas por LTG, y suspender el medicamento en cuanto se detecta la reacción [42].

Las principales reacciones adversas no relacionadas con el sistema nervioso central (idiosincrásicas, teratogénesis y de tipo C) de los distintos FAE, se detallan en la tabla VII.

FACTORES DEPENDIENTES DEL SUJETO

Edad

La respuesta a los FAE puede variar notablemente en las edades extremas de la vida, justamente las edades de mayor prevalencia e incidencia de la epilepsia. A continuación, se describen los rasgos más relevantes que caracterizan a cada grupo de edad.

- *Neonatos*. El recién nacido es extremadamente susceptible a los efectos de los FAE por motivos tanto de índole farmacocinética como farmacodinámica, por lo que ha de ajustarse la dosificación del medicamento con el máximo cuidado; la situación es todavía más crítica en el caso de prematuridad. A ello se une la complicación adicional de la forma de administración del FAE, ya que a esta edad resulta imposible el uso de formas sólidas, debiendo forzosamente recurrirse a preparados líquidos por vía enteral o bien utilizar la

Tabla VII. Principales reacciones adversas de los FAE excluida la neurotoxicidad.

CBZ	<i>Rash</i> cutáneo ^a , síndrome de hipersensibilidad a los FAE, intolerancia gastrointestinal, hiponatremia, teratogénesis
CLB/CZP	Hipotonía muscular
ESM	Intolerancia gastrointestinal
GBP	Aumento de peso, <i>rash</i> cutáneo, intolerancia gastrointestinal
LEV	Leucopenia e hipohemoglobinemia leves
LTG	<i>Rash</i> cutáneo ^a , síndrome de hipersensibilidad a los FAE
OXC	<i>Rash</i> cutáneo ^a , hiponatremia
PB/PRM	<i>Rash</i> cutáneo ^a , síndrome de hipersensibilidad a los FAE, disminución de la libido, contractura de Dupuytren, teratogénesis
PGB	Aumento de peso, edema periférico
PHT	Hiperplasia gingival, hipertrichosis, lupus eritematoso, <i>rash</i> cutáneo ^a , síndrome de hipersensibilidad a los FAE, teratogénesis
TGB	Dolor abdominal
TPM	Pérdida de peso, cálculos renales, miopía, glaucoma
VGB	Reducción del campo visual
VPA	Intolerancia gastrointestinal, aumento de peso, alopecia, pancreatitis, hepatitis, ovario poliquístico, trombocitopenia, teratogénesis
ZNS	Pérdida de peso, cálculos renales, <i>rash</i> cutáneo ^a

^a Este término incluye tanto las reacciones benignas como las graves (síndromes de Stevens-Johnson y de Lyell).

vía rectal o parenteral, y se destaca que no se dispone de estas formas galénicas para todos los FAE [43].

- *Lactantes y niños.* Estas edades se caracterizan fundamentalmente por una mayor rapidez en la eliminación de los medicamentos, tanto en lo que se refiere a las distintas vías metabólicas como a la excreción renal. Ello implica que las dosis a administrar, establecidas en función del peso o la superficie corporal, han de ser comparativamente superiores a las del adulto y que existe una mayor frecuencia de efectos indeseables idiosincrásicos cuya causa es la producción de metabolitos intermediarios (p. ej., la hepatotoxicidad de VPA o las reacciones cutáneas inducidas por LTG, que son sensiblemente más frecuentes en la infancia). También en el caso de lactantes y niños muy pequeños puede plantearse la dificultad de no disponer de formulaciones galénicas pediátricas [44].
- *Ancianos.* El TAE en ancianos tiene unas características diferenciales que merecen un abordaje más detallado en la sección de TAE en situaciones especiales.

Género

Hasta hace muy poco tiempo se asumía que no existían diferencias de género en la respuesta a los FAE, ya que sólo recientemente se ha comenzado a incluir de manera sistemática a la mujer en los ensayos clínicos. En la actualidad se sabe que existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre la mujer y el varón que, en algún caso, se convierten en un factor a tener en cuenta [45]. Así, por ejemplo, se ha comprobado que el *rash* cutáneo grave por LTG se da con mayor frecuencia en la mujer [46], que el sexo masculino es un factor de riesgo para las alteraciones visuales inducidas por VGB [47], que la miopía y el glaucoma inducidos por TPM se presenta mayoritariamente en la mujer [48], y que en el tratamiento de las epilepsias infantiles con TPM el índice de abandonos por efectos indeseables es más elevado entre las niñas [49].

Otro factor relevante lo constituye la especial consideración con que se ha de establecer el TAE en la mujer en edad fértil. Por una parte, hay que considerar la posibilidad de que el FAE interaccione con el uso de anticonceptivos orales (ACO), en cuyo caso se ha de optar bien por elegir un FAE que no cause interacciones, como son GBP, LEV, LTG, PGB, TGB y VPA, bien por administrar un ACO con una dosis de 50 µg de etinilestradiol, bien por seleccionar un método anticonceptivo alternativo [50]. Por otra parte, es igualmente importante la elección del FAE y la monitorización periódica del tratamiento en la mujer que planea quedar embarazada [51].

Patología asociada

En el paciente epiléptico que padece otra patología asociada, hay que tener en cuenta dos consideraciones principales:

- Qué tipo de tratamiento farmacológico requiere dicha patología, dado que éste podría dar lugar a interacciones entre los medicamentos prescritos y los FAE que se desean administrar.
- Si dicha patología puede afectar de forma importante a la farmacocinética de los FAE que se van a prescribir. Las interferencias de mayor relevancia se producen cuando el enfermo padece una insuficiencia renal o hepática, órganos responsables de la eliminación de los FAE. En principio, se deseará elegir un FAE que se elimine mayoritaria o totalmente por vía renal en el paciente con insuficiencia hepática, y un FAE que se elimine por biotransformación en el sujeto con insuficiencia renal; de ser ello imposible, por el espectro de acción requerido del FAE o por existencia de reacciones adversas intolerables, deberá ajustarse cuidadosamente la dosificación del medicamento de acuerdo con la bibliografía publicada al respecto. De nuevo nos remitimos a la sección de TAE en situaciones especiales para un análisis más detenido de cada situación específica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes RAC, Barnes MP, Baron JC, Brainin M, European Federation of Neurological Societies. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces. *Eur J Neurol* 2001; 8: 549-50.
2. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-72.
3. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, Van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 595-600.
4. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216-25.
5. Ramos-Lizana J, Cassinello-García E, Carrasco-Marina LL, Vázquez-López M, Martín-González M, Muñoz-Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000; 41: 1005-13.
6. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43: 478-83.
7. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, Eshel Y, Sarova-Pinhas I. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996; 53: 1149-52.
8. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 991-8.
9. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 952-9.
10. Thilothammal N, Banu K, Ratnam RS. Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. *Indian Pediatr* 1996; 33: 549-55.
11. De Silva M, MacArdle B, McGowan M, Hughes E, Stewart J, Neville BG, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996; 347: 709-13.
12. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 97-108.
13. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-51.
14. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 44-50.
15. Richens A, Davidson DL, Carlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 682-7.
16. Maytal J, Eviatar L, Brunson SC, Gootman N. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989; 83: 323-31.
17. Neufeld MY, Vishne T, Chistik V, Korczyn AD. Life-long history of injuries related to seizures. *Epilepsy Res* 1999; 34: 123-7.
18. Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in Epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. *Ann Neurol* 2001; 49: 336-44.
19. Shinnar S, Maytal J, Krasnoff L, Moshe SL. Recurrent status epilepticus in children. *Ann Neurol* 1992; 31: 598-604.
20. Das CP, Sawhney IM, Lal V, Prabhakar S. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India* 2000; 48: 357-60.
21. Camfield P, Camfield C, Dooley J, Smith E, Garner B. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989; 39: 851-2.
22. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 429-34.
23. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175-80.
24. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306: 1374-8.
25. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-8.
26. Shinnar S, Vining EP, Mellits ED, D'Souza BJ, Holden K, Baumgardner RA, et al. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-45.
27. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994; 330: 1407-10.
28. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Interrupción precoz versus tardía de medicamentos antiepilépticos en personas con epilepsia en remisión (Revisión Cochrane trad.). In: *La Biblioteca Cochrane Plus 2005* núm. 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (trad. de The Cochrane Library 2005; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.).
29. Braathen G, Melander H. Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome. *Epilepsia* 1997; 38: 561-9.
30. Peters ACB, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, Van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 724-30.
31. Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year. *Neurology* 1996; 46: 969-74.
32. Garnett WR. Antiepileptic drug treatment: outcomes and adherence. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 191-9.
33. Gastaut JL. Difficultés et obstacles au cours du traitement médical des épilepsies. *Presse Med* 2003; 32: 896-903.
34. Deckers CLP, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1-17.
35. Deckers CLP, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364-74.
36. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75-80.
37. Mackay M, Weiss S, Snead III OC. Treatment of infantile spasms: an evidence-based approach. *Int Rev Neurobiol* 2002; 49: 157-84.
38. Cloyd JC, Remmel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 139-51.
39. Bazil CW, Pedley TA. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 38-52.
40. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-85.
41. Kwan P, Brodie MJ. Neurophysiological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-22.
42. Arroyo S, De la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2001; 47: 155-74.
43. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 (Suppl 2): S2-8.
44. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 2001; 19: 313-45.
45. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 349-51.
46. Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1037-42.
47. Kälviäinen R, Nousianen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 217-30.
48. Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic Drugs. *Semin Neurol* 2002; 22: 27-39.
49. Reith D, Burke C, Appleton DB, Wallace G, Pelekanos J. Tolerability of topiramate in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 416-9.
50. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263-72.
51. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 107-39.

GUÍA TERAPÉUTICA EN EPILEPSIA DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA 2005: I. CRITERIOS DE INICIO Y CESE Y BASES FARMACOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

Resumen. *Objetivo.* Elaborar una guía de práctica clínica basada en la evidencia científica que aborde las cuestiones básicas acerca del tratamiento de la epilepsia. *Desarrollo.* Un comité de 11 expertos pertenecientes a la Sociedad Andaluza de Epilepsia, en el que se incluían seis neurólogos, tres neuropediatras, un neurocirujano y una farmacóloga, todos con especial dedicación y competencia en epilepsia, realizó una revisión bibliográfica exhaustiva en busca de las evidencias disponibles relacionadas con el tema propuesto. Se utilizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, Cochrane Library y bases de datos de guías de práctica clínica (National Guideline Clearinghouse, National Institute of Clinical Excellence y Guías Clínicas de la Academia Americana de Neurología). La guía se estructuró en siete secciones y se dividió para su publicación en cuatro partes. Se identificaron 187 documentos relevantes de los que se extrajeron un total de 63 evidencias científicas y 91 recomendaciones terapéuticas, que se tabularon y clasificaron según los criterios de elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas. *Conclusión.* Los resultados de esta revisión proveen unas guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica útiles, sencillas y aplicables en los diferentes niveles asistenciales. [REV NEUROL 2005; 40: 563-71]

Palabras clave. Epilepsia. Farmacología. Fármacos antiepilépticos. Guía práctica clínica. Inicio del tratamiento. Medicina basada en la evidencia. Nuevos fármacos antiepilépticos. Revisión sistemática. Supresión del tratamiento. Tratamiento.

GUIA TERAPÊUTICA EM EPILEPSIA DA SOCIEDADE ANDALUZA DE EPILEPSIA 2005: I. CRITÉRIOS DE INÍCIO E FIM E BASES FARMACOLÓGICAS DE TRATAMENTO ANTIEPILEPTICO

Resumo. *Objetivo.* Elaborar um guia de prática clínica baseada na evidência científica que aborde as questões básicas acerca do tratamento da epilepsia. *Desenvolvimento.* Um comité de 11 especialistas pertencentes à Sociedade Andaluza de Epilepsia, no qual se incluían seis neurologistas, três neuropediatras, um neurocirurgião e uma farmacêutica, todos com especial dedicação e competência em epilepsia, realizou uma revisão bibliográfica exhaustiva na procura das evidências disponíveis, relacionadas com o tema proposto. Utilizaram-se as seguintes bases de dados: MEDLINE, Cochrane Library e bases de dados de guias de prática clínica (National Guideline Clearinghouse, National Institute of Clinical Excellence e Guias Clínicas da Academia Americana de Neurologia). A guia estruturou-se em sete secções e dividiu-se, para a sua publicação, em quatro partes. Identificaram-se 187 documentos relevantes, dos quais se extraiu um total de 63 evidências científicas e 91 recomendações terapêuticas, que se tabularam e classificaram segundo os critérios de elaboração de Guias de Prática Clínica da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas. *Conclusão.* Os resultados desta revisão prevêm uns guias de prática clínica simples baseados na evidência científica útil, e aplicáveis nos diferentes níveis assistenciais. [REV NEUROL 2005; 40: 563-71]

Palavras chave. Epilepsia. Farmacologia. Fármacos antiepilépticos. Guia práctico clínico. Início do tratamento. Medicina baseada na evidência. Novos fármacos antiepilépticos. Revisão sistemática. Suspensão do tratamento. Tratamento.