

Epilepsia: opciones de tratamiento



La aparición de una sola convulsión no siempre requiere del inicio de fármacos antiepilépticos. El riesgo de convulsiones recurrentes debe guiar su uso. En adultos, los factores de riesgo clave para recurrencia son: dos convulsiones no provocadas que se presentan con más de 24 horas de separación, anomalías epileptiformes en la electroencefalografía, estudios de imagenología cerebral anormales, convulsiones nocturnas o un síndrome epiléptico relacionado con convulsiones.

Artículo completo

- ▶ Evaluación diagnóstica
- ▶ Decisión de iniciar un tratamiento
- ▶ Adultos con alto riesgo de recurrencia
- ▶ Adultos con bajo riesgo de recurrencia
- ▶ Niños
- ▶ Muerte repentina inesperada en la epilepsia

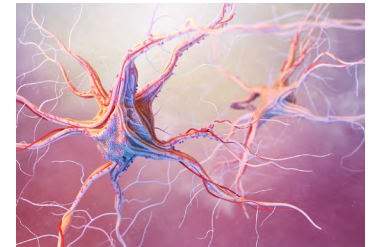
Diagnóstico de epilepsia

Clasificación de trastornos convulsivos frecuentes

Fármacos antiepilépticos frecuentes



Recomendaciones clave para la práctica



Farmacoterapia

Selección de fármacos

Vigilancia de las concentraciones de los antiepilépticos

Objetivos de tratamiento

Intervención quirúrgica

Otras estrategias de tratamiento

Otras consideraciones

Anticoncepción y embarazo

Detección en busca de deterioro cognitivo

Conducción de automóvil

Actividad física

Este artículo. Fuentes de datos. Los autores.

Referencias

Con el apoyo irrestricto de:

CHPOPO®

Número 2, julio 2021

Epilepsia: opciones de tratamiento

Gerald Liu, MD, Atrius Health, Weymouth, Massachusetts
Nicole Slater, PharmD, Auburn University Harrison School of Pharmacy, Auburn, Alabama
Allen Perkins, MD, MPH, University of South Alabama, Mobile, Alabama

La aparición de una sola convulsión no siempre requiere del inicio de fármacos antiepilépticos. El riesgo de convulsiones recurrentes debe guiar su uso. En adultos, los factores de riesgo clave para recurrencia son: dos convulsiones no provocadas que se presentan con más de 24 horas de separación, anomalías epileptiformes en la electroencefalografía, estudios de imagenología cerebral anormales, convulsiones nocturnas o un síndrome epiléptico relacionado con convulsiones. En los niños los factores de riesgo clave son: resultados de electroencefalografía anormal, un síndrome epiléptico relacionado con convulsiones, traumatismo craneoencefálico grave o parálisis cerebral. El riesgo de efectos adversos por los fármacos antiepilépticos es considerable e incluye posibles efectos cognitivos y conductuales. En ausencia de factores de riesgo, y debido a que muchos pacientes no presentan recurrencia de una convulsión, el médico debe considerar retrasar el uso de fármacos antiepilépticos hasta que ocurra una segunda convulsión. Retardar la terapia hasta una segunda convulsión no afecta las tasas de remisión de uno a dos años. El tratamiento debe iniciarse con monoterapia. La elección adecuada del medicamento depende del tipo de convulsión. La vigilancia sistemática de la concentración del fármaco no se correlaciona con una reducción de los efectos adversos ni mejora la efectividad y por ello no se recomienda. Cuando los pacientes se encuentran sin convulsiones durante dos a cinco años, es posible considerar la suspensión de los fármacos antiepilépticos. Para los pacientes con convulsiones que no están controladas con estos agentes, los tratamientos alternativos incluyen resección quirúrgica del foco de las convulsiones, dietas cetogénicas, estimuladores del nervio vago y neu-roestimuladores cerebrales implantables. Los pacientes que han tenido una convulsión reciente en el transcurso de los últimos tres meses o cuyas convulsiones no están bien controladas deben evitar conducir y realizar ciertas actividades físicas de alto riesgo. Las pacientes que planean un embarazo deben saber que es posible que los fármacos antiepilépticos sean teratógenos. (*Am Fam Physician*. 2017;96(2):87-96. Copyright © 2017 American Academy of Family Physicians.)

El riesgo durante la vida, de desarrollar epilepsia es 3.9%, el riesgo en los varones es un poco más alto que en las mujeres.¹ Sin embargo, debido a que muchas personas (en particular los niños) llegan a estar libres de convulsiones, en un momento dado, la epilepsia afecta a menos de 1% de la población de Estados Unidos, con un impacto desproporcionado en los lactantes y adultos mayores.² Se calcula que los costos anuales totales de la atención médica relacionada con la epilepsia son \$15.5 mil millones de dólares.³ Las ausencias laborales o escolares relacionadas con la enfermedad ocurren con más frecuencia en los pacientes con epilepsia, con lo que se aumenta la carga económica.⁴

Una sola convulsión llega a ocurrir por varias razones y no es necesariamente diagnóstica de epilepsia.⁵ Aunque el diagnóstico de epilepsia requiere de la presencia de por lo menos una convulsión epiléptica, deben estar presentes también factores predisponentes a convulsiones recurrentes.⁵

Las convulsiones, es típico que se cataloguen como: generalizadas (tónico-clónicas, que afectan ambos hemisferios y estructuras múltiples) o focales. Las convulsiones focales se li-

mitan a un hemisferio y es posible que estén localizadas en forma aislada o distribuidas más ampliamente. En el Cuadro 1 se encuentra una clasificación más amplia de las convulsiones.⁶⁻¹¹

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de epilepsia depende de la historia clínica, la exploración física y la neurológica, estudios de laboratorio según esté indicado y electroencefalografía y hallazgos de neuroimagenología. La historia clínica debe incluir eventos directamente previos a la convulsión, número de convulsiones en las últimas 24 horas, duración y descripción de la convulsión, aspectos focales y duración del periodo postictal. La necesidad de estudios de laboratorio se basa en el contexto clínico y en ocasiones incluye glucosa en sangre, biometría hemática, panel de electrolitos (en particular el sodio) en pacientes febriles, punción lumbar y toxicología en orina (Figura 1). La electroencefalografía debe utilizarse para confirmar, mas no para descartar, un diagnóstico de epilepsia.^{12,13} La evaluación de un paciente que ha presentado su primera convulsión puede ser revisada.¹²⁻¹⁴

Decisión de iniciar tratamiento

La presencia de una sola convulsión no siempre requiere del inicio de terapia con fármacos antiepilépticos (AED, *antiepileptic drug*), y la decisión de iniciar la terapia a largo plazo debe hacerse en interconsulta con un médico que se especialice en

CME Este contenido clínico se ajusta a los criterios de la AAFP para educación médica continua (CME, *continuing medical education*).

Revelación del autor: sin afiliaciones financieras relevantes.

Copyright 2020, American Academy of Family Physicians. Todos los derechos reservados. Este artículo en esta edición en español esta traducido del artículo original publicado en American Family Physician, copyright © 2020, (Am Fam Physician 2017;96(2):87-96). American Family Physician, es una publicación de la American Academy of Family Physicians. Este artículo es una traducción del inglés al español y tal traducción se tendrá en cuenta al leer este artículo. Este artículo mantiene sus propósitos educativos como son. The American Academy of Family Physicians (AAFP) e Interistemas no garantizan la exactitud, suficiencia, integridad o disponibilidad de cualquier información y no son responsables por cualquier error u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de tal información incluida en el contenido autorizado. AAFP e Interistemas no dan ninguna garantía expresa o implícita, lo que incluye, pero no se limita, a cualquier garantía mercantil o capacidad para un propósito particular o uso. En ningún evento AAFP e Interistemas son responsables por cualquier daño o perjuicio indirecto, especial o consiguiente en relación con suscriptores, lectores u otros por el uso del contenido autorizado.

CUADRO 1

Clasificación de los trastornos convulsivos frecuentes y terapia de primera línea recomendada

Clasificación de la convulsión con definición y características	Monoterapia de primera línea con base en el nivel de evidencia*	
	Niños (menores de 16 años de edad)	Adultos
<p>Focal (parcial)</p> <p>Convulsión que se origina dentro de las redes limitadas a un hemisferio, con características subjetivas (aura), motoras, del sistema nervioso autónomo y discognitivas.</p>	<p>Nivel A: oxcarbazepina</p> <p>Nivel B: ninguna</p> <p>Nivel C: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, ácido valproico, vigabatrina</p> <p>Nivel D: clobazam, clonazepam, lamotrigina, zonisamida</p>	<p>Adultos jóvenes (16 a 59 años de edad)</p> <p>Nivel A: carbamazepina, levetiracetam, fenitoína, zonisamida</p> <p>Nivel B: ácido valproico</p> <p>Nivel C: gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, topiramato, vigabatrina</p> <p>Nivel D: clonazepam, primidona</p> <p>Adultos mayores (60 años y más)</p> <p>Nivel A: gabapentina, lamotrigina</p> <p>Nivel B: ninguna</p> <p>Nivel C: carbamazepina</p> <p>Nivel D: topiramato, ácido valproico</p>
<p>Generalizada</p> <p>Convulsiva</p> <p>Típicamente bilateral y simétrica, aunque es posible que existan variantes con asimetría, que incluyan la cabeza y desviación de los ojos.</p> <p>Atónica</p> <p>Pérdida o disminución del tono muscular sin características mioclónicas o tónicas aparentes que las precedan.</p> <p>Muy breve (menos de dos segundos) y en ocasiones afecta la cabeza, el tronco o las extremidades.</p> <p>Tónica</p> <p>Aumento de tono bilateral en las extremidades, con una duración típica de segundos a un minuto.</p> <p>Ocurre a menudo mientras está despierto y en secuencias de intensidad variable de rigidez tónica.</p> <p>Mioclónica</p> <p>Nivel de conciencia variable, desde la pérdida completa de la conciencia hasta permanencia de la conciencia.</p> <p>Lo típico son sacudidas mioclónicas rítmicas de los hombros y brazos con abducción tónica que provoca un levantamiento progresivo de los brazos durante la convulsión.</p> <p>Puede ser bilateral, unilateral o asimétrica.</p> <p>En ocasiones presenta mioclonia perioral y sacudidas rítmicas de la cabeza y las piernas; las convulsiones duran de 10 a 60 segundos y es típico que ocurran diario.</p> <p>Estado epiléptico mioclónico, se caracteriza por sacudidas continuas (durante más de 30 minutos) sacudidas irregulares, a menudo con mantenimiento parcial de la conciencia.</p> <p>Mioclónica negativa</p> <p>El tono muscular de fondo sufre una pérdida breve con una duración menor de 500 milisegundos.</p> <p>En ocasiones tiene una pérdida inicial de la postura causada por el mioclonismo negativo, seguido de movimiento voluntario y compensatorio para restablecer la postura.</p> <p>Mioclónica - atónica</p> <p>Ocurre una convulsión mioclónica seguida de una convulsión atónica.</p> <p>Es posible que ocurra una serie de sacudidas mioclónicas antes de la atonía difícil de detectarse.</p> <p>Lo típico es que los pacientes presenten una caída repentina debido a que la convulsión afecta la cabeza y las extremidades.</p>	<p>Nivel A: ninguna</p> <p>Nivel B: ninguna</p> <p>Nivel C: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, ácido valproico</p> <p>Nivel D: oxcarbazepina</p> <p>Nivel A: ninguna</p> <p>Nivel B: ninguna</p> <p>Nivel C: ninguna</p> <p>Nivel D: topiramato, ácido valproico</p> <p>Nivel A: ninguna</p> <p>Nivel B: ninguna</p> <p>Nivel C: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, ácido valproico</p> <p>Nivel D: gabapentina, levetiracetam, vigabatrina</p>	<p>Nivel A: ninguna</p> <p>Nivel B: ninguna</p> <p>Nivel C: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, ácido valproico</p> <p>Nivel D: gabapentina, levetiracetam, vigabatrina</p>

Continúa

* - Debe individualizarse la elección del fármaco. Los niveles de evidencia se basan en la calidad de los estudios de soporte. Para la monoterapia inicial, el nivel A indica que el medicamento antiepiléptico (AED, *antiepileptic drug*) se sabe que es eficaz o efectivo, el nivel B indica que el AED es probable que sea eficaz o efectivo; el nivel C indica que el AED es posible que sea eficaz o efectivo; y el nivel D indica que el AED es potencialmente eficaz o efectivo.

CUADRO 1 (continúa)

Clasificación de los trastornos convulsivos frecuentes y terapia de primera línea recomendada

Clasificación de la convulsión con definición y características	Monoterapia de primera línea con base en el nivel de evidencia*	
	Niños (menores de 16 años de edad)	Adultos
<p>Ausencia</p> <p>Típica El inicio y disminución de la alteración de la conciencia ocurren de manera abrupta, es raro el mioclonos de las extremidades y son frecuentes el automatismo oral y manual. La intensidad es variable; en ocasiones ocurren movimientos clónicos de alguna parte de la cara. Las conductas antes del inicio de la convulsión en ocasiones se extienden de manera repetitiva.</p> <p>Atípica El inicio y disminución de la pérdida de conciencia es menos abrupta. A menudo se relaciona con otras características, como pérdida de tono muscular de la cabeza, tronco o extremidades y sacudidas mioclónicas sutiles.</p> <p>Mioclonia de los párpados Se mantiene la conciencia. Las convulsiones de ausencia se relacionan con sacudidas mioclónicas (4 a 6 Hz) rápidas, a menudo rítmicas, repetitivas y breves de los párpados con desviación simultánea hacia arriba de los globos oculares y extensión de la cabeza. Lo típico es que sean muy breves (menos de seis segundos de duración) y ocurren múltiples veces a diario.</p> <p>Ausencia mioclónica Causa sacudidas mioclónicas rítmicas de los hombros y brazos y provoca el levantamiento progresivo de los brazos durante la convulsión debido a abducción tónica. Es típico que las sacudidas mioclónicas sean bilaterales, aunque es posible que sean unilaterales o asimétricas. En ocasiones ocurre mioclonia perioral y sacudidas rítmicas de la cabeza y piernas. Las convulsiones duran de 10 a 60 segundos y lo típico es que ocurran a diario. El nivel de conciencia durante la convulsión es variable.</p>	<p>Nivel A: Etosuximida, ácido valproico Nivel B: ninguna Nivel C: lamotrigina Nivel D: ninguna</p>	<p>Nivel A: ninguna Nivel B: ninguna Nivel C: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, ácido valproico Nivel D: gabapentina, levetiracetam, vigabatrin</p>
<p>Focal/generalizada</p> <p>Espasmos epilépticos Puede ser focal o generalizada. Flexión, extensión o flexión-extensión mixta repentina de los músculos del tronco con una duración mayor más prolongada que una sacudida mioclónica (la cual dura unos milisegundos) mas no tan prolongada como una convulsión tónica (la cual dura más de dos segundos). Ocurre en serie, por lo general al despertarse. Es posible que ocurran formas sutiles sólo con movimientos del mentón, gesticulaciones o inclinaciones de la cabeza. Es posible que sea bilateral simétrica, asimétrica o unilateral.</p>	<p>No está bien definido el tratamiento óptimo y los pacientes deben recibir tratamiento con base en si la actividad convulsiva es focal o generalizada usando los medicamentos que se presentan en párrafos anteriores</p>	

* - Debe individualizarse la elección del fármaco. Los niveles de evidencia se basan en la calidad de los estudios de soporte. Para la monoterapia inicial, el nivel A indica que el medicamento antiepiléptico (AED, *antiepileptic drug*) se sabe que es eficaz o efectivo, el nivel B indica que el AED es probable que sea eficaz o efectivo; el nivel C indica que el AED es posible que sea eficaz o efectivo; y el nivel D indica que el AED es potencialmente eficaz o efectivo.

Información de la referencias 6 a 11.

FIGURA 1

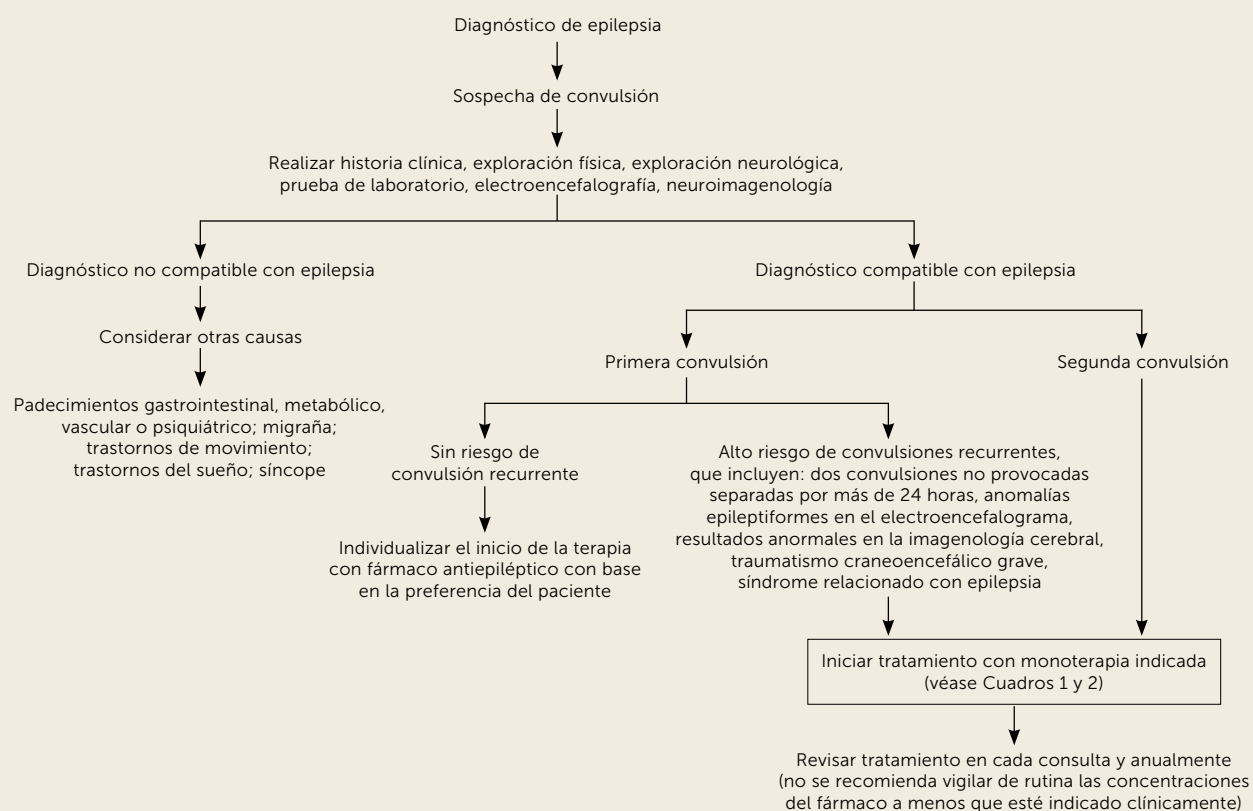


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de epilepsia

tratamiento de convulsiones. Es razonable la referencia por cualquier convulsión inicial inexplicable, en especial cuando se identifican características que son de alto riesgo o si ocurren múltiples convulsiones, con el fin de determinar el riesgo de recurrencia y los riesgos y beneficios del tratamiento en oposición a observación expectante.^{8,15}

ADULTOS CON ALTO RIESGO DE RECURRENCIA

Los adultos con alto riesgo de convulsiones recurrentes deben recibir terapia AED. Las características de alto riesgo incluyen: dos convulsiones no provocadas que ocurren con más de 24 horas de separación; una convulsión no provocada y una valoración que pronostica un aumento de probabilidad de más convulsiones, con base en una causa subyacente y las características de la convulsión; o un diagnóstico de síndrome epiléptico en el cual la característica prominente son las convulsiones recurrentes (<http://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes>). Las anomalías epileptiformes en el electroencefalograma pronostican también un alto riesgo de recurrencia (60% a lo largo de 10 años), al igual que un estudio de imagenología cerebral anormal.^{8-10,15-18} Los adultos deben recibir consejo acerca de que el riesgo acumulativo de una convulsión recurrente después de una convulsión no provocada es cercano

a 50% a lo largo de cinco años, con un tercio del riesgo acumulado en el primer año. En personas de 65 años y mayores, el riesgo de recurrencia después de la primera convulsión no provocada es de 53% dentro del primer año (riesgo durante la vida de 80%).¹⁶ Iniciar la terapia AED después de la primera convulsión disminuye 35% el riesgo absoluto de recurrencia en los siguientes dos años. Casi siempre, la terapia AED está indicada después de dos convulsiones no provocadas que ocurren con más de 24 horas de separación debido a la alta tasa de recurrencia (32% a los tres meses, 57% al año, 73% a los cuatro años). Los AED tal vez no mejoren la calidad de vida ni el pronóstico en cuanto a remisión sostenida de las convulsiones. El riesgo de un efecto adverso por un AED varía de 7 a 31%.¹⁶⁻¹⁸

ADULTOS CON BAJO RIESGO DE RECURRENCIA

En los adultos que tienen una sola convulsión y que no presentan características de alto riesgo, retardar la terapia AED hasta una segunda convulsión no afecta las tasas de remisión de las convulsiones a uno o dos años. Los AED se relacionan con efectos adversos importantes, que incluyen efectos sutiles cognitivos y conductuales que ocurren hasta en 50% de los pacientes tratados; por lo tanto, es razonable retardar su uso hasta una segunda convulsión.¹⁶

NIÑOS

Con excepción de los niños con convulsiones febriles, el riesgo de convulsiones recurrentes después de la primera convulsión no provocada es mayor de 20% en el primer año y mayor de 50% a los 10 años. Uno de cada cinco niños que han tenido una convulsión no febril tendrá cuatro o más convulsiones y uno de cada 10 tendrá 10 convulsiones o más.¹⁹ Los factores pronóstico de recurrencia incluyen resultados anormales en el electroencefalograma, la presencia de un síndrome predisponente a convulsiones y una etiología como un traumatismo craneoencefálico grave o parálisis cerebral.

En ausencia de tales factores de riesgo, en general no existe diferencia en las tasas de uno a dos años de remisión de convulsiones entre iniciar la terapia AED después de la primera convulsión en la niñez e iniciarla después de la segunda convulsión. Además, el riesgo de un efecto adverso relacionado con el tratamiento es considerable, hasta de 50% en algunos estudios, e incluye efectos sutiles cognitivos y conductuales.¹⁹ En ausencia de factores de riesgo relevantes, en la niñez la terapia AED no está indicada después de una primera convulsión no provocada. Sin embargo, tal tratamiento es razonable en los niños con factores de riesgo relevantes si se considera que los beneficios al reducir el riesgo de una segunda convulsión superan los riesgos de un evento adverso.¹⁹

MUERTE REPENTINA INESPERADA EN LA EPILEPSIA

El inicio temprano de AED reduce el riesgo de muerte repentina inesperada en la epilepsia (SUDEP, *sudden unexpected death in epilepsy*), la cual es la muerte en una persona con epilepsia en quien no se encuentra ninguna otra causa de la muerte. Un factor de riesgo importante de la SEDEP son las convulsiones nocturnas. Aunque es raro en los niños, la SUDEP es la causa principal de muerte relacionada con epilepsia, que ocurre en nueve por cada 1,000 personas con epilepsia, en general, aunque hasta en una de cada 150 personas con un mal control de las convulsiones.^{20,21} El riesgo de SUDEP se disminuye al optimizar el control de las convulsiones.^{22,23}

Farmacoterapia

SELECCIÓN DE FÁRMACOS

La elección de AED debe individualizarse en consulta con un neurólogo, y basarse en factores como tipo de convulsión, presencia de un síndrome epiléptico, otros medicamentos, enfermedades concomitantes, estilo de vida y preferencia del paciente. La calidad de la evidencia y recomendaciones de tratamiento varían según el tipo de convulsión (Cuadro 1).⁶⁻¹¹

Con todas las AED indicadas debe intentarse primero con monoterapia antes de iniciar terapia combinada.^{8,10,24} Aunque cada AED tiene su propio perfil singular de efectos adversos, los efectos sobre el sistema nervioso central son prominentes y en ocasiones afectan la calidad de vida (Cuadro 2).^{10,13,24,25}

VIGILANCIA DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS ANTIÉPILÉPTICOS

La vigilancia sistemática de las concentraciones de los AED no reduce los efectos adversos ni mejora la efectividad y por ello no se recomienda. Las indicaciones clínicas para la vigilancia de las concentraciones de AED incluye el establecimiento de concentraciones terapéuticas individuales para diagnosticar toxicidad clínica, valorar el cumplimiento con la terapia y guiar el ajuste de dosis en situaciones con aumento en la variabilidad farmacocinética (p. ej., en niños o en pacientes muy ancianos, cuando ocurren cambios en la presentación del fármaco, durante el embarazo).^{13,26,27}

OBJETIVOS DE TRATAMIENTO

Deben revisarse los objetivos de tratamiento, la adherencia al medicamento y los efectos adversos de AED por lo menos una vez al año, poniendo atención en la frecuencia de convulsiones, efectos del medicamento, consejo antes de la concepción, si está indicado y la necesidad de referencia a centros especializados por persistencia de los síntomas.²⁸ Es posible considerar la suspensión de AED en niños con convulsiones focales una vez que no han presentado convulsiones durante dos años con monoterapia, y para los otros niños con todos los demás tipos de convulsiones, después de haber estado sin convulsiones durante cinco años con monoterapia. Los planes de suspensión deben desarrollarse y ejecutarse en consulta con el neurólogo.^{13,29}

Intervención quirúrgica

Hasta 30% de los pacientes con epilepsia tienen epilepsia farmacológicamente refractaria. Estos pacientes tienen convulsiones continuas a pesar de estar en terapia AED adecuada.³⁰ La resección quirúrgica del foco de convulsiones en pacientes seleccionados en forma adecuada a menudo provoca una disminución de la frecuencia o eliminación de las convulsiones, con mejoría en la calidad de vida. La ausencia de convulsiones se logra hasta en 76% de los pacientes después de la resección.³¹

Los factores relacionados con la ausencia de convulsiones después de la cirugía incluyen convulsiones sin pérdida de la conciencia, resección completa o amplia de la lesión y convulsiones febriles prolongadas. La posibilidad de recurrencia disminuye conforme son más prolongados los intervalos sin convulsiones después de la cirugía. Los factores relacionados con recurrencia posoperatoria incluyen epilepsia sin lesión (no estructural), estudio normal de resonancia magnética, convulsiones tónico-clónicas generalizadas preoperatorias. Además, la necesidad de vigilancia electroencefalográfica intracraneal para determinar el foco de la convulsión, pronostica un peor resultado.³¹

Después de la cirugía son frecuentes los déficits cognitivos que dependen del sitio de la resección. La resección en el lóbulo temporal izquierdo se relaciona con déficit en la memoria

CUADRO 2

Dosificación, contraindicaciones y efectos adversos de los fármacos antiepilépticos frecuentes

Fármaco antiepiléptico	Dosis inicial	Dosis máxima (no todos los pacientes la requieren)	Ajuste de dosis y administración	Contraindicaciones	Efectos adversos
Carbamazepina	400 mg diarios	2,400 mg diarios	Administrados dos a cuatro veces diarias Aumentar la dosis cada dos a tres semanas hasta alcanzar la respuesta Meta de concentración sérica: 4 a 12 mcg / mL	Supresión de médula ósea; sensibilidad a compuestos tricíclicos	Coordinación anormal, ataxia, discrasias sanguíneas, estreñimiento, mareo, cefalea, hiponatremia, osteopatía metabólica, náuseas, nistagmos, exantema (tal vez sea relevante la prueba de antígeno leucocitario humano), somnolencia, vómito
Clobazam	El paciente pesa 30 kg o menos: 5 mg diarios El paciente pesa más de 30 kg: 10 mg diarios	El paciente pesa 30 kg o menos: 20 mg diarios El paciente pesa más de 30 kg: 40 mg diarios	El paciente pesa 30 kg o menos: aumentar hasta 10 mg en el día 7, después a 20 mg en el día 14 El paciente pesa más de 30 kg: aumentar hasta 20 mg en el día 7, después a 40 mg en el día 14	Sin contraindicaciones específicas	Agresión, ataxia, estreñimiento, sialorrea, insomnio, irritabilidad, náuseas, vómito, somnolencia
Clonazepam	Niños: 0.05 mg por kg diarios Adultos: 1.5 mg diarios	Niños: 0.1 a 0.2 mg por kg diarios Adultos: 20 mg diarios	Administrada dividida en tres dosis Niños: aumentar de 0.25 a 0.5 mg cada tres días hasta dosis de mantenimiento 0.1 a 0.2 mg / kg diarios Adultos: aumentar 0.5 a 1 mg cada tres días hasta alcanzar la respuesta	Hepatopatía importante, glaucoma agudo de ángulo cerrado	Anorexia, ataxia, problemas conductuales, estreñimiento, mareo, somnolencia
Etosuximida	500 mg diarios	2,000 mg diarios	Típicamente administrar una vez al día Ajustar a lo largo de una a dos semanas hasta la dosis de mantenimiento de 20 mg por kg diarios Meta de concentración sérica: 40 a 100 mcg / mL	Hipersensibilidad a succinimidas	Cambios conductuales, discrasias sanguíneas, somnolencia, hiperactividad, náuseas, exantema, trastornos del sueño, vómito
Gabapentina	Tres a 12 años de edad: 10 a 15 mg por kg diarios Mayor de 12 años: 300 a 900 mg diarios	Tres a 12 años de edad: 40 mg por kg diarios Mayor de 12 años: 1,800 mg diarios	Administrada dividida en tres dosis Ajustar hasta la dosis efectiva a lo largo de tres días	Sin contraindicaciones específicas	Ataxia, mareo, somnolencia
Lamotrigina	La recomendación de la dosis específica depende de los otros fármacos antiepilépticos actuales	La recomendación de la dosis específica depende de los otros fármacos antiepilépticos actuales	La recomendación de la dosis específica depende de los otros fármacos antiepilépticos actuales	Sin contraindicaciones específicas	Diplopía, mareo, náuseas, exantema, temblor
Levetiracetam	500 a 1,000 mg diarios	4,000 mg diarios	Administrado dividido en dos dosis, aumentar cada dos semanas Meta de concentración sérica: 12 a 46 mcg / mL	Sin contraindicaciones específicas	Agitación, ansiedad, depresión, mareo, fatiga, infección, irritabilidad, exantema, somnolencia
Oxcarbazepina	Cuatro a 16 años de edad: 8 a 10 mg por kg diarios Mayor de 16 años: 600 mg diarios	Cuatro a 16 años de edad: basado en el peso Mayor de 16 años: 1,200 mg diarios	Administrado dividido en dos dosis Cuatro a 16 años de edad: aumentar 5 mg por kg diarios cada tres días hasta llegar a la dosis recomendada Mayor de 16 años: 300 mg cada tercer día hasta llegar al máximo	Sin contraindicaciones específicas	Ataxia, diplopía, mareo, cefalea, hiponatremia, náuseas, exantema, sedación, vértigo

NOTA: está disponible más información acerca de las indicaciones y dosis aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration para utilizarse en niños, en <https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ac-pediatric-dosingchart.pdf>. Consultada el 1 de octubre de 2016. Detalles sobre cada fármaco están disponibles en <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm>. Consultado el 1 de octubre de 2016.

Continúa

CUADRO 2 (continúa)

Dosificación, contraindicaciones y efectos adversos de los fármacos antiepilépticos frecuentes

Fármaco antiepiléptico	Dosis inicial	Dosis máxima (no todos los pacientes la requieren)	Ajuste de dosis y administración	Contraindicaciones	Efectos adversos
Fenobarbital	Niños: 30 mg diarios Adultos: 200 a 300 mg diarios	Niños: 150 mg diarios Adultos: 300 mg diarios	Administradas dividida en dos o tres dosis	Porfiria aguda intermitente, deterioro importante de la función hepática, neumopatía, adicción previa conocida a sedantes/hipnóticos	Agitación, ansiedad, ataxia, confusión, estreñimiento, mareo, somnolencia, alucinaciones, hipercinesia, deterioro del juicio, insomnio, letargo, náuseas, vómito
Fenitoína	3 a 5 mg por kg (200 a 400 mg) diarios	600 mg diarios	Administrada en cuatro dosis iguales cada seis horas Concentración sérica total: 10 a 20 mcg / mL Concentración del fármaco libre: 0.5 a 3 mcg / mL	Hipersensibilidad a hidantoínas	Ataxia, discrasias sanguíneas, confusión, visión doble, hipertrofia gingival, reacción inmunitaria, exantema, (tal vez sea relevante la prueba de antígeno leucocitario humano), lenguaje arrastrado
Primidona	100 a 125 mg diarios	750 mg diarios	Días 1 a 3: 100 a 125 mg al acostarse Días 4 a 6: 100 a 125 mg dos veces al día Días 7 a 9: 100 a 125 mg tres veces al día Día 10 en adelante: 250 mg tres veces al día	Hipersensibilidad a fenobarbital; porfiria	Alteración de los ciclos del sueño, ataxia, cambios conductuales, hiperactividad, letargo, náuseas, exantema, sedación
Topiramato	50 mg diarios	400 mg diarios	Semana 1: 25 mg dos veces al día Semana 2: 50 mg dos veces al día Semana 3: 75 mg dos veces al día Semana 4: 100 mg dos veces al día Semana 5: 150 mg dos veces al día Semana 6: 200 mg dos veces al día	Sin contraindicaciones específicas	Confusión, depresión, dificultad para concentrarse, fatiga, problemas del lenguaje, nerviosismo, parestesias, temblor, adelgazamiento
Ácido valproico	15 mg por kg (500 a 1,000 mg) diario	60 mg por kg (3,000 a 5,000 mg) diario	Administrado una vez o dos veces al día, típicamente dos veces al día Meta de concentración sérica: 50 a 100 mcg / mL	Hepatopatía o deterioro de la función hepática	Alopecia, mareo, hiperamoniaquemia, síndrome de ovarios poliquísticos, temblor, aumento de peso
Vigabatrin	50 mg por kg diario	150 mg por kg diario	Administrado dos veces al día y ajustar hacia arriba 25 a 50 mg / kg diario cada tres días	Sin contraindicaciones específicas	Mareo, somnolencia, fatiga, pérdida de la visión
Zonisamida	100 a 200 mg diario	400 a 600 mg diario	Administrado una vez o dos veces diario y aumentar cada dos semanas Meta de concentración sérica: 10 a 40 mcg / mL	Hipersensibilidad a las sulfonamidas	Acidosis, nefrolitiasis metabólica, oligohidrosis, exantema

NOTA: está disponible más información acerca de las indicaciones y dosis aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration para utilizarse en niños, en <https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ac-pediatric-dosingchart.pdf>. Consultada el 1 de octubre de 2016. Detalles sobre cada fármaco están disponibles en <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/druginfo.cfm>. Consultado el 1 de octubre de 2016.

Información de las referencias 10, 13, 24 y 25.

verbal (44%) y déficit de nombramiento (34%). Después de la resección del lóbulo temporal derecho, el déficit de memoria verbal es también frecuente (20%). La mortalidad operativa en la mayoría de los centros es menor de 0.5%. La mortalidad más baja está relacionada con los procedimientos limitados al lóbulo temporal. Otros efectos adversos incluyen déficit neurológico (5%), complicaciones médicas (p. ej., infección intracerebral, hidrocefalia; 1.5%), fuga de líquido cefalorraquídeo (8.5%), meningitis aséptica (3.6%) e infecciones bacterianas no cerebrales

(3%). Otros problemas médicos como hemorragia, neumonía y trombosis venosa profunda son poco frecuentes (2.5%).^{13,21,32}

Otras estrategias de tratamiento

Las estrategias no farmacológicas son útiles como complementos en pacientes con convulsiones difíciles de controlar o quienes no toleran los medicamentos. Requieren de una estrategia de equipó para su implementación.

SORT (Strength of Recommendation Taxonomy): RECOMENDACIONES CLAVE PARA LA PRÁCTICA

Recomendación clínica	Calificación de la evidencia	Comentarios
La electroencefalografía debe utilizarse para confirmar, no para descartar un diagnóstico de epilepsia.	B	12, 13
En los niños no debe iniciarse con un AED para prevenir las convulsiones recurrentes después de la primera convulsión no provocada. El uso de AED debe considerarse sólo cuando los beneficios de reducir el riesgo de una segunda convulsión superan los riesgos de un efecto farmacológico adverso.	B	19
Debe intentarse la monoterapia con todos los AED indicados antes de iniciar terapia combinada.	B	8, 10, 24
No se recomienda la vigilancia sistemática de las concentraciones de AED a menos que esté clínicamente indicado.	B	13, 26, 27
Las mujeres en edad reproductiva deben recibir información acerca de la posible disminución de la efectividad de los AED cuando se utiliza anticoncepción a base de estrógenos, de la teratogenicidad de los AED, desenlaces adversos del neurodesarrollo y aumento del riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto; así como otorgar consejo genético.	C	8, 47-50
Se recomienda hacer detección en busca de dificultades cognitivas y problemas de salud mental, al momento de hacer el diagnóstico, debido a la alta prevalencia de deterioro cognitivo y del estado de ánimo en las personas con epilepsia.	C	54

AED = fármaco antiepiléptico (antiepileptic drug).

A = evidencia consistente, de buena calidad, orientada al paciente; **B** = evidencia sin consistencia o de calidad limitada, orientada al paciente; **C** = evidencia de consenso, orientada a la enfermedad, práctica usual, opinión experta, o serie de casos. Para información sobre el Sistema de calificación de la evidencia SORT ir a <http://www.aafp.org/afpsort>.

La dieta cetogénica, una dieta alta en contenido de grasas, baja en carbohidratos y proteínas, induce la formación de cuerpos cetónicos. Quienes la proponen afirman tener una tasa de 10% libre de convulsiones y tasas de reducción del número de convulsiones hasta de 60%. La evidencia de apoyo es de baja calidad. Los muchos efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales (vómito, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal), anomalías metabólicas (hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesiemia, disminución de las concentraciones de aminoácidos, acidosis), cálculos renales y anomalías cardíacas (miocardiopatía y prolongación del intervalo QT).^{13,33,34}

La estimulación del nervio vago aumenta el tiempo sin convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria a medicamentos y que no son candidatos para cirugía o en quienes la cirugía no fue efectiva. Está aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration* para usarse en pacientes mayores de 12 años de edad. En este procedimiento, se implanta un estimulador del nervio vago con baterías, con las terminales alrededor del nervio vago izquierdo, fijadas a un marcapaso programable. No se conoce del todo el mecanismo de acción exacto, aunque es probable que se deba a la actividad vagal aferente que suprime los circuitos eléctricos en el cerebro que provocan las convulsiones.^{13,35-38}

La neuroestimulación de respuesta es otra estrategia para tratar las convulsiones de inicio parcial refractarias a tratamiento farmacológico. Este sistema de reciente aprobación es diferente del estimulador del nervio vago en que las terminales se implantan directamente en la zona de inicio de la convulsión, la cual puede ser cortical o subcortical. En respuesta a la actividad eléctrica anormal, el neuroestimulador aplica un estímulo eléctrico a la zona específica del inicio de la convulsión. Los efectos adversos incluyen dolor en el sitio de implantación, infección en el sitio de implantación, cefalea y disestesia.^{39,40}

Las terapias complementarias y alternativas como acupuntura, medicina tradicional china, cannabinoides, melatonina, complemento de vitaminas y yoga se han investigado, pero ninguna tiene evidencia suficiente.⁴¹⁻⁴⁷

Otras consideraciones ANTICONCEPCIÓN Y EMBARAZO

Las mujeres en edad reproductiva deben recibir consejo, en interconsulta con un neurólogo, acerca de la posibilidad de disminución de efectividad de AED cuando se utiliza anticoncepción a base de estrógenos y ofrecer métodos de anticoncepción alternativos. La posible teratogenicidad de los AED, posibles desenlaces adversos del neurodesarrollo y el posible aumento de riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto deben analizarse también, y ofrecer consejo genético antes de la concepción.^{8,47-50} La incidencia de defectos de nacimiento importantes en los lactantes nacidos de madres que reciben monoterapia con AED es de 4 a 7%, casi el doble de la tasa observada en la población general.^{3,13,48-51}

DETECCIÓN EN BUSCA DE DETERIORO COGNITIVO

La educación sobre automanejo aumenta la adherencia al tratamiento y reduce la frecuencia de las convulsiones en pacientes que son capaces de automanejar su medicamento.^{13,52,53} El deterioro cognitivo y los trastornos del estado de ánimo tienen una alta prevalencia en la epilepsia; al momento del diagnóstico se recomienda la detección en busca de estos y otros problemas de salud mental.⁵⁴

CONDUCCIÓN DE AUTOMÓVIL

Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan vehículos automotores hasta que pasen por lo menos tres meses sin

convulsiones.^{55,56} La mayoría de los estados obligan a un periodo sin convulsiones (tres a 12 meses) antes de reanudar la conducción de automóvil; en algunos se requiere que el médico notifique el diagnóstico y tratamiento de epilepsia a la agencia que otorga las licencias para conducción.

ACTIVIDAD FÍSICA

Debe recomendarse a los pacientes con epilepsia que participen en actividad física y deportes. La actividad física regular, además de proporcionar beneficios cardiovasculares y psicológicos, en ocasiones disminuye la frecuencia de las convulsiones.⁵⁷ Los pacientes pueden participar en la mayoría de los deportes que incluyen ciclismo, deportes de contacto y natación, suponiendo que las convulsiones están bien controladas y se dispone de supervisión. Los deportes de alto riesgo en los que una convulsión provocaría una lesión grave o la muerte, como el parapente, buceo con tanque y escalada libre, no se recomiendan.⁵⁸ En <http://www.epilepsy.com/learn/seizures-youth/about-kids/playing-sports-and-other-activities> se encuentra información acerca de actividades deportivas para niños con epilepsia.

Este artículo actualiza artículos previos realizados por Vélez, et al.;⁵⁹ Morrell;⁶⁰ Benbadis, et al.;⁶¹ y Marks, et al.⁶²

Fuentes de datos: se realizó búsqueda en PubMed utilizando la función de MeSH la frase clave epilepsy treatment. Se incluyeron meta-análisis, estudios comparativos con asignación aleatoria, estudios clínicos y revisiones. También se realizaron búsquedas en Essential Evidence Plus, la base de datos de Cochrane Database of Systematic Reviews, el sitio en la red de la U.S. Preventive Services Task Force y las recomendaciones de la International League Against Epilepsy y la American Academy of Neurology. Fechas de búsqueda: 15 de diciembre de 2015 a 1º de noviembre de 2016.

Los autores

GERALD LIU, MD, es médico familiar en Atrius Health, Weymouth, Mass.

NICOLE SLATER, PharmD, es farmacéutica en Auburn (Ala.) University Harrison School of Pharmacy.

ALLEN PERKINS, MD, MPH, es profesor en el Departamento de Medicina Familiar en la University of South Alabama, Mobile.

Dirigir su correspondencia a Gerald Liu, MD, Atrius Health, 90 Libbey Industrial Pkwy., Weymouth, MA 02189 (correo electrónico: Gerald_Liu@atriushealth.org). Los autores no disponen de reimpresos.

Referencias

- Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EK, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 2011; 76(1): 23-27.
- Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012; 129(2): 256-264.
- England MJ; Institute of Medicine Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies. *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*. Washington, DC: National Academies Press; 2012.
- Libby AM, Ghushchyan V, McQueen RB, Slejko JF, Bainbridge JL, Campbell JD. Economic differences in direct and indirect costs between people with epilepsy and without epilepsy. *Med Care*. 2012; 50(11): 928-933.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46(4): 470-472.
- Benbadis SR, Lüders HO. Epileptic syndromes: an underutilized concept. *Epilepsia*. 1996; 37(11): 1029-1034.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 671-675.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475-482.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al.; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54(3): 551-563.
- International League Against Epilepsy. <http://www.ilae.org>. Accessed March 19, 2016.
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007; 69(21): 1996-2007.
- National Clinical Guideline Centre for Acute Chronic Conditions (Great Britain). *Epilepsies: the Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20*. London, U.K.: Royal College of Physicians; 2012.
- Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician*. 2012; 86(4): 334-340.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998; 338(7): 429-434.
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015; 84(16): 1705-1713.
- Lawn N, Kelly A, Dunne J, Lee J, Wesseldine A. First seizure in the older patient: clinical features and prognosis. *Epilepsy Res*. 2013; 107(1-2): 109-114.
- Arain AM, Abou-Khalil BW. Management of new-onset epilepsy in the elderly. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5(7): 363-371.
- Hirtz D, Berg A, Bettis D, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003; 60(2): 166-175.
- Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and preventions. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25(2): 201-207.
- Epilepsy Foundation. On overview of SUDEP. <http://www.epilepsy.com/learn/impact/mortality/sudep>. Accessed December 12, 2016.
- Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. 1997; 38(11 suppl): S6-S8.
- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al.; ILAE Commission on Epidemiology; Subcommittee on Mortality. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011; 52(6): 1150-1159.
- Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the

- ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015; 56(8): 1185-1197.
25. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017: 837-866.
 26. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (1): CD002216.
 27. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommittee on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49(7): 1239-1276.
 28. Fountain NB, Van Ness PC, Bennett A, et al. Quality improvement in neurology: Epilepsy Update Quality Measurement Set. *Neurology*. 2015; 84(14): 1483-1487.
 29. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (2): CD001902.
 30. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342(5): 314-319.
 31. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015; 313(3): 285-293.
 32. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44(6): 741-751.
 33. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (2): CD001903.
 34. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al.; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009; 50(2): 304-317.
 35. Morris GL III, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013; 81(16): 1453-1459.
 36. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (4): CD002896.
 37. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2002; 59(6 suppl 4): S3-S14.
 38. Benbadis SR, Tatum WO IV. Advances in the treatment of epilepsy. *Am Fam Physician*. 2001; 64(1): 91-98.
 39. Thomas GP, Jobst BC. Critical review of the responsive neurostimulator system for epilepsy. *Med Devices (Auckl)*. 2015; 8: 405-411.
 40. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*. 2015; 84(8): 810-817.
 41. Brigo F, Igwe SC. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (3): CD006967.
 42. Cheuk DK, Wong V. Acupuncture for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (5): CD005062.
 43. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (3): CD009270.
 44. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014; 82(17): 1556-1563.
 45. Li Q, Chen X, He L, Zhou D. Traditional Chinese medicine for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (3): CD006454.
 46. Panebianco M, Sridharan K, Ramaratnam S. Yoga for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (5): CD001524.
 47. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Vitamins for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD004304.
 48. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1229-1236.
 49. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1237-1246.
 50. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1247-1255.
 51. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (10): CD010236.
 52. Al-Aqeel S, Gerchuni O, Al-Sabhan J, Hilgsmann M. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (2): CD008312.
 53. Bradley PM, Lindsay B, Fleeman N. Care delivery and self management strategies for adults with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (2): CD006244.
 54. Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia*. 2015; 56(5): 674-681.
 55. Epilepsy Foundation. Staying safe. <http://www.epilepsy.com/get-help/staying-safe>. Accessed on March 19, 2016.
 56. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, and Epilepsy Foundation of America. Consensus statements, sample statutory provisions, and model regulations regarding driver licensing and epilepsy. *Epilepsia*. 1994; 35(3): 696-705.
 57. Arida RM, Cavalheiro EA, da Silva AC, Scorza FA. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits. *Sports Med*. 2008; 38(7): 607-615.
 58. Howard GM, Radloff M, Sevier TL. Epilepsy and sports participation. *Curr Sports Med Rep*. 2004; 3(1): 15-19.
 59. Vélez L, Selwa LM. Seizure disorders in the elderly. *Am Fam Physician*. 2003; 67(2): 325-332.
 60. Morrell MJ. Epilepsy in women. *Am Fam Physician*. 2002; 66(8): 1489-1494.
 61. Benbadis SR, Tatum WO IV. Advances in the treatment of epilepsy. *Am Fam Physician*. 2001; 64(1): 91-98.
 62. Marks WJ Jr., Garcia PA. Management of seizures and epilepsy. *Am Fam Physician*. 1998; 57(7): 1589-1600. ■