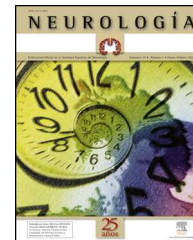




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



DOCUMENTO DE CONSENSO

Pronóstico de la epilepsia. Inicio del tratamiento crónico farmacológico



J.M. Mercadé Cerdá^{a,*}, J.A. Mauri Llerda^b, J.L. Becerra Cuñat^c, J. Parra Gomez^d, A. Molins Albanell^e, C. Viteri Torres^f, F.J. López Gonzalez^g y X. Salas Puig^h

^a Servicio de Neurología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^d Servicio de Neurología, Clínica la Zarzuela, Madrid, España

^e Servicio de Neurología, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

^f Servicio de Neurología, Hospital Clínico, Universidad de Navarra, Pamplona, España

^g Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^h Servicio de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 12 de febrero de 2014; aceptado el 2 de marzo de 2014

Accesible en línea el 16 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Epilepsia;
Medicina basada en la evidencia;
Guía de Práctica Clínica;
Pronóstico;
Inicio del tratamiento crónico;
Fracaso del primer fármaco antiepiléptico

Resumen

Introducción: El pronóstico en la epilepsia implica la probabilidad de alcanzar la remisión de las crisis epilépticas (CE) de forma espontánea o bajo tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), o no conseguirla a pesar de un tratamiento oportuno.

El tratamiento con FAE es recomendable después de una segunda CE no provocada. Tras una primera CE la decisión de iniciar o no el tratamiento con FAE depende de los riesgos de recurrencia y las ventajas o inconvenientes del tratamiento con FAE. El objetivo del tratamiento es alcanzar la ausencia de CE sin efectos adversos (EA). La selección de los FAE se realiza según tipo de epilepsia y las características demográficas y clínicas del paciente.

Desarrollo: Búsqueda de artículos en Pubmed y recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (GPC) y Sociedades Científicas más relevantes referentes a pronóstico de la epilepsia y su tratamiento. Se clasifican las evidencias y recomendaciones según los criterios pronósticos del Oxford Center for Evidence-Based Medicine (2001) y de la European Federation of Neurological Societies (2004) para las actuaciones terapéuticas.

Conclusiones: La mayoría de pacientes que inician una epilepsia consiguen el control de sus CE. La mayoría de los FAE disponibles son útiles para el control de cualquier tipo de CE, su elección depende de las características del paciente. Se debe iniciar el tratamiento en monoterapia y a la menor dosis eficaz del FAE elegido, que suele controlar las CE en la mitad de los pacientes y con buena tolerancia. Ante la falta de eficacia del primer FAE, debe intentarse otra terapia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanmercade@gmail.com (J.M. Mercadé Cerdá).

KEYWORDS

Epilepsy;
Evidence-based
medicine;
Clinical Practice
Guidelines;
Prognosis;
Onset of long-term
treatment;
Failure of first
antiepileptic drug

alternativa, a ser posible en monoterapia, antes de instaurar una politerapia. Las posibilidades de control de las CE disminuyen con sucesivos fracasos terapéuticos.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognosis in epilepsy: initiating long-term drug therapy**Abstract**

Introduction: Prognosis in epilepsy refers to the probability of either achieving seizure remission (SR), whether spontaneously or using antiepileptic drugs (AED), or failing to achieve control of epileptic seizures (ES) despite appropriate treatment.

Use of AED is recommended after a second unprovoked ES. For a first episode, the decision of whether or not to start drug treatment depends on the risk of recurrence and the advantages or disadvantages of the antiepileptic drug. The main goal of treatment is achieving absence of ES without adverse effects (AE). AED is selected according to epilepsy type and the demographic and clinical characteristics of the patient.

Development: A PubMed search located articles and recommendations by the most relevant scientific societies and clinical practice guidelines concerning epilepsy prognosis and treatment. Evidence and recommendations are classified according to the prognostic criteria of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2001) and the European Federation of Neurological Societies (2004) for therapeutic actions.

Conclusions: Most newly diagnosed epileptic patients achieve good control over their ES. The majority of the AEDs available at present provide effective control over all types of ES, and choice therefore depends on the patient's individual characteristics. Treatment should be initiated as monotherapy at the lowest effective dose, which in half of all patients provides ES control and is well tolerated. In cases in which the first AED is not effective, alternative therapy should be started, and monotherapy should be employed before combination therapy where possible. The probability of achieving good control over ES decreases with each successive treatment failure.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El pronóstico en la epilepsia implica varias probabilidades: alcanzar la remisión de las crisis epilépticas (CE) de forma espontánea o bajo tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE); mantener esta remisión de manera prolongada, incluso tras la retirada de los mismos; o no alcanzar el control de las CE a pesar del tratamiento oportuno.

En este artículo incluimos la revisión de la historia natural de la epilepsia y la eficacia de los FAE sobre el riesgo de recurrencia de una primera CE y el tratamiento crónico farmacológico de la epilepsia.

Historia natural de la epilepsia

La historia natural de la epilepsia sin tratamiento puede deducirse de los estudios poblacionales («puerta-puerta»), con menor seguridad diagnóstica, basados en datos semiológicos exclusivamente y realizados en países pobres y con reducido acceso al tratamiento farmacológico. La posibilidad de remisión prolongada sin tratamiento en alguno de estos países alcanza cifras del 41-46%^{1,2}. Un estudio finlandés de cohortes con pocos casos de pacientes sin tratamiento, pero de largo seguimiento, detectó tasas de remisión del 42% a los 10 años y del 52% a los 20 años del inicio de la epilepsia. Las tasas de remisión espontánea en los

estudios poblacionales alcanzan cifras alrededor del 30-50% entre los pacientes que no recibían tratamiento¹⁻³ NE I.

Los estudios epidemiológicos en países desarrollados observacionales, tanto prospectivos como retrospectivos en pacientes de todas las edades, y en la mayoría de ellos con tratamiento antiepiléptico detectaron remisiones prolongadas entre un 60-76%^{2,4-6} NE I. La mitad de pacientes que no eran tratados con FAE tras una primera crisis generalizada tónico-clónica (CGTC) nunca experimentan otra⁶ NE I.

En las epilepsias de inicio en la infancia, los estudios hospitalarios también demuestran remisiones prolongadas. Entre el 68-93%, según duración del tiempo de remisión evaluado^{7,8} NE I.

Eficacia de los fármacos antiepilépticos en el riesgo de recurrencia de una primera crisis epiléptica y la epilepsia

El tratamiento con FAE, tanto en niños como en adultos, es recomendable después de una segunda CE no provocada, a partir de la cual la Liga Internacional contra la Epilepsia⁹ considera que el paciente padece una epilepsia. Tras una primera CE, la decisión de iniciar o no el tratamiento con FAE es más complejo y contempla los riesgos de una recurrencia, los factores pronósticos que la facilitan y las ventajas o inconvenientes del tratamiento crónico con FAE. En esta

Tabla 1 Gradación del índice pronóstico de recurrencia según el estudio MESS

	Índice pronóstico
<i>Puntuación de inicio</i>	
Una CE antes de la primera consulta	0
Dos o 3 CE antes de la primera consulta	1
≥ 4 CE antes de la primera consulta	2
<i>Sumar si está presente</i>	
Trastorno o déficit neurológico, trastorno del aprendizaje o retraso en el desarrollo	1
EEG anormal (alteraciones epileptiformes u ondas lentas)	1
Clasificación por grupos del riesgo de recurrencia de las CE	Puntuación final
Bajo riesgo	0
Riesgo medio	1
Riesgo alto	2-4

situación, la decisión que se debe tomar ha de consensuarse con el paciente, sus familiares o cuidadores.

Un metaanálisis (MA) de estudios observacionales detectó que el riesgo de recurrencia a los 2 años de una primera CE, en los estudios prospectivos, fue del 36%, y del 47% en los estudios retrospectivos¹⁰ NE I y II.

El estudio europeo prospectivo y randomizado, Multicentre trial for Early Epilepsy and Single Seizure (MESS) tras una primera CE, de cualquier tipo, detectó un riesgo de recurrencia en población adulta y pediátrica no tratada de un 39% a los 2 años y de un 51% a los 5 años¹¹ NE I.

Otro estudio multicéntrico italiano, el First seizure trial Group, prospectivo y randomizado, detectó un riesgo de recurrencia tras una primera crisis generalizada tónico-clónica (CGTC), no provocada, mayor entre los pacientes no tratados (51%) respecto a los que recibieron tratamiento (25%) durante los 2 primeros años de seguimiento⁶ NE I.

El riesgo de recurrencia inmediato tras una primera CE es mayor en los primeros años entre los pacientes no tratados. El conjunto de los estudios observacionales estima el riesgo de recurrencia a los 2 años del 40% entre los pacientes no tratados. Y entre el 80-90% de los que presentan una recurrencia lo hacen en los 2 años siguientes de la primera CE. Sin embargo el pronóstico para el desarrollo de una epilepsia no lo altera el tratamiento inmediato de una primera CE^{6,11,12} NE I.

El riesgo global tras más de una CE aumenta según el número de las mismas, alcanzando en los estudios observacionales entre los pacientes no tratados el 70%¹³ NE I.

Los factores asociados con un alto riesgo de recurrencia incluyen: el tipo y número de CE, etiología sintomática, alteraciones en la exploración neurológica, crisis parciales (CP), presencia de anomalías epileptiformes en el electroencefalograma (EEG) y estructurales en la neuroimagen^{11,12} NE II. En la [tabla 1](#) se recoge la gradación del índice pronóstico de recurrencia del estudio MESS.

Factores que determinan el inicio del tratamiento con fármacos antiepilépticos

El tratamiento tras la primera CE debe tener en cuenta varios riesgos¹⁴:

- No evita en el futuro el desarrollo de una epilepsia.
- La afectación psicológica y social y las limitaciones legales del paciente.
- Los posibles efectos adversos (EA) de los FAE: neurotóxicos, idiosincrásicos, teratogénos o crónicos.

Qué deben superponerse a los beneficios del tratamiento:

- Disminución del riesgo de recurrencia.
- Capacidad legal de conducción de vehículos y determinados trabajos.
- Beneficios psicosociales.

La Academia Americana de Neurología (AAN) refiere que el tratamiento con FAE no está indicado para la prevención del desarrollo de una epilepsia y que el tratamiento con FAE tras una primera CE debe sopesar los beneficios de la reducción del riesgo de una segunda CE con los riesgos farmacológicos y psicosociales del tratamiento¹⁰ NE IV.

La mayoría de autores y Guías de Práctica Clínica (GPC) recomiendan el inicio del tratamiento en las siguientes situaciones clínicas^{9,12,15-17} NE III-IV:

- Después de 2 o más CE y con sintomatología clínica importante y que se hayan presentado en un periodo inferior a 6-12 meses.
- Después de una primera CE, si el paciente se encuentra en un grupo de riesgo de recurrencia medio o alto y desea iniciar el tratamiento.
- Después de 2 o más CE con sintomatología menor separada por un periodo de tiempo prolongado, si el paciente se encuentra en un grupo de riesgo de recurrencia medio o alto y desea iniciar el tratamiento.
- Después de un estado epiléptico (EE), de una primera CGTC durante el embarazo, en una CE no provocada en pacientes ancianos o con discapacidad y en pacientes VIH+.

En la [figura 1](#) se indica la pauta de actuación terapéutica de consenso entre los autores de la Guía tras una primera CE.

Inicio del tratamiento farmacológico crónico en adultos

El objetivo del tratamiento con FAE es alcanzar la ausencia de CE sin EA. Debemos seleccionar el FAE más adecuado según el tipo de epilepsia y las características del paciente (edad, sexo, peso, comorbilidad...). Aunque existen muy pocos estudios comparativos entre monoterapia y politerapia, la experiencia clínica muestra que el tratamiento con un solo FAE es efectivo para controlar las CE en la mayoría de los pacientes, facilita el cumplimiento y disminuye la posibilidad de EA¹⁸⁻²⁵.

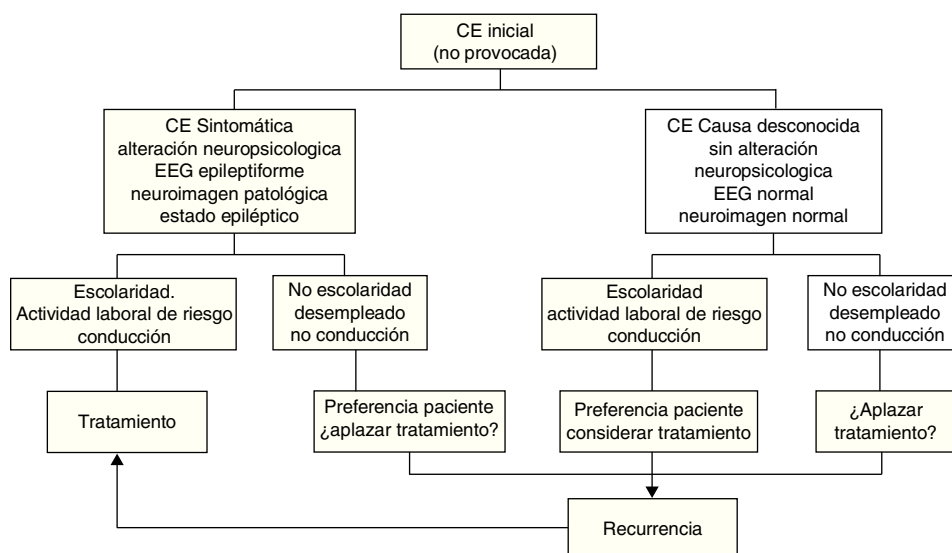


Figura 1 Algoritmo terapéutico ante una primera CE.

Evidencias sobre el tratamiento de las crisis epilépticas en adultos

Revisamos las clasificaciones por NE de las siguientes sociedades científicas y/o demostradas por ensayos controlados aleatorios (ECA) o revisiones sistemáticas.

En la [tabla 2](#) se incluyen las abreviaturas de los FAE:

- Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study. 1985-1992 (PHT, CBZ, VPA, PB, PRM)^{18,19}.

- ILAE. 2006. Revisión sistemática monoterapia inicial para crisis y síndromes epilépticos (CBZ, PHT, PB, PRM, VPA, VGB, CZP, GBP, LTG, OXC, TPM)²⁰.
- Academia Americana de Neurología (AAN) y Sociedad Americana de Epilepsia. 2004. Revisión sistemática monoterapia inicial (GBP, LTG, TPM, OXC) y del tratamiento de la epilepsia refractaria (GBP, LTG, TPM, TGB, OXC, LEV, ZNS)^{21,22}.
- SANAD: Standard and New Antiepileptic Drugs. 2007. ECA no ciego (CBZ, VPA, GBP, LTG, OXC, TPM)^{23,24}.
- National Institute for Health and Clinical Excellence 2012. GPC en epilepsia para niños y adultos¹⁶.

Cuadro general de las evidencias y recomendaciones de los factores pronóstico en epilepsia

Evidencias de factores pronóstico	Nivel de evidencia
La mayoría de pacientes con epilepsia y de todas las edades entran en fases de remisiones prolongadas o permanentes	I
El riesgo de recurrencia aumenta en los primeros años entre los pacientes no tratados	I
El riesgo de recurrencia tras una primera CE disminuye con el tratamiento antiepiléptico	I
El tratamiento inicial con FAE no altera el pronóstico en cuanto la posibilidad de recurrencias (epilepsia) a largo plazo	I
El número de CE antes y después del inicio del tratamiento, las crisis parciales y las sintomáticas presentan un peor pronóstico para remisiones espontáneas o prolongadas	I
Recomendaciones de factores pronóstico	Grado de recomendación
Para minimizar las repercusiones psicosociales del diagnóstico de epilepsia, es necesario informar a los pacientes del buen pronóstico general de la enfermedad en cuanto al control de las CE	A
Debe iniciarse el tratamiento con FAE después de 2 CE no provocadas	B
Debe iniciarse el tratamiento con FAE después de una primera CE, si el riesgo de recurrencia es medio o alto, y se desaconseja a los pacientes con riesgo bajo	B
Debe aconsejarse el inicio del tratamiento con FAE después de una primera CE en determinadas situaciones: EE, CGTC en el embarazo, ancianos, discapacitados, y pacientes VIH+	GE-SEN

Tabla 2 Abreviaturas de los fármacos antiepilépticos

BZD	benzodiazepina
CBZ	carbamazepina
CLB	clobazam
CZP	clonazepam
DZP	diazepam
ESL	eslicarbacepina
ESM	etosuximida
FAE	fármaco antiepiléptico
FBM	felbamato
GBP	gabapentina
LCM	lacosamida
LEV	levetiracetam
LTG	lamotrigina
LZP	lorazepam
MDZ	midazolam
OXC	oxcarbazepina
PB	fenobarbital
PER	perampanel
PGB	pregabalina
PHT	fenitoína
PRM	primidona
RFM	rufinamida
RTG	retigabina
TGB	tiagabina
TPM	topiramato
VGB	vigabatrina
VPA	ácido valproico
ZNS	zonisamida

- Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2009¹⁷.
- ILAE 2013. Updated²⁵. Revisión sistemática monoterapia inicial para crisis y síndromes epilépticos. Añaden (LEV y ZNS).

Los FAE se autorizan fundamentalmente para un determinado tipo de CE sobre las que han demostrado eficacia en ECA y en escasas ocasiones, sobre síndromes epilépticos basados en estudios de poca calidad metodológica.

Todos los FAE clásicos han demostrado su eficacia en CP con generalización secundaria y en CGTC primarias^{18,19} NE I. CBZ, PHT, VPA son mejor tolerados que los barbitúricos (Pb, PRM)^{18,19} NE I.

La totalidad de los nuevos FAE han demostrado su eficacia frente a CP con o sin generalización secundaria en terapia añadida en los ECA, y algunos de ellos también en monoterapia (GBP, LEV, LTG, OXC, TPM, ZNS)^{16,17,22,25} NE I.

Algunos de los nuevos FAE (TPM, OXC, LTG) son también eficaces en CGTC primarias^{20,24} NE III. Y LTG en ausencias²⁰ NE III.

Se observa en la práctica clínica que CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB, PHT, y LTG pueden provocar o empeorar las crisis generalizadas del tipo, ausencias y/o mioclónicas^{16,17} NE IV.

Recientemente se ha suspendido el inicio de nuevas terapias con RTG por sus EA idiosincráticos dermatológicos y oculares, severos.

Este año se ha aprobado el nuevo FAE, Perampanel (PER) en terapia añadida en CP refractarias²⁶.

Las variables determinantes de la elección del FAE en pacientes con una epilepsia de reciente diagnóstico deben contemplar las características del FAE en cuanto a, especificidad sobre a las crisis; su espectro de eficacia; tolerabilidad; farmacocinética; interacciones; formas de presentación; velocidad de la titulación y número de tomas/día. Y del paciente en cuanto a su base genética; género; edad; comorbilidad y otros posibles tratamientos.

El FAE de primera elección es el que tiene más probabilidad de ser eficaz y menos de causar EA y su dosis correcta es la más pequeña que alcanza el control de las CE sin EA.

En la [tabla 3](#) se establecen las dosis de inicio, pautas de escalada temporal, y dosis habituales de mantenimiento de los FAE.

Los pacientes deben tratarse al comienzo con un único FAE (monoterapia inicial), y a la menor dosis eficaz, para reducir al mínimo los EA y facilitar el cumplimiento terapéutico. En un estudio prospectivo observacional, casi la mitad de los pacientes recién diagnosticados de cualquier edad, tipo de CE y etiología, permanecieron sin CE con el primer FAE que recibieron y más del 90% de ellos lo hicieron a dosis bajas. Entre los pacientes que no respondieron al primer FAE sin presentar EA, las posibilidades de control de sus CE disminuyen en los sucesivos ensayos terapéuticos²⁷ NE II.

Otro estudio prospectivo de una cohorte de pacientes de nuevo diagnóstico y observacional de sus pautas de respuesta terapéutica detectó que el 68% de los pacientes en su última visita ambulatoria, estaban libres de crisis durante más de un año y el 62% recibían tratamiento con un solo FAE. Las respuestas terapéuticas fueron categorizadas en 4 grupos: control de las crisis de forma rápida y mantenida (37%); control retardado pero mantenido de las crisis (22%); fluctuante entre periodos de control y recidivas (16%), y sin control de las crisis en ningún momento (25%)²⁸ NE II.

El FAE inicial seleccionado debe retirarse si se producen EA inaceptables, si continúan las CE o aparecen nuevas CE debidas al tratamiento. En cualquiera de estos casos debe cambiarse a otro FAE con expectativas terapéuticas de éxito.

Aunque un ECA multicéntrico en pacientes con epilepsia parcial criptogénica o sintomática, randomizados en monoterapia con un FAE alternativo o en biterapia con un segundo FAE, no encontró diferencias entre ambos grupos tanto en el control de las CE como en los EA durante un año de seguimiento²⁹. La mayoría de autores y de GPC recomiendan tras el fracaso de la primera monoterapia por falta de eficacia, continuar con algún intento más en monoterapia alternativa antes de iniciar una biterapia.

Si después de un par de ensayos en monoterapia no se controlan las CE es aconsejable el empleo de asociaciones de FAE con eficacia probada sobre el tipo de CE y sin sinergia en EA. En la [figura 2](#) se establecen las actuaciones terapéuticas ante las posibles respuestas al tratamiento inicial farmacológico según consenso de los autores de la Guía.

Ajustar el tratamiento a los pacientes individuales ya sea dentro o fuera de la recomendación de una guía, sigue siendo una prerrogativa que los médicos no debemos sacrificar³⁰.

Cuadro general de evidencias y recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico cónico de la epilepsia en adultos:

	Nivel
<i>Evidencias en crisis parciales</i>	
CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA y ZNS son eficaces para el tratamiento inicial en monoterapia	I
CBZ y PHT tienen la misma eficacia que PB pero son mejor toleradas	I
No hay diferencias en eficacia o tolerabilidad entre PHT y CBZ o VPA	I
CBZ es algo más eficaz que VPA y similar en tolerabilidad	I
OXC es igual de eficaz pero mejor tolerada que CBZ y PHT	I
LTG es igual de eficaz pero mejor tolerada que CBZ	I
LTG Y OXC son más efectivas que CBZ, GBP y TPM	III
LEV y ZNS son igual de eficaces que CBZ de liberación retardada	I
CLB, GBP, LTG, TGB, TPM, OXC, LEV, ZNS, PGB, LCM, ESL y PER son eficaces en CP refractarias en terapia añadida.	I
<i>Evidencias en crisis generalizadas</i>	
CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA son eficaces para el tratamiento de las CGTC	I-II
ESM, LTG y VPA, son eficaces para el tratamiento de las ausencias	III
Se desconoce cuál de ellos es más eficaz	
ESM no es eficaz contra las CGTC	IV
Pueden ser eficaces para el tratamiento de las CE mioclónicas	IV
CZP, LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS	
Para el tratamiento de la epilepsias generalizadas con varios tipos de CE, VPA es más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM	III
CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB, PHT y LTG pueden empeorar las CE de ausencias y/o mioclónicas	IV
<i>Recomendaciones sobre FAE de inicio</i>	
En CE de comienzo focal con o sin generalización secundaria	GE-SEN
LTG, OXC, LEV y ZNS	
En CGTC primarias: VPA, LTG	GE-SEN
En ausencias: VPA, ESM, LTG	GE-SEN
En mioclónicas: VPA, LEV	GE-SEN
Epilepsia mioclónica juvenil: VPA	C
Alternativa en la mujer en la edad fértil: LTG	GE-SEN

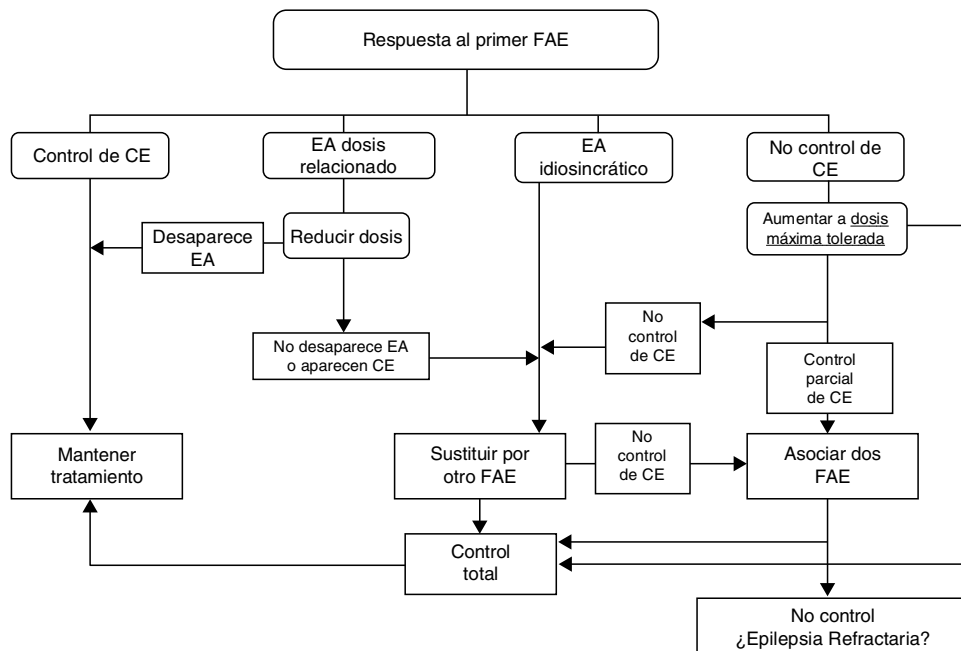


Figura 2 Actuaciones terapéuticas ante las posibles respuestas al tratamiento inicial farmacológico.

Tabla 3 Pauta de dosificación oral de FAE en adultos

FAE	Dosis de inicio	Ritmo de escalada	Dosis mantenimiento	Dosis diaria definida (OMS)*	N.º tomas día
CBZ	100-200 mg/día	200 mg/día/ semana	600-1.200 mg/día	1.000	2-3
CLB	10-15 mg/día	10 mg/día/semana	20-40 mg/día	-	1-2
CZP	1 mg/día	0,5-1 mg/ día/semana	1 -4 mg/día	8	1-3
ESM	500 mg/día	250 mg/día/semana	500-2.000mg/día	1.250	2-3
ESL	400 mg/día	400 mg/día/ semana	800-1.200 mg/día	-	1
GBP	300-900 mg/día	300 mg/día/1-3 días	1.200-3.600 mg/día	1.800	3
LCM	100 mg/día	100 mg/día/semana	200-400 mg/día	-	2
LEV	500 mg/día	500-1.000/día/semana	1.000-3.000 mg/día	1.500	2
LTG	a) monoterapia: 25 mg/día b) asociada a VPA: 12,5 mg/día c) asociada a inductores: 50 mg/día	a) monoterapia/y con inductores: 50 mg/ día/ cada 1- 2 semanas b) asociado VPA 25mg/ día/cada 1-2 semanas	a) monoterapia o asociado a VPA: 100-200 mg/día b) asociado a inductores: 100-500 mg/día	300	2-3
OXC	600 mg/día	600 mg/día/semana	900-2.400 mg /día	1.000	2
PB	50 mg/día	30-50 mg/día/semana	50-200 mg/ día	100	1-2
PER	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	-	1
PGB	150 mg/día	150 mg/ día /semana	300-600 mg/día	300	2
PHT	100-300 mg/ día	50-100 mg/ día/semana	200-500 mg/día	300	1-3
PRM	125 mg/día	125 mg/día /semana	500-1.500 mg/día	1.250	2-3
RFM	400-800 mg/día	400-800 mg/día/2 días	1.800-3.200 mg/día (límite dosis inferior asociado a VPA)	1.400	2
RTG	300 mg/día	150 mg/día/ semana	900-1.200 mg/día	-	3
TGB	5-10 mg/día	5-10 mg/día/ semana	a) no asociada a inductores: 15-30 mg/día b) asociada a inductores: 30-50 mg/día	30	3
TPM	25-50 mg/día	25-50 mg/día/semana	200-500 mg/día	300	2
VGB	1.000 mg/día	500 mg / día / semana	1.000-3.000 mg/día	2.000	2
VPA	500 mg/ día	250-500 mg/día/semana	1.000-3.000 mg/día	1.500	2-3 1-2 (crono)
ZNS	50-100 mg/día	100 mg/día/ semana	300-500 mg/ día	200	1-2

* 2009.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JW, Suárez J, et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador: Prevalence and incidence and regional variation. *Brain*. 1992;115:771–82.
- Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: An epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1376–81.
- Keränen T, Riekkinen PJ. Remission of seizures in untreated epilepsy. *BMJ*. 1993;307:483.
- Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: A review. *Epilepsia*. 1993;34:1007–16.
- Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: A review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997;38:31–46.
- Musicco M, Beghi E, Bordo B, Viani F, Hause A, Nicolosi A, et al. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic, seizure. First Seizure Trial Group, (FIRST, Group). *Neurology*. 1993;43:478–83.
- Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*. 2009;132:989–98.
- Ramos J, Cassinello E, Vázquez M, Carrasco M, Muñoz A, Martín M. Remisión a largo plazo de la epilepsia en la infancia: estudio prospectivo. *Rev Neurol*. 2002;34:824–9.
- Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:592–6.
- Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia*. 2008;49:50–7.
- Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:2007–13.
- Marson AG. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia*. 2008;49:3–6.
- 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.
- Perucca E. The treatment of the first seizures: The risks. *Epilepsia*. 2008;49:29–34.
- Stephen LJ, Brodie MJ. Special problems: Adults and elderly. *Epilepsia*. 2008;49:45–9.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London, January 2012. [consultado 10 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137/niceguidance>
- Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2009: Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Madrid: EMISA; 2009.
- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith D, Delgado-Escueta A, Browne T, et al. Comparison of carbamazepine, Phenytoin, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalised tonic-clonic seizures. *N Eng J Med*. 1985;313:145–51.
- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalised tonic-clonic seizures in adults. The department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study. No. 264. Group. *N Eng J Med*. 1992;327:765–71.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094–120.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62:1252–60.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62:1261–73.
- 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;369:1000–15.
- 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;369:1016–26.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Käviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551–63.
- Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Rayvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampamil for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013;1–9.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314–9.
- Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norris JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548–54.
- Beghi E, Gatti G, Tonini C, Ben-Menachem E, Chadwick DW, Nikanorova M, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a simple drug: A multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res*. 2003;57:1–13.
- Shorvon S. We live in the age of the clinical guideline. *Epilepsia*. 2006;47:1091–3.