

TRATAMIENTOS EN LA EPILEPSIA. II

PARTE

¿Cuáles son los nuevos fármacos antiepilépticos?

A partir de la década de los 90 y después de haber entrado en el mercado, los barbitúricos como el fenobarbital, la difenilhidantoína, la carbamazepina, las benzodiacepina y el ácido valproico, comienzan a surgir de forma acelerada una serie de fármacos que tratan de controlar con mayor efectividad las crisis y de provocar menos efectos secundarios en el sistema nervioso central.

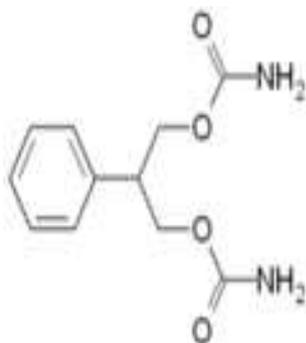
Aunque ya en estos momentos estos fármacos no son “nuevos” ni “modernos”, y ya han aparecido reacciones secundarias pues mucho de ellos tienen casi 20 años de haber salido al mercado, lo hemos querido agrupar de esta forma de una forma más didáctica. En ellos incluiremos el felbamato, la oxcarbamazepina, el vigabatrín, la gabapentina, la tiagabina, el topiramato, la lamotrigina, levetiracetam, zonisamida y lacosamida

¿Cuáles son los principales principios activos de los fármacos antiepilépticos llamados “nuevos” o “modernos”?

A continuación señalaremos los principales principios activos de estos fármacos antiepilépticos

Felbamato: (1, 2)

Se trata de un dicarbamato lipofílico no hidrosoluble. Su efecto adverso, con la aparición de anemia aplásica y daño hepático, provocó que fuera retirado del mercado el mismo año en que salió (1992).



Bloquea el receptor NMDA, regula el voltaje en los canales de calcio, bloqueando su entrada a la neurona; además, modula los canales de sodio. No tiene efecto en los receptores GABA

Absorción: oral buena

Concentración en plasma: entre 1 – 4 horas

Eliminación: entre 13 y 30 horas

Acción: síndrome de Lennox Gastaud que no responde a otra medicación; previa autorización y consentimiento familiar. Se conoce que bloquea los canales rápidos de sodio y calcio

Metabolismo: hepático

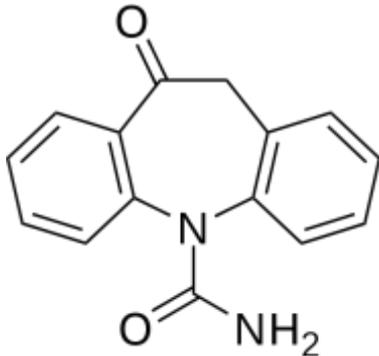
Eliminación: renal (40-49%)

Interacción medicamentosa: eleva los niveles de fenitoina y reduce la carbamazepina, degradándola

Dosis: 1200 mg/día dividido en 3 o 4 dosis (mínimo) y se eleva hasta 2,400 -3,600 mg/día. En niños, las dosis comienzan en 15mg/Kg/día y pueden llegar a 45mg/Kg/día
Efectos secundarios: insomnio, pérdida de peso, fatiga, ataxia, náuseas, disminución del apetito, mareos, letargo, falla hepática aguda y anemia aplásica

Oxcarbamazepina. Tripleptal(3-6)

Se trata de una modificación de la molécula de Carbamazepina; se eliminaron los grupos EPOXI y KETO, para una mejor tolerancia.



Acción: bloquea los canales de sodio.

Indicación: en forma de monoterapia es medicamento de elección en las crisis parciales y parciales secundariamente generalizadas; buena efectividad en las crisis generalizadas

Metabolito activo: 10 monohydroxy (MHD) 10, 11 - hydro - 10 - hidroxy - 5H -dicenz[b,f]azepine-5-carboxamide

Dosis de mantenimiento 600-2,400 mg/día

Administración: como mínimo en dos dosis

Alcanza concentraciones máximas entre 3 – 8 horas.

Tiempo de vida media 10-13 horas

Reacciones adversas: la molécula desarrollada recientemente, reproduce los beneficios de la Carbamazepina; carente del metabolito epoxido -responsable de las reacciones adversas de la carbamazepina-

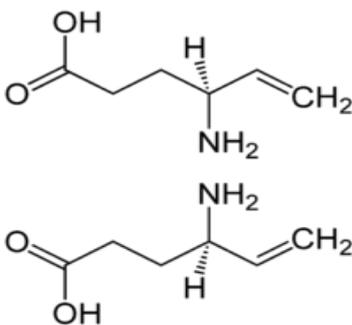
Absorción: 100% por vía oral; puede ser administrada con los medicamentos y se liga entre el 38 y el 50% con las proteínas

Eliminación: renal

Dosis: (tab. de 150/300/600 mg) se administra dos veces al día. En niños se comienza con 10mg/kg por día y se alcanza entre 10 y 30 mg/kg. En adultos 600 mg/día y dosis máxima de 2,400 mg/día

Efectos secundarios: somnolencia, fatiga, ataxia, cefalea, mareos, rash (menos intensos que con lacarbamazepina), eventualmente hepatotóxico y discrasias sanguíneas

Vigabatrín(7-12): (derivado sintético del GABA, inhibidor irreversible de la GABA aminotransferasa o GABA T)



Estructuralmente análogo al GABA; sintetiza enzimas que, en un período de 4 a 6 días, lleva a normalizar la actividad enzimática extracelular

Absorción: oral completa; alcanza su mayor disponibilidad en sangre a las 2 horas

Acción: aumenta la disposición de este importante neurotransmisor a nivel del SNC y la resíntesis del GABA-

T. Tiene acción favorable en el control de las crisis parciales, en los espasmos infantiles y en las epilepsias secundarias a esclerosis tuberosas

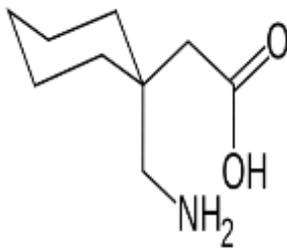
Biodisponibilidad: más del 80% de las dosis se excreta por la orina; no tiene metabolismo hepático

Dosis: entre 1 y 4 gr/día en adultos y 40 a 100mg/kg/día en niños. En los adultos se debe de iniciar con 500 mg dos veces al día, incrementar 250 – 500 mg cada 2 o 3 semanas, máximo de 4000 mg/día

Efecto: menos efectivo en las crisis generalizadas tónico-clónicas y mejor en las mioclónicas y ausencias generalizadas. Buena respuesta en el síndrome de Lennox Gstaud. Menos efectivo en los espasmos infantiles

Efectos secundarios: fatiga, somnolencia, cefalea, ataxia, ligeros cambios cognitivos, aumento de peso, temblor, visión doble y visión anormal. Se han descrito síntomas neuropsiquiátricos como depresión, agitación, confusión y raramente la psicosis. A nivel histopatológico en estudios con animales se han descrito microvacuolas a nivel de la sustancia blanca, mientras que en los humanos –entre el 20 y el 40% de los pacientes- se puede presentar una disminución del campo visual (nasal o concéntrico), aunque asintomática. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad aguda y efectos inmunológicos adversos, aunque extremadamente raros

Gabapentina. Neurotin(13-15)



Su estructura química es análoga al GABA, pero con poco o ningún efecto en ese receptor; tiene una acción vinculada a las sub-unidades Alfa - 2 Delta, relacionada con los canales de calcio de la neocorteza, hipocampo y médula espinal, lo cual le otorga buena efectividad contra el dolor. La gabapentina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica e incrementar teóricamente la actividad

de ese neurotransmisor, incluso aumentar la concentración del GABA intraneuronal sin que se conozca el mecanismo. Sin embargo, una vez experimentada en el modelo animal, se observó que su efecto anticonvulsivante era independiente de su unión al receptor GABA. No interfería ni modificaba el metabolismo de éste a pesar de atravesar la barrera hematoencefálica y mostrar concentraciones en L.C.R. y tejido cerebral de 20% a 80% de la concentración plasmática. Actualmente se piensa que esta molécula posiblemente se ligue a un receptor nuevo o no identificado aún en las neuronas. Tampoco se une a proteínas ni interactúa con cualquier otro medicamento; hecho relevante, pues todas las drogas anteriormente mencionadas son inhibidores o bien inductores del metabolismo hepático, interfiriendo, por lo tanto, en el metabolismo de otros medicamentos cuando son utilizadas en asociación, ya sea en forma sinérgica o antagónica

Mecanismo: desconocido.

Acción: medicamento de elección en pacientes con epilepsias parciales o focales y parciales secundariamente generalizadas. No tiene efecto en las crisis de ausencia del niño, tampoco en las mioclónicas o en otras crisis generalizadas.

Excelente en el control del dolor

Dosis de mantenimiento: Las dosis deben de ser elevadas paulatinamente en el transcurso de las semanas. Hasta mantenerlas entre 600 -4800 mg/día. cápsulas de 100 mg, 300 mg, 400 mg y 600 mg y tabletas de 800 mg

Administración: tres o cuatro veces al día.

Absorción: oral - 60%.La absorción gastrointestinal se disminuye con dosis mayores a 1,200mg

Concentración máxima: 2-3 hrs

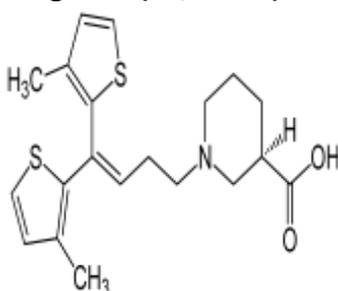
Excreción: renal

Vida media entre 5 -7 horas

Interacción medicamentosa: ninguna

Efectos secundarios: por las características del medicamento son mínimos, con poco impacto clínico. Sin embargo, se ha reportado somnolencia, mareos, ataxia y fatiga. También se ha observado rash en un 0,5% de los casos y neutropenia en un 0,2%

Tiagabina(10, 16-18)



Es un derivado del GABA inhibidor del ácido nípecotico. Actúa como inhibidor del transportador del GABA (GAT 1); el efecto inhibitor es reversible. Este medicamento bloquea la recaptura del GABA a nivel de la sinapsis, por parte de las células gliales

Administración: por vía oral se absorbe el 96%

Pico máximo en plasma: un primer pico en la primera hora; se ha observado un segundo pico a las 12 horas, posiblemente como causa de la circulación entero-hepática. Los alimentos disminuyen su absorción

Metabolismo: hepático

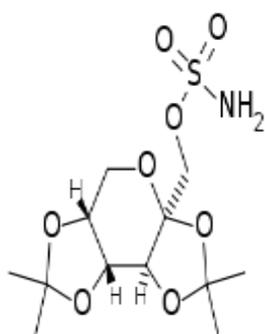
Excreción: 25% en orina y 63% en heces

Dosis: entre 4 – 15 mg/día e incrementar hasta llegar a 32 – 56 mg/día (norma norteamericana); media de 45 mg/día

Indicación: es droga de segunda línea en crisis parciales o parciales secundariamente generalizadas o epilepsia refractarias

Reacción adversa: somnolencia, cefalea, dolor abdominal, faringitis, ataxia, confusión, psicosis y rash cutáneo

Topiramato. Topamax(19-24)



Compuesto monosacárido sustituto del sulfamato, por lo que actúa como inhibidor de la Anhidrasa Carbónica; es un potente anticonvulsivante. Estructuralmente diferente a otro FAE.

Mecanismo desconocido: se cree inhibe la conducción del sodio. Inhibidor del receptor AMPA y de la anhidrasa carbónica.

Acción: Su espectro terapéutico se dirige principalmente en la epilepsia resistente con crisis generalizadas tónico clónicas, en las parciales, parciales secundariamente generalizadas, síndromes de Lennox-Gastaut y West. No es útil en las crisis de ausencia

Dosis de mantenimiento:

En adultos: 200- 800 mg/día

En niños, entre 0,5 – 1 mg/kg por día al inicio y se incrementa hasta 9 – 11 mg/Kg/día.

Tabletas de 25 mg, 50 mg, 100 mg, y 200 mg.

Administración dos dosis en el día

Tiempo de vida media: 18-23 horas

Metabolismo: hepático

Excreción: renal entre el 55 – 65%.

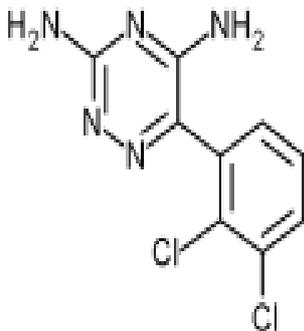
Absorción: oral en un 100%

Pico máximo en plasma: 2 horas

Interacción medicamentosa: ninguna a bajas dosis, con la oxcarbamazepina a más de 200 mg/día

Efectos adversos: cálculos renales, sedación, pérdida de peso, confusión, vómitos, fatiga, parestesias en las extremidades, somnolencia, trastornos de la memoria, depresión, agitación y enlentecimiento del lenguaje

Lamotrigina. Lamictal (14, 25-31)



Compuesto no relacionado con ningún otro fármaco antiepiléptico. En base al efecto antifolato que tienen otros fármacos antiepilépticos se desarrolla esta molécula

Mecanismo de acción: bloquea los canales de sodio, disminuye las corrientes de calcio y logra la inhibición del circuito tálamo cortical. También es considerado un inhibidor de los neuromedadores glutamato y aspartato (neurotransmisores excitatorios).

Indicaciones: Crisis parciales o focales simples o secundariamente generalizadas. Síndrome de Lennox Gastaud. Moderadamente efectiva en West y otros síndromes primarios generalizado, empeora las mioclonias.

Dosis de mantenimiento entre 50 – 400 mg/día

Administración: dos o tres veces al día.

Absorción: oral 100%

Metabolismo: hepático

Excreción: renal

Concentración máxima en el suero: 2-3 hr

Niveles normales en suero: 2–12 µg/mL

Tiempo de vida media:

En monoterapia 10-13 horas

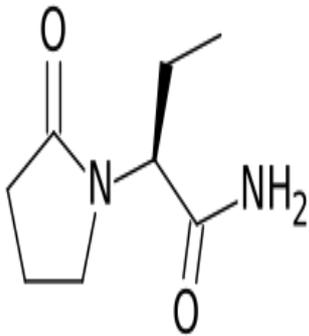
Asociada con algún inductor: 8-33 hrs
Asociada al ácido valproico: 30-90 hrs
Metabolito mayor: glucuronide (inactivo)

Efecto adverso:

Piel: rash que principalmente se ven en pacientes a los que se eleva la dosis de lamotrigina en un período corto de tiempo o en los que se asocia con ácido valproico, síndrome tóxico con necrosis de la epidermis (Stevens-Johnson). Neurológico: somnolencia o insomnio, ataxia, diplopia y cefalea

Levetiracetam. Keppra (32, 33)

Se trata de un derivado del piracetam (S-enantiomer pyrrolidone).



Mecanismo: desconocido, aunque se sugieren mecanismo gabaérgicos El levetiracetam posee acciones diferentes a la generalidad de los anticonvulsivantes que incluyen la inhibición de las corrientes activadas del calcio de alto voltaje. Está también involucrado con la vesícula proteica sináptica 2A (SV2A), extensamente distribuida en todo el cerebro. La SV2A modula la exocitosis de las vesículas secretoras neurotransmisoras.

Indicaciones: Crisis parciales o focales simples y complejas.

Crisis secundariamente generalizada. Crisis tónico clónicas generalizadas

Dosis de mantenimiento 1000 a 3000 mg/día

Administración: como mínimo dos veces por día

Tiempo de vida media: 6 – 8 horas

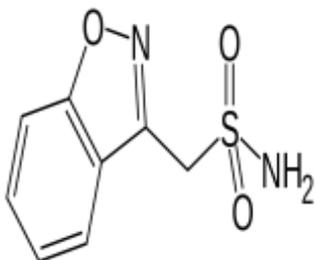
Metabolismo: hepático

Eliminación 65% renal.

Interacción medicamentosa: ninguna

Efectos adversos: alucinaciones en niños. Trastornos del humor e irritabilidad en niños y adultos. Además somnolencia, astenia, náuseas y cefaleas

Zonisamida. Zonergran(34-36)



La zonisamida es una sulfonamida estructuralmente similar a la serotonina

Acción: bloquear canales de sodio dependientes de voltaje y canales de calcio tipo T (bajo umbral). Tiene leve efecto

inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Uso: Crisis parciales o focales secundariamente generalizadas sintomáticas, Síndrome de Lennox Gastaud y en la epilepsia mioclónica severa de la infancia. Se describe buen uso en epilepsias mioclónicas progresivas

Absorción oral: rápida

Dosis de mantenimiento.

Adulto: 100-400mg/día

Niños 4-8mg/kg. La dosis inicial es de 100mg/día (2 mg/kg en niños), aumentando 100 mg cada dos semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en 6 a 8 semanas

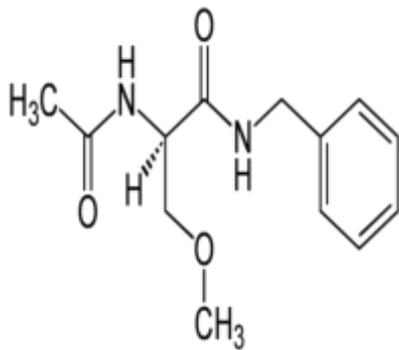
Administración: una o dos dosis al día

Máxima concentración: 2.5-6 hrs

Tiempo de vida media: 50 -70 hrs

Metabolismo más del 90% hepático

Lacosamida (erlosamida)(37, 38)



Agente terapéutico desarrollado por UCB para el tratamiento auxiliar de convulsiones focales y del dolor neuropático diabético.

El medicamento está aprobado por Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) desde el 2008.

Lacosamida es un antagonista NMDA N-metilaspártato, que actúa en sitio de enlace de glicina.

En una prueba clínica grande realizada doble a ciegas, aleatorizada de pacientes con focales mal controladas,

lacosamida resultó de forma significativa un buen agente al reducir la frecuencia de las crisis cuando se administró concomitantemente a otros antiepilépticos, a dosis de 400 y 600 mg al día.

Actualmente este medicamento no se encuentra en todos los países del área.

¿Existen otras formas de tratamiento?

Para aquellos pacientes con epilepsias de difícil control medicamentoso se han diseñado otras formas de tratamiento como son la dieta cetogénica, la cirugía de la epilepsia, los estímulos vagales y otras terapias alternativas .

¿Qué es la dieta cetogénica?

En 1921 Geyelin(39) introdujo la cetosis como tratamiento para la epilepsia, pero debido a que en esa fecha aparecieron el fenobarbital y la fenitoina, poco después fue desechado. En la década de 1990 se rescató otro método, consistente en la sustitución de los hidratos de carbono por grasas en la dieta alimentaria. El mismo, en inicio, se probó en niños con difícil control de la epilepsia con buenos resultados.

La dieta cetogénica es una dieta de alto contenido de grasas, bajo contenido de carbohidratos y aporte adecuado de proteínas, lo que induce a un alto nivel de cuerpos cetónicos. Los beneficios de este tipo de dieta, ante las llamadas epilepsias refractarias, no están en discusión en la actualidad, su efectividad está buena como muchos de los más potentes fármacos antiepilépticos(40).

No se conoce claramente el mecanismo de acción de esta dieta y se hacen observaciones con la acidosis que se produce, la deshidratación y las alteraciones electrolíticas. Lo más aceptado es que la acción directa de los cuerpos cetónicos no es el mecanismo primario, aunauqe se ha hecho la observación de estos cuerpos con el GABA en estudios a nivel de laboratorio(41).

La dieta cetogénica es con frecuencia utilizada en pacientes que padecen ausencias atípicas, crisis atónicas o mioclónicas como el síndrome de Lennox Gastaud. Por regla general con los cuadros encefalopáticos y edad menor de 10 años, por logeneral se considera que en casos de encefalopatía asociada a epilepsia es tributaria de introducir la dieta(42).

Esta dieta debe de estar implementada por un equipo pediátrico y asesorada por un dietista. El objetivo es proveer de 75 a 100 Kcal/kg de peso corporal y 1 a 2 g/kg de peso corporal de proteínas. La relación grasa/no grasa es de 3:1 y se hace un cálculo como el descrito en la siguiente tabla:

CALCULO DE DIETA PARA RELACIÓN 3:1	
UNIDAD	3:1
1 gramo de grasa	9 caloría
1 gramo de carbohidratos y proteínas	4 calorías
Requerimiento diario en Kcal	Kg de peso corporal X 100cal
Unidades por día	Kcal requerimiento diario/31 cal por unidad
Calorías de grasa por un día	Unidades diarias X 27 cal de grasa
Gramos de grasa requerida en cada comida	Cal grasa diáriaX9cal gr = gr grasaXdía (dividido en 3 comidas)
Gramos de proteína X día	Kg de peso corporal X 1-2 gr
Calorías de proteínas/día	Gr de proteinasXdíaX 4 cal
Calorías de carbohidratos por día	Kcal/requerimiento diario-(cal de grasa/día+cal de proteínas/día)
Gramos de carbohidratos X día	Cal de carbohidratos/día X 4 cal/gr

Si es necesario hay que suministrar en forma adicional: calcio, hierro, ácido fólico, vit D y multivitaminas.

El paciente permanece ingresado varios días después de iniciado el tratamiento(2-5 días). Los niveles adecuados de cuerpos cetónicos son monitoreados por la orina, la ingestión de glucosa o componentes que la tengan como las galletas dulces puede empeorar las crisis, debe mantenerse alerta con las cubiertas de medicamentos que se administren. La acetazolamida en caso de que esté bajo tratamiento de esta debe de ser suspendida varias semanas, por poder producir acidosis metabólica. Existe un problema similar con el valproato pues este atenúa la cetogénesis hepática.

Se describen como efectos adversos: vómitos severos, cálculo renal, hemorragia gastrointestinal, hiperlipidemia, colitis ulcerosa y coma y algunas complicaciones en lactantes como la pancreatitis aguda se han reportado (43, 44) .

¿En qué tipos de pacientes se realiza cirugía de la epilepsia?

Aunque hay varios tipos de cirugía de la epilepsia, la misma está basada en la resección de una zona de la corteza cerebral, correspondiente al foco epileptógeno, con el objetivo de disminuir la frecuencia de crisis en aquellos que tienen epilepsia refractaria . Se realiza en pacientes con epilepsia parcial focal del lóbulo temporal y puede eliminar el foco de epilepsia, curar o mejorar las crisis. Dicho proceder cuenta con un protocolo amplio que impide las indeseadas secuelas post-operatorias.

También se realiza la cirugía transcallosa en pacientes con crisis múltiples y refractariedad al tratamiento médico, preferentemente en aquellos con un déficit de las funciones cognitivas, aunque se ha comprobado que sus resultados positivos -en cuanto a la disminución de las crisis- pueden ser temporales.

El tratamiento con la cirugía estereotáxica está dirigido principalmente a pequeños tumores benignos o malformaciones vasculares que provoquen epilepsia.

La Comisión Latinoamericana de Epilepsia insiste en que para realizar cirugía de la epilepsia hay que cumplir una serie de parámetros por los que su importancia transcribimos(45):

Infraestructura mínima:

- Resonancia magnética (mínimo 0,5 Tesla).
- Equipo de video electroencefalografía (mínimo 16 canales).
- Hospital que cuente con departamentos de neurología, neurocirugía, pediatría, radiología, anatomía patológica, unidad de cuidados intensivos, unidad de video EEG y programa de epilepsia en función.

Requisitos humanos mínimos:

- Neurólogo, con especial dedicación a la epilepsia. Entrenamiento de 1 año en programa avanzado de cirugía de la epilepsia. Se recomienda tanto un colega en formación infantil como uno de adultos.
- Neurofisiólogo clínico, con entrenamiento en epilepsia por mínimo 1 año (puede ser el mismo profesional del punto 1)
- Profesional con entrenamiento en neuroimágenes y epilepsia (puede ser el mismo profesional del punto 1 ó 2).
- Neuropsicólogo, entrenamiento mínimo 3 meses en evaluación de pacientes portadores de epilepsia.
- Psiquiatra ya formado.
- Neurocirujano, con entrenamiento de mínimo 6 meses en centro avanzado de cirugía de la epilepsia.
- Neuropatólogo, con especial entrenamiento en epilepsia.

- Tecnólogo en electroencefalografía con entrenamiento especial en video-EEG
- Enfermera con entrenamiento en epilepsia a cargo del grupo de neurólogos.

Resumen de los criterios generales de exclusión de cirugía de epilepsia.

1. Epilepsia no fármaco resistente
2. Patología médica progresiva.
3. Paciente o familia que no acepte la cirugía
4. Focosepileptógenos múltiples.
5. Resonancia magnética nuclear normal.
6. Reserva de memoria en el mismo lado de la esclerosis temporo-mesial determinado mediante estudio neuropsicológico.

¿En qué consiste el estímulo vagal?

La estimulación vagal, con electrodos implantados en el nervio vago izquierdo a nivel de los ventrículos cardíacos, trata de inhibir la crisis mediante un estímulo que desencadena el propio enfermo cuando siente los primeros síntomas de aviso de la crisis. Este es un procedimiento eficaz para el tratamiento de las crisis epilépticas, es utilizado en pacientes que son resistentes al tratamiento con los FAEs que no son candidatos a cirugía o que no desean someterse a este tratamiento.

Este tratamiento es realizado por vez primera en pacientes con epilepsia a 1988(46), a partir de este momento se demostró la eficacia de este tratamiento y en 1997 se aprobó en los Estados unidos para pacientes con crisis parciales con o sin generalización resistentes a fármacos antiepilepticos(47-51). Aunque también su uso se extiende a las epilepsias generalizadas, tanto ideopáticas como sintomáticas (52-54), en pacientes con síndromes de Lennox Gastaud (55) y en pacientes de todas las edades, incluyendo adolescente y niños (56-59).

¿Cuál es el mecanismo de acción de la estimulación vagal?

El mecanismo de acción no es bien conocido, sin embargo se puede deducir que el nervio vago y su núcleo del tractus solitario, tiene conexiones aferentes con estructuras del sistema nervioso central, núcleos del tronco cerebral, el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala, el tálamo y la corteza cerebral, en particular la corteza insular mediante conexiones tálamo corticales, las que son estructuras a menudo implicadas en las crisis de epilepsia(60). Independientemente de los estudios en animales(61), en el hombre se han realizado estudios tomografía con emisión de positrones(PET) que han demostrado cambios del flujo sanguíneo en áreas de la corteza a la activación de la estimulación vagal (62). Mientras que en los estudios de tomografía de emisión de fotones (SPECT) se muestran cambios del flujo sanguíneo diferentes ante los estímulos vagales agudos y los crónicos(60, 63, 64)

¿Qué ventajas y desventajas ofrece a los pacientes la estimulación vagal?(65)

Entre las ventajas tenemos que la estimulación vagal tiene muy pocos efectos neurológicos y sistémicos secundarios, siendo muy bien tolerada por los pacientes, a

diferencia de los fármacos antiepilépticos este tratamiento no produce fatiga, efectos cognoscitivos, depresión o alteraciones de la conducta. Frecuentemente se aprecia una mejoría de la vigilia en estos pacientes. La estimulación vagal no tiene interacciones con ningún fármaco. La activación del generador con el imán al comienzo de las crisis permite en algunos casos abortar las crisis o reducir su intensidad o su duración, siendo eficaz en el tratamiento de diversos tipos de crisis refractarias a la politerapia. Aunque no ofrece una curación completa es solo un tratamiento paliativo.

La estimulación vagal es un procedimiento invasivo (ligero) que requiere la implantación quirúrgica del generador y de los electrodos, con una reimplantación cada 7 a 10 años. Como todo procedimiento quirúrgico no está exento de riesgo.

La dificultad mayor es el costo relativamente alto de los aparatos de estimulación que llega a los 10,000 o 12,000 dólares. Los mismos son ofertados en centros especializados. No todos los centros de epilepsia los pueden ofrecer

ES MUY IMPORTANTE QUE USTED CONOZCA ESTANDO EN ZONAS APARTADA LA EXISTENCIAS DE OTROS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS Y SEPA DE SUS REACCIONES ADVERSAS. TAMBIÉN DEBE DE CONOCER LA EXISTENCIA DE OTROS MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y DONDE SE APLICAN LOS MISMOS. DEBE PROPONERLE A SUS PACIENTES OTRAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO SIEMPREQUE LAS CONDICIONES SEAN FACTIBLES

BIBLIOGRAFÍA

1. Faught E, Sachdeo R, Remier M. Felbamate monotherapy for partial onset seizures: an active control trial. *Neurology*1993;43:688-92.
2. Bourgeois B, Leppik I, Sackellares J. Felbamate double-blind efficacy trial following presurgical monitoring. *Epilepsia*1991;32:481-86.
3. Barcs G, Walker E, Elger C, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbamazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*2000;41(12):1597-607.
4. McLean M, Schmutz M, Warmil A, Olpe H, Porter C, Feldmann K. Oxcarbamazepine: mechanisms of action. *Epilepsia*1994;35(suppl 3):55-9.
5. Lloyd P, Flesch G, Dieterle W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of carbamazepine. *Epilepsia*1994;35(suppl 3):S10-3.
6. Baruzzi A, Albani F, Riva R. Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. *Epilepsia*1994;35(suppl 3):S14-S9.
7. Vigevano F, Cilio M. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*1997;38:1270-74.
8. Arteaga R, Herranz J, Valdizan E, Armijo J. Gamma-vinyl GABA (vigabatrin) relationship between dosage, plasma concentrations, platelet GABA-transaminase inhibition, and seizure reduction in epileptic children. *Epilepsia*1992;33:923-31.
9. Rey E, Pons G, Olive G. Vigabatrin. Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*1992;23:267-78.

10. Kalviainen R. Long-term safety of tiagabine. *Epilepsia*2001;42(suppl3):46-8.
11. Elterman R, Shields W, Mansfield K, Nakagawa J. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology*2001;57(8):1416-21.
12. Feucht M, Brantner-Inthaler S. Gamma-vinyl-GABA (vigabatrin) in the therapy of Lennox-Gastaud syndrome: an open study. *Epilepsia*1994;35:993-98.
13. McLean M. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia*1999;40(suppl6):539-50.
14. Brodie M, Chadwick D, Antut H, Otte A, Messmer S, Maton S, et al. Gabapentin versus Lamotrigine Monotherapy: A Double-blind Comparison in Newly Diagnosed Epilepsy. *Epilepsia*2002;43(9):993-1000.
15. Trudeau V, Myer S, LaMoreaux L, Anhut H, Garofalo E, Ebersole J. Gabapentin in naive childhood absence epilepsy: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Child Neurol*1996;11:470-75.
16. Suzdak P, Jansen J. A review of the preclinical pharmacology of tiagabine: a potent and selective anticonvulsant GABA uptake inhibitor. *Epilepsia*1995;36:612-26.
17. Adkins J, Noble S. Tiagabine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. *Drugs*1998;55:437-60.
18. Ben-Menachem E. International experience with tiagabine add-on therapy. *Epilepsia*1995;36(suppl6):S14-S21.
19. Arroyo S, Squires L, Wang S. Topiramate: effective as monotherapy in dose-response study in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*2002;43(suppl 7):241.
20. Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S, Pan J, Martin R, Gilliam F, et al. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology*1998;51:627-29.
21. Garnett W. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia*2000;41(suppl 1):S61-5.
22. Cross J. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure*2002;11(6):406.
23. Glauser T, Clark P, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia*1998;39:1324-28.
24. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spano M, Tortorella G, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002;49(1):45-8.
25. Schapel G, Beran R, Vajda F, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1993;56:448-53.
26. Sander J, Patsalos P, Oxley J, et al. A randomized double-blind placebo controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res*1990;6:221-6.
27. Binnie C, Debets R, Engelsman M, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res*1989;4:222-29.
28. Jawad S, Richens J, Goodwin G, Yuen W. Controlled trial of lamotrigine for refractory partial seizures. *Epilepsia*1989;30:365-63.
29. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares J, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology*1998;51:1018-25.
30. Brodie M, Richens A, Yuen A. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet*1995;345:476-79.

31. Steiner T, Dellaportas C, Findley L. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia*1999;40:601-7.
32. Cereghino J, Biton V, Abou-Khalil B, et a. Levetiracetam for partial seizures. Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*2000;55:236-42.
33. Shorvon S, Löwenthal A, Janz D, et a. Multicenter, double-blind randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patientes with refractory partial seizures. *Epilepsia*2000;41:1179-86.
34. Suzuki Y, Nagai T, Ono J, et a. Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasm. *Epilepsia*1997;38:1035-38.
35. Faught E, Ayala R, Montouris G, . Randomized control trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology*2001;57:1774-79.
36. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, el a. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy a European double-blind trial. *Epilepsy Res*1993;15:67-73.
37. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd G. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures *Epilepsia* *Epilepsia*2007;48(7):1308-17.
38. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: A Review of Preclinical Properties *Epilepsia*2007;13(1):21-42.
39. Geyelin H. Fasting as method for treating epilepsy. *Med Record*1921;99:1037-9.
40. LeFever F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. *Pediatrics*2000;105(4):E-46.
41. Appleton D, Vivo DD. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia*1974;15:211-27.
42. Waisburg H, Meischenguiser R, editors. Dieta cetogénica. En *Epilepsia Diagnóstico, pronóstico y tratamiento* Santiago. Bueno Aires. Montevideo: Mediterraneo; 2004.
43. Best T. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology*2000;54:2328-30.
44. Stewart W. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol*2001;16:682.
45. Campos M, Kanner A, editors. Protocolo de requerimientos mínimos para el diagnóstico y la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. Santiago, Buenos aires, Montevideo2004.
46. Penry J, Dean J. Prevention of intractable partial seizures by intermitent vagal stimulation in human preliminary results. *Epilepsia*1990;31(suppl 2):S40-3.
47. Ben-Menachem E, Marion-Espailart R, Ristanovic R, el a. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia*1994;35:616-26.
48. Ramsay R, Uthman B, Augustinsson L. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: Safety, side effects, and tolerability. *Epilepsia*1994;35:627-36.
49. George R, Salinsky M, Kuzniecky R. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*1994;35:637-43.
50. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Nuerology*1995;45:224-30.
51. Handforth A, DeGiorgio C, Schachter S. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*1998;51:48-55.

52. Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. EO4 VNS Study Group. *Neurology*1999;52:1510-12.
53. Tecoma E. The EO4 VNS Study Group *Neurology*1999;52(suppl 2):239.
54. Quintana C, Tecoma E, Iragui V. Evidence that refractory partial onset and generalized epilepsy syndrome, respond comparably to adjunctive vagus nerve stimulation (VNS) therapy. *Epilepsia*2002;43(suppl 7):344.
55. Frost M, Gates J, Helmers S. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaud syndrome. *Epilepsia*2001;42:1148-52.
56. Murphy J. And the Pediatric VNS Study Group. *J Pediatric*1999;134:563-6.
57. Murphy J, Horning G, Schallert G. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. Preliminary observation. *Arch Neurol*1995;52:886-89.
58. Helmers S, Wheless J, Frost M. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol*2001;16:843-48.
59. Schachter S, Wheless J. Vagus nerve stimulation therapy 5 years after approval: A comprehensive update. *Neurology*2002;5(suppl 4):S1-S61.
60. Ko D, Heck C, Grafton S. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H2 150 bloodflow imaging. *Neurosurgery*1996;39:426-31.
61. Naritoku D, Terry W, Helfler R. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia Res*1995;22:53-62.
62. Henry T, Bakay R, Votaw J. Brain blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology*1998;39:383-90.
63. Vonck K, Boon P, VanLaere K. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Epilepsia*2000;41:601-9.
64. Henry T, Votaw J, Bakay R. Vagus nerve stimulation-induced cerebral blood flow changes differ in acute and chronic therapy of complex partial seizures. *Epilepsia*1998;39(suppl 6):92.
65. Tecoma E, V I, editors. Estimulación del nervio vago en epilepsia. En *Epilepsia diagnóstico, pronóstico y tratamiento*. Santiago, Buenosaires, Montevideo2004.