PRÓLOGO

En el año 2003, la Junta Directiva de la Sociedad Española de Neurología (SEN) propuso a los grupos de estudio la realización de unas guías diagnóstico-terapéuticas que estableciesen, con carácter de oficialidad, la opinión de la SEN sobre diversos aspectos de la patología objeto de estudio por parte del grupo.

Según las recomendaciones determinadas por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (European Journal of Neurology 2001; 8: 549-550), se establecían unos niveles para la clasificación de la evidencia disponible sobre los procesos diagnósticos y las intervenciones terapéuticas. Se ofrecía también una graduación (A, B y C) para las recomendaciones de ellos derivadas.

En el año 2004 se publicaron, junto a las guías de otros grupos de estudio, las primeras guías diagnóstico-terapéuticas en epilepsia, en las que participaron más de 50 autores y que requirieron de un gran esfuerzo de coordinación y esquematización de los aspectos diagnósticos y terapéuticos en esta patología.

En el año 2008 corresponde la renovación de las guías de nuestro grupo, para hacer una actualización de las mismas e intentar corregir, con la experiencia adquirida, algunos de los defectos que se percibieron en las precedentes. Entre las críticas que se realizaron a las guías anteriores, una de las más frecuentes fue la falta de homogeneidad, dado el gran número de autores participantes en las mismas. Para intentar mejorar este aspecto, en las guías de 2008 se ha nombrado un Comité de Redacción que, basándose en la versión de 2004, ha sido el encargado de actualizar y dar forma a las presentes guías.

Queremos agradecer, tanto a los autores de 2004 como al Comité de Redacción de 2008, el esfuerzo realizado. Esperamos que estas guías sean una puesta en común de los conocimientos actuales sobre el diagnóstico y terapéutica del paciente epiléptico, y que sirvan de base para posteriores actualizaciones.

Por último, quiero agradecer a la compañía biomédica Pfizer su contribución al Programa de Formación Continuada en Neurología mediante la edición y distribución de estas guías.

Jerónimo Sancho Rieger
Coordinador del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN

INTRODUCCIÓN

Se aconsejó a los autores que realizasen una búsqueda bibliográfica exhaustiva destinada a extraer las evidencias refrendadas por estudios complejos en la literatura médica y referidas a su tema. Las bases de datos sugeridas, que han utilizado todos los autores, son las siguientes:

- MEDLINE.
- Cochrane Library.
- Bases de datos de Guías de Práctica Clínica.

Las recomendaciones se han basado en la experiencia personal de los autores, en la revisión de la literatura científica acerca del tema y en la opinión consensuada con otros miembros del grupo. Se clasifican en grados según el nivel de certeza en que están sustentadas.

Las evidencias y las recomendaciones científicas se han clasificado de acuerdo con las normas para la elaboración de guías de práctica clínica publicadas por las European Federation of Neurological Societies.

Niveles de certeza

- **Ia.** Metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados.
- **Ib.** Al menos un ensayo clínico controlado, aleatorizado, bien diseñado.
- **IIa.** Al menos un ensayo clínico controlado, bien diseñado, pero no aleatorizado.
- **IIb.** Al menos un estudio experimental bien diseñado.
- **III.** Estudio descriptivo no experimental.
- **IV.** Informes de comités de expertos y opiniones o experiencia clínica de expertos.

Grados de recomendación

- **A.** Extremadamente recomendable. Basada en nivel de certeza Ia, Ib.
- **B.** Recomendación favorable. Basada en nivel de certeza IIa, IIb.
- **C.** Recomendación favorable, pero no concluyente. Basada en observaciones clínicas y series de casos y en opiniones de expertos. No hay estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables.

Los coordinadores de edición revisaron y unificaron de forma independiente las distintas secciones y, posteriormente, las matizaron durante una reunión presencial.

La guía se ha estructurado en tres secciones:

- Guías de diagnóstico: 15 capítulos.
- Guías terapéuticas: 20 capítulos.
- Anexos: siete anexos, en los cuales se ofrecen un amplio y detallado vademécum, interacciones de los fármacos antiepilépticos, escalas de calidad de vida, normas sobre conducción de vehículos, el esquema diagnóstico de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y las recomendaciones terapéuticas de la ILAE.

RELACIÓN DE AUTORES

Comité de redacción

Carlos Casas Fernández
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

María Dolores Castro Vilanova
C. H. Universitario de Vigo, Pontevedra

Guillermo Cruz Campos
Hospital General Básico de la Defensa, Valencia

María Isabel Forcadas Berdusán
Hospital Universitario de Cruces, Bilbao

Irene García Morales
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Antonio Gil-Nagel Rein
Hospital Ruber Internacional, Madrid

Juan Gómez Alonso
Hospital Xeral, Vigo

José Luis Herranz Fernández
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Vicente Iváñez Mora
Hospital Universitario La Paz, Madrid

José Ángel Mauri Llerda
Hospital Clínico, Zaragoza

Julio Pardo
Hospital Clínico, Santiago de Compostela

Antonio Pato Pato
Hospital POVISA, Vigo, Pontevedra

Pilar Peña Mayor
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Miguel Rufo Campos
Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Rosa Ana Saiz Díaz
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Javier Salas Puig
Hospital General, Oviedo

Jerónimo Sancho Rieger
Consorcio Hospital General Universitario, Valencia

Vicente Villanueva Haba
Hospital Universitario La Fe, Valencia

ÍNDICE

PRÓLOGO . . . . . **III**

INTRODUCCIÓN . . . . . **V**
Niveles de certeza V
Grados de recomendación V

RELACIÓN DE AUTORES . . . . . **VII**
Comité de redacción VII

ÍNDICE . . . . . **IX**

1. LA HISTORIA CLÍNICA EN LA EPILEPSIA **1**
Bibliografía 6

2. EL CÓMO Y CUÁNDO DEL EEG: INDICACIONES DEL EEG EN EPILEPSIA **7**
Introducción 7
Requisitos técnicos del EEG en la epilepsia 7
Indicaciones del EEG 8
Conclusiones 12
Bibliografía 13

3. INDICACIONES DE LA MONITORIZACIÓN VÍDEO-EEG **15**
Definición 15
Indicaciones 15
Tipos de monitorización 19
Recomendaciones 20
Bibliografía 20

4. USO DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN CEREBRAL ESTRUCTURAL EN EPILEPSIA **21**
Consideraciones generales 21
Indicaciones de la prueba de imagen estructural 21
Protocolo y técnica de RM cerebral en epilepsia 25
Bibliografía 27

5. GUÍA DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN EPILEPSIA 31
Estudios de neuroimagen funcional en epilepsia 31
Resonancia magnética funcional 31
Tomografía por emisión de fotón simple 33
Tomografía por emisión de positrones 35
Magnetoencefalografía 37
Bibliografía 37

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPILEPSIA EN EL NIÑO Y EN EL ADULTO 39
Introducción 39
Clasificación de los trastornos paroxísticos no epilépticos 41
Bibliografía 45

7. QUÉ HACER ANTE UNA EPILEPSIA FAMILIAR 47
Introducción 47
Diagnóstico clínico 47
El consejo genético y el diagnóstico prenatal 57
En la práctica 59
Bibliografía 60

8. ACTITUD ANTE LA PRIMERA CRISIS EPILÉPTICA 61
Introducción 61
¿Se trata de una crisis epiléptica? Diagnóstico diferencial 61
¿Es la primera crisis? 62
¿Es una crisis provocada o no provocada? 63
¿Qué pruebas debo realizar? 63
¿Es epilepsia? 64
¿Cuál es el riesgo de recurrencia? 65
¿Se debe iniciar tratamiento antiepiléptico? 65
Bibliografía 67

9. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS NEONATALES 69
Delimitación conceptual 69
Consideraciones generales sobre las crisis en el período neonatal 69
Diagnóstico 70
Clasificación de las crisis neonatales 71
Clasificación de los cuadros convulsivos neonatales 71

Convulsiones ocasionales neonatales 72
Epilepsias del período neonatal 72
Tratamiento. 74
Pronóstico 76
Bibliografía 76

10. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS DEL LACTANTE . . 79
Introducción 79
Vertiente clínica de las crisis del lactante 79
Vertiente diagnóstica de las crisis del lactante 82
Vertiente terapéutica de las crisis del lactante 83
Vertiente pronóstica de las crisis del lactante 84
Bibliografía 84

11. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS DE APARICIÓN EN LA INFANCIA 87
Epilepsia. Conceptos básicos 87
Estudio del niño con crisis cerebrales. 87
Diagnóstico 88
Exploraciones complementarias 91
Etiología y clasificación de las epilepsias en la infancia 93
Nueva propuesta de clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia 96
Bibliografía 98

12. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS DE APARICIÓN EN LA ADOLESCENCIA. 101
Introducción 101
Epilepsia juvenil con ausencias o ausencias típicas del adolescente . . 103
Epilepsia mioclónica juvenil o enfermedad de Janz 104
Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar 105
Epilepsia parcial benigna del adolescente 105
Epilepsia de la lectura 106
Epilepsia familiar del lóbulo temporal 106
Esclerosis mesial temporal 107
Epilepsias mioclónicas progresivas 108
Bibliografía 110

13. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS EN EL ADULTO 111
Introducción 111
Actitud diagnóstica 111
Conclusiones 115
Bibliografía 116

14. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN LOS ANCIANOS 119
Definición 119
Epidemiología en los ancianos 119
Diagnóstico diferencial 121
Clasificación de las crisis y síndromes epilépticos en el anciano 124
Pasos diagnósticos 125
Conclusiones 127
Bibliografía 127

15. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA EN EL ESTADO CONVULSIVO Y NO CONVULSIVO 129
Estado epiléptico convulsivo 129
Estado epiléptico no convulsivo 131
Bibliografía 135

16. FACTORES PRECIPITANTES EN EPILEPSIA 137
Introducción 137
Estimulación luminosa intermitente 137
Sueño 138
Alcohol 138
Drogas 139
Fármacos 140
Cafeína 140
Bibliografía 141

17. CUÁNDO SE DEBE INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO 145
Consideraciones del inicio terapéutico 146
Bibliografía 147
Ventajas de la monoterapia 149

Principios en el tratamiento con monoterapia. 149

18. NDICACIONES DE LA MONOTERAPIA CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS 149
Ventajas de la monoterapia 149
Principios en el tratamiento con monoterapia. 149
Bibliografía 152

19. POLITERAPIA CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS. 155
¿Cuándo iniciar la politerapia con fármacos antiepilépticos? 155
¿Qué fármaco antiepiléptico utilizar en terapia añadida?. 156
¿Cuántos fármacos pueden asociarse
en la politerapia antiepiléptica? 159
Recomendaciones 161
Bibliografía 161

20. QUÉ HACER ANTE UN PACIENTE CON UNA CRISIS EPILÉPTICA 163
Enfermo sin antecedentes de crisis, primera crisis 163
Enfermo epiléptico conocido. 167
Bibliografía 169

21. PROFILAXIS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS 171
Profilaxis en tumores cerebrales 171
Profilaxis en el traumatismo craneoencefálico 172
Profilaxis en periocraneotomía no asociada
a traumatismo craneoencefálico. 172
Profilaxis en la hemorragia subaracnoidea 173
Otras situaciones 173
Bibliografía 174

22. ACTITUD TERAPÉUTICA EN EL NIÑO 177
Introducción 177
Selección del fármaco antiepiléptico. 177
Inicio del tratamiento antiepiléptico 178
Información al paciente o a sus padres 180
Primer control del paciente 180
Controles periódicos a lo largo del tratamiento 180

Cambio de tratamiento y politerapia 181
Supresión del tratamiento 182
Bibliografía 182

23. TRATAMIENTO DE LA MUJER EN LA EDAD FÉRTIL 185
Introducción 185
Hormonas y epilepsia. Epilepsia catamenial 185
Epilepsia, fertilidad y sexualidad (4) 186
Recomendaciones en la paciente con epilepsia
durante la edad fértil 186
Bibliografía 190

24. ACTITUD TERAPÉUTICA EN EL ANCIANO 191
Introducción 191
Tratamiento. 191
Bibliografía 195

25. ACTITUD TERAPÉUTICA EN SITUACIONES ESPECIALES 197
Introducción 197
Epilepsia, discapacidad mental y deterioro cognitivo 197
Epilepsia y enfermedad cardiovascular 198
Epilepsia y enfermedad respiratoria 198
Epilepsia y enfermedades del tracto digestivo 199
Epilepsia y enfermedades endocrinas 199
Epilepsia y enfermedad hepática 199
Epilepsia y enfermedad renal 200
Epilepsia y trasplantes (hepático, renal, cardiaco y médula ósea) 200
Epilepsia y enfermedades infecciosas 201
Epilepsia y enfermedades quirúrgicas 201
Conclusiones 202
Bibliografía 203

26. CÓMO TRATAR UN ESTADO CONVULSIVO Y NO CONVULSIVO . . 205
Tratamiento del estado convulsivo 205
Estado epiléptico convulsivo refractario 205
Estado epiléptico no convulsivo 207
Fármacos utilizados en el estado epiléptico. 207
Bibliografía 209

27. ACTITUD TERAPÉUTICA EN EL SÍNDROME DE WEST 211
Delimitación conceptual. 211
Consideraciones generales en el tratamiento. 211
Tratamiento farmacológico 212
Conclusiones 217
Bibliografía 217

28. ACTITUD TERAPÉUTICA EN EL SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT 219
Delimitación conceptual. 219
Tratamiento. 219
Bibliografía 221

29. ACTITUD TERAPÉUTICA EN LAS EPILEPSIAS PARCIALES BENIGNAS 223
Bibliografía 226

30. ACTITUD TERAPÉUTICA EN LAS AUSENCIAS 229
Introducción 229
Actitud terapéutica en las ausencias 232
Bibliografía 237

31. ACTITUD TERAPÉUTICA EN LA EPILESIA MIOCLÓNICA JUVENIL 239
Recomendaciones 241
Bibliografía 241

32. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EPILÉPTICO CRÓNICO 243
¿Dónde realizar el seguimiento del paciente epiléptico? 243
¿Qué debemos valorar en el seguimiento de un paciente epiléptico crónico?. 244
¿Qué pruebas complementarias se deberían realizar? 245
¿Qué otros aspectos hay que tener en cuenta en el seguimiento?. 248
Bibliografía 249

33. CUÁNDO SUPRIMIR EL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO 251
Principios para la supresión de la terapia antiepiléptica 251
Metodología para la retirada de terapia antiepiléptica 251

Supresión de terapia en niños 252
Supresión de terapia en pacientes operados de epilepsia 252
Recomendaciones finales 253
Bibliografía 253

34. CUÁNDO PLANTEARSE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 255
Concepto 255
Indicación y contraindicación del tratamiento quirúrgico 255
Epidemiología 256
Selección del candidato quirúrgico 256
Epilepsias tratables mediante cirugía 259
Recomendaciones basadas en la evidencia 260
Bibliografía 261

35. OTRAS MEDIDAS DE TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO . . . 263
Dieta cetógena 263
Estimulación del nervio vago 264
Neuroestimulación 265
Radiocirugía 266
Otros tratamientos 266
Bibliografía 267

ANEXO I. VADEMÉCUM DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS 269
Fenobarbital 269
Fenitoína 271
Carbamazepina 274
Clonazepam 275
Clobazam 277
Etosuximida 279
Primidona 280
Valproato 281
Gabapentina 284
Lamotrigina 285
Vigabatrina 287
Topiramato 288
Levetiracetam 290
Oxcarbazepina 292

Tiagabina 294
Pregabalina 295
Zonisamida. 297
Rufinamida 299
Lacosamida* 301

ANEXO II. INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS 305
Interacciones farmacodinámicas 305
Interacciones farmacocinéticas 306
Niveles de certeza 313
Bibliografía 314

ANEXO III. MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA EN LA EPILEPSIA 317
Escala de calidad de vida en el adolescente o el adulto con epilepsia (QOLIE-10) 319
Escala de calidad de vida en el niño con epilepsia (CAVE). 321
Bibliografía 323

ANEXO IV. NORMATIVA SOBRE EL CARNET DE CONDUCIR EN EPILÉPTICOS 325

ANEXO V. ESQUEMA DIAGNÓSTICO DE LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA 327
Bibliografía 333

ANEXO VI. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS DE LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA ILAE SEGÚN EVIDENCIA. . 335
Bibliografía 336

ANEXO VII. CONCLUSIONES TÉCNICAS DEL COMITÉ DE EXPERTOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA (2007). 337

CAPÍTULO 1

LA HISTORIA CLÍNICA EN LA EPILEPSIA

La historia clínica es una parte esencial del método clínico tradicional. Si bien su importancia es ampliamente reconocida en todos los campos de la medicina, puede ser mayor, si cabe, cuando se sospecha la existencia de una epilepsia. Sin embargo, a pesar de que ésta sea una opinión generalizada, destaca el débil soporte de esta herramienta diagnóstica cuando se siguen los criterios establecidos por la medicina basada en la evidencia. Cierto es que la historia clínica supone un método diagnóstico tan básico y avalado por la tradición que resulta difícil concebir un estudio poblacional aleatorizado que compare este método con otro alternativo, y que evalúe de forma ciega su rendimiento diagnóstico.

Esta revisión se basa en una búsqueda bibliográfica realizada en la base de datos Medline, a través de PubMed, utilizando los términos "history-taking and epilepsy". Esta búsqueda proporcionó 214 documentos, de los que fueron seleccionados 22. Asimismo, se tuvieron en cuenta las citas bibliográficas de los artículos mencionados. Para empezar, conviene señalar que no existe un *gold standard* para establecer el diagnóstico de epilepsia (1-3), por lo que la mayoría de los estudios sobre este tema deben tomarse con cautela. Lo más parecido al *gold standard* podría ser la valoración directa de un episodio crítico, apoyada por un registro vídeo-EEG simultáneo, por parte de un panel de epileptólogos y con un seguimiento posterior de los pacientes, en caso de existir dudas diagnósticas. Es difícil que tal metodología llegue a aplicarse algún día a una muestra que tenga un tamaño suficiente y que sea representativa de la población con sospecha de crisis epilépticas.

Aunque algunos estudios encuentran sólo una moderada concordancia diagnóstica entre pediatras (2), otras fuentes señalan que el porcentaje de error de un epileptólogo en el diagnóstico de epilepsia, enjuiciado por un panel de expertos, no llega al 2% (3). Por ello, en la práctica, cabría aceptar el veredicto de un neurólogo con experiencia en epilepsia como una medida de referencia aceptable para evaluar la precisión diagnóstica. Angus-Leppan realizó un original estudio sobre la aportación diagnóstica comparativa entre la historia clínica, la exploración neurológica y las pruebas complementarias en 158 pacientes con posible crisis epiléptica enviados a una consulta hospitalaria (1). Esta autora observó que un neurólogo con especial dedicación a la epilepsia era capaz de alcanzar

un diagnóstico en el 87,3% de ellos: 43% de epilepsia, 25,3% de síncope y 19% de otros cuadros no epilépticos. Lo más destacable era que prácticamente en todos estos casos se llegaba al diagnóstico con la contribución exclusiva de la historia clínica.

La primacía de este método diagnóstico quedaba también patente en otro estudio realizado en un hospital de referencia, en el que se comprobó que un 26% de los pacientes llegaba con un diagnóstico erróneo de epilepsia, y que el principal motivo para ello era una historia clínica incompleta (4). Hallazgos similares se encontraron en un estudio poblacional, en el que se destacaba la importancia tanto de una historia clínica precisa, como de un conocimiento suficiente de la enfermedad (5). De hecho, la capacidad diagnóstica guarda una relación directa con el grado de especialización (1). Dadas las graves consecuencias derivadas de un diagnóstico erróneo, diversos autores aconsejan que los pacientes con posible epilepsia sean estudiados siempre por especialistas (3,4).

Cuando nos encontramos ante la sospecha de una crisis epiléptica, debemos intentar responder a una serie de cuestiones diagnósticas que plantea tal situación (Tabla 1). Para contestar a la primera pregunta y decidir si un episodio clínico es sugestivo de crisis epiléptica, el método diagnóstico de elección es la historia clínica (1). Una crisis epiléptica se caracteriza por la aparición brusca y transitoria de diversos fenómenos clínicos a consecuencia de una descarga neuronal anormal y excesiva (6). Probar que un episodio se debe a ese tipo de descarga neuronal resulta difícil en la práctica clínica habitual. Por otra parte, la disfunción neuronal transitoria que ocurre en los casos de síncopes, accidentes isquémicos transitorios, migrañas, movimientos involuntarios anormales o parasomnias puede producir manifestaciones clínicas parecidas a las de una crisis epiléptica. Su diagnóstico diferencial entraña dificultades, aunque una buena historia clínica puede ser de gran ayuda para dilucidarlo.

La obtención de una historia clínica sigue siendo un arte, ya que precisa no sólo del conocimiento y la sagacidad del médico, sino de la colaboración del paciente y sus allegados. Para resolver el desafío diagnóstico, la historia de un paciente con sospecha de epilepsia debe incluir una serie de aspectos básicos (Tabla 2). Conseguir una historia detallada y sistemática puede resultar laborioso. En primer lugar, es imprescindible contar con la descripción, tanto del propio paciente como

TABLA 1. Cuestiones que plantearse ante la sospecha de crisis epiléptica.

- ¿Es una crisis epiléptica?
- En caso afirmativo, ¿de qué tipo de crisis se trata?
- ¿Cómo debería clasificarse?

de los testigos presenciales, ya que ambas informaciones son complementarias. También es importante determinar si el paciente ha sufrido uno o más episodios y si éstos son siempre estereotipados. Para ello, interesa contar no sólo con la descripción genérica de los mismos, sino además con el relato pormenorizado de algunos episodios concretos, como pueden ser el primero, el más reciente y el más intenso.

De igual manera, es necesario aclarar las circunstancias en que ocurren los episodios (hora de presentación, posible relación con el sueño y aparición aislada o agrupada) y la posible existencia de factores desencadenantes o facilitadores (actividad en curso al inicio, presencia de luz intermitente o de otros estímulos o existencia de enfermedad aguda, de estrés o de traumas físicos o emocionales). Asimismo, la edad de aparición de los episodios, su forma de comienzo (gradual o brusca), duración, manifestaciones clínicas iniciales y la secuencia semiológica posterior son datos cruciales. Cuando hay alteraciones motoras, es aconsejable solicitar al paciente y a los testigos que traten de imitarlas. Además, debemos indagar sobre la posible existencia de las alteraciones postictales (confusión, somnolencia, cefalea, dolor muscular generalizado, fenómeno de Todd, llanto o ritmo de recuperación), así como sobre la ocurrencia de traumatismos y de incontinencia urinaria o fecal. Toda esta información es de vital importancia para diferenciar una crisis epiléptica de sus principales imitadores.

Gracias a la historia clínica, un neurólogo con experiencia puede llegar a resolver este diagnóstico diferencial en casi el 90% de los pacientes referidos a una consulta hospitalaria (1, 4). En los casos restantes, la solución puede venir del seguimiento del paciente y de la práctica de pruebas complementarias. A pesar de su importancia, la calidad de las historias clínicas es, a menudo, deficiente. En un estudio poblacional, la revisión de las notas escritas durante la primera consulta de pacientes con sospecha de crisis epilépticas reveló que con frecuencia falta-

TABLA 2. Historia clínica de una posible epilepsia.

Episodio(s) ictal(es)
- Edad de comienzo, duración, frecuencia y estereotipia.
- Primera manifestación y secuencia clínica posterior.
- Nivel de conciencia: reactividad y recuerdo del episodio.
- Actividad motora: localización y características.
- Manifestaciones vegetativas, psíquicas, sensoriales...
- Circunstancias de aparición y desencadenantes.

Período postictal
- Duración y manifestaciones.

Antecedentes personales y familiares

ban datos esenciales (7). Así, mientras la secuencia de hechos durante el episodio crítico se reseñaba en el 91% de los casos, sólo en las dos terceras partes de ellos se registraban la duración, la frecuencia y la edad de comienzo de los mismos. Los factores desencadenantes, el desarrollo psicomotor y el rendimiento escolar no figuraban en más de la mitad de las historias.

El segundo reto diagnóstico (Tabla 1), cuando nos encontramos ante una crisis epiléptica, es valorar de qué tipo de crisis se trata. La primera distinción debe hacerse entre crisis no provocadas (propias de la epilepsia) y provocadas (crisis agudas sintomáticas). Estas últimas ocurren en la fase aguda de algún proceso cerebral (vascular, infeccioso, traumático, tumoral) o extracerebral (infección sistémica, intoxicación, trastorno electrolítico) y tienen una consideración y manejo distintos que las crisis no provocadas. En su diferenciación son primordiales las circunstancias de aparición de los episodios críticos.

Por otra parte, la anamnesis debe reconocer los primeros síntomas (aura) y signos clínicos de una crisis. Esto puede permitirnos catalogarla como focal o generalizada y encuadrarla en alguno de sus diversos subtipos (8). Asimismo, nos proporciona una valiosa información para desvelar el lóbulo donde las crisis se originan. Los datos adicionales procedentes de otros estudios pueden complementar de manera decisiva la contribución de la historia clínica en este aspecto.

El paso diagnóstico final (Tabla 1) consiste en intentar descubrir la causa (idiopática, sintomática o criptogénica) del proceso, para así encasillarlo dentro de la Clasificación Internacional de Síndromes Epilépticos (9). La clasificación sindrómica, que sigue los criterios topográfico y etiológico, es aplicable tanto a las crisis aisladas como a la epilepsia. Es más, a partir de la nueva definición, es posible que la primera crisis epiléptica pueda ser catalogada ya como epilepsia en determinados casos (6). Para este cometido, pueden ser vitales algunos puntos de la historia clínica, como los antecedentes personales del paciente (período gestacional, parto, desarrollo psicomotor, enfermedades neurológicas o generales, traumatismos, funcionamiento intelectual, social y conductual, rendimiento escolar y laboral) y la elaboración de un árbol genealógico en el que figuren las enfermedades neurológicas de los familiares. Los resultados de estudios o tratamientos previos del paciente pueden ser también de ayuda. En un estudio prospectivo, King y cols. reconocían el valor de la historia clínica, si bien dejaban patente la aportación adicional del electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética (RM) para la clasificación adecuada del 81% de los síndromes epilépticos que lograban catalogar en su presentación clínica inicial (10).

En resumen, puede decirse que el tiempo dedicado a conseguir una historia clínica de calidad nunca será tiempo perdido. Por el contrario, permitirá al médico disponer de unos datos enormemente valiosos para resolver el desafío diagnóstico y para guiarlo en la pertinencia o no de estudios posteriores. Aunque con un grado de evidencia bajo (nivel de certeza IV), se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- La historia clínica es el método de elección para el diagnóstico de la naturaleza epiléptica de un episodio clínico.
- La historia clínica también supone una aportación de interés para la clasificación sindrómica de una epilepsia.
- Dada la frecuencia y gravedad de los diagnósticos erróneos, es recomendable la intervención de especialistas en el manejo de pacientes con sospecha de crisis epilépticas.

Bibliografía

1. Angus-Leppan, H. *Diagnosing epilepsy in neurology clinics: a prospective study.* Seizure 2008; 17: 431-436.
2. Van Donselaar, C.A., Stroink, H., Arts, W.F. *How confident are we of the diagnosis of epilepsy?* Epilepsia 2006; 47 (supl. 1): 9-13.
3. Leach, J.P., Lauder, R., Nicolson, A., Smith, D.F. *Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wresham area epilepsy project.* Seizure 2005; 14: 514-520.
4. Smith, D., Defalla, B.A., Chadwick, D.W. *The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic.* QJMed 1999; 92: 15-23.
5. Scheepers, B., Clough, P., Pickles, C. *The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study.* Seizure 1998; 7: 403-406.
6. Fisher, R.S., Van Emde Boas, W., Blume, W. y cols. *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau of Epilepsy (IBE).* Epilepsia 2005; 46: 470-472.
7. Dunkley, C., Albert, D., Morris, N. y cols. *A population audit of first clinical attendance with suspected epilepsy.* Seizure 2005; 14: 606-610.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.* Epilepsia 1981; 22: 489-501.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.* Epilepsia 1989; 30: 389-399.
10. King, M.A., Newton, M.R., Jackson, G.D. y cols. *Epileptology of the first seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients.* Lancet 1998; 352: 1007-1011.

CAPÍTULO 2

EL CÓMO Y CUÁNDO DEL EEG: INDICACIONES DEL EEG EN EPILEPSIA

Introducción

Desde que Hans Berger realizase el primer electroencefalograma (EEG) en 1929, esta técnica ha ido experimentando una progresiva evolución, y ha quedado totalmente aceptada como método de evaluación de la función cerebral en situaciones normales y patológicas. Se está de acuerdo en que el registro de la actividad eléctrica cerebral es de gran ayuda en la evaluación de encefalopatías, lesiones focales cerebrales, en el estudio de la maduración cerebral en niños y, por supuesto, en el diagnóstico y seguimiento del paciente con epilepsia.

El EEG ayuda en el diagnóstico y clasificación de las epilepsias. Sin embargo, es esencial conocer el alcance y las limitaciones de esta prueba, así como realizarla en las condiciones técnicas adecuadas, junto con una evaluación correcta de la misma que evite las sobreinterpretaciones que conllevan falsos diagnósticos.

Requisitos técnicos del EEG en la epilepsia

- Se recomienda realizar registros de 16 canales utilizando un mínimo de 21 electrodos, colocados de acuerdo al sistema 10-20.
- Deben emplearse montajes referenciales y bipolares con disposición longitudinal y transversal. Ocasionalmente, sobre todo en epilepsia temporal, pueden necesitarse electrodos suplementarios que registren actividad originada en la región temporal anterior.
- Los parámetros de sensibilidad y filtros de alta y baja frecuencia se utilizan siguiendo criterios internacionales.
- La velocidad normal de registro debe ser 15-30 mm/s.
- La duración mínima del registro es de 30 minutos libres de artefactos.
- Los procedimientos de activación mínimos son la hiperventilación durante tres minutos, tras los que se requieren dos minutos de post-hiperventilación para la vuelta a una fase de reposo. La fotoestimulación consiste en pulsos de luz intermitente de diez segundos de duración a distintas frecuencias (1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 60, 50, 40, 30, 25) en los que el paciente abre y cierra los ojos cinco segundos en cada frecuencia. La duración total no

debe exceder los seis minutos y se suspende ante respuestas fotoparoxísticas. En algunas epilepsias conviene repetir alguno de estos procedimientos; tal es el caso de las ausencias, la hiperventilación y las epilepsias fotoinducidas con la ELI. Otras veces será recomendable el registro de sueño, hasta llegar a sueño lento, o el EEG tras deprivación de sueño.

- En los EEG digitales, además de los electrodos y una toma de tierra, se necesita el registro de una referencia lo más neutra posible.

Indicaciones del EEG

EEG en una primera evaluación

Diagnóstico

En pacientes con historia clínica sugestiva de epilepsia, el hallazgo de actividad epileptiforme es específico y el valor diagnóstico del EEG es alto; no obstante, un resultado normal no invalida el diagnóstico. En un único EEG estándar, la posibilidad de encontrar actividad epileptiforme en adultos con epilepsia es del 29-55%; con EEG repetidos (tres estudios) aumenta al 69-77%. Cuando el EEG es negativo, un EEG de sueño o con deprivación puede detectar actividad epileptiforme en un 13-31% adicional (nivel de certeza II). En niños, las cifras son algo diferentes: un primer EEG es normal en un 40% de niños con epilepsia. En EEG seriados, la sensibilidad es del 56% si sólo ha habido un episodio y del 70% si ha habido varios, con una especificidad del 78% (nivel de certeza II y IV).

Es importante la realización del EEG en una primera crisis, sobre todo si se hace pronto, ya que dentro de un plazo máximo de 48 horas después de que ésta tenga lugar puede alcanzar una sensibilidad del 77% (nivel de certeza II). Tiene también un valor pronóstico, ya que la probabilidad de recurrencia de crisis en pacientes con anomalías epileptiformes en el EEG es del 49%, frente al 27% para pacientes con EEG normal (nivel de certeza II).

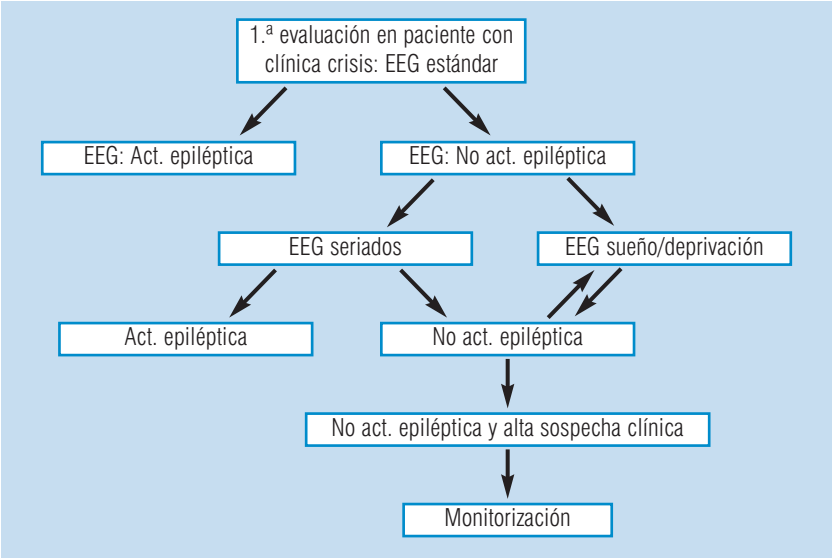
No hay que olvidar que los resultados del EEG interictal deben ser interpretados dentro del contexto clínico, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedades neurológicas, lesiones estructurales o craniectomías. Cabe recordar que la incidencia de actividad epileptiforme en el EEG de población normal es del 2-3% en el adulto y de un 5% en niños (nivel de certeza II), y que sin claros

datos clínicos de epilepsia o ante sospecha de otra patología (cardiaca, cerebrovascular, alteración del control motor, migraña, etc.) el EEG no está necesariamente indicado, y puede dar falsos diagnósticos de epilepsia por sobreinterpretación de hallazgos normales, como fluctuación de ritmos fisiológicos o presencia de variantes normales, fundamentalmente en niños (nivel de certeza II, III y IV).

Clasificación del tipo de crisis o síndrome epiléptico

El EEG puede ayudar en la clasificación del tipo de crisis y síndrome epiléptico. La confirmación de hallazgos intercríticos (focales o generalizados, grafoelementos epileptiformes o cambios en ritmos habituales) para apoyar la presencia de crisis y su tipo es imprescindible con el fin de encuadrar adecuadamente el síndrome epiléptico que se trate. Además ayudará a caracterizar entidades nosológicas concretas, con importante repercusión en el pronóstico y manejo terapéutico de la epilepsia, como diagnóstico en pacientes con historia sugestiva de crisis epilépticas, soporte en la clasificación del tipo de crisis y síndrome epiléptico y como pronóstico de recurrencia después de una primera crisis no provocada (nivel de certeza II, grado de recomendación C) (Figura 1).

FIGURA 1. Algoritmo de las indicaciones del EEG en el diagnóstico de epilepsia.



Repetición de EEG

EEG evolutivos

En el seguimiento de una epilepsia, una vez establecido el diagnóstico inicial, los posteriores EEG tienen relevancia en situaciones concretas. No es correcto realizar un EEG a todo paciente epiléptico en cada una de las revisiones, sino que está indicado en los siguientes casos:

- ❑ Crisis no controladas o existencia de episodios distintos a las crisis habituales.
- ❑ Epilepsias generalizadas primarias y síndromes epilépticos con ausencias típicas (el EEG en el seguimiento es importante, pues indica con bastante fiabilidad cómo de controlada está la epilepsia).
- ❑ Crisis controladas en las que se quiere disminuir o eliminar medicación.
- ❑ Evaluación prequirúrgica y tras cirugía de la epilepsia (grado de recomendación C).

EEG seriados (repetidos en plazo breve)

- ❑ EEG en el estado de mal epiléptico:
  - Inducción del patrón de brote-supresión.
  - Descartar actividad subclínica tras desaparición de las crisis clínicas.
  - Control del tratamiento del estatus (barbitúricos, midazolam, propofol).
  - Posteriormente, en la fase de recuperación, hay que repetirlo cada 6-12 horas hasta la reducción de la medicación y normalización de la actividad eléctrica cerebral (grado de recomendación C) (Figura 2).

EEG de sueño

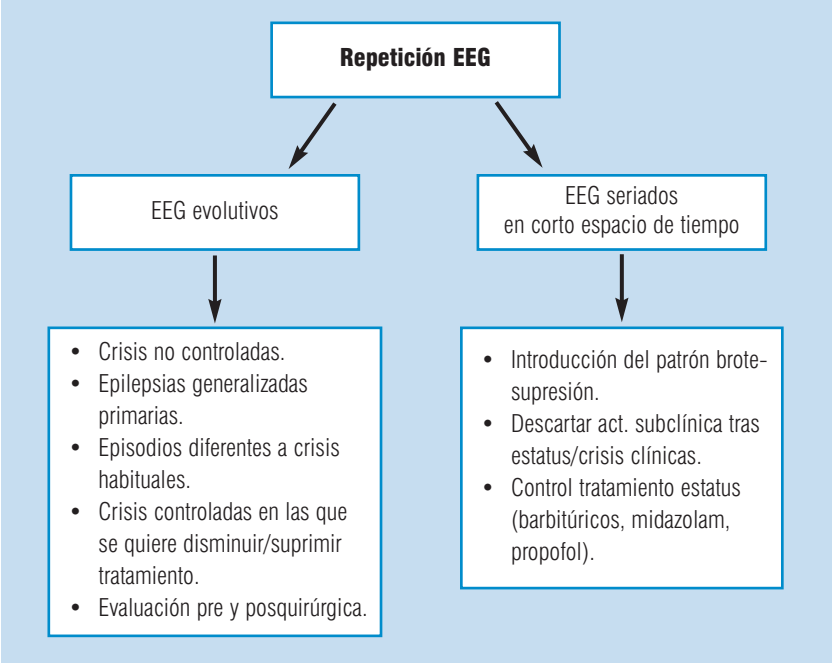
Sospecha de crisis epilépticas con EEG de rutina normal

La posibilidad de detectar descargas epileptiformes en epilépticos aumenta considerablemente si se asocian registros EEG de sueño a los de vigilia. La combinación de un EEG de vigilia más otro de sueño aporta información diagnóstica y clasifica el tipo de síndrome epiléptico en un 85% de los pacientes.

Sospecha de algún patrón típico en sueño

- ❑ Punta-onda continua en sueño lento, POCS.
- ❑ Epilepsia con foco centrotemporal (rolándica) u occipital.

FIGURA 2. Algoritmo de las indicaciones del EEG en el seguimiento/control de crisis epilépticas.



- ❑ Síndrome de Landau-Kleffner.
- ❑ Síndrome de West. En estos casos también en los EEG sucesivos se registrará sueño (grado de recomendación C).

EEG prolongado

La monitorización prolongada es útil cuando el diagnóstico de los cuadros paroxísticos no es claro o interesa tipificar las crisis. Nos permite obtener EEG críticos, determinantes en muchos casos para el diagnóstico, con información más precisa de la semiología de los episodios si la monitorización es con vídeo-EEG. Las crisis epilépticas necesariamente se acompañan de patrones epilépticos críticos, aunque también conviene recordar que puede haber registros críticos normales en superficie dependiendo del tamaño (algunas crisis parciales simples)

y localización del foco epiléptico (en profundidad de surcos, sistema límbico o zonas subcorticales).

La monitorización electroencefalográfica ambulatoria también es útil, aun cuando no permita ver las crisis, al realizarse en condiciones más habituales para el paciente (nivel de certeza II y IV).

La duración del estudio variará en función de la frecuencia con que se presentan los episodios por filiar. En el diagnóstico inicial de epilepsia y con un EEG normal, la monitorización de 24 horas detecta actividad epileptiforme en un 20% adicional.

- ❑ Sospecha de epilepsia y EEG normal.
- ❑ Clasificación de crisis.
- ❑ Pacientes con episodios frecuentes en los que interesa capturar uno de ellos (grado de recomendación C).

EEG urgente

- ❑ Estados confusionales.
- ❑ Sospecha de estado de mal no convulsivo.
- ❑ Coma de origen desconocido.
- ❑ Crisis postraumáticas agudas (grado de recomendación C).

Conclusiones

El EEG es una pieza imprescindible en el diagnóstico de la epilepsia. La realización de EEG seriados en las condiciones adecuadas, unidos a registros de sueño, aumenta considerablemente la sensibilidad diagnóstica. Es importante recordar que, realizado en un plazo máximo de 48 horas tras una primera crisis, puede alcanzar una sensibilidad del 77%. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de las descargas epileptiformes dependen de la población estudiada y los resultados han de ser interpretados siempre dentro de un contexto clínico. Hemos clasificado como C el grado de recomendación, debido a que no hay estudios prospectivos, doble ciego, con número suficiente de pacientes para afirmar las indicaciones; sin embargo, esto se debe en parte a la amplísima experiencia a lo largo de muchos años, que ha confirmado estas indicaciones.

Bibliografía

1. Binnie, C.D., Stefan, H. *Modern electroencephalography: its role in epilepsy management.* Clin Neurophysiol 1999; 110 (10): 1617-1697.
2. *Diagnosis and management of epilepsy in children and young adults (March 2005). Diagnosis and management of epilepsy in adults (April 2003). A national clinical guideline.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). URL disponible en: www.sign.ac.uk
3. Flink, R., Pedersen, B., Guekht, A.B. y cols. *Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy.* Acta Neurol Scand 2002; 106: 1-7.
4. *Guideline1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography.* J Clin Neurophysiol 2006; 23 (2): 91-96.
5. Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G., Shinnar, S., Levisohn, P., Ting, T., Hopp, J., Shafer, P., Morris, H., Seiden, L., Barkley, G., French, J.; 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: 1996-2007.
6. Leach, J.P., Stephen, L.J., Salveta, C., Brodie, M.J. *Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77 (9): 1040-1042.
7. Niedermeyer, E., Lopes Da Silva, F. Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields, 5ª ed. Williams and Wilkins 2004.
8. Pillai, J., Sperling, M.R. *Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy.* Epilepsia 2006; 47 (Supl. 1): 14-22.
9. Smith, S.J. *EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76 (Supl. 2): ii2-ii7: 2-9.
10. *The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (October 2004). Clinical Guideline.* National Institute for Clinical Excellence. URL disponible en: www.nice.org.uk
11. Worrell, G.A., Langerlind, T.D., Buchalter, J. *Role and limitations of routine and ambulatory scalp electroencephalography in diagnosing and managing seizures.* Mayo Clin Proc 2002; 77: 991-998.

CAPÍTULO 3

INDICACIONES DE LA MONITORIZACIÓN VÍDEO-EEG

Definición

La monitorización prolongada vídeo-EEG consiste en un registro simultáneo de la clínica del paciente (vídeo) y la actividad electroencefalográfica (EEG), durante un período de tiempo variable según la indicación empleada. Permite registrar crisis, cuyo número necesario vendrá determinado por la indicación, y analizar el registro EEG crítico e intercrítico.

Indicaciones

Las indicaciones de la monitorización prolongada vídeo-EEG, tomando como base las recomendaciones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), son las siguientes (1):

- Realizar diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y no epilépticas.
- Detección, caracterización y cuantificación mediante vídeo-EEG de eventos críticos del paciente en los casos en que el tipo de crisis o de epilepsia del paciente no sea claro, para poder llegar a un diagnóstico. Valorar la influencia de las activaciones en el paciente.
- Documentación del patrón circadiano de crisis, su frecuencia y la influencia de los fármacos en los cambios del patrón de crisis e incluso de comportamiento.
- Documentación durante el sueño de patrones epileptiformes y valoración de la disrupción de la arquitectura del sueño en las llamadas epilepsias cognitivas (empleo fundamentalmente en pediatría).
- Evaluación prequirúrgica de candidatos a cirugía de epilepsia.
- Monitorización en las unidades de cuidados intensivos.

Realizar diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y no epilépticas

Según algunos estudios clásicos, hasta un 20% de los pacientes que son referidos a un centro especializado por epilepsia refractaria no tienen epilepsia (2). Los registros electroencefalográficos de rutina presentan diversas limitaciones para el diagnóstico:

- El registro de actividad epileptiforme en algunos pacientes que no tienen epilepsia; así, alrededor de un 3% de personas sin epilepsia pueden presentar actividad epileptiforme (3).
- La existencia de variantes electroencefalográficas fisiológicas que se asemejan a la actividad epileptiforme y que pueden crear confusión.
- La brevedad de los registros de rutina puede llevar a que no se registre actividad epileptiforme y, en consecuencia, se interpreten como no epilépticas las crisis del paciente cuando en realidad lo son.

Las indicaciones fundamentales con fines diagnósticos se darán en los siguientes casos:

- Pacientes cuyos eventos críticos presenten una semiología clínica que pueda ser compatible con crisis no epilépticas, especialmente si los eventos son relativamente frecuentes, con el fin de filiar de forma precisa el diagnóstico y hacer un abordaje correcto de los mismos.
- Pacientes con una pobre respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos, en los que nos replanteemos el diagnóstico de epilepsia. Bastará con registrar al menos un evento crítico típico con buena calidad de vídeo y EEG para precisar el diagnóstico.

Las limitaciones fundamentales del vídeo-EEG en el diagnóstico de crisis epilépticas son la normalidad de los registros críticos en:

- Crisis parciales simples (especialmente si son breves).
- Algunas crisis parciales complejas con origen en áreas cerebrales profundas. Pero aún en estos casos, la semiología clínica de los eventos críticos registrada en vídeo puede ayudar a establecer el diagnóstico.

Detección, caracterización y cuantificación del tipo de crisis y tipo de epilepsia. Evaluación de factores desencadenantes

En aquellos pacientes en los que no podemos diagnosticar el tipo de crisis y de epilepsia de forma acertada, y fundamentalmente cuando la respuesta al tratamiento no sea adecuada, resultará de gran ayuda la monitorización vídeo-EEG, con la finalidad de precisar cuanto sea posible el diagnóstico y ajustar mejor la medicación (4).

Por otra parte, la monitorización prolongada EEG va a permitir valorar, de forma individualizada, los factores desencadenantes de las crisis en un determinado paciente, tales como fotoestimulación, privación de sueño y estímulos específicos en epilepsias reflejas.

Documentación del patrón circadiano de crisis, y la influencia de los fármacos en los cambios del patrón de crisis y el comportamiento

En determinados pacientes, puede resultar complicado evaluar la frecuencia de las crisis a través de la entrevista clínica, mientras que el registro y la cuantificación de las mismas permite valorar la situación real. Esto ocurre en los siguientes casos:

- Pacientes con crisis de ausencia.
- Pacientes con epilepsia y discapacidad intelectual grave, que no pueden explicar lo que les sucede; existen episodios interpretados como críticos que no constituyen crisis y viceversa.
- Epilepsia del lóbulo temporal, fundamentalmente en el caso de crisis del hemisferio dominante y crisis durante el sueño, en las que el paciente presenta amnesia de lo ocurrido.
- Pacientes que viven solos.

Estos aspectos pueden resultar muy importantes en los casos de evaluación de la respuesta al tratamiento, tanto en la instauración como en la retirada del mismo.

Documentación durante el sueño de patrones epileptiformes y valoración de la disrupción de la arquitectura del sueño en epilepsias cognitivas (pediatría)

La monitorización vídeo-EEG resulta útil en determinadas epilepsias, como la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento o el síndrome de Landau-Kleffner. Un registro de sueño puede ser suficiente para su diagnóstico.

Evaluación prequirúrgica de candidatos a cirugía de epilepsia

Las razones que hacen que la monitorización prolongada vídeo-EEG sea clave en la evaluación prequirúrgica son las siguientes (5):

- Confirmación del diagnóstico de epilepsia frente a otros trastornos paroxísticos distintos a esta enfermedad, básico en todo paciente que se evalúe como candidato a cirugía de epilepsia.
- Localizar (junto con otras pruebas) la zona epileptógena. Para ello, resulta esencial determinar el área de inicio de las crisis y probablemente el área de propagación inicial. Es especialmente importante en el caso de pacientes con patología dual o sin lesión en resonancia magnética. El número de crisis necesarias para localizar se ha de evaluar según el conjunto de datos.
- Realización de procedimientos de neuroimagen. En los centros en los que se realiza SPECT crítico se ha de monitorizar al paciente para asegurar que la inyección del isótopo se produce dentro de las crisis y para cuantificar el tiempo transcurrido desde el inicio eléctrico hasta la inyección.
- Realización de registros con electrodos invasivos (subdurales o profundos) o semiinvasivos (electrodos de foramen oval o epidurales). Se utilizarán en las siguientes situaciones:

  - Cuando la evaluación anterior no ha permitido localizar la región epileptógena, pero existe una hipótesis firme (derivada del resultado de las diferentes exploraciones complementarias) sobre su posible localización.
  - Cuando existan discrepancias entre las diversas pruebas realizadas, que señalan a varias zonas como la responsable de la generación de crisis.
  - Cuando exista riesgo de resección de áreas elocuentes y sea necesario realizar un mapeo cortical.

Monitorización en unidades de cuidados intensivos para evaluar la eficacia del tratamiento en estatus epiléptico

La monitorización electroencefalográfica es una técnica muy útil en el control del paciente neurocrítico, y se recomienda su uso en los siguientes supuestos:

- Detección de crisis subclínicas en los pacientes con disminución del nivel de conciencia, y en especial en los estatus epilépticos. Así, hasta el 48% de los pacientes con estatus epiléptico convulsivo presentan crisis subclínicas después de su aparente resolución clínica (6).
- Caracterización de los episodios paroxísticos en los pacientes comatosos, ya que no todos los movimientos anormales son crisis.

- Control del grado de sedación anestésica en los pacientes tratados con coma farmacológico, y detección de crisis durante la retirada del tratamiento.

Tipos de monitorización

Registros ambulatorios

Inicialmente se recogía el registro EEG en un sistema de casete, aunque la tecnología fue evolucionando hasta llegar al registro vídeo-EEG digital ambulatorio. Este sistema resulta más barato que la monitorización vídeo-EEG prolongada en una unidad y permite al paciente realizar sus tareas habituales. Sin embargo, presenta tres grandes inconvenientes: la mayor cantidad de artefactos que ofrecen los registros, así como la imposibilidad de realizar una exploración de los pacientes durante los eventos críticos y de retirar medicación antiepiléptica de forma segura.

Registros en una unidad de monitorización prolongada vídeo-EEG (UMPVEEG)

Constituye la técnica *gold stantard* para todas las indicaciones. En este tipo de registros, el paciente ingresa en una UMPVEEG durante un período de tiempo variable que, según la indicación, suele oscilar entre cinco y seis días en la mayoría de centros en España. Durante este período, se suele retirar parcial o totalmente la medicación antiepiléptica y se realizan maniobras encaminadas a la provocación de eventos críticos (privación de sueño, fotoestimulación...). Es condición necesaria en una UMPVEEG que ésta reúna las condiciones técnicas y humanas para realizar un registro adecuado de las crisis y garantizar la seguridad del paciente, fundamentalmente en el caso de estatus epiléptico. Será fundamental para ello que el registro esté controlado por personal sanitario entrenado en epilepsia.

Actualmente se emplea un sistema de almacenamiento de datos digital, con unas condiciones técnicas mínimas predeterminadas que permiten analizar de forma más rápida la actividad electroencefalográfica, variar las condiciones de revisión, el uso de sistemas automáticos de detección de actividad epileptiforme y crisis y el análisis de dipolos (7).

El coste de las UMVEEGP es más elevado que en los sistemas ambulatorios; sin embargo, su precisión es mucho mayor, permiten reducir la medicación antiepiléptica, explorar al paciente durante las crisis y realizar estudios con electrodos intracraneales y mapeo cortical del paciente.

Recomendaciones

Todas las recomendaciones descritas en este capítulo se basan en estudios de series de casos u opiniones de expertos (nivel de certeza IV).

Bibliografía

1. Velis, D., Plouin, P., Gotman, J., Da Silva, F.L.; ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. *Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy*. Epilepsia 2007; 48: 379-384.
2. Cascino, G.D. *Use of routine and video electroencephalography.* Neurol Clin 2001; 19: 271-287.
3. Cavazzuti, G.B., Capella, L., Nalin, A. *Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children.* Epilepsia 1980; 21: 43-55.
4. Yoshinaga, H., Hattori, J., Ohta, H., Asano, T., Ogino, T., Kobayashi, K. y cols. *Utility of the scalp-recorded ictal EEG in childhood epilepsy.* Epilepsia 2001; 42: 772-777.
5. Doherty, C.P., Cole, A.J. *The requirement for ictal EEG recordings prior to temporal lobe epilepsy surgery.* Arch Neurol 2001; 58: 678-680.
6. DeLorenzo, R.J., Waterhouse, E.J., Towne, A.R., Boggs, J.G., Ko, D., DeLorenzo, G.A., Brown, A., Garnett, L. *Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus.* Epilepsia 1998; 38: 833-840.
7. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 8: Guidelines for recording clinical EEG on digital media. J Clin Neurophysiol 2006; 23: 122-124.

CAPÍTULO 4

USO DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN CEREBRAL ESTRUCTURAL EN EPILEPSIA

Consideraciones generales

En general, debe considerarse la posibilidad de que exista una lesión estructural en la mayoría de los enfermos con epilepsia, excepto cuando los datos de la historia clínica, la exploración y el EEG apoyan de forma inequívoca el diagnóstico de epilepsia generalizada idiopática o focal benigna de la infancia (1).

Las guías de neuroimagen propuestas por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en 1997 recomiendan que se realice una resonancia magnética (RM) cerebral con protocolo de epilepsia de forma programada en todo paciente con diagnóstico reciente de epilepsia. Diferentes estudios muestran que el porcentaje de alteraciones que se encuentran cuando se realiza una RM cerebral adecuada para el estudio de epilepsia aumenta significativamente (del 49 al 71%) y además este porcentaje es aun mayor si la interpretación de la imagen la realiza un experto en epilepsia; se han llegado a encontrar lesiones hasta en el 85% de los estudios previamente considerados normales (2).

Indicaciones de la prueba de imagen estructural

- Detección de lesiones estructurales en pacientes con crisis en el seno de una enfermedad aguda.
- Clasificación del tipo de epilepsia (focal o generalizada).
- Determinación del pronóstico en cuanto a control de crisis.
- Valoración de la retirada del tratamiento antiepiléptico.
- Estudio de la etiología en enfermos con epilepsia focal y generalizada sintomática.
- Profundizar en el estudio de lesiones estructurales en las que se considera la resección.

Estudios de imagen cerebral urgente

Tanto en adultos como en niños, en alguna de estas tres situaciones suele ser aconsejable la realización de un estudio de imagen cerebral urgente (3), que generalmente es una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral (Tablas 1 y 2) (grado de recomendación C):

TABLA 1. Recomendaciones de la Academia Americana de Neurología (AAN) (4) para realizar estudio de imagen cerebral urgente en pacientes con una primera crisis.

- Crisis de inicio focal.
- Pacientes mayores de 40 años.
- Déficit focal nuevo.
- Alteración prolongada del estado mental.
- Fiebre.
- Trauma craneal reciente.
- Cefalea persistente.
- Antecedentes de cáncer.
- Tratamiento con anticoagulantes.
- Sospecha de inmunosupresión.

TABLA 2. Recomendaciones de la Academia Americana de Neurología (AAN) para realizar estudio de imagen cerebral urgente en pacientes con epilepsia conocida.

Similar a Tabla 1 y además:
- Cambio en la semiología.
- Cambio en la duración de las crisis.
- Mayor frecuencia.
- Estado poscrítico prolongado.

En niños con crisis aguda no febril se recomienda el estudio de imagen urgente cuando existe un estado poscrítico prolongado, alteración en el desarrollo motor o cognitivo sin causa conocida, patología neurológica de causa no determinada, cuando la crisis es focal o existen dudas entre focal o generalizada, cuando el EEG no es característico de epilepsia focal benigna o generalizada idiopática y cuando la edad es inferior a un año (5).

En el estudio de urgencias, la realización de TAC o RM debe determinarse en función de la patología que se busca y la rapidez con la que puede efectuarse cada una de estas pruebas. El estudio con TAC suele tener una disponibilidad inmediata en la mayoría de los servicios de urgencias y permite valorar si existe patología neuroquirúrgica, infección, infarto o sangrado que requiera una actitud

médica de emergencia. La RM, por otra parte, puede proporcionar información sobre alguna patología discreta que el TAC no es capaz de detectar, así como datos que son útiles para la tipificación de lesiones identificadas con TAC.

Estudio de imagen programado en el enfermo con diagnóstico o sospecha de epilepsia

Algunos autores recomiendan realizar una RM cerebral a todos los enfermos diagnosticados de epilepsia, excepto aquéllos en quienes no existe duda de que se trata de una epilepsia generalizada idiopática o benigna de la infancia (1). Por otra parte, la ILAE ha expuesto las siguientes recomendaciones (Tabla 3) (grado de recomendación: B-C).

TABLA 3. Recomendaciones de la ILAE.

- Diagnóstico de crisis focales por la clínica o EEG.
- Diagnóstico de epilepsia con crisis generalizadas (sin diagnóstico de epilepsia generalizada idiopática) o inclasificables.
- Cuando existen alteraciones focales en la exploración neurológica o neuropsicológica.
- En epilepsias refractarias.
- En epilepsias previamente controladas, en las que aparecen crisis incontrolables.
- Cuando hay cambios en el patrón de las crisis.

En el estudio de las epilepsias la prueba de elección es la RM, puesto que la TAC se trata de una técnica de bajo rendimiento comparativamente. Hay determinadas situaciones en las que sí se recomienda realizar TAC cerebral (Tabla 4) (grado de recomendación: C).

TABLA 4. Cuándo realizar TAC cerebral.

- Primera crisis y sospecha de lesión que requiera tratamiento urgente.
- Enfermos con epilepsia crónica y lesiones detectadas mediante RM en las cuales sea necesario determinar si existe calcio, sangrado agudo o participación ósea.
- En pacientes portadores de marcapasos, dispositivos de estimulación eléctrica cerebral, aparatos de ventilación y catéteres con material ferromagnético.

Estudios de imagen cerebral en enfermos con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico

En el estudio de enfermos con epilepsia no controlada, se plantean habitualmente para la determinación del tipo de epilepsia y la evaluación quirúrgica (6). Las lesiones más frecuentes asociadas con epilepsia focal resistente al tratamiento farmacológico con la esclerosis temporal medial (ETM) (Tabla 5), displasias corticales (Tabla 6), tumores gliales de bajo grado (astrocitoma grados 1 y 2, oligodendroglioma), tumores de estirpe neural (ganglioglioma, gangliocitoma, tumor neuroepitelial disembrioplásico), encefalomalacia postraumática y malformaciones vasculares (angioma cavernoso principalmente).

TABLA 5. Signos de esclerosis temporal medial en RM.

Criterios principales

- Atrofia y disminución de señal en el hipocampo en secuencias T1.
- Aumento de señal en el hipocampo en secuencias T2 y FLAIR.

Criterios secundarios

- Alteración en la estructura interna del hipocampo.
- Dilatación del asta temporal homolateral.
- Atrofia del fórnix y cuerpo mamilar homolateral.
- Atrofia del lóbulo temporal homolateral.
- Pérdida de definición entre sustancia gris y blanca del lóbulo temporal.

TABLA 6. Hallazgos RM en las displasias corticales focales.

- Aumento de señal en FLAIR y T2.
- Engrosamiento cortical o alteración giral con técnica 3D-T1.
- Aumento leve de señal en técnicas de inversión recuperación (IR).
- Lesiones sutiles detectadas mediante bobina de superficie y/o imán de 3T.

Protocolo y técnica de RM cerebral en epilepsia

Protocolo

No hay estudios con nivel de certeza I-II acerca del protocolo de RM que se debe emplear. Sin embargo, sí existe información abundante y nivel de certeza II que indica que un protocolo específico para epilepsia aporta información relevante que se escapa en un estudio de rutina (2, 7). La mayoría de los autores recomiendan un protocolo similar al que denominamos "básico" (Tabla 7).

TABLA 7. Protocolo básico de RM cerebral en epilepsia.

Localizadores
- Localizador sagital con secuencia rápida (15-30 seg.).

Bloque 3D-T1
- Adquisición 3D-GE en T1, con cortes de 1 mm y vóxel isotrópico (puede hacerse con matriz de 256 x 224 en FOV de 250 mm). Plano axial u (opcionalmente) en coronal o sagital (7-8 min.).

Cortes axiales EPI-GE o GE
- Cortes oblicuos, en la dirección del hipocampo, de todo el cerebro, con 4-5 mm de espesor e intervalo de 1 mm. Matriz de 256 x 192 en FOV de 240 mm (EPI: 30 seg.; GE: 3 min.).

Cortes coronales T2
- Cortes oblicuos perpendiculares al hipocampo, de 3 mm de espesor y 0-0,3 mm de intervalo. Matriz de 512 x 512 (puede hacerse con matriz de 512 x 256 e interpolación a 512 x 512) en FOV de 22-24, abarcando todo el cerebro (6-8 min.).

Cortes coronales FLAIR
- Cortes en la misma localización que los T2, con matriz de 256 x 192 en FOV de 22-24 (5-6 min.).

Opcional
- Si la clínica no es típica de epilepsia temporal, conviene añadir cortes axiales con técnica FLAIR y datos similares a la adquisición coronal. Cuando hay datos de epilepsia extratemporal, se recomienda añadir además cortes axiales T2.

Técnica de RM cerebral en epilepsia: secuencias

Secuencias T1

Las secuencias T1 deben realizarse mediante secuencias GE o IR, las cuales permiten el máximo contraste entre sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB). Las secuencias Spin-Eco (SE) o RARE (FSE) no permiten una diferenciación tan buena, por lo que no se deben usar. Para estudiar el córtex, se necesitan cortes muy finos que evitan artefactos por volumen parcial. Por ello, es necesario recurrir a la adquisición tridimensional (3D), que permite obtener cortes de 1 mm con buena relación señal-ruido y vóxel isotrópico de 1 mm. Mediante la adquisición 3D es posible conseguir planos simétricos entre estructuras como los hipocampos, para una comparación más precisa, así como analizar con mayor facilidad pequeñas áreas de la corteza cerebral con orientación oblicua.

Secuencias T2

Aunque las secuencias SE son las que obtienen mejor contraste con predominio de T2, no resultan útiles en epilepsia, porque requieren tiempos de adquisición muy largos. Esto impide utilizar matrices de alta resolución, necesarias para estudiar el córtex y, especialmente, los hipocampos. Las secuencias RARE pueden conseguir matrices de 512 x 512 con píxel de 0,4 x 0,4 mm, lo que facilita la valoración de la estructura interna del hipocampo. Estas secuencias no son sensibles a los artefactos por susceptibilidad magnética, por lo que pequeñas calcificaciones o restos de hemosiderina pueden pasar desapercibidas.

Secuencias GE

Las secuencias con mayor sensibilidad a la susceptibilidad magnética son las de tipo GE, por lo que es conveniente añadir una de estas secuencias, especialmente si hay que descartar restos de sangrado.

Secuencias FLAIR

Esta secuencia es especialmente útil cuando se estudian lesiones en contacto con LCR, que pueden pasar desapercibidas en una secuencia T2 (8).

RM con antenas de superficie

Las antenas de superficie consiguen un aumento de la relación señal-ruido en una zona pequeña y superficial del cerebro, lo que puede ser útil cuando el estudio realizado con antena de volumen es normal o se observa una imagen dudo-

sa (9). Existen estudios con series pequeñas, que han demostrado mayor sensibilidad para la detección de pequeñas displasias corticales.

Imán de alto campo magnético (3 Teslas)

El aumento del campo magnético tiene como efectos fundamentales el incremento de la relación señal-ruido de forma lineal, el contraste en T2, la susceptibilidad magnética y el desplazamiento químico. Por otro lado, disminuye ligeramente el contraste en T1. La mayor diferencia con los imanes convencionales es el aumento de la sensibilidad de los estudios funcionales (espectroscopia, difusión, perfusión y activación). En los estudios estructurales, el aumento de la calidad de las imágenes en T2 mejora, sobre todo, la visualización de la estructura interna del hipocampo (10).

Segmentación y volumetría

Permite calcular con exactitud las estructuras con señal relativamente homogénea y borde bien definido, como puede ser el LCR, el córtex o el hipocampo. Se practica sobre secuencias 3D-GE, habitualmente en T1, con índice señal-ruido óptimo. La volumetría del hipocampo es la medida más empleada, y se ha demostrado que es más sensible que el análisis visual para detectar pequeñas asimetrías. Sin embargo, con asimetrías superiores al 10%, el análisis visual tiene una sensibilidad similar, por lo que el uso sistemático de la volumetría en el ámbito clínico no se ha extendido (11).

La volumetría puede efectuarse sobre regiones limitadas del hipocampo (12), el córtex entorrinal y el polo temporal anterior, donde se han encontrado cambios de volumen significativos en pacientes con ETM, pero su utilidad en la clínica no ha sido constatada (13).

Bibliografía

1. Duncan, J.S. *Imaging and epilepsy.* Brain 1997; 120 (2): 339-377.
2. Von Oertzen, J., Urbach, H., Jungbluth, S., Kurthen, M., Reuber, M., Fernández, G., Elger, C.E. *Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73 (6): 643-647.

3. Mower, W.R., Biros, M.H., Talan, D.A., Moran, G.J., Ong, S., EMERGEencyID NET. *Selective tomographic imaging of patients with new-onset seizure disorders.* Acad Emerg Med 2002; 9 (1): 43-47.
4. *Practice Parameter: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology in cooperation with the American College of Emergency Physicians, American Association of Neurological Surgeons, and the American Society of Neuroradiology.* Neurology 1996; 47: 288-291.
5. Hirtz, D., Ashwal, S., Berg, A., Bettis, D., Camfield, C., Crumrine, P., Elterman, R., Schneider, S., Shinnar, S. *Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children. Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society.* Neurology 2000; 55: 616-623.
6. ILAE Commission Report. *Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery.* Epilepsia 1998; 39: 1375-1376.
7. McBride, M.C., Bronstein, K.S., Bennett, B., Erba, G., Pilcher, W., Berg, M.J. *Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy.* Arch Neurol 1998; 55 (3): 346-348.
8. Bergin, P.S., Fish, D.R., Shorvon, S.D., Oatridge, A., DeSouza, N.M., Bydder, G.M. *Magnetic resonance imaging in partial epilepsy: additional abnormalities shown with the fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequence.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 439-443.
9. Grant, P.E., Barkovich, A.J., Wald, L.L., Dillon, W.P., Laxer, K.D., Vigneron, D.B. *High-resolution surface-coil MR of cortical lesions in medically refractory epilepsy: a prospective study.* AJNR Am J Neuroradiol 1997; 18: 291-301.
10. Goyal, M., Bangert, B.A., Lewin, J.S., Cohen, M.L., Robinson S. *High-resolution MRI enhances identification of lesions amenable to surgical therapy in children with intractable epilepsy.* Epilepsia 2004; 45: 954-959.
11. Watson, C., Jack, C.R., Jr., Cendes, F. *Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy.* Arch Neurol 1997; 54: 1521-1531.
12. Ho, S.S., Consalvo, D., Gilliam, F., Faught, E., Bilir, E., Morawetz, R., Kuzniecky, R.I. *Amygdala atrophy and seizure outcome after temporal lobe epilepsy surgery.* Neurology 1998; 51: 1502-1504.

13. Bernasconi, N., Andermann, F., Arnold, D.L., Bernasconi, A. *Entorhinal cortex MRI assessment in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy.* Epilepsia 2003; 44: 1070-1074.

CAPÍTULO 5

GUÍA DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN EPILEPSIA

Estudios de neuroimagen funcional en epilepsia

Los estudios neurorradiológicos denominados funcionales detectan cambios en la actividad cerebral que se reflejan en cambios metabólicos (tomografía por emisión de positrones [PET]), vasculares (tomografía por emisión de fotón simple [SPECT] y resonancia magnética funcional [RMF]) o de campos magnéticos (magnetoencefalografía [MEG]). Aunque han demostrado ser útiles en la localización del foco epiléptico y la valoración preoperatoria, no se cuenta con evidencia suficiente para recomendar su uso de forma rutinaria. Las recomendaciones son de tipo C, basadas en estudios con nivel de certeza III o IV.

Resonancia magnética funcional (RMF)

Consideraciones generales

La RMF analiza el flujo sanguíneo cerebral midiendo la diferencia entre la oxihemoglobina y deoxihemoglobina venosa (el nivel de oxígeno independiente en sangre o BOLD). Es una medida indirecta de la función cerebral, por lo que su adquisición y el posprocesado se pueden ver alterados por factores externos. Como en cualquier prueba funcional, en primer lugar hay que establecer qué área cerebral queremos activar y qué paradigma la activará mejor. Se utiliza para delimitar las áreas elocuentes próximas a la zona que se va a resecar y recientemente se valora su papel en la delimitación del foco epiléptico.

Indicaciones de RM funcional en el estudio clínico de la epilepsia farmacorresistente

Estudio prequirúrgico para delimitar el área somatosensorial

Para evaluar el área primaria motora, la tarea o paradigma más utilizado es golpear los dedos entre sí. Es importante realizar el movimiento utilizando el dedo pulgar, ya que su representación anatómica en las imágenes funcionales es característica. Así se obtiene activación contralateral en la zona anterior del surco central, específicamente en la zona con morfología de gancho del mismo y que representa el área motora del dedo pulgar. En la mayoría de los casos, se activa el área suplementaria motora contralateral, localizada en la región parasagi-

tal frontal (1). Es especialmente útil cuando las estructuras anatómicas están afectadas por edema y no se puede delimitar bien el surco precentral (2).

Se considera que el riesgo de secuelas tras la intervención será alto si el área activada se encuentra a una distancia de entre cinco y diez milímetros de la lesión (3).

Estudio prequirúrgico para la lateralización del lenguaje

Diversos estudios han probado que hay buena correlación con la prueba que hasta ahora se ha utilizado para la lateralización del lenguaje, el test de Wada (4).

El paradigma más usado es el de la generación de palabras. Al paciente se le instruye para que piense y vocalice palabras que comiencen por una letra dada. Con esto se pretende activar el área de Broca, aunque también se puede apreciar activación perirrolándica inferior bilateral en relación con el movimiento lingual. Es frecuente que se estimulen otras áreas cerebrales, mayoritariamente frontales, como por ejemplo el área suplementaria motora, que se activa normalmente en el hemisferio izquierdo durante la generación de palabras.

Cuando hay una activación bilateral, se suele utilizar un índice de bilateralidad para detectar asimetrías significativas. Uno de los usados es el número de vóxeles activados en el lado izquierdo, menos el número de vóxeles activados en el lado derecho, dividido por la suma de ambos. En la mayoría de los casos, sin embargo, suele ser suficiente una inspección visual de las áreas activadas.

Las tareas de comprensión para activar el área de Wernicke consisten en comprensión de frases mediante lectura o audición a través de auriculares, con períodos de reposo. En estos casos, la activación se localiza en la porción posterior del lóbulo temporal izquierdo, aunque también están relacionadas otras áreas, como la circunvolución angular o supramarginal del lóbulo parietal y la porción medial del lóbulo occipital. Es importante recordar que estos paradigmas se realizan para lateralizar el hemisferio dominante y que se pueden activar otras zonas como, por ejemplo, el lóbulo frontal.

La utilización de tareas motoras y de comprensión ha demostrado ser más sensible para la localización del área del lenguaje e incluso se equipara a la estimulación intraoperatoria.

Estudio prequirúrgico de la memoria

Aunque se han descrito varios paradigmas que producen activación de la memoria, tanto verbal como visual, y se han publicado varios artículos bastante prometedores en este campo, por el momento no parece que esta técnica se deba utilizar en la práctica clínica (5).

Detección de actividad epileptiforme

Se han realizado diversos trabajos, en los que se evalúa la capacidad de la RM funcional para delimitar el foco epiléptico combinando la resolución temporal del EEG y la espacial de la RM.

Tomografía por emisión de fotón simple (SPECT)

Consideraciones generales

Mediante esta técnica se obtienen imágenes tomográficas del cerebro en los tres planos del espacio. Para ello se inyecta en el paciente un radiotrazador, como el hexametilpropilenamino oxima (HMPAO) o el dímero de etilcisteína (ECD), que tiene capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y fijarse en la célula cerebral. Esta sustancia va marcada con un isótopo radiactivo, que en ambos casos es el 99mTc, para que pueda ser detectada en los equipos convencionales de medicina nuclear. Tras la inyección intravenosa, la distribución del radiofármaco es proporcional al flujo sanguíneo intracerebral.

Tipos

- **SPECT interictal:** La inyección del radiofármaco se hace con el paciente en condiciones basales, en reposo, a ser posible monitorizado mediante EEG y libre de crisis durante un período de tiempo superior a 24 horas.
- **SPECT ictal:** La inyección se realiza durante la crisis epiléptica, mientras el paciente está monitorizado mediante vídeo-EEG. Se debe inyectar lo más rápidamente posible tras el inicio de la crisis epiléptica. Este procedimiento requiere de personal especializado en el manejo de material radiactivo y una colaboración con el Servicio de Medicina Nuclear. Las imágenes gammagráficas pueden captarse hasta dos horas después de inyectar el trazador.
- **SPECT postictal:** La inyección se realiza una vez que ha finalizado la actividad ictal.

Indicaciones

El SPECT se emplea en la evaluación prequirúrgica del paciente epiléptico, especialmente en las siguientes indicaciones:

- Epilepsia parcial no lesional.
- Epilepsia temporal bilateral.
- Epilepsia extratemporal neocortical.
- Epilepsia parcial no lesional.
- Epilepsia temporal bilateral.
- Discordancia entre exploraciones (vídeo-EEG, RM).
- Epilepsia lesional extensa, multilobular o bilateral (displasias corticales, síndromes neurocutáneos).
- Reaparición de crisis en pacientes previamente operados, que presentan lesiones residuales no localizadoras.
- Antes de la colocación de electrodos subdurales, para reducir la extensión del área por cubrir y evitar morbilidad.

Interpretación y utilidad

El SPECT ictal muestra un aumento de captación del radiofármaco en la región epileptógena, como consecuencia de un aumento del flujo sanguíneo regional cerebral. El SPECT interictal localiza la región epileptógena como una zona de hipoperfusión, por disminución focal del flujo sanguíneo regional cerebral. El SPECT interictal, usado de forma aislada, presenta una capacidad de detección de la región epileptógena del 44% en las crisis parciales del lóbulo temporal (6). Para interpretar correctamente el SPECT ictal, las imágenes deben contrastarse con las del SPECT basal o interictal del mismo paciente. La sensibilidad diagnóstica del SPECT ictal seguida de una sustracción en epilepsia focal no lesional, tanto temporal como extratemporal, es del 41% (7). La rentabilidad diagnóstica del SPECT ictal aumenta en las crisis del lóbulo temporal, donde la capacidad para localizar la región epileptógena es superior al 90% (6), aunque es menos sensible en las crisis extratemporales.

Sin embargo, la técnica no se ha relacionado claramente con el resultado quirúrgico (7). Una de las principales limitaciones del SPECT ictal es su escasa resolución temporal. Tras la inyección venosa del radioligando, éste tarda unos 30 segundos en alcanzar el cerebro y solamente un 70% del mismo se fija duran-

te el primer momento. Por tanto, la imagen del SPECT ictal a menudo muestra tanto la zona de inicio ictal, como las vías de propagación de la crisis. Esto se ha reseñado en diversos trabajos, incluso con tiempos de inyección del trazador muy precoces (cinco segundos tras el inicio de la crisis), y se han descrito los patrones de propagación con más frecuencia en crisis del lóbulo frontal (8). No obstante, Lee y cols. (9) encontraron que la inyección realizada en los primeros 20 segundos tras el inicio de la crisis se correlacionó de forma significativa con una correcta localización.

El SPECT postictal localiza la región epileptógena temporal como una hipercaptación focal del trazador en el córtex temporal mesial y una hipocaptación temporal lateral difusa. Existen diversas formas de realizar el análisis de los datos, desde la técnica visual a otras más sofisticadas, como la sustracción ictal y la comparación estadística con bases de datos de control.

El SISCOM *(Substraction Ictal SPECT Co-registered to MRI)* se trata de una técnica en la que la imagen de sustracción entre el SPECT interictal y el ictal —con sólo los cambios positivos de perfusión a favor del SPECT ictal— se fusiona a la imagen morfológica de la RM. El SISCOM aporta resolución anatómica a la imagen del SPECT, además de aumentar la sensibilidad y la especificidad del SPECT y de la RM (10), aunque no está clara su relación con el resultado quirúrgico. El análisis basado en la comparación del SPECT ictal e interictal mediante SPM (ISAS) parece la técnica más objetiva y el método más fiable para determinar la zona de mayor perfusión (11).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Consideraciones generales

Esta técnica es una exploración funcional en la que se obtienen cortes tomográficos del cerebro, tras la inyección intravenosa de un trazador radiactivo emisor de positrones. Dependiendo del trazador, es posible estudiar diversas funciones cerebrales (flujo sanguíneo, metabolismo cerebral, neurotransmisores). El trazador más empleado en la práctica clínica en epilepsia es la fluordesoxiglucosa marcada con flúor^{18} (^{18}F-FDG), que representa el metabolismo cerebral de glucosa. El PET con ^{18}F-FDG permite únicamente el estudio interictal del paciente, al revelar una hipocaptación por una disfunción cerebral en la región epileptógena. Esta

zona hipometabólica suele ser más extensa que la región epileptógena histológica, ya que puede extenderse por una gran parte del lóbulo temporal ipsilateral.

También ha sido utilizado el 11C-Flumazenil, que ha demostrado una alteración en la concentración de receptores GABA, en la región epileptógena de pacientes con epilepsia temporal o extratemporal (12).

Indicaciones

Sus principales indicaciones son las siguientes:

- ❑ Epilepsia no lesional.
- ❑ Epilepsia multifocal en el EEG, donde el PET puede guiar los electrodos intracraneales o desestimar la intervención quirúrgica.
- ❑ Candidatos a hemisferectomía por lesiones cerebrales extensas, para asegurar la integridad del hemisferio contralateral.
- ❑ Probable utilidad en otros síndromes epilepticos:
  - Espasmos infantiles.
  - Sturge-Weber.
  - Lennox-Gastaut.
  - Encefalitis de Rasmussen.

Interpretación y utilidad

En uno de los estudios más extensos sobre evaluación de pacientes resistentes con epilepsia focal no lesional, tanto temporal como extratemporal, se constató una sensibilidad diagnóstica del PET del 44%. Al contrario que con el SPECT ictal, el FDG-PET se relacionó significativamente con el resultado libre de crisis tras cirugía. El PET también mostró mayor capacidad de localización en la epilepsia temporal neocortical (7). Otros estudios han establecido una sensibilidad diagnóstica del ^{18}F-FDG PET del 86% en la epilepsia del lóbulo temporal y del 67% en la extratemporal (13). El PET interictal con ^{18}F-FDG y el SPECT ictal tienen una capacidad diagnóstica similar en la epilepsia del lóbulo temporal. En este tipo de epilepsia, el PET es una técnica más aconsejable por resultar más sencilla de realizar que el SPECT ictal (no requiere ingreso hospitalario ni monitorización vídeo-EEG). En la epilepsia extratemporal, especialmente en la no

lesional, la rentabilidad diagnóstica del PET es inferior a la del SPECT ictal, por lo que el SPECT parece la exploración funcional más aconsejable.

En pediatría, la capacidad diagnóstica de la RM y del SPECT ictal descienden en la epilepsia infantil, ya sea por la inmadurez cerebral o por la brevedad y rápida generalización de las crisis. El PET con ^{18}F-FDG suele demostrar uno o múltiples focos de hipometabolismo cerebral, que pueden tener repercusión en la decisión quirúrgica y que, con frecuencia, se asocian con trastornos de la migración cerebral (14).

Magnetoencefalografía (MEG)

La MEG mide de forma directa la actividad cerebral mediante el análisis de los campos magnéticos evocados por las neuronas. Actualmente se acepta su indicación clínica en la evaluación prequirúrgica para la delimitación del área epileptógena y la lateralización del lenguaje (se plantea como una alternativa no invasiva al test de WADA).

Bibliografía

1. Tomczak, R.J., Wunderlich, A.P., Wang, Y. y cols. *FMRI for preoperative neurosurgical mapping of motor cortex and language in a clinical setting.* J Comput Assist Tomogr 2000; 24: 927-934.
2. Kuzniecky, R.I. *Neuroimaging of epilepsy: therapeutic implications.* NeuroRx. 2005; 2: 384-393.
3. Holodny, A.I., Schulder, M., Liu, W.C., Wolko, J., Maldjian, J.A., Kalnin, A.J. *The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery.* AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21: 1415-1422.
4. Lehericy, S., Cohen, L., Bazin, B. y cols. *Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test.* Neurology 2000; 54: 1625-1633.
5. Köylü, B., Walser, G., Ischebeck, A., Ortler, M., Benke, T. *Functional imaging of semantic memory predicts postoperative episodic memory functions in chronic temporal lobe epilepsy.* Brain Res 2008; 7. [Publicación electrónica previa a su impresión].

6. Devous, M.D. Sr, Thisted, R.A., Morgan, G.F., Leroy, R.F., Rowe, C.C. *SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis.* J Nucl Med 1998; 39: 285-293.
7. Lee, S.K., Lee, S.Y., Kim, D.W. y cols. *Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy.* Ann Neurol 2005; 58: 525-532.
8. Fukuda, M., Masuda, H., Honma, J. y cols. *Ictal SPECT analyzed by three-dimensional stereotactic surface projection in frontal lobe epilepsy patients.* Epilepsy Res 2006; 68: 95-102.
9. Lee, S.K., Lee, S.Y., Yun, C.H. y cols. *Ictal SPECT in neocortical epilepsies: clinical usefulness and factors affecting the pattern of hyperperfusion.* Neuroradiology 2006; 48: 678-684.
10. Kaiboriboon, K., Lowe, V.J., Chantarujikapong, S.I., Hogan, R.E. *The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single-and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy.* Epilepsia 2002; 43: 408-414.
11. McNally, K.A., Paige, A.L., Varghese, G. y cols. *Localizing value of ictal-interictal SPECT analyzed by SPM (ISAS).* Epilepsia 2005; 46: 1450-1464.
12. Hammers, A. *Flumazenil positron emission tomography and other ligands for functional imaging.* Neuroimaging Clin N Am 2004; 14: 537-551.
13. Casse, R., Rowe, C.C., Newton, M., Berlangieri, S.U., Scout, A.M. *Positron emission tomography and epilepsy.* Mol Imaging Biol 2002; 4: 338-351.
14. Ollenberger, G.P., Byme, A.J., Berlangieri, S.U. y cols. *Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 1311-1316.

CAPÍTULO 6

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPILEPSIA EN EL NIÑO Y EN EL ADULTO

Introducción

Los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) son episodios bruscos de breve duración y recuperación espontánea del estado basal, producidos por una disfunción cerebral distinta a una descarga anormal y síncrona de un grupo neuronal (origen no epiléptico). Los errores diagnósticos deben evitarse por las implicaciones terapéuticas, sociales y económicas. Suelen ser de carácter benigno, y para su correcto diagnóstico diferencial es necesario:

- ❑ Anamnesis detallada al paciente y a algún acompañante que haya presenciado los episodios, con un intervalo temporal lo más breve posible, para obtener una mayor riqueza de detalles y evitar olvidos; se prestará especial atención a sus características principales, síntomas acompañantes, patocronía, frecuencia o posibles desencadenantes y se comprobará si todos los episodios tienen características similares. Hoy en día, las grabaciones en vídeo doméstico pueden ser de gran ayuda.
- ❑ Antecedentes personales: cardiopatías, enfermedades neurológicas o metabólicas, fármacos…
- ❑ La exploración neurológica con frecuencia es normal.
- ❑ El diagnóstico se basa fundamentalmente en criterios clínicos (1), pero determinadas pruebas complementarias pueden ser de ayuda (2):
    - Estudios neurofisiológicos:
        - EEG: Se utiliza si existe una sospecha fundada de epilepsia (sensibilidad del 40%, especificidad del 95%); un EEG normal no excluye un origen epileptógeno y un EEG anormal no implica epilepsia forzosamente.
        - Holter-EEG: Rendimiento diagnóstico del 47,5% en pacientes que presenten dificultades diagnósticas.
        - Vídeo-EEG: Confirma la existencia de trazados epileptiformes en el EEG durante los episodios, salvo en las crisis parciales simples, cuyo registro puede ser normal, o en las crisis frontales, con gran interferencia en el registro de actividad muscular y dificultad para obtener trazados con alteraciones en el EEG de superficie. Se considera la prueba complementaria *gold standard* para el diagnóstico (nivel de certeza IV,

grado de recomendación C). Según las series, permite reclasificar diagnósticos hasta en un 24% de los casos, tanto de epilepsia como de trastorno paroxístico no epiléptico.
  - Polisomnografía (PSG): Puede ser de utilidad en casos seleccionados (3, 4).

- Estudios cardiológicos:
  - Tilt-test o prueba de la cama basculante: De gran utilidad para el diagnóstico de los síncopes de origen no filiado o de los vasovagales de repetición; reproduce las circunstancias de aparición de este tipo de síncopes (sensibilidad de hasta el 60-70% y especificidad > 85%).
  - ECG: Evidencia bloqueos de rama, bloqueos A-V, arritmias, intervalos Q-T prolongados o signos de isquemia.
  - Holter-ECG de 24 horas: Si se sospecha de arritmias; sensibilidad del 10%.
  - Ecocardiografía: En caso de signos patológicos en la exploración cardiaca o si se piensa en un origen cardiaco del síncope.
  - Pruebas de esfuerzo: Si aparecen con el ejercicio (5).

- Estudios de neuroimagen estructural: Si se sospecha un origen neurológico, la neuroimagen funcional (SPECT) es útil en el diagnóstico diferencial con las pseudocrisis (sensibilidad del 73% y especificidad del 64%).
- Análisis de sangre: Determinaciones metabólicas (calcio, sodio, glucosa) y niveles de prolactina para ayudar a diferenciar entre crisis y pseudocrisis (sensibilidad del 93% y especificidad del 69%).

TABLA 1. Causas más frecuentes de error diagnóstico.

- Anamnesis inadecuada (o imposibilidad de que el paciente relate los síntomas (p. ej., niños pequeños).
- Movimientos involuntarios bruscos y/o incontinencia de esfínteres durante el episodio.
- Historia personal de crisis febriles o historia familiar de crisis epilépticas (por su elevada frecuencia).
- Anormalidad en el registro electroencefalográfico, mal interpretada como de origen comicial.
- Desconocimiento de las diferentes entidades que pueden constituir un TPNE.
- Las crisis epilépticas y los TPNE pueden coexistir (en el 5-40%).

El diagnóstico diferencial no siempre es sencillo y, en ocasiones, se realiza al ver que los pacientes no responden de manera adecuada a los fármacos antiepilépticos. En la Tabla 1 se detallan las causas más frecuentes de error diagnóstico.

Clasificación de los trastornos paroxísticos no epilépticos

Los trastornos paroxísticos no epilépticos pueden clasificarse en base a su etiología, a su edad de presentación o al mecanismo de producción. En la Tabla 2 se recogen los distintos tipos en niños y en adultos, clasificados por grupos de edad (6). A continuación, se detallan los principales diagnósticos diferenciales en adultos.

Síncopes

Pérdidas transitorias y breves de conciencia y del tono postural. Pueden estar mediados neuralmente (vasovagales, situacionales, por hipersensibilidad del seno carotídeo o asociados a neuralgia del glosofaríngeo), deberse a hipotensión ortostática, causa cardiaca (obstrucción del flujo o arritmias) u otras etiologías (metabólicas, psiquiátricas, síndrome del robo de la subclavia, etc.) (7, 8) (Tabla 3).

Ataques isquémicos transitorios

Se trata de déficit de perfusión focales y transitorios (duración generalmente inferior a una hora), con una mayor variabilidad clínica que las crisis epilépticas. Suelen darse en pacientes con factores de riesgo vascular. La sintomatología, con frecuencia, es motora o sensitiva, pero si afectan al territorio vertebrobasilar, pueden acompañarse de pérdida de conciencia.

Movimientos periódicos de las piernas

Movimientos involuntarios de las extremidades inferiores (contracciones tónicas de mayor duración que las mioclonías, de forma periódica cada pocos segundos; pueden acompañarse de sacudidas clónicas), que conllevan un sueño poco reparador. Son referidos por el compañero de cama, o bien constituyen hallazgos polisomnográficos. Pueden aparecer de forma aislada o asociados a patologías (insomnio, síndrome de las piernas inquietas, narcolepsia, insomnio familiar fatal o fármacos).

TABLA 2. TPNE más frecuentes en cada grupo de edad.

Menores de 3 años	• Espasmos del sollozo. • Movimientos anormales: temblor mentoniano o de una extremidad, mioclono benigno de la infancia temprana, episodios de estremecimiento, discinesia paroxística y coreoatetosis. • Hiperecplexia o síndrome de sobresalto. • Trastornos del sueño: mioclonías neonatales benignas del sueño. • Síndrome de Sandifer (contracciones tónicas en relación con reflujo gastroesofágico). • Vértigo paroxístico benigno.
Entre 3 y 6 años	• Trastornos del sueño: terrores nocturnos. • Síndrome de discontrol episódico ("rabietas").
Entre 6 y 12 años	• Trastornos del sueño: parasomnias o sonambulismos. • Movimientos anormales: tics o coreoatetosis paroxística cinesigénica. • Migraña abdominal o migraña basilar.
Adolescentes	• Trastornos del sueño: narcolepsia-cataplejía. • Migraña con aura. • Síncopes: vasovagales. • Movimientos anormales. • Psicógenos (pseudocrisis).
Adultos y ancianos	• Ataques isquémicos transitorios, *drop-attacks.* • Migrañas con aura. • Síncopes: cardiogénicos y neurogénicos. • Amnesia global transitoria. • Movimientos anormales: discinesias paroxísticas y atrógenas (antidopaminérgicos) o espasmo hemifacial. • Trastornos del sueño: alteración de conducta en el sueño REM o movimientos periódicos de las piernas. • Psicógenos (pseudocrisis). • Trastornos metabólicos/endocrinos: hipoglucemia, hipocalcemia, hipercalcemia, disfunción tiroidea, porfiria o feocromocitoma.

TABLA 3. Diagnóstico diferencial entre síncope y epilepsia.

	Síncopes neurogénicos	Síncopes cardiogénicos	Epilepsia
Mecanismo	↓ Flujo sanguíneo cerebral.	↓ Flujo sanguíneo cerebral.	Descarga neuronal anormal y síncrona.
Desencadenantes	Bipedestación, calor, ayuno, ingesta, estrés, tos, micción, defecación, estornudo, deglución o masaje del seno carotídeo.	Aparecen en cualquier posición; con el esfuerzo físico.	Falta de sueño.
Clínica	Mareo, palidez, sudoración, náuseas, vómitos, debilidad, pérdida de visión o acúfenos. Posibles mioclonías.	Inicio brusco, posibles palpitaciones (en algún caso, muerte súbita). No hay movimientos anormales. Posible contracción tónica tardía.	Inicio brusco (salvo aura). Movimientos anormales estereotipados. Contracción tónica precoz.
Duración	Segundos (si > 20 segundos, puede ser convulsivo).	Segundos.	Minutos.
Recuperación	Rápida.	Rápida.	Lenta (confusión, somnolencia).
Hallazgos	Hipotensión, bradicardia y respiración imperceptible.	Ausencia de pulso, bradicardia, taquicardia y soplos cardiacos.	Relajación de esfínteres. Mordedura lingual lateral.
EEG 1.as 48 h	Normal, ondas lentas.	Normal, ondas lentas.	Alteraciones en el 50-75%.
Otras pruebas	Tilt-test.	ECG, Holter-ECG, ecocardiograma.	Holter-EEG, vídeo-EEG.

Alteración de la conducta del sueño REM

Actividad muscular durante la fase REM del sueño, consistente en conductas vigorosas asociadas a sueños violentos. En más de la mitad de los casos, aparecen en enfermedades neurodegenerativas (parkinsonismos, demencia por cuerpos de Lewy), narcolepsia, o son de causa farmacológica o debidas al alcohol. El diagnóstico se realiza mediante PSG y registro en vídeo.

Pseudocrisis

Episodios de origen psicógeno con semiología similar a las crisis epilépticas, que pretenden imitarlas, especialmente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (Tabla 4) (9, 10).

Migrañas

Episodios recurrentes de cefalea hemicraneal pulsátil asociada a fotofobia, sonofobia, náuseas y/o vómitos. En ocasiones, la preceden o acompañan episodios transitorios de alteraciones visuales, sensitivas, motoras o del lenguaje, que pueden plantear el diagnóstico diferencial con crisis epilépticas, aunque suelen ser de mayor duración. La migraña basilar puede asociar episodios de pérdida de conciencia o confusión a otros síntomas típicos de este territorio (diplopia, ataxia, disartria). Además, las auras migrañosas pueden presentarse sin cefalea, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. No es infrecuente que la migraña y la epilepsia coexistan en un mismo paciente, y las crisis epilépticas pueden acompañarse de cefaleas de características migrañosas.

Amnesia global transitoria

Cuadro brusco de pérdida selectiva de la memoria anterógrada, con preservación de la memoria inmediata. Por lo general, dura varias horas y no asocia movimientos tónico-clónicos o confusión, a diferencia de lo que sucede en las crisis epilépticas. Debe sospecharse epilepsia si son de breve duración y repetidos. El EEG resultará clave en estos casos.

TABLA 4. Diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y pseudocrisis.

	Crisis	Pseudocrisis
Epidemiología	Hombres = mujeres; inicio más precoz. No hay antecedentes psiquiátricos.	Predominio en mujeres; inicio más tardío. Historia psiquiátrica previa.
Manifestaciones clínicas	Patrón característico. Estereotipadas. Pueden aparecer directamente desde el sueño. Amnesia del episodio.	Patrón de crisis atípico con semiología variada (opistótonos, movimientos de pelvis prominentes, ojos cerrados con resistencia a la apertura [sensibilidad del 82% y especificidad del 98%]). Ausencia durante el sueño. Describen el episodio con detalles.
Duración	Breve (pocos minutos).	Prolongada.
Precipitantes	Privación de sueño, fotoestimulación.	Sugestión: infusión de suero salino (sensibilidad del 76% y especificidad del 85%), hiperventilación o parches de alcohol.
Pruebas complementarias	EEG, vídeo-EEG: patrones típicos durante la crisis. Niveles de prolactina elevados.	Vídeo-EEG con registro normal durante las crisis. Niveles normales de prolactina.

Bibliografía

1. Angus-Leppan, H. *Diagnosing epilepsy in neurology clinics: a prospective study.* Seizure 2008; 17: 431-436.
2. Cragar, D.E., Berry, D.T.R., Fakhoury, T.A., Cibula, J.E., Schmitt, F.A. *A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures.* Neuropsychology Review; 2002; 1: 31-64.
3. Alsaadi, T.M., Thieman, C., Shatzel, A., Farias, S. *Video-EEG telemetry can be a crucial tool for neurologists experienced in epilepsy when diagnosing seizure disorders.* Seizure 2004; 13: 32-34.

4. Kilpatrick, C., Campbell, D., Lowe, A. *Management of epilepsy in adults. Evidence based guidelines.* The Royal Melbourne Hospital [documento en línea, formato pdf] 2002 (revisado en 2004) [fecha de acceso: 1-9-2008]. URL disponible en: http://www.mh.org.au/royal_melbourne_hospital/secure/downloadfile.asp?fileid=1001783.
5. Parry, S.W., Kenny, R.A. *Tilt table testing in the diagnosis of unexplained syncope.* QJM 1999; 92: 623-629.
6. Paolicchi, J.M. *The spectrum of nonepileptic events in children.* Epilepsia 2002; 43 (Supl. 3): 60-64.
7. McKeon, A., Vaughan, C., Delanty, N. *Seizure versus syncope.* Lancet Neurol 2006; 5: 171-180.
8. Sheldon, R., Rose, S., Ritchie, D., Conolly, S.J., Koshman, M.L., Lee, M.A. y cols. *Historical criteria that distingish syncope from seizures.* J Am Coll Cardiology 2002; 40: 142-148.
9. Reuber, M., Elger, C.E. *Psychogenic nonepileptic seizures: review and update.* Epilepsy Behav 2003; 4: 205-216.
10. Fusco, L., Specchio, N. *Nonepileptic paroxysmal manifestations during sleep in infancy and childhood.* Neurol Sci 2005; 26: 205s-209s.

CAPÍTULO 7

QUÉ HACER ANTE UNA EPILEPSIA FAMILIAR

Introducción

En los últimos años, un porcentaje creciente de epilepsias han pasado de engrosar las listas de las formas idiopáticas a las de causa genética. En un cierto número de ellas se conoce el gen responsable y el mecanismo de herencia implicado, generalmente con transmisión dominante y penetrancia incompleta. En otros casos se trata de epilepsias de base genética pero con mutaciones *de novo,* como el caso del síndrome mioclónico severo de la infancia. La impresión general es que en los próximos años, en un porcentaje no inferior al 80% de los casos de epilepsia, se encontrará un sustrato genético con alteraciones en uno o varios genes implicados en diversos aspectos de la epileptogénesis. En el presente trabajo se pretenden dar unas pautas de actuación para el reconocimiento de estas formas y un método para su estudio, además de un esbozo de cómo se debería encarar el consejo genético a la luz de los conocimientos existentes.

Diagnóstico clínico

En el reconocimiento de las formas de epilepsia de base genética hay que distinguir dos grandes grupos: el integrado por síndromes epilépticos aislados y bien caracterizados genéticamente y el constituido por síndromes neurogenéticos complejos, donde la epilepsia es un rasgo fenotípico más, en conjunción con otros síntomas neurológicos, cutáneos o sistémicos. En este segundo grupo, que no será por ello objeto del presente trabajo, el diagnóstico se ve facilitado por el cortejo sintomático y está integrado por un grupo muy extenso de entidades, de las que se mencionan sólo las más frecuentes (Tabla 1).

Las entidades del primer grupo cuentan con diversas localizaciones cromosómicas conocidas, pero son aún pocos los genes responsables identificados (Tablas 2 y 3). Es importante reconocer los fenotipos electroclínicos para poder orientar el diagnóstico molecular o impulsar la investigación de los genes responsables.

TABLA 1. Epilepsias sindrómicas de base genética.

Enfermedad	Clínica	Localización cromosómica	Proteína codificada
Epilepsias mioclónicas progresivas			
Unverricht-Lundborg (EMP1).	Se trata de un conjunto de entidades que combinan de forma variable un deterioro cognitivo progresivo con alteraciones visuales más o menos intensas y una epilepsia mioclónica más o menos rebelde. En el caso de las citopatías mitocondriales pueden existir otros rasgos fenotípicos como sordera, diabetes, ataxia progresiva, alteraciones cardiacas o acidosis láctica.	21q22	Cistatina B.
Lafora (EMP2A).		6q25	Tirosina fosfatasa/laforina.
Lafora 2 (EPM2B).		6p22.3	NHLRC1/malina.
Ceroidolipofuscinosis infantil (CLN1 o enfermedad de Haltia Santavuori).		1p32	Palmitoil tioesterasa.
Ceroidolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLN2 o enfermedad de Jansky-Bielschowsky).		11p15	Peptidasa lisosomial. No sensible a proteasas.
Ceroidolipofuscinosis neuronal juvenil tardía (CLN3 o enfermedad de Batten).		16p12	Proteína de membrana.
Ceroidolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLN5 o variante finlandesa).		13q22	Proteína de membrana.
Ceroidolipofuscinosis neuronal variante infantil tardía (CLN6).		15q21-23	
Epilepsia progresiva con retraso mental (CLN8).		8p23	Proteína de membrana.
Sialidosis I (mioclono con mancha rojo cereza).		6p	Sialidasa.
Enfermedad de Gaucher juvenil.		1q	Glucocerebrosidasa.
MELAS.		ADN mit.	
MERRF.		ADN mit.	TRNA Lisina.
Trastornos de la migración neuronal			
Lisencefalia aislada.	Suelen causar retraso mental y epilepsia. La lisencefalia (agiria-paquigiria) es una anomalía de la migración presente en más de 25 síndromes. Existen síndromes transicionales entre varios de estos cuadros y asocian rasgos fenotípicos y patrones de herencia diversos.	17p13.3	Factor activador de plaquetas (PAFAH1B1) acetilhidrolasa (LIS-1).
Síndrome de Miller-Dieker.		17p13.3	Factor activador de plaquetas (PAFAH1B1) acetilhidrolasa (LIS-1).
Lisencefalia con genitales anormales, espasticidad o espasmos infantiles y/o retraso ligados al cromosoma X.		Xp23-13	ARX.
Lisencefalia con hipoplasia cerebelosa.		7q22	Reelina.
Síndrome del doble córtex-lisencefalia.		Xq21-24	Doblecortina (DCX).
Heterotopia nodular.		Xq28	Filamina 1 (FLN1).
Otras enfermedades neurogenéticas			
Esclerosis tuberosa.	Adenomas sebáceos, hamartomas cerebrales, retraso psicomotor o epilepsia.	9p34 16p13.3	Tuberina. Hamartina.
Neurofibromatosis tipo I.	Nerofibromas cutáneos, glioma del nervio óptico o meningiomas.	17q11.2	Neurofibromina.
Neurofibromatosis tipo II.	Neurinomas del acústico.	22	
Angiomatosis cavernosa.	Cavernomas múltiples.	7q11-q22	
Ataxia episódica tipo I.	Ataxia episódica o mioquimias.	12p13	Canal de K^+ dependiente del voltaje.
Atrofia dentatorubropalidoluisiana.	Ataxia progresiva, epilepsia o deterioro cognitivo.	12p	
Fragilidad del cromosoma X (FRAXA, FRAXE).	Retraso mental, macroquidismo o epilepsia.	Xq27.3	FMR-1, FMR-2.
Corea de Huntington.	Corea, demencia o epilepsia rara.	4	Huntingtonina.
Síndrome de Angelman.	Retraso mental, ataxia, alteraciones del lenguaje, microcefalia o facies de muñeca.	15q11-q13	Ubiquitin-protein ligasa.
Cromosoma 20 en anillo.	Confusión y retraso mental o epilepsia.	20p13q13.3	
Trisomías cromosomas 9, 12, 21.	Dismorfia, retraso mental o epilepsia.		
Síndrome de Rett.	Desarrollo psicomotor inicial normal, pérdida de lenguaje, microcefalia, estereotipias manuales, autismo o epilepsia rebelde.	Xq28	MECP2.

TABLA 2. Epilepsias generalizadas de base genética.

Síndrome epiléptico	Localización cromosómica	Gen
Epilepsia mioclónica juvenil.	6p12	EFHC1
	8q24	
	2p	
	15q14	
Epilepsia mioclónica autosómica dominante.	5q34	Subunidad α-1 $GABA_A$
Epilepsia generalizada idiopática.	3q26	CLCN2
Epilepsia generalizada idiopática (autosómica recesiva).	9q32-33	
Epilepsia mioclónica familiar benigna del adulto.	8q23-24	
Epilepsia mioclónica autosómica dominante.	2p11-q12	
Epilepsia de ausencias infantiles.	1p	
	3p14.2-p12.1	
	8q24	
Epilepsia de ausencias infantiles con convulsiones febriles.	5q34	Subunidad γ2 $GABA_A$
Epilepsia de ausencias juveniles.	21q22.1	
Epilepsia mioclónica juvenil/epilepsia de ausencias infantiles.	3q26	
	14q23	
	2q36	
Convulsiones febriles y afebriles.	5q14.3-q21.1	MASS-1
Convulsiones febriles.	8q13-q21	
	19p13	
	2q23-24	
	6q22	
	5q14-q15	

TABLA 3. Epilepsias parciales y mixtas de base genética.

Síndrome epiléptico	Localización cromosómica	Proteína codificada
Convulsiones neonatales familiares benignas.	20q13.3	Canal de potasio (KCNQ2).
	8q24	Canal de potasio (KCNQ3).
Convulsiones posneonatales familiares.	2q21-q33	Subunidad α2 del canal de sodio (SCN2A).
Convulsiones infantiles familiares benignas.	19q	
Convulsiones infantiles familiares benignas.	2q	
Convulsiones infantiles familiares benignas y coreoatetosis paroxística.	16p12-q12.1	
Convulsiones infantiles familiares benignas y migraña hemipléjica familiar.	1q23	ATPasa 1A2.
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus.	19q31.1	Subunidad β1 del canal de sodio (SCN1B).
	2q31	Subunidad α1 y α2 del canal de sodio (SCN1A y SCN2A).
	5q34	Subunidad γ2 del receptor GABA
Epilepsia mioclónica severa de la infancia (síndrome de Dravet).	2q31	Subunidad α1 y α2 del canal de sodio (SCN1A y SCN2A)
Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante.	20q13.3	Subunidad α4 del receptor nicotínico neuronal.
	15q24	
	1p21	Subunidad β2 del receptor nicotínico cerebral.
Epilepsia lateral temporal autosómica dominante.	10q23	Epitempina.
Epilepsia familiar temporal de origen mesial.	¿?	
Epilepsia parcial familiar con foco variable.	2q	
	22q11-q12	
Epilepsia benigna con paroxismos rolándicos.	15q14	
Epilepsia rolándica autosómica dominante con dispraxia del habla.	¿?	
Epilepsia rolándica con distonía paroxística inducida por el ejercicio y calambre del escribiente.	16p12-11.2	

A continuación se repasan algunos datos clínicos y recomendaciones válidas para los principales síndromes epilépticos.

Convulsiones febriles

Las convulsiones febriles afectan a entre el 2 y el 5% de los niños en los países occidentales y son la causa de crisis más frecuente en los menores de seis años. Aparecen entre los seis meses y los tres años de edad, acompañadas de fiebre de origen extraneurológico. Sólo un 9% de los niños que experimentan este tipo de crisis tienen más de tres crisis a lo largo de su vida y entre un 2% y un 7% desarrollarán otros tipos de epilepsia en el futuro. La predisposición familiar está ampliamente documentada, pero no se aprecia un patrón de transmisión claro, pues los datos sugieren un patrón dominante con penetrancia variable en unos casos y poligenismo en otros. Algunos síndromes epilépticos, como el síndrome de epilepsia generalizada con crisis febriles plus, incluyen las convulsiones febriles dentro de su espectro fenotípico. Hasta el momento se han identificado 5 *loci* cromosómicos relacionados con este cuadro en estado puro, y se han descrito mutaciones en el gen MASS1, en una familia con convulsiones febriles y afebriles, y en el gen GABRG2, en otra familia con epilepsia de ausencias infantiles y convulsiones febriles (Tabla 2).

Epilepsia de ausencias infantiles y juveniles

La epilepsia de ausencias infantiles se caracteriza por la aparición de crisis breves de desconexión con el medio, de corta duración y elevada frecuencia que se manifiestan entre los 3 y los 12 años. Suelen desaparecer tras la pubertad, aunque en un 40% de los casos surge otro tipo de epilepsia generalizada. Presenta un marcador electroclínico característico y la respuesta a la terapia es muy favorable. Existe una predisposición genética, pero sin un claro patrón de herencia mendeliana. Hasta el momento, se han identificado tres *loci* relacionados con la aparición de ausencias, pero sólo se han detectado mutaciones en el gen GABRG2 (subunidad $\gamma 2$ del receptor $GABA_A$) en una familia que, además de las ausencias, presentaba convulsiones febriles.

Cuando la edad de inicio del cuadro es posterior a los 12 años, se denominan ausencias juveniles y se diferencian de las anteriores por la menor frecuencia de crisis y una asociación más habitual con crisis generalizadas tónico-clónicas. La agrupación familiar de casos es más frecuente y también la asociación con otros síndromes epilépticos generalizados. Se ha detectado un polimorfismo en el gen del receptor de glutamato sensible a kainato en el cromosoma 21q22.1 que parece predisponer al cuadro.

Epilepsia mioclónica juvenil y otras epilepsias generalizadas convulsivas

De todos los síndromes epilépticos, la epilepsia mioclónica juvenil es la que presenta el sustrato genético más evidente, ya que hasta un 5% de los familiares sufren algún tipo de epilepsia, de los cuales casi un 30% son epilepsias mioclónicas juveniles y otro 30% son ausencias infantiles o juveniles.

La epilepsia mioclónica juvenil se caracteriza por la presencia de sacudidas mioclónicas matutinas y de crisis generalizadas tónico-clónicas, que guardan relación con la deprivación de sueño y vienen acompañadas por un patrón electroclínico característico de polipunta-onda a 3,5-6 ciclos/segundo, de forma bilateral y sincrónica. El patrón de herencia parece dominante, con una penetrancia incompleta, o recesivo en otros casos. Se han caracterizado varios subtipos clínicos, en función de los tipos de crisis de los pacientes y sus familiares.

De todos los *loci* propuestos en la literatura (Tabla 2) sólo se ha podido demostrar la implicación del gen GABRA1 (subunidad α-1 del receptor $GABA_A$) en una forma de epilepsia mioclónica juvenil dominante, poco frecuente en nuestro medio. Se acaba de publicar que mutaciones en el gen EFH1 causan la epilepsia mioclónica juvenil tipo 1 ligada al *locus* 6p12.

En una pequeña fracción de epilepsias generalizadas idiopáticas se han descubierto mutaciones en el gen CLNC2 en 3q26 y recientemente se ha descubierto un nuevo *locus* en 9q32-33 en una forma recesiva de este tipo de epilepsia en familias de origen turco.

Epilepsia autosómica dominante frontal nocturna

Esta forma de epilepsia parcial se caracteriza por crisis motoras nocturnas (con un promedio de ocho crisis por noche) y corta duración (habitualmente menos de un minuto), de carácter fundamentalmente motor (distónicas, tónicas o hipercinéticas), frecuentemente precedidas de un aura que puede ser sensitiva (parestesias locales o generalizadas), sensorial (alucinaciones auditivas, vértigo), psíquica (miedo, *déjà vu*) o autonómica (taquicardia, dificultad respiratoria), transmitida con un patrón autosómico dominante y de inicio en la infancia o adolescencia. Existe una importante variabilidad interfamiliar e intrafamiliar del cuadro, tanto en lo que se refiere a la edad de inicio, como a la intensidad y fre-

cuencia de las crisis y la respuesta al tratamiento. Los pacientes con formas más graves pueden presentar crisis generalizadas tónico-clónicas diurnas precipitadas por déficit de sueño o estrés.

Se han identificado mutaciones en el gen que codifica la subunidad $\alpha 4$ y $\beta 2$ del receptor nicotínico colinérgico neuronal (CHRNA4 y CHRNAB2) en varias familias de orígenes diferentes. Un hecho interesante es que la localización de determinadas mutaciones se correlaciona con la respuesta terapéutica a la carbamazepina, mientras que otras se asocian a trastornos psiquiátricos o retraso mental. Se ha descrito un *locus* adicional en el cromosoma 15q24.

Epilepsia familiar temporal

La epilepsia familiar temporal constituye un síndrome clínica y genéticamente heterogéneo. Hasta la fecha, se han descrito tres síndromes epilépticos temporales con herencia mendeliana, uno de origen lateral temporal ligado al cromosoma 10q (con familias que presentan idéntico síndrome y sin alteraciones en este *locus*), otro con crisis que sugieren un origen mesial no ligado al cromosoma 10 y un tercero denominado con foco variable no estrictamente temporal.

Epilepsia lateral temporal autosómica dominante o epilepsia parcial con síntomas auditivos

Este tipo de epilepsia cursa con crisis parciales simples visuales (imágenes simples) o auditivas (zumbido, ruido de maquinaria), frecuentemente con generalización secundaria, que suelen aparecer en las primeras horas del sueño. Las crisis son muy poco frecuentes y responden bien a los fármacos antiepilépticos, a pesar de que con frecuencia reaparezcan al suspender la medicación. No suele haber estupor poscrítico, aunque es frecuente que los pacientes refieran cefalea después de las crisis. El electroencefalograma (EEG) intercrítico habitualmente es normal; sin embargo, puede detectarse actividad epiléptica a nivel temporooccipital, generalmente unilateral. La neuroimagen también ofrece un resultado normal, aunque en algunos casos se han descrito pequeñas displasias corticales. El gen responsable codifica para una nueva proteína de función desconocida y localización sináptica, denominada epitempina, aunque existen familias con el mismo síndrome epiléptico no ligadas al cromosoma 10q. Un hecho interesante es que este gen presenta una inserción de siete copias de un *repeat* idéntico al presente en el gen MASS1, ligado a las convulsiones febriles.

Epilepsia familiar autosómica dominante del lóbulo temporal o epilepsia familiar mesial

Este síndrome epiléptico presenta con frecuencia fenómenos psíquicos (*déjà vu,* miedo), autonómicos (náuseas, taquicardia) o sensoriales (sensación de movimiento, distorsiones complejas de imágenes o sonidos), y predominan las crisis parciales complejas, a veces con automatismos oroalimentarios. Al igual que en la epilepsia lateral temporal autosómica dominante, las crisis se inician en la juventud, son poco frecuentes, y responden bien a los fármacos antiepilépticos, aunque recurren si se suspende el tratamiento. El EEG intercrítico y la neuroimagen son normales. Se desconoce la localización cromosómica de esta entidad, pero se sabe que no liga con el cromosoma 10q.

Epilepsia parcial con foco variable

Se trata de un síndrome epiléptico familiar, de herencia autosómica dominante, cuya característica más remarcable es la diferente localización del foco epiléptico en cada miembro de la familia, aunque cada individuo parece tener un único foco epiléptico. La mayoría de los pacientes presentan crisis de origen frontal o temporal, aunque en algunos casos, el origen es centroparietal u occipital. El síndrome tiene una baja penetrancia, y la expresividad es muy variable. El trastorno es genéticamente heterogéneo con dos *loci* establecidos en el cromosoma 2q y en el cromosoma 22q11-q12 sin claras diferencias fenotípicas entre las familias ligadas a uno u otro cromosoma.

Epilepsias parciales benignas de la infancia

Este grupo comprende dos formas de epilepsia parcial con una clara predisposición familiar, pero con un patrón de herencia complejo que dificulta la identificación de los genes implicados en su aparición.

Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos rolándicos

Este tipo de epilepsia se caracteriza por crisis generalmente nocturnas, con hipertonía o sacudidas clónicas de hemicara y miembro superior, acompañadas de salivación y ruidos guturales. Se inicia en la infancia y presenta una evolución benigna hasta su desaparición en la adolescencia. Se acompaña de un patrón electroencefalográfico típico, con puntas y ondas agudas centrotemporales que parecen transmitirse con un patrón autosómico dominante, lo que no se ha podido confirmar en estudios posteriores. Existe un ligamiento de este patrón electroencefalográfico con el cromosoma 15q14, en la misma región en la que se ha

establecido un ligamiento con algunas familias con epilepsia mioclónica juvenil. Se desconoce si el gen implicado es el mismo en ambos casos y da lugar a diferentes manifestaciones fenotípicas dependiendo de otros genes reguladores o factores ambientales, o si hay dos genes diferentes en la misma región, cada uno de ellos implicado en la aparición de uno de estos fenotipos clínicos.

Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales

Esta forma de epilepsia se caracteriza por crisis motoras precedidas de síntomas visuales y seguidas con frecuencia de migraña. Se inicia en la infancia y tiene curso benigno, con desaparición espontánea en la adolescencia, y un patrón electroencefalográfico típico con descargas paroxísticas occipitales. Se trata de un síndrome peor estudiado, pero se ha descrito una familia con un patrón de herencia dominante, al menos del trazado electroencefalográfico.

Epilepsia con convulsiones neonatales e infantiles benignas

Se incluyen en este apartado dos síndromes propios del primer año de vida y con un curso habitualmente benigno. Ambos se transmiten con herencia dominante y su única diferencia clínica es la edad de inicio. Mientras que las convulsiones neonatales familiares benignas comienzan en la primera semana de vida y suelen desaparecer antes de la sexta, las convulsiones infantiles familiares benignas aparecen entre el cuarto y el duodécimo mes de edad. Ambas se caracterizan por la presencia de crisis tónicas generalizadas o focales con una evolución benigna, sin alteración del desarrollo físico ni mental. Los pacientes con convulsiones infantiles familiares benignas no presentan crisis después de los 2 años de edad, mientras que los que presentan convulsiones neonatales familiares benignas tienen un riesgo de entre un 10 y un 15% de sufrir crisis epilépticas en la edad adulta.

Convulsiones neonatales familiares benignas

Se han identificado dos genes implicados en la aparición de convulsiones neonatales familiares benignas. Ambos codifican la síntesis de canales de potasio (KCNQ2 y KCNQ3) y son homólogos del KCNQ1, uno de los genes relacionados con la aparición del síndrome de QT largo.

Se ha descrito una familia con convulsiones neonatales benignas en la que algunos pacientes presentaban una edad de inicio algo más tardía de lo habitual en este síndrome, aunque más precoz que lo descrito en las convulsiones infantiles

benignas (entre la primera semana y el cuarto mes de vida). En este caso no se ha podido establecer un ligamiento con el cromosoma 20 ni con el 8, lo que indica que existe al menos un tercer *locus* implicado en la aparición de este síndrome. En algunos pacientes con inicio de crisis en un período intermedio entre las neonatales y las infantiles se han descrito mutaciones en el gen SCN2A.

Convulsiones infantiles benignas

En este síndrome se ha establecido un ligamiento con el cromosoma 19q y con el 16p en la misma región donde se ha localizado recientemente la epilepsia rolándica autosómica recesiva con distonía paroxística inducida por el ejercicio y calambre del escribiente. En las familias ligadas al cromosoma 16, los individuos afectados presentan, además de convulsiones infantiles benignas, episodios de coreoatetosis que se inician hacia los diez años de edad, y que son completamente distintos de las crisis epilépticas que manifestaron en los primeros meses de su vida. Existe un tercer *locus* en el cromosoma 2, mientras que en una familia que combina este tipo de crisis con migraña hemipléjica familiar se encontraron mutaciones en el gen ATP1A2 en el cromosoma 1q23.

Otros síndromes epilépticos de base genética con crisis parciales y generalizadas

Epilepsia generalizada con crisis febriles plus

Se trata de un síndrome genética y clínicamente heterogéneo transmitido con un patrón autosómico dominante y una elevada penetrancia, en el que son posibles varios fenotipos: unos pacientes presentan crisis febriles típicas, que aparecen exclusivamente con la fiebre entre los tres meses y los seis años de edad; la mayoría de los casos manifiestan crisis febriles que se extienden más allá de los seis años de edad, asociadas a crisis generalizadas tónico-clónicas afebriles; y por último, algunos padecen crisis febriles asociadas a otros tipos de crisis epilépticas (ausencias, mioclónicas, atónicas, crisis parciales de lóbulo temporal) o un síndrome mioclónico-astático.

En este síndrome se han descrito mutaciones en el gen SCN1B que codifica la subunidad $\beta 1$ del canal de sodio dependiente del voltaje y los genes SCN1A y SCN2A, que codifican la subunidad $\alpha 1$ del canal de sodio neuronal activado por voltaje. Existe un tercer gen implicado que codifica para la subunidad $\gamma 2$ del receptor $GABA_A$ (GABRG2). La correlación fenotípica de las mutaciones en este gen es muy amplia.

Además de estos casos familiares, algunas mutaciones en el gen SCN1A son responsables del 30 al 50% de los casos esporádicos de síndrome de Dravet o síndrome mioclónico severo de la infancia, caracterizado por comenzar durante el primer año de vida con crisis febriles y afebriles intratables y regresión mental, y de epilepsia intratable de la infancia, con crisis tónico-clónicas generalizadas.

Síndromes especiales

Existen otros síndromes descritos en un número escaso de familias con un patrón de transmisión autosómico recesivo de inicio en la infancia, en el que se asocia epilepsia rolándica, distonía paroxística inducida por el ejercicio y calambre del escribiente. Se ha hallado un ligamiento con el cromosoma 16p12-11.2, en la misma región en la que se sitúa el síndrome de convulsiones infantiles y coreatetosis paroxística autosómica dominante, por lo que ambas entidades podrían ser variantes alélicas.

Otro síndrome que conlleva paroxismos rolándicos es el descrito como epilepsia con paroxismos rolándicos y dispraxia del habla, transmitido con un patrón autosómico dominante, elevada penetrancia y posible anticipación; también asocia dispraxia oral y del habla, y deterioro cognitivo en las últimas generaciones. Podría tratarse de un trastorno alélico de la epilepsia benigna con paroxismos rolándicos, en el que algunas familias presenten un fenotipo intermedio.

Recientemente se han descrito dos síndrome con herencia dominante y crisis mioclónicas: la epilepsia mioclónica familiar benigna del adulto, reconocida en familias japonesas con un *locus* en 8q23-24, y la epilepsia y mioclono autosómico cortical dominante, descrita en una familia italiana y con ligamiento con el cromosoma 2p11-q12.

El consejo genético y el diagnóstico prenatal

Consejo genético

El diagnóstico molecular de pacientes mayores de edad se debe hacer en sujetos mentalmente competentes, tras un consentimiento informado (grado de recomendación C). En el caso de los niños, son sus responsables legales (padres o tutores) quienes pueden autorizar la realización de la prueba, tomando en consideración el mejor interés del niño.

El diagnóstico de sujetos asintomáticos debe, en principio, restringirse a entidades con mecanismo genético de transmisión, además de grado de penetrancia y expresión fenotípica conocidas, lo que en la actualidad supone una situación infrecuente en las epilepsias (grado de recomendación C). No resulta factible en entidades con indudable base genética pero de las que se desconoce por el momento si son entidades monogénicas, o si no se tiene seguridad sobre el patrón de herencia, ya que en esas condiciones el valor predictivo de la prueba no puede ser establecido, ni siquiera de forma aproximada. Sólo en los casos con fenotipo potencialmente grave y de cara a la conducta reproductiva, se podría considerar su utilización tras un minucioso análisis de las ventajas e inconvenientes en cada caso.

Diagnóstico y despistaje prenatal

El diagnóstico prenatal es el que se realiza durante el período de gestación a aquellas mujeres con riesgo alto de que su feto presente una anomalía genética o cromosómica. Se realiza para conocer la condición genética del feto mediante el estudio del ADN extraído de una vellosidad corial obtenida entre las semanas 10 y 12 de gestación. Anteriormente, se debe informar a la madre del riesgo de que su hijo tenga estas características y sustrato molecular. También debe conocer las diferentes posibilidades que este diagnóstico encierra y es necesario discutir las opciones ante los posibles resultados con antelación a la realización de la prueba. Como norma general, no se recomienda practicarla si la madre no conoce o no desea conocer su estatus de portador.

Una nueva modalidad de diagnóstico prenatal, aún escasamente difundida, es el diagnóstico preimplantacional, que combina el diagnóstico prenatal con la fertilización *in vitro.* En síntesis, se trata de realizar el diagnóstico molecular de uno de los embriones obtenidos *in vitro* antes de su implantación en el útero materno. Ello lleva a una concepción con fetos genéticamente sanos, con lo que se evita la necesidad de interrumpir el embarazo. Ésta es una técnica aún poco accesible en nuestro país, muy costosa tanto técnica como económicamente, y que cuenta con unos índices de gestación muy inferiores a la concepción natural, lo que limita su aplicabilidad práctica y su expansión. Estas limitaciones se acentúan en un campo como la epileptología genética, en el que aún no conocemos lo suficiente sobre el valor predictivo de los resultados moleculares y sobre las propias bases moleculares de los procesos.

En la práctica

En la epilepsia coexisten factores genéticos de diferente nivel (genes principales y genes menores, moduladores o de susceptibilidad), junto con factores ambientales (estimulación lumínica, alteración del ritmo de sueño, drogas, etc.). Ante un caso concreto, es preciso identificar que se trata de un trastorno familiar, para lo cual resulta de utilidad una recogida protocolizada de los datos. Con ellos podremos configurar un árbol y uno o varios patrones de herencia posibles, que orientarán el diagnóstico molecular en unos pocos casos por el momento, o una línea de investigación (grado de recomendación C).

Es importante tener en cuenta que existe un gran polimorfismo clínico asociado a cada mutación dentro de cada familia y que algunos fenotipos pueden haber pasado desapercibidos o ser olvidados. Igualmente es preciso recordar que la penetrancia puede bajar como consecuencia de la acción de otros genes o por la ausencia de los factores ambientales desencadenantes.

En la práctica el diagnóstico molecular actualmente está restringido a las formas de epilepsia neonatal e infantil, a la epilepsia frontal nocturna y laterotemporal y a la epilepsia generalizada con crisis febriles plus, donde los genes son conocidos, el patrón de herencia es claramente dominante (lo que ayuda a reconocer el carácter familiar del trastorno) y el fenotipo es relativamente homogéneo (grado de recomendación C).

En el resto de epilepsias con fuerte agregación familiar, una tarea útil consiste en recoger toda la información, clínica, electroclínica y de neuroimagen, y proponer a las familias que por su tamaño resulten interesantes su participación en un estudio de localización cromosómica (grado de recomendación C).

Con respecto al diagnóstico prenatal, éste quedaría restringido a las formas con transmisión dominante en familias con defecto molecular conocido, tras haber evaluado con los potenciales interesados los pros y contras de esta alternativa, en función de la gravedad clínica del cuadro, de las alternativas terapéuticas y las utilidades del paciente.

Bibliografía

1. *ASHG/ACMG Report. Points to consider: ethical, legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents.* Am J Hum Genet 1995; 57: 1233-1241.
2. British Medical Association. Human Genetics. *Choice and responsability.* Oxford University Press 1998.
3. Gourfinkel-An, I., Baulac, I., Nabbout, R. y cols. *Monogenic idiopathic epilepsies.* Lancet Neurology; 3: 209-218.
4. Ottman, R., Lee, J.H., Hause, W.A. y cols. *Reliability of seizure classification using a semistructured interview.* Neurology 1993; 43: 2526-2530.
5. Paulson, H.L. *Diagnostic testing in neurogenetics. Principles, limitations, and ethical considerations.* Neurol Clin North Amer 2002; 20: 627-643.
6. Ramos Arroyo, M.A. *El consejo genético en neurología. Aspectos prácticos y éticos.* Neurología 1998; 13: 126-131.
7. Robinson, R., Gardiner, M. *Molecular basis of Mendelian idiopathic epilepsies.* Ann Med 2004; 36: 89-97.
8. Sander, T., Schukz, H., Saar, K. y cols. *Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies.* Hum Mol Genet 2000; 9: 1465-1472.
9. Steinlein, O.K. *Genes and mutations in human idiopathic epilepsy.* Brain & Develop 2004; 26: 213-218.

CAPÍTULO 8

ACTITUD ANTE LA PRIMERA CRISIS EPILÉPTICA

Introducción

Valorar a un paciente con una primera crisis epiléptica es algo frecuente en neurología. Aproximadamente el 10% de la población puede tener una crisis a lo largo de su vida, aunque la máxima incidencia se da en niños, adolescentes y ancianos (1). Estudios poblacionales estiman que existe un 8-10% de riesgo de que un sujeto padezca una crisis en algún momento y un 3% de que tenga epilepsia (2). La incidencia de crisis no provocadas oscila entre 50-70 casos por 100.000 habitantes y año (3).

Podemos diferenciar dos tipos: crisis agudas sintomáticas, o provocadas, y crisis no provocadas, o remotas. En las primeras existe un proceso agudo simultáneo responsable de la crisis, que puede ser sistémico (alteraciones metabólicas, como la hipoglucemia, electrolíticas, tóxicos o fármacos) o neurológico (trauma craneal, infección del SNC o ictus). Cuando un sujeto presenta una crisis epiléptica sin que encontremos ninguna causa aguda directa, hablamos de crisis no provocadas.

Al enfrentarnos a una primera crisis, debemos hacernos las siguientes preguntas: ¿Se trata de una crisis epiléptica? ¿Es la primera? ¿Es una crisis provocada o no provocada? ¿Qué pruebas debo realizar? ¿Es epilepsia? ¿Cuál es el riesgo de recurrencia? ¿Debo iniciar un tratamiento?

¿Se trata de una crisis epiléptica? Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de crisis epiléptica es clínico y se basa fundamentalmente en los datos obtenidos en la historia, tanto del paciente como de observadores (grado de recomendación C). Para ello, debemos seguir los pasos que se exponen a continuación:

- Recabar antecedentes personales que puedan estar relacionados con crisis (patología perinatal, infecciones o trauma cerebral previo, convulsiones febriles o historia familiar de epilepsia) y posibles factores precipitantes (deprivación de sueño, alcohol o estrés importante). Hay que buscar factores causales de crisis sintomáticas agudas como pueden ser el consumo de tóxicos, fármacos, alcohol o enfermedades concomitantes.

- Preguntar por síntomas premonitorios (aura, pródromos) y por la situación en la que se inició el episodio (vigilia, dormido, cambios posturales…).
- Averiguar sus características; precisar si hubo algún tipo de fenómeno motor (clonías, rigidez o automatismos), si era focal o no, y su orden o secuencia. La desconexión del medio es otro hecho fundamental; en ausencia de testigos, la amnesia del episodio es un dato a favor.
- Es importante saber si, tras el episodio, la recuperación ha sido rápida o ha existido un período poscrítico y si ha habido algún déficit focal (disfasia, paresia…) que haga pensar en una crisis de inicio focal.

Tras esto, deberíamos ser capaces de decir si el paciente ha sufrido una crisis y delimitar de qué tipo ha sido: focal, generalizada, parcial simple o compleja (grado de recomendación C).

Pese a una correcta historia, es posible confundir una primera crisis con otro cuadro hasta en el 20-30% de los casos (4). El síncope es un motivo de consulta mucho más frecuente que las crisis y principal causa de confusión, especialmente si se trata de un síncope convulsivo. Otros episodios que dan lugar a error pueden ser los accidentes isquémicos transitorios, auras migrañosas, crisis psicógenas, amnesia global transitoria, movimientos anormales y algunos trastornos del sueño. En niños pequeños los espasmos del sollozo, reflujo gastroesofágico, vértigos paroxísticos e hiperecplexia son otros diagnósticos por considerar.

Si existen dudas acerca de la naturaleza comicial de un episodio, es preferible evitar el diagnóstico definitivo de crisis epiléptica y seguir la evolución del paciente.

¿Es la primera crisis?

El primer episodio de crisis tónico-clónica generalizada (CTCG) habitualmente no es la primera crisis que tiene un paciente (5) (nivel de certeza II). Antes es relativamente frecuente que se hayan producido crisis parciales complejas o simples sin fenómenos motores evidentes, o bien ausencias o mioclonías que pasaron desapercibidas o por las que no se consultó. Resulta fundamental indagar este aspecto, ya que nos permite establecer el diagnóstico de epilepsia, con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que conlleva.

¿Es una crisis provocada o no provocada?

Esta diferencia es importante por la actitud inmediata y el riesgo de recurrencia. Las crisis agudas sintomáticas suponen el 20-30% de las primeras crisis (6). El tratamiento fundamental es el de la causa y, si precisan tratamiento antiepiléptico, no suele ser necesario a largo plazo. No tienden a recurrir, salvo que se repita su causa y, en principio, no establecen el diagnóstico de epilepsia.

¿Qué pruebas debo realizar?

Electroencefalograma

Se detecta actividad epileptiforme en el electroencefalograma (EEG) entre el 12 y 73% de los adultos con epilepsia. La sensibilidad diagnóstica aumenta si la prueba se realiza de manera precoz en las primeras 48 horas tras la crisis, y puede llegar al 70% (nivel de certeza II). Cuando el EEG es negativo, un EEG de sueño o con deprivación puede detectar actividad epileptiforme en un 13-31% adicional (nivel de certeza III). La probabilidad de recurrencia de crisis en pacientes con anomalías epileptiformes en el EEG es del 49%, frente al 27% para pacientes con resultado normal (nivel de certeza II). Además, esta prueba es una importante herramienta de ayuda para la clasificación sindrómica (7).

El EEG debe formar parte de la valoración de todo paciente con una crisis no provocada y la información que proporciona tiene valor pronóstico (grado de recomendación B). Un EEG normal nunca debe utilizarse para excluir el diagnóstico de epilepsia (grado de recomendación C).

Neuroimagen

La probabilidad de detectar anomalías significativas con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) tras una primera crisis no provocada es del 10% (2, 8, 9) (nivel de certeza II). La información proporcionada tiene valor diagnóstico y pronóstico, ya que el riesgo de recurrencia es mayor en presencia de lesiones estructurales. La RM permite diagnosticar lesiones de pequeño tamaño, como esclerosis temporal mesial y algunas alteraciones del desarrollo cortical no detectables con TC. Si la historia clínica y hallazgos electroencefalo-

gráficos sugieren una epilepsia infantil generalizada idiopática o focal benigna, no es un requisito necesario.

Debe realizarse una prueba de neuroimagen en todo paciente con una primera crisis (8) (grado de recomendación B). La RM es la prueba de elección en un paciente con epilepsia (grado de recomendación C), mientras que la TC debe limitarse a situaciones de urgencia o si la RM está contraindicada (grado de recomendación D). Una prueba de neuroimagen no es indispensable cuando hay sospecha firme de epilepsia parcial benigna de la infancia o epilepsia generalizada idiopática (10) (grado de recomendación C).

Otros test

El electrocardiograma (ECG) debería realizarse en todo paciente con un cuadro de alteración del nivel de conciencia, especialmente en pacientes de edad más avanzada, en los que las alteraciones del ritmo cardiaco pueden simular epilepsia (11) (grado de recomendación C). También está indicada en niños para descartar un intervalo QT largo (10) (GCP).

No hay datos suficientes que permitan recomendar de manera rutinaria la realización de analíticas sistemáticas (recuento hematológico, glucosa y electrolitos) tras una primera crisis, ni tampoco la determinación de tóxicos. Se solicitarán si la clínica o la exploración sugieren que hay que descartar una crisis sintomática aguda (8, 9) (grado de recomendación D).

Sólo dos estudios nivel de certeza III analizan el rendimiento de una punción lumbar en el ámbito de urgencias tras una primera crisis. No se recomienda su realización, salvo sospecha de crisis en el contexto de infección del SNC, y se podrá valorar en pacientes febriles o inmunocomprometidos (8) (grado de recomendación D).

¿Es epilepsia?

Hasta ahora era precisa la existencia de, al menos, dos crisis no provocadas para diagnosticar una epilepsia. La nueva definición de esta enfermedad propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) considera que la epilepsia es una alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar crisis, y que su diagnóstico es posible tras un episodio aislado (12).

Tras una crisis no provocada se puede identificar un síndrome epiléptico en un número importante de casos, uniendo los datos clínicos a los proporcionados por el EEG y la neuroimagen (7). El diagnóstico de epilepsia pone de manifiesto el riesgo de recurrencia, mientras que el concepto de síndrome epiléptico es más amplio e incluye aspectos relacionados con la edad, etiología, pronóstico y respuesta al tratamiento de un paciente con crisis.

¿Cuál es el riesgo de recurrencia?

Es claramente distinto según se trate de una crisis provocada o no. Las crisis agudas asociadas a alteraciones metabólicas o tóxicos tienen una probabilidad inferior al 3% de recurrir. Sin embargo, las crisis agudas provocadas por alteraciones que pueden causar daño cerebral permanente (trauma, encefalitis, hemorragias) tienen una probabilidad mayor, en torno al 10% (6) (grado de recomendación C).

En cuanto a las crisis no provocadas, múltiples estudios estiman que el riesgo global de recurrencia es del 42% en un plazo de dos años, y que éste es máximo en los seis primeros meses tras la crisis. Los principales factores de riesgo asociados con recurrencia son anomalías epileptiformes en el EEG, focalidad en la exploración neurológica y anomalías en la neuroimagen. En estos casos asciende hasta el 90% (1) (grado de recomendación B).

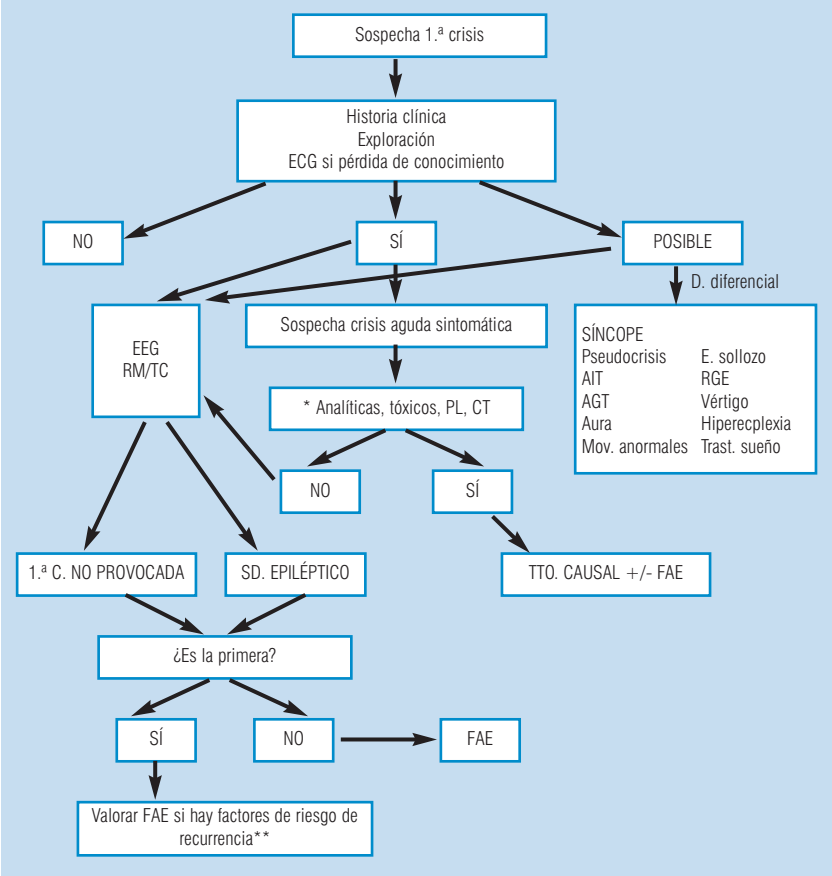
¿Se debe iniciar tratamiento antiepiléptico?

La decisión de iniciar o no tratamiento debe ser tomada por un especialista en epilepsia de acuerdo con el paciente (grado de recomendación B).

Varios estudios concluyen que el tratamiento iniciado tras una primera crisis no provocada reduce el riesgo de recurrencias a corto plazo, pero no modifica el pronóstico a largo plazo ni el riesgo de desarrollar epilepsia (grado de recomendación A).

Debe valorarse cada caso de forma individual, considerando el riesgo de recurrencia de crisis y sus consecuencias físicas y sociales con los efectos secundarios del tratamiento crónico con antiepilépticos (grado de recomendación B).

ALGORITMO 1. Indicaciones del EEG en el diagnóstico de epilepsia.



* Valorar según contexto clínico.

** Los principales factores de riesgo de recurrencia son: antecedentes de lesión/daño SNC, actividad epileptiforme en EEG, lesión en neuroimagen, focalidad en la exploración neurológica y crisis de inicio focal.

Bibliografía

1. Berg, A., Shinnar, S. *The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review.* Neurology 1991; 41: 965-972.
2. Hauser, W.A., Annengers, J.F., Kurland, L.T. *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984.* Epilepsia 1993; 34: 453-468.
3. Wiebe, S., Téllez-Zenteno, J., Shapiro, M. *An evidence-based approach to the first seizure.* Epilepsia 2008; 49 (S1): 50-57.
4. Perring, S., Jallon, P. *Is the first seizure truly epileptic?* Epilepsia 2008; 49 (S1): 2-7.
5. Jallon, P., Loiseau, P., Loiseau, J. *Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie.* Epilepsia 2001; 42 (4): 464-475.
6. Pohlmann-Eden, B., Beghi, E., Camfield, C., Camfield, P. *The first seizure and its management in adults and children.* BMJ 2006; 332: 339-342.
7. King, M.A., Newton, M.R., Jackson, G.D. y cols. *Epileptology of the first seizure presentation: A clinical, electroencephalographic and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients.* The Lancet 1998; 352: 1007-1011.
8. Hirtz, D., Ashwal, S., Berg, A. y cols. *Practice parameter: evaluating a first non-febrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society.* Neurology 2000; 55: 616-623.
9. Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G. y cols.; 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: 1996-2007.
10. *Diagnosis and management of epilepsy in children and young adults (March 2005). A national clinical guideline.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). URL disponible en: www.sign.ac.uk.
11. *Diagnosis and management of epilepsy in adults (April 2003, update June 2004). A national clinical guideline.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). URL disponible en: www.sign.ac.uk.

12. Fisher, R., Van Embe, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. *Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).* Epilepsia 2005; 46 (4): 470-2.

CAPÍTULO 9

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS NEONATALES

Delimitación conceptual

Con el nombre de crisis neonatales se denomina a los tipos de crisis que aparecen en el período de tiempo comprendido entre el nacimiento y las 44 semanas de edad concepcional, y que constituyen la expresión clínica por excelencia de la disfunción del sistema nervioso central.

Algunos autores conocen por el término de convulsiones neonatales a una serie de trastornos convulsivos crónicos de la infancia que cumplen los criterios de epilepsia y debutan en el período neonatal. Se manifiestan mediante una alteración motora, de la conducta, autonómica o con una mezcla de las mismas. La falta de mielinización del cerebro del recién nacido y el probable origen subcortical de las crisis dificultan la identificación de estos procesos. De forma excepcional, se manifiestan en forma de crisis generalizadas, ya que el sistema límbico y las conexiones con el diencéfalo están mal desarrolladas, por lo que son habituales los movimientos bucolinguales y oculares y las apneas como forma de expresión de las crisis epilépticas durante este período de la vida.

Consideraciones generales sobre las crisis en el período neonatal

Las crisis neonatales no son específicas de ninguna enfermedad, y el paciente las puede presentar como consecuencia de una única patología o de una combinación de ellas. Continúa siendo una de las patologías con mayor incidencia en neurología infantil, pues se calcula que están presentes en el 0,5-1,4% de todos los recién nacidos a término, y hasta en el 20-25% de los nacidos prematuramente. Su morbilidad y mortalidad son igualmente elevadas, por lo que requieren un diagnóstico y posterior tratamiento de forma inmediata.

En estas etapas de la vida, el cerebro es muy susceptible ante cualquier agresión. El sistema excitatorio está aumentado, con abundantes receptores NMDA en el hipocampo, un número de receptores AMPA que se encuentran en una mayor proporción que en el cerebro del adulto, y con una cantidad elevada de sinapsis glutaminérgicas. Por el contrario, el sistema inhibitorio se encuentra reducido, ya que la concentración de GABA es inferior a la que existe en etapas posteriores, y hay una disminución de los receptores gabaérgicos. Desde los

trabajos de Mizrahi, se conoce que las crisis clónicas focales, algunas formas de crisis mioclónicas y las crisis tónicas focales se asocian de forma sistemática con actividad crítica electroencefalográfica, y que la actividad crítica focal se relaciona de forma consistente con lesiones cerebrales focales y un buen resultado a corto plazo. Aquellas crisis que no tenían una relación clara con actividad irritativa electroencefalográfica se correlacionan con procesos difusos, como la encefalopatía hipoxicoisquémica, y un pobre resultado a corto plazo (nivel de certeza IV).

Diagnóstico

Contrariamente a lo que ocurre en los niños mayores, las convulsiones de los recién nacidos no siempre están bien definidas, y presentan unos patrones determinados mal organizados, por lo que son difíciles de reconocer y no siempre pueden diagnosticarse con facilidad. Posiblemente esto ocurra a consecuencia de una serie de factores condicionados por la etapa madurativa en la que se desenvuelven: por una parte, las crisis muestran una pobre expresividad clínica a causa de la inmadurez cerebral, ya que las características del sistema nervioso central en esta etapa condicionan unos patrones clínicos muy poco organizados y, por tanto, muchas veces resultan difíciles de reconocer como manifestaciones críticas; por otra parte, con frecuencia los trazados electroencefalográficos no son concordantes con la semiología clínica; y por último, los fármacos antiepilépticos no siempre producen efectos beneficiosos sobre un cerebro que se encuentra en desarrollo. Además de todo lo expuesto, con frecuencia estos pacientes se encuentran con ventilación asistida o sedados, lo que dificulta aún más la identificación de una manifestación crítica. Esta puede pasar desapercibida, o confundirse con diversos movimientos del recién nacido considerados normales, especialmente en niños prematuros, que con frecuencia presentan temblores exagerados o sobresaltos ante mínimos estímulos nociceptivos.

Puede ocurrir que no exista una clara relación entre una determinada crisis neonatal, especialmente si se trata de una crisis sutil, y una alteración electroencefalográfica crítica. No obstante, es evidente que un EEG normal no descarta la existencia de una crisis epiléptica; de hecho, existen ciertos automatismos motores que corresponden a fenómenos de liberación del troncoencéfalo.

Clasificación de las crisis neonatales

A pesar de que la clasificación de las crisis neonatales fuera propuesta por Volpe en 1970, ésta aún sigue vigente. Las crisis se dividen en cuatro grandes grupos: sutiles, clónicas, tónicas y mioclónicas. Las crisis sutiles suelen ser una de las formas de presentación más frecuente en los recién nacidos, especialmente en el niño pretérmino, pero son al mismo tiempo las más difíciles de identificar.

Posteriormente se ha propuesto una nueva clasificación, cargada de controversias, basada en la asociación de los hallazgos clínicos y los criterios vídeo-polisomnográficos. En ella se introdujeron dos nuevos conceptos: las crisis clínicas sin manifestación electroencefalográfica, y las crisis electroencefalográficas sin manifestaciones clínicas. Actualmente se maneja una nueva clasificación basada en las anteriores y que se recoge en la Tabla 1.

TABLA 1. Clasificación clínica de las crisis neonatales.

- Clónica focal (epiléptica).
- Tónica focal (epiléptica).
- Tónica generalizada (posiblemente no epiléptica).
- Mioclónica (epiléptica sólo en ocasiones).
- Espasmos (epiléptica).
- Automatismos oculares (posiblemente no epiléptica).
- Automatismos oroalimentarios (posiblemente no epiléptica).
- Automatismos progresivos de movimiento, como pedaleo, nadar, braceo, etc. (posiblemente no epiléptica).
- Automatismos complejos (posiblemente no epiléptica).
- Apnea ictal EEG (posiblemente epiléptica).

Clasificación de los cuadros convulsivos neonatales

Los procesos que cursan con crisis de origen cerebral durante el período neonatal los dividiremos en dos grandes grupos: las convulsiones ocasionales neonatales, originadas por una agresión puntual sobre el sistema nervioso central y que tienen una forma de presentación brusca, y las verdaderas epilepsias del

período neonatal, que se manifiestan mediante un cuadro crónico de crisis convulsivas, una clínica bien definida y, en muchos casos, una etiología desconocida (Tabla 2). Hay que tener en cuenta que la clasificación internacional de crisis epilépticas no es aplicable en estas edades.

TABLA 2. Cuadros convulsivos neonatales.

- Convulsiones neonatales ocasionales.
- Epilepsias del período neonatal:
  - Convulsiones neonatales idiopáticas benignas:
    - Convulsiones idiopáticas benignas.
    - Convulsiones familiares benignas.
  - Epilepsias neonatales sintomáticas:
    - Epilepsia mioclónica precoz.
    - Encefalopatía epiléptica infantil precoz.
  - Epilepsias específicas sintomáticas:
    - Errores del metabolismo.
    - Malformaciones del SNC.
    - Hemorragias y accidentes cerebrales vasculares.
  - Estados de mal epilépticos.

Convulsiones ocasionales neonatales

Son las manifestaciones críticas más frecuentes durante el período neonatal, y entre el 10 y el 20% de ellas evolucionan con posterioridad hacia una epilepsia secundaria en la época de lactante o en el niño. Su etiología es múltiple, pero está completamente demostrado que la causa más frecuente de las mismas es la encefalopatía hipoxicoisquémica, en la que las convulsiones aparecen en el curso de las 48 primeras horas de vida, seguida en orden de frecuencia por las enfermedades infecciosas, las hemorragias intracraneales y los distintos trastornos metabólicos.

Epilepsias del período neonatal

Las convulsiones neonatales benignas suelen presentarse con crisis poco numerosas, además de un examen neurológico y un registro intercrítico EEG

normales, un desarrollo psicomotor normal y una evolución hacia la resolución. El diagnóstico de las convulsiones neonatales familiares benignas, que suelen aparecer hacia el segundo día de vida y desaparecer a las pocas semanas, se basa en la anamnesis familiar, tras descartar cualquier tipo de patología orgánica de base. Las convulsiones neonatales idiopáticas benignas se denominan también convulsiones del quinto día, con un período muy corto de crisis, buena evolución, etiología desconocida y un examen neurológico normal. En el 60% de los casos, el EEG interictal muestra un patrón agudo theta alternante característico.

La epilepsia mioclónica precoz es un desorden predominante mioclónico con un patrón de *burst-suppression* en el EEG, que cursa con mioclonías parciales erráticas o fragmentarias, mioclonías masivas y espasmos infantiles tónicos. El cuadro se inicia antes de la primera semana de vida, con las crisis descritas y grave afectación neurológica. Aunque la etiología es desconocida, su origen se ha relacionado con trastornos metabólicos, especialmente con la hiperglicinemia no cetósica. La encefalopatía epiléptica infantil precoz descrita por Ohtahara manifiesta espasmos tónicos y un patrón de *burst-suppression* en el EEG que se inician antes de los 20 días de vida. Se acompaña de un marcado retraso en el desarrollo psicomotor y, en ocasiones, crisis clónicas parciales, aunque nunca mioclónicas. En estos casos se sospecha la existencia de una etiología malformativa o una lesión prenatal difusa.

Dentro del grupo de las epilepsias sintomáticas específicas se incluyen las convulsiones neonatales que aparecen en los trastornos del desarrollo cerebral, en los errores congénitos del metabolismo y en las hemorragias y accidentes vasculares, y que dan lugar a una epilepsia de inicio en el período neonatal. Suelen aparecer en los primeros días de vida, con predominio de las crisis tónicas, rebeldes a la medicación antiepiléptica.

El estado de mal epiléptico del recién nacido puede ser convulsivo idiopático. Las crisis comienzan antes del quinto día de vida, con una fase breve tónica seguida de clonías focales o generalizadas o crisis sutiles, para luego evolucionar hacia una epilepsia con importante retraso psicomotor. Cuando se manifiesta con crisis focales repetidas, clónicas, breves y estereotipadas, muchas veces acompañadas de fenómenos vegetativos, se denomina estado de mal convulsivo focal, y suele evolucionar hacia déficit motores, epilepsia refractaria y trastornos cognitivos.

Tratamiento

Aunque cada servicio de neonatología sigue sus pautas, con el fin de lograr un buen control de las crisis en el período neonatal, el tratamiento debe contemplar tres etapas claramente diferenciadas: medidas iniciales generales, tratamiento específico de las crisis relacionadas con el metabolismo y fármacos antiepilépticos.

Cuando nos encontramos ante una crisis neonatal de origen desconocido, la primera medida debe ser mantener intacta la ventilación del paciente. Posteriormente, se recogerá una muestra de sangre para realizar los test habituales (glucemia, hemograma y electrolitos) y se inyectará por vía intravenosa una solución de glucosa al 10%.

Los trastornos metabólicos que con mayor frecuencia producen convulsiones son la hipoglucemia, que se trata con un bolo de glucosa seguido de una perfusión de suero glucosado al 10%; la hipocalcemia, para la que se administra gluconato cálcico al 5% (4 ml/kg) inyectado muy lentamente; la hipomagnesemia, que se trata con sulfato de magnesio al 50% (0,2 ml/kg); y la hiponatremia, tratada con una solución de sodio al 3%. Cuando en un neonato persisten las crisis con un origen desconocido, es recomendable realizar un test terapéutico con piridoxina.

El uso de fármacos antiepilépticos se recomienda cuando persisten las manifestaciones críticas una vez corregidos los desórdenes electrolíticos, o si el perfil etiológico sugiere que la crisis será difícil de controlar. En la mayoría de los casos se inicia el tratamiento farmacológico en ausencia de un EEG. Y el fármaco de elección (nivel de certeza IIa-IIb, grado de recomendación B), continúa siendo el fenobarbital, seguido de la fenitoína y benzodiacepinas. Si las crisis no ceden, puede intentarse la administración de hidrato de cloral o un bolo endovenoso de valproato sódico; en caso de no haber respuesta, se administra clonazepam. Si las manifestaciones críticas durasen más tiempo, entraríamos en los estados de mal convulsivos neonatales, en cuyo caso el fármaco elegido sería la lidocaína, seguida del tiopental, midazolam, lorazepam, etc. Este tratamiento habrá de realizarse ya en la unidad de cuidados intensivos neonatales, con soporte vital y cerebral. En la Tabla 3 se muestra el esquema utilizado en nuestra unidad.

TABLA 3. Esquema terapéutico en las crisis neonatales.

Fenobarbital

(20 mg/kg/dosis única, para continuar con 5 mg/kg/día en dos dosis de mantenimiento)

No cede

Fenitoína sódica

(20 mg/kg/dosis, con una velocidad de inyección de 10 mg/minuto y una dosis de mantenimiento de 7 mg/kg/día en dos dosis i.v., o en tres dosis por vía oral)

No cede

Clonazepam

(0,02 mg/kg/hora; se puede continuar con 0,8 mg/kg/día por vía i.v.)

No cede

Hidrato de cloral

(3-5 cc/kg/dosis de una solución de hidrato de cloral al 20% por vía rectal, en dosis única)

No cede

Valproato sódico

(15 mg/kg de peso en dosis única, a pasar en 5 minutos, para seguir a los 30 minutos con un mantenimiento de 1-2 mg/kg/hora en perfusión continua i.v.)

No cede (estado de mal convulsivo neonatal)

Midazolam

(0,1-0,3 mg/kg/hora en perfusión continua i.v.)

No cede

Lidocaína

(3 mg/kg/dosis única, seguida de 1-6 mg/kg/hora de mantenimiento, administrada por vía i.v.)

No cede

Tiopental

(3 mg/kg/dosis única, seguida de 1-6 mg/kg/hora de mantenimiento, administrada por vía i.v.)

Actualmente una de las controversias más importantes en lo referente al tratamiento de las crisis neonatales es su duración. La tendencia hoy en día es retirar el tratamiento anticomicial lo antes posible, excepto en aquellas crisis que hayan sido secundarias a una encefalopatía hipoxicoisquémica grave, a un trastorno del desarrollo cerebral, o aquéllas cuyo examen neurológico o registro electroencefalográfico presente resultados anormales. En estos casos, la pauta recomendada consiste en seguir el tratamiento inicial con fenobarbital durante un período de tiempo comprendido entre tres y cuatro meses y, tras una visita de control, plantear nuevamente la situación terapéutica.

Pronóstico

La evolución de los pacientes que sufren convulsiones neonatales depende de la etiología de éstas. Los niños con trastornos metabólicos transitorios o corregibles, como la hipocalcemia, presentan un pronóstico favorable, mientras que los que sufren de encefalopatía hipoxicoisquémica, infecciones del sistema nervioso central o malformaciones cerebrales generalmente tienen una evolución desfavorable.

En un trabajo reciente, Ronen y cols. realizan un seguimiento de 34.615 recién nacidos, 90 de los cuales (el 0,26%) presentan un diagnóstico clínico de crisis neonatales. Sus conclusiones muestran que el pronóstico es mucho mejor en los recién nacidos a término que en los pretérmino, y que el 27% de los supervivientes desarrollan una epilepsia, el 25% una parálisis cerebral, el 20% sufren de retraso mental, el 27% de trastornos del aprendizaje y el 16% de los pacientes fallecieron. Las variables asociadas a un pronóstico desfavorable incluían a las encefalopatías severas, disgenesias cerebrales, hemorragias intraventriculares complicadas, infecciones en el pretérmino, presencia de anomalías interictales en el EEG y la necesidad de administrar politerapia en el tratamiento de las crisis.

Bibliografía

1. Bauder, F., Wohlrab, G., Schmitt, B. *Neonatal seizures: eyes open or closed?* Epilepsia 2007; 48 (2): 394-396.
2. Boylan, G.B., Rennie, J.M., Pressler, R.M., Wilson, G., Morton, M., Binnie, C.D. *Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86: F165-F170.

3. Clancy, R.R. *Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures.* Pediatrics 2006; 117 (3): S23-S27.
4. Co, J.P.T., Elia, M., Engel, J., Jr., Guerrini, R., Mizrahi, E.M., Mosh´e, S.L., Plouin, P. *Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries.* Epilepsia 2007; 48 (6): 1158-1164.
5. Costa, J., Lahorgue, M., Machado, R. *Seizures in the neonatal period.* J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S115-S122.
6. Dlugos, D., Sirven, J.I. *Prognosis of neonatal seizures "It's the etiology, Stupid"—or is it?* Neurology 2007; 69: 1812-1813.
7. Koenigsberger, M.R., Caballar-Gonzaga, F.J., Dierkes, T. *Convulsiones neonatales: inicio e interrupción del tratamiento.* Rev Neurol 1997; 25: 706-708.
8. Mizrahi, M., Kellaway, P. *Characterization and classification of neonatal seizures.* Neurology 1987; 37: 1837-1844.
9. Patrizi, S., Holmes, G.L., Orzalesi, M., Allemand, F. *Neonatal seizures: characteristics of EEG ictal activity in preterm and fullterm infants.* Brain Dev 2003; 25 (6): 427-437.
10. Ronen, G.M., Buckley, D., Penney, S., Streiner, D.L. *Long-term prognosis in children with neonatal seizures. A population-based study.* Neurology 2007; 69: 1816-1822.
11. Rufo, M., Palencia Luaces, R. *Encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido a término. Recientes avances, marcadores de hipoxia y opciones terapéuticas.* Rev Neurol 2000; 31 (7): 617-623.
12. Scheffer, I.E., Harkin, L.A., Dibbens, L.M., Mulley, J.C., Berkovic, S.F. *Neonatal epilepsy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+).* Epilepsia 2005; 46 (Supl. 10): 41-47.
13. Scher, M.S. *Controversies regarding neonatal seizure recognition.* Epileptic Disord 2002; 4: 139-158.
14. Volpe, J.J. Neurology of the newborn, 2.ª ed. WB Saunders, Philadelphia 1987.

CAPÍTULO 10

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS DEL LACTANTE

Introducción

Conceptualmente, la etapa del lactante se extiende desde el período neonatal (cuatro primeras semanas de vida extrauterina) hasta el final de la lactancia (30 meses de edad). En ese tiempo se desarrolla un elevado número de fenómenos madurativos, entre los que destaca la mielinización, tanto del sistema nervioso central como periférico, y diferentes procesos neurometabólicos que subyacen en el concepto de maduración psicomotriz, con cambios rápidos en períodos breves de tiempo. Baste recordar las notables diferencias que existen, por ejemplo, entre un lactante de tres meses y otro de un año de edad.

Estos hechos justifican que las manifestaciones epilépticas del lactante recuerden, en los más pequeños, a las crisis sutiles del recién nacido, mientras que en niños mayores dentro de la misma fase madurativa, podemos detectar incluso el inicio del síndrome de Lennox-Gastaut. Por tanto, nos encontramos ante una etapa en la que la epilepsia ofrece una amplia horquilla de posibilidades de expresividad clínica, aunque no por ello deja de tener una personalidad clínica definida. Existe un significativo número de síndromes epilépticos dependientes de la edad, como el de West o el de Dravet, que se manifiestan exclusivamente en este período.

La epilepsia en la etapa del lactante, con el fin de lograr una orientación práctica, se considerará desde cuatro vertientes distintas: clínica, diagnóstica, terapéutica y pronóstica.

Vertiente clínica de las crisis del lactante

Se relaciona directamente con la fase, más precoz o más tardía, de este período, dado el escaso equilibrio entre el sistema excitatorio (glutaminérgico) e inhibitorio (gabaérgico). Esto se debe a un déficit de éste último, que se acusa especialmente en los más pequeños, y que posibilita la aparición de crisis similares a las del período neonatal. En todos los casos, la semiología de las crisis de los lactantes destaca por su larga duración habitual, como consecuencia del déficit del sistema gabaérgico inhibitorio (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

La manifestación epiléptica en esta etapa madurativa muestra una gran diversidad, desde crisis generalizadas a crisis focales, e incluso síndromes que combinan ambas posibilidades. Habitualmente, las crisis generalizadas son asimétricas y afectan a distintas regiones, por lo que en ocasiones pueden parecer independientes. El desarrollo de las crisis tónico-clónicas generalizadas no muestra la secuencia fisiopatológica clásica, con predominio de la fase tónica o la clónica, como consecuencia de la sincronización hemisférica incompleta que ya apuntara Gastaut hace muchos años. Las crisis focales son las más frecuentes en el lactante, con posibilidad de que aparezcan crisis secundarias a descargas del lóbulo temporal. No obstante, en este período madurativo es muy difícil diferenciar con claridad las crisis focales simples de las complejas, dado que se prescinde de la anamnesis directa por razones obvias de la edad (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

En el período de lactante hallamos algunos síndromes epilépticos dependientes de la edad con especial significado, como el de West (encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia), el de Dravet (epilepsia mioclónica severa de la infancia), e incluso es posible el inicio de síndromes más característicos de otras etapas, como el de Lennox-Gastaut, cuyo dato clínico diferenciador son las crisis tónicas, con una etiología sintomática habitual en los de inicio más precoz.

Los espasmos infantiles tienen gran importancia, ya que con mucha frecuencia revelan la existencia de un síndrome de West, por lo que se debe buscar la correspondencia con un registro hipsarrítmico que asegure el diagnóstico. No obstante, son frecuentes los espasmos en los lactantes, bien con carácter epiléptico pero sin hipsarritmia, o bien sin significado epiléptico, lo que exige un detenido diagnóstico diferencial en tal sentido (Tablas 1 y 2) (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

La exposición del fenotipo clínico electroencefalográfico y del tratamiento de cada una de estas epilepsias y síndromes epilépticos se recogen en la Guía Diagnóstico-Terapéutica específica, aunque en las Tablas 3 y 4 se esquematizan de acuerdo con la manifestación clínica predominante (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

El desequilibrio entre el sistema glutaminérgico y el gabaérgico condiciona que en esta etapa no se desarrollen epilepsias muy estructuradas, como por ejem-

TABLA 1. Episodios paroxísticos no epilépticos: diagnóstico diferencial con los espasmos infantiles epilépticos.

- Cólicos abdominales.
- Mioclonías neonatales benignas del sueño.
- Hiperecplexia.
- Síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico).
- Espasmos del llanto o del sollozo.
- Crisis sincopales con espasmos musculares.
- Coreoatetosis o distonía paroxística (tortícolis paroxística, distonía infantil benigna...).
- Reflejo de Moro exaltado y crisis de opistótonos en niños con tetraparesia.
- Episodios de autogratificación (onanismo infantil).
- Mioclonías benignas de la infancia temprana (espasmos infantiles benignos no epilépticos).
- Síndrome de desviación paroxística de la mirada hacia arriba.
- Crisis de "estremecimiento" o escalofrío *(Shuddering attacks)*.

TABLA 2. Espasmos epilépticos de posible presentación en el período de lactante.

- Encefalopatía mioclónica precoz (Goutiéres y Aicardi, 1976).
- Encefalopatía epiléptica infantil precoz (Ohtahara, 1976).
- Síndrome de West (West, 1841).
- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia (Dravet y Bureau, 1981).
- Espasmos infantiles con EEG anormal no hipsarrítmico.
- Epilepsia mioclónica astática (Doose, 1970).
- Síndrome de Lennox-Gastaut de inicio precoz.
- Espasmos periódicos en epilepsias focales con encefalopatía (Gobbi, 1987).
- Espasmos epilépticos en salvas sin hipsarritmia en la infancia (Caraballo, 2003).

plo la epilepsia-ausencia, aunque puede comenzar a aparecer en las fases finales de este período madurativo, con la alternancia rítmica del fenómeno excitatorio (punta) e inhibitorio (onda). Esta misma razón justifica que en esta etapa se establezca el evento crítico más frecuente de la infancia, las crisis febriles, ejemplo genuino del maridaje entre inmadurez cerebral y crisis convulsivas (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

TABLA 3. Epilepsias con manifestación mioclónica predominante con presentación en el período de lactante.

- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia (Dravet y Bureau, 1981).
- Epilepsia mioclónica grave de la infancia o epilepsia polimorfa (Dravet, 1978).
- Epilepsia mioclónica astática (Doose, 1970).
- Estado mioclónico en encefalopatías no progresivas (Dalla Bernardina, 1980).

TABLA 4. Epilepsias con manifestación focal predominante con presentación en el período de lactante.

- Epilepsia maligna con convulsiones parciales migratorias en la infancia (Coppola, 1995).
- Convulsiones infantiles familiares y no familiares benignas (Giupponi, 1997).
- Convulsiones infantiles familiares con coreoatetosis paroxística (Szepetowski, 1997).
- Epilepsias sintomáticas y criptogénicas relacionadas con la localización.

Vertiente diagnóstica de las crisis del lactante

Es un hecho inherente a la epilepsia infantil que la base de la orientación diagnóstica inicial, la historia clínica, adolece de la información proporcionada por el paciente, lo que impide conocer los componentes subjetivos de las crisis (aura, por ejemplo) o la situación real del estado de conciencia del niño durante las mismas. Los datos se obtienen a través de terceras personas, los progenitores y especialmente la madre, por lo que quedan supeditados a la subjetividad del informante y a la interpretación que éste haga de una manifestación clínica que le causa un elevado grado de ansiedad. Por ello, la anamnesis debe ser muy dirigida, para lo que se requiere un conocimiento pormenorizado de esta patología. De lo contrario, las crisis de espasmos infantiles, por ejemplo, podrían enfocarse como hipotéticos cólicos intestinales, lo que explica que estos niños sean remitidos a los servicios de neuropediatría en fases más o menos evolucionadas con mayor frecuencia de lo que sería deseable.

Simultáneamente debe realizarse una detenida exploración clínica, en la que prime la valoración del nivel de maduración psicomotriz, imprescindible para alcanzar una adecuada orientación diagnóstica diferencial incluso dentro de un

mismo síndrome epiléptico, como el síndrome de West en el que debe diferenciarse entre las diferentes etiologías (sintomáticos, presumiblemente sintomáticos o criptogénicos).

En conclusión, es preciso tener presentes los tres criterios siguientes:

- La anamnesis de una probable epilepsia en un lactante debe ser muy dirigida.
- La exploración suele realizarse con ausencia de colaboración del niño, lo que con frecuencia exige completarla en diferentes fases. Se deberá prestar gran atención a la valoración de los parámetros madurativos en relación a la edad cronológica.
- La investigación diagnóstica se completará en la mayoría de las ocasiones con el electroencefalograma (EEG). Se recomienda emplear en los casos dudosos la exploración vídeo-EEG y en todas las ocasiones considerar el EEG de sueño, especialmente fácil en esta edad por los frecuentes períodos de sueño fisiológico diurno.

La realización del EEG en las crisis febriles no tiene utilidad: si es anormal, en ningún caso implica el diagnóstico de epilepsia y, si es normal, no permite descartar que ésta exista, incluso al considerar la epilepsia con pronóstico más severo de todas las conocidas, el síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la infancia) (nivel de certeza IIb-III-IV, grado de recomendación B-C).

Para completar el diagnóstico de epilepsia en el período de lactante se debe valorar la realización de una exploración de neuroimagen, u otras investigaciones (bioquímicas, metabólicas, genéticas, etc.) en función de cada caso, y que quedarán supeditadas a la orientación diagnóstica obtenida con la historia clínica y la exploración.

Vertiente terapéutica de las crisis del lactante

En otros apartados de esta guía se exponen los criterios de tratamiento de las diferentes epilepsias y síndromes epilépticos característicos del período de lactante. Por ello, se subrayan únicamente los criterios terapéuticos del evento convulsivo más frecuente de la infancia, las crisis febriles, en las que como norma no debe instaurarse tratamiento farmacológico antiepiléptico de mantenimiento, ni por morfología de crisis, duración, ni recurrencia; en este último caso es pre-

ciso analizar la posibilidad diagnóstica de un síndrome de Dravet, del que sólo cabe sospechar que se encuentra en una primera fase al no tener marcadores biológicos, y cuyo pronóstico, sin embargo, no guarda relación con la actitud terapéutica establecida al inicio de las crisis.

Como norma general, se aconseja en las crisis febriles el empleo de diazepam por vía rectal (Stesolid®) para yugular el desarrollo del episodio ya iniciado. En los casos en que se establezca un tratamiento de mantenimiento, habitualmente como respuesta al elevado grado de ansiedad familiar, motivo que en muchas ocasiones lleva a solicitarlo, debe utilizarse el ácido valproico en dosis de 20-25 mg/kg/día, dividido en dos tomas (nivel de certeza IIb-III-IV, grado de recomendación B-C).

Vertiente pronóstica de las crisis del lactante

Como en el resto de las etapas madurativas, se debe diferenciar entre epilepsias benignas y epilepsias severas o graves; estas últimas se caracterizan por numerosas crisis, una refractariedad terapéutica elevada y, en consecuencia, un frecuente deterioro de las funciones psicomotrices y cognitivas del niño, con evolución encefalopática, como ocurre en el síndrome de Dravet.

Por otra parte en muchas ocasiones, a pesar de manifestarse en una etapa madurativa de alto riesgo, la patología convulsiva no proporciona un carácter lesional añadido, como ocurre con las mencionadas crisis febriles. De ahí el interés de extremar la cautela al iniciar un tratamiento antiepiléptico cuando no resulte imprescindible, al no estar exento de efectos adversos sobre la maduración neurocognitiva (nivel de certeza IIb-III-IV, grado de recomendación B-C).

Bibliografía

1. Arzimanoglou, A., Guerrini, R., Aicardi, J. *Epilepsy in infants.* En: Aicardi´s epilepsy in children, 3.ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2004; 210-219.
2. Caraballo, R.H., Fejerman, N., Dalla Bernardina, B., Ruggieri, V., Cersósimo, R., Medina, C., Pociecha, J. *Epileptic spasms in clusters without hypsarrhythmia in infancy.* Epileptic Disorders 2003; 5 (2): 109-113.

3. Coppola, G., Plouin, P., Chiron, C., Robain, O., Dulac, O. *Migratrin partial seizures in infancy. A malignant disorder with developmental arrest.* Epilepsia 1995; 36: 1017-1024.
4. Dalla Bernardina, B., Trevisan, C., Bondavalli, S. *Une forme particulière d´épilepsie mioclonique chez des enfants porteurs d´encéphalopathie fixée.* Bol Lega It Epil 1980; 29-30: 183-187.
5. Doose, H., Gerken, H., Leonhardt, R., Voelzke, E., Voelz, C.H. *Centroencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigations.* Neuropediatrie 1970; 2: 59-78.
6. Dravet, C., Bureau, M. *L´épilepsie mioclonique bénigne du nourrisson.* EEG Neurophysiol 1981; 11: 438-444.
7. Dravet, C., Bureau, M., Oguni, H., Fukuyama, Y., Cokar, O. *Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome).* En: Roger, J., Bureau, M., Dravet, C.H., Genton, P., Tassinari, C.A., Wolf, P. (Eds.). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 3.ª ed. John Libbey, 2002; 81-103.
8. Gastaut, H., Broughton, R. *Crisis epilépticas: Fisiopatología y clínica.* En: Ataques epilépticos. Charles, C. Thomas (Ed.) Publisher, Springfield, Illinois, USA. (Ed. española, Ed. Toray, SA) 1974; 21-127.
9. Gobbi, G., Bruno, L., Pini, A., Tassinari, C.A. *Periodic spasms: an unclassified type of epileptic seizure in childhood.* Dev Med Child Neurol 1987; 29: 766-775.
10. Panayiotopoulos, CP. *Idiopathic epileptic seizures and syndromes in infancy. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. Severe neocortical epileptic syndromes in infancy and childhood.* En: A Clinical Guide to: Epileptic Syndromes and Their Treatment. British Library, London 2007; 207-281.
11. Ruggieri, V.L. *Epilepsias de comienzo en la lactancia y la infancia temprana.* Rev Neurol 2004; 39 (3): 251-262.

CAPÍTULO 11

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS DE APARICIÓN EN LA INFANCIA

Epilepsia. Conceptos básicos

La epilepsia es una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas (1). Sólo la repetición o recurrencia de las crisis hace que se considere epiléptico a un paciente. Se trata de una patología frecuente en la práctica pediátrica diaria, con una prevalencia entre cinco y ocho casos por cada 1000 habitantes (en nuestro medio, en población escolar es del 5,72/1000).

Se define como crisis epiléptica a aquella crisis cerebral que resulta de una descarga neuronal excesiva (1).

El síndrome epiléptico, o trastorno epiléptico, se caracteriza por un conjunto de síntomas y signos que habitualmente ocurren juntos, entre los que se incluyen el tipo de crisis, etiología de los factores precipitantes, edad de inicio, severidad, cronicidad, etc.

Por otra parte, la definición antes descrita de epilepsia establece unos límites (2):

- No se considera epilepsia a las crisis cerebrales que acompañan a procesos cerebrales agudos (tóxicos, metabólicos, infecciosos) aunque éstas sean convulsivas.
- No puede establecerse el diagnóstico de epilepsia ante crisis aisladas ya que, aunque con alguna similitud, la etiopatogenia y la historia natural de las mismas difieren de las de la epilepsia.
- No se considera epilepsia a diversas crisis recurrentes, incluso de morfología similar, pero con mecanismos diferentes, como los espasmos del sollozo, síncopes, narcolepsia, etc.

Estudio del niño con crisis cerebrales

Se denomina crisis cerebral a todo fenómeno anormal súbito y transitorio de tipo motor, sensitivo, autonómico o psíquico que se origine como resultado de una

disfunción cerebral transitoria parcial o generalizada. Éstos, a su vez, se clasifican en crisis cerebrales epilépticas o no epilépticas (3) (Figura 1).

La crisis no epiléptica no viene desencadenada por una descarga anormal y desordenada de una población neuronal, sino que reconoce en su origen mecanismos de producción diferentes al epiléptico. Es importante para un correcto diagnóstico y tratamiento establecer si las crisis son de origen epiléptico o no.

Diagnóstico

Anamnesis

La historia clínica minuciosa y detallada es la base del diagnóstico positivo de una crisis cerebral, del tipo al que corresponde y, a veces, de su origen:

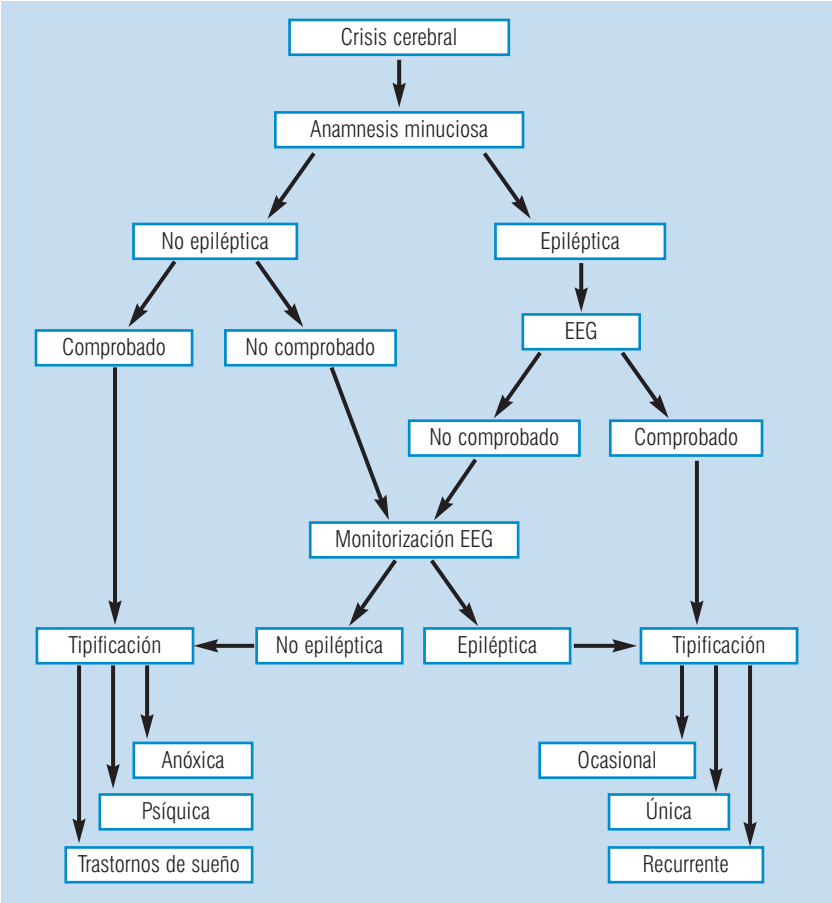
- Circunstancias en que tiene lugar el episodio crítico: fiebre, luz, esfuerzo, etc.
- Relación con el ritmo nictameral (día/noche), al despertar…
- Si existe o no pérdida de conciencia.
- Síntomas que acompañan a la pérdida de conciencia: sacudidas de extremidades, relajación de esfínteres, etc.
- Si la crisis recurre en salvas, de forma aislada, etc.
- Duración del episodio crítico.

La historia clínica se completa con la historia familiar, indagando si hay familiares con episodios similares y, por otro lado, la historia personal desde la gestación hasta el momento actual, precisando si hubo episodios críticos anteriores, a qué edad tuvo lugar el primero, la frecuencia de las crisis y su evolución. El antecedente familiar de crisis epilépticas en paciente con edad inferior a los 20 a 25 años sugerirá un origen hereditario (4).

Exploración física

- Examen físico completo: Talla, perímetro cefálico, manchas en piel, etc.
- Exploración neurológica: Es la más importante, junto con la historia clínica; proporciona una información valiosa, tanto inmediatamente después de la crisis aguda como en el período poscrítico. Debemos explorar pares craneales, fuerza y tono muscular, reflejos, equilibrio, marcha y coordinación. Es importante valorar el desarrollo psicomotor del niño para detectar una posible repercusión negativa de la enfermedad o de los fármacos en las funciones cognitivas.

FIGURA 1. Clasificación de las crisis cerebrales.



- Exploración del fondo de ojo: Es difícil de valorar en niños pequeños. A partir de los tres o cuatro años de edad, es una exploración rápida y sencilla, que puede confirmar o descartar la existencia de HTIC, infecciones, malformaciones, enfermedades degenerativas, etc.

Valoración psicológica

Se puede considerar la epilepsia como un factor de riesgo para el correcto desarrollo de la persona, ya que puede influir en aspectos conductuales, afectivos y cognitivos.

Con los datos obtenidos, debemos diferenciar las crisis epilépticas de otros tipos de crisis cerebrales (5) como el síncope, crisis psicógenas, isquemia cerebral transitoria, migrañas, trastornos metabólicos y demás trastornos del movimiento. Según el tipo de crisis epilépticas, el diagnóstico diferencial será más o menos amplio.

Crisis tónico-clónicas generalizadas

El diagnóstico diferencial que con mayor frecuencia nos encontramos es el de síncope, que puede ser de origen cardiaco, vasovagal o por hipovolemia. Para el correcto diagnóstico diferencial, será imprescindible completar la anamnesis con la medición de la tensión arterial, electroencefalograma (EEG), hemograma, etc. Con menor frecuencia, se debe realizar con algunas crisis psicógenas como las pseudocrisis. La prueba esencial para el correcto diagnóstico será el vídeo-EEG para detectar las crisis.

Crisis parciales complejas

Es fundamental realizar la anamnesis a los testigos para tener datos respecto al inicio de la crisis (parcial) o el aura que refiere en ocasiones el propio paciente. El diagnóstico diferencial debe hacerse con crisis psicógenas, crisis de angustia, etc.

Crisis de ausencias

Aparecen en la infancia o la adolescencia, y pueden confundirse con crisis parciales complejas.

Los datos clínicos recogidos en la anamnesis y complementados con una exploración neurológica y sistémica rigurosa permiten identificar la causa de las crisis en numerosos casos. En enfermedades genéticas, como la esclerosis tuberosa, o enfermedades de depósito van a permitir un diagnóstico sin requerir exploraciones complementarias urgentes (6).

Exploraciones complementarias

Electroencefalograma

Éste es el examen complementario imprescindible en la valoración de un paciente afecto de crisis. El EEG patológico ayuda a la confirmación del diagnóstico, pero su normalidad no descarta una epilepsia. Un estudio electroencefalográfico basal puede ser estrictamente normal en un 65% de los casos; si se repite el registro, esta normalidad desciende hasta un 50%. En un 15% de pacientes, nunca vamos a detectar anomalías epileptiformes en EEG de vigilia (7).

Un EEG crítico ratifica o descarta el origen epiléptico de las crisis observadas. El EEG intercrítico con anomalías paroxísticas no es sinónimo de epilepsia. En caso de duda, se puede realizar un registro de vídeo-EEG, o un registro electroencefalográfico durante 24-48 horas.

Neuroimagen

La práctica de la exploración neurorradiológica va encaminada al diagnóstico de una lesión subyacente responsable de las crisis. Es habitual que estos exámenes se realicen en pacientes con crisis epilépticas basándose en un posible origen tumoral. Éstas representan un 1% del total de epilepsias, y son especialmente raras en menores de 20 años y mayores de 65 años (8).

Tomografía computarizada (TC)

Dada su gran disponibilidad y rapidez, la TC craneal es la prueba esencial en el estudio encaminado a detectar patologías como infartos cerebrales, procesos expansivos y calcificaciones intracraneales (siendo en este caso superior a la resonancia magnética nuclear).

Está indicada en epilepsias parciales no idiopáticas, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut y en pacientes en los que se sospecha de organicidad (displasia cortical, tumor, quiste, facomatosis, enfermedades degenerativas, etc.).

Resonancia magnética (RM)

Ésta es la técnica de elección para el estudio neurorradiológico de los pacientes con epilepsia, según las recomendaciones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) (1997).

Parece clara su superioridad en el diagnóstico de anomalías como la esclerosis mesial temporal, trastornos de la migración neuronal, cavernomas, etc.

Indicaciones de la resonancia magnética:

- Inicio de las crisis a cualquier edad, con evidencia de comienzo focal y exclusión de un origen idiopático de las mismas.
- Inicio de las crisis inclasificables o aparentemente generalizadas durante el primer año de vida.
- Evidencia de déficit focal estable en los exámenes neurorradiológicos.
- Dificultad en el control de las crisis con fármacos y dosis adecuados.
- Pérdida de eficacia de los fármacos, o cambios en el tipo de crisis, lo que puede implicar una enfermedad progresiva.

La RM espectroscópica permite la realización de estudios bioquímicos de un área concreta del cerebro y el análisis de la zona lesional, así como determinar el papel de los neurotransmisores y la correlación entre los aminoácidos excitadores e inhibidores y la cantidad de algunos metabolitos como colina, creatina, N-acetil-aspartato y lactato, cuyo aumento o disminución puede orientar a determinados trastornos de tipo isquémico, mitocondrial o desmielinizante. La angiorresonancia magnética permite la valoración del árbol vascular, con lo que se evitan otros métodos invasivos como la angiografía.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Utiliza diversos isótopos de vida media corta a fin de convertir en imágenes las perturbaciones químicas del sistema nervioso central, el consumo de glucosa o bien la actuación de neurotransmisores. Interesa en la selección de pacientes candidatos al tratamiento quirúrgico de la epilepsia: los focos epilépticos en la fase intercrítica presentan una hipometabolización de la glucosa, lo mismo que en el síndrome de West y en la epilepsia del lóbulo temporal (9).

Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)

Interesa en patología vascular y, sobre todo, en la detección de focos epilépticos en el niño: disminución de flujo en fase interictal y aumento durante la crisis epiléptica.

Angiografía por sustracción digital (DSA)

Se utiliza en pocos casos dada su invasividad. Prácticamente se ha visto desplazada para fines diagnósticos por las secuencias angiográficas obtenidas mediante RM.

Estudios bioquímicos

Ante toda persona con crisis epiléptica, se debe realizar un estudio analítico completo para descartar alguna patología sistémica: hiponatremia, hipocalcemia, hiperglucemia, etc. Cuando se sospecha de epilepsia sintomática, pueden estar indicados otros exámenes complementarios, como estudios metabólicos en sangre o líquido cefalorraquídeo, estudio genético molecular, potenciales evocados y biopsia de piel o músculo con el fin de confirmar una patología muy concreta.

Etiología y clasificación de las epilepsias en la infancia

La clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos se ha basado en dos aspectos fundamentales: la sintomatología y la etiopatogenia (10).

Sintomatología (ILAE, 1981)

Epilepsias generalizadas

- Afectación de ambos hemisferios.
- Alteración de la conciencia.
- Fenómenos motores bilaterales (crisis mioclónicas, tónicas, clónicas o tónico-clónicas).
- EEG (críticos e intercríticos): paroxismos de punta-onda y polipunta-onda bilaterales y simétricos.

Epilepsias parciales (focales)

- Crisis parciales simples: sin alteración de la conciencia.
- Crisis parciales complejas: afectación parcial de la conciencia, acompañada de actividad motora involuntaria o automatismos.
- Crisis parciales secundariamente generalizadas: la descarga se transmite a ambos hemisferios con pérdida de conciencia.

Etiopatogenia

Epilepsias idiopáticas

Constituyen el 45% de todas las epilepsias y son más frecuentes en niños y adolescentes. Se presentan en sujetos normales desde el punto de vista psíquico y neurológico. No hay antecedentes personales de agresión cerebral, pero sí suelen encontrarse con frecuencia antecedentes familiares de epilepsia idiopática. Presentan un buen pronóstico evolutivo. Los estudios de neuroimagen son habitualmente normales.

TABLA 1. Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos (ILAE, 1989).

Síndromes generalizados

- Idiopáticos:
  - Convulsiones neonatales familiares benignas.
  - Convulsiones neonatales benignas.
  - Epilepsia mioclónica benigna del lactante.
  - Epilepsia de ausencias infantil.
  - Epilepsia de ausencias juvenil.
  - Epilepsia mioclónica juvenil.
  - Epilepsia con crisis gran mal del despertar.
  - Otras epilepsias generalizadas idiopáticas.
  - Epilepsias con crisis provocadas por estímulos externos.
- Criptogénicos o sintomáticos:
  - Síndrome de West.
  - Síndrome de Lennox-Gastaut.
  - Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas (síndrome de Doose).
  - Epilepsia con ausencias mioclónicas.
- Sintomáticos:
  - Etiología inespecífica:
    - Encefalopatía mioclónica precoz.
    - Encefalopatía epiléptica infantil precoz con patrón de supresión (síndrome de Ohtahara).
  - Etiología específica:
    - Numerosas causas metabólicas o degenerativas pueden incluirse en este apartado (epilepsia mioclónica progresiva).

TABLA 1. (cont.).

Síndromes focales o relacionados con una localización

- Idiopáticos:
  - Epilepsia benigna infantil con paroxismos centrotemporales.
  - Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales.
  - Epilepsia primaria de la lectura.
- Criptogénicos o sintomáticos:
  - Epilepsia parcial continua (síndrome de Kojewnikow).
  - Epilepsia del lóbulo frontal, temporal, parietal u occipital.

Síndromes indeterminados (con crisis parciales y crisis generalizadas)

- Crisis neonatales.
- Epilepsia mioclónica severa.
- Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño.
- Epilepsia con afasia adquirida (síndrome de Landau-Kleffner).

Síndromes especiales

- Convulsiones febriles.
- Crisis provocadas por un factor tóxico o metabólico.
- Crisis aisladas, estado de mal aislado.

Epilepsías criptogénicas

Constituyen entre el 15 y el 20% de las epilepsias infantiles, sobre todo en los primeros años de vida. La etiología no es idéntica, aunque se supone que existe. No hay antecedentes de agresión cerebral y el desarrollo psicomotor es aparentemente normal hasta el inicio de las crisis. Algunos pacientes tienen antecedentes familiares, como en la epilepsia mioclónica severa, epilepsia mioclónica astática y epilepsia con ausencias mioclónicas, lo que sugiere la existencia de un factor genético en el origen de las crisis. El inicio suele ser dependiente de la edad. Habitualmente se trata de síndromes epilépticos polimorfos con diferentes tipos de crisis. Presentan un EEG intercrítico con anomalías paroxísticas típicas y, por lo general, son refractarias o de difícil control.

Epilepsias sintomáticas

Constituyen del 35 al 40% de los casos y se observan a cualquier edad, aunque su incidencia se incrementa progresivamente a medida que ésta aumenta. Habitualmente son secundarias a un daño cerebral originado por agresiones cerebra-

les como un síndrome hipóxico-isquémico, meningoencefalitis, traumatismos, etc. Su diagnóstico es relativamente fácil si se tiene presente el antecedente de agresión cerebral. Cursan en general con crisis epilépticas generalizadas, con frecuencia refractarias, características de los síndromes epilépticos severos. El pronóstico guarda relación con la etiología. Los afectados suelen presentar signos de déficit neurológicos y/o psíquicos.

La clasificación actual (1989) (Tabla 1) está basada en la diferenciación entre síndromes generalizados, síndromes focales o relacionados con una localización, síndromes indeterminados y síndromes especiales. Dicha clasificación distingue dentro de cada grupo los síndromes idiopáticos, criptogénicos y sintomáticos (11).

En la última década, numerosos autores han descrito epilepsias con unas características peculiares, algunas de ellas dignas de ser consideradas síndromes epilépticos y, por tanto, incluidas en la clasificación. Algunos estudios han expuesto estas limitaciones a la hora de encasillar cada una de las epilepsias (12, 13). Estos trabajos ponen de manifiesto la necesidad de adaptar la clasificación a nuestros conocimientos actuales (14, 15).

Nueva propuesta de clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia

A partir de 1997, la ILAE instituyó un grupo de trabajo en clasificación y terminología *(Task Force on Classification and Terminology),* que ha propuesto una clasificación de síndromes y epilepsias relacionadas con estímulos externos (visuales, música, alimentación, lectura, propioceptivos, etc.) y una lista de epilepsias y síndromes ya descritos y que pueden incluirse en la nueva clasificación (Tabla 2).

El propósito de la ILAE es ampliar el enfoque del paciente con epilepsia. La nueva propuesta recomienda utilizar un esquema diagnóstico que se fundamenta en cinco ejes (16).

- Eje I: Consiste en la descripción de la semiología crítica utilizando un glosario de terminología descriptiva.
- Eje II: Es el tipo de crisis experimentada por el paciente teniendo en cuenta la semiología clínica. Las crisis pueden dividirse en autolimitadas y continuas; éstas, a su vez, pueden ser generalizadas o focales.

- Eje III: Es el diagnóstico sindrómico que se realiza en base a una lista de síndromes epilépticos reconocidos, y que se amplía a medida que se conocen otros nuevos.
- Eje IV: Corresponde a la etiología de la epilepsia, cuando ésta se conoce.
- Eje V: Es un eje opcional que corresponde al grado de afectación funcional que causa la epilepsia.

TABLA 2. Síndromes epilépticos y síndromes relacionados (ILAE, 2001).

- Crisis neonatales benignas familiares.
- Encefalopatía mioclónica temprana.
- Síndrome de Ohtahara.
- Crisis parciales migratorias del lactante.
- Síndrome de West.
- Epilepsia mioclónica benigna del lactante.
- Crisis benignas del lactante (no familiares).
- Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave).
- Síndrome HH (hemiconvulsión-hemiplejía).
- Estatus mioclónico en encefalopatías no progresivas.
- Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales.
- Epilepsia benigna occipital temprana (tipo Panayiopoulos).
- Epilepsia benigna occipital tardía (tipo Gastaut).
- Epilepsia con ausencias mioclónicas.
- Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas.
- Síndrome de Lennox-Gastaut.
- Síndrome de Landau-Kleffner.
- Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño.
- Epilepsia de ausencias infantil.
- Epilepsia mioclónica progresiva.
- Epilepsias generalizadas idiopáticas con fenotipos variables:
  - Epilepsia de ausencias juvenil.
  - Epilepsia mioclónica juvenil.
  - Epilepsia con sólo crisis tónico-clónicas generalizadas.

TABLA 2. (cont.).

- Epilepsias reflejas:
  - Epilepsia focal idiopática fotosensible.
  - Otras epilepsias sensibles a estímulos visuales.
  - Epilepsia primaria de la lectura.
  - Epilepsia del sobresalto.
- Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante.
- Epilepsias familiares del lóbulo temporal.
- Epilepsias generalizadas con crisis febriles plus.
- Epilepsia familiar focal con focos variables.
- Epilepsias focales sintomáticas:
  - Epilepsias límbicas:
    - Epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo.
    - Epilepsia temporal medial con etiología especifica.
  - Epilepsias neocorticales:
    - Síndrome de Rasmussen.
- Condiciones que cursan con crisis epilépticas pero que no conllevan un diagnóstico de epilepsia:
  - Crisis neonatales benignas.
  - Crisis febriles.

Bibliografía

1. Diccionario de Epilepsia. Ed. OMS, Ginebra 1973.
2. Epilepsia: Guía práctica. A. Gimeno, Álava 1994.
3. Nieto, M., Pita, E. Epilepsia y síndromes epilépticos en el niño. Universidad de Granada 1993.
4. Malafosse, A., Mandel, J.L., Greenberg, D., Baldy-Moulinier, M. *Molecular and statistical methods for mapping human epilepsy genes.* En: Malafosse, A., Genton, P., Hirsch, E., Marescaux, C., Broglin, D., Broglin, D., Bernaconi, R. (Eds.). Idiopathic generalized epilepsies: clinical experimental and genetic aspects. John Libbey, London 1994; 27-38.
5. Molins, A. *Proceso diagnóstico en las crisis epilépticas. Diagnóstico diferencial.* Epilepsia 2003; 6: 65-69.

6. Annegers, J.F., Hauser, W.A., Lee, J., Jr., Rocca, W.A. *Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984.* Epilepsia 1995; 36: 327-333.
7. Engel, J. *A practical guide for routine EEG studies in epilepsy.* J. Clin Neurophysiol 1984; 1: 109-142.
8. Backus, R.E., Millichap, J.G. *The seizure as a manifestation of intracranial tumour in childhood.* Pediatrics 1962; 29: 978.
9. Cruz, M. *Perspectivas en Neuropediatría.* En: Castro-Gago, M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en el niño y adolescente. Espaxs, Barcelona 1999: 11-23.
10. Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.* Epilepsia 1989; 20: 389-399.
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.* Epilepsia 1989; 30: 389-399.
12. Avanzini, G., Franceschetti, S., Binelli, S. *ILAE classification of epilepsies: its applicability and practical value of different diagnostic categories.* Epilepsia 1996; 37: 1051-1059.
13. Manford, M., Hart, Y.M., Sander, J.A.S., Shorvon, S.D. *The national general practice study of epilepsy.* Arch Neurol 1992; 49: 801-808.
14. Engel, J., Jr. *A proposed diagnostic scheme for people with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology.* Epilepsia 2001; 42: 796-803.
15. Blume, W.T., Lüders, H.O., Mizrahi, E., Tassinari, C., Van Emde Boas, W., Engel, J., Jr. *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology.* Epilepsia 2001; 42: 1212-1218.
16. Salas-Puig, J. *Nuevas propuestas de clasificación de las epilepsias.* En: Continua Neurológica; Epilepsia. Sociedad Española de Neurología 2004; 3-11.

CAPÍTULO 12

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS DE APARICIÓN EN LA ADOLESCENCIA

Introducción

La adolescencia es el período de la vida que comienza con la pubertad y termina cuando el crecimiento y la madurez física se completan. El comienzo de la epilepsia en la adolescencia, si bien no es tan frecuente como en la infancia, es también importante. Afecta a un 1,5-2% de la población adolescente y constituye un 19% de las epilepsias en todas las edades.

Esta época se caracteriza por un incremento en la frecuencia de las crisis relacionadas con la maduración cerebral: crisis generalizadas tónico-clónicas, ausencias y crisis focales simples o complejas. Por otra parte, hay un descenso en la prevalencia de los tipos de crisis característicos de la infancia, como los espasmos infantiles, ausencias atípicas y crisis febriles. También comienzan las epilepsias debidas a factores lesionales de etiología diversa. Se debe señalar que una importante proporción de las epilepsias comprendidas en el período del final de la infancia e inicio de la adolescencia tienden a desaparecer sin secuelas. La benignidad o curso favorable refleja la naturaleza no lesional de muchas de las epilepsias de esta edad, la mayoría determinadas por factores genéticos. Los principales síndromes epilépticos son: (Tabla 1)

- ❑ Epilepsias generalizadas idiopáticas. Representan alrededor del 70% de las epilepsias de esta edad:
  - Epilepsia ausencia juvenil. Supone el 10% de las epilepsias en adolescentes.
  - Epilepsia mioclónica juvenil. Representa el 5-11% de las epilepsias juveniles; es la de mayor proporción.
  - Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar.
- ❑ Epilepsias generalizadas criptogénicas y sintomáticas. Raras, representan el 1,5-2% a esta edad:
  - Debidas a encefalopatía específica progresiva, las epilepsias mioclónicas progresivas (Tabla 2).

TABLA 1. Principales síndromes epilépticos del adolescente.

Epilepsia/ Síndrome epiléptico	Edad de comienzo	AF	Etiología	Clínica	EEG crítico	EEG intercrítico
Generalizados						
Juvenil con ausencias.	7-16 años.	Epilepsia.	Idiopática.	Ausencias, con afectación parcial de la conciencia.	PO > 3,5 Hz.	Normal o escasas anomalías paroxísticas HPV+++.
Mioclónica juvenil.	8-26 años.	Epilepsia	Idiopática.	Sacudidas mioclónicas, breves, bilaterales, en miembros superiores. Al despertar.	PPO 3,5-6 ciclos difusos bilaterales síncronos.	Normal ELI+++.
Tónico-clónica generalizada del despertar.	9-18 años.	Epilepsia.	Idiopática.	Crisis tónico-clónica generalizada.	PO o PPO generalizada.	Normal HPV+.
Parciales						
Benigna del adolescente.	10-20 años.		Idiopática.	Crisis focales motoras/ sensitivas/con o sin generalización.	Actividad localizada.	Anomalías inespecíficas.
De la lectura.	12-19 años.		Idiopática.	Mioclonías mandibulares u orofaciales al leer con generalización.		
Familiar lateral temporal	10-30 años.	Epilepsia.	Genética 10q23. Epitempina.	Crisis focales simples, síntomas psíquicos, autonómicos o sensitivo-sensoriales.	Actividad en región temporal.	Paroxismos temporales unilaterales.
Esclerosis mesial temporal.	10-16 años.		Sintomática Crisis febriles frecuentes.	Crisis focales complejas: aura digestiva o psíquica, automatismos orales o gestuales, adversión oculofacial.	Actividad en región temporal.	Actividad paroxística temporal uni/bilateral.

- Debidas a encefalopatía no específica y no progresiva. Muy raras (síndrome de Lennox-Gastaut de inicio tardío).

❑ Epilepsias focales de la adolescencia. Relativamente raras, el 25-30% de las que se dan a esta edad; dos tercios de los casos con crisis focales simples y un tercio de las crisis focales complejas son de buen pronóstico:

- Epilepsias parciales idiopáticas o benignas. Todas ellas tienen una serie de características en común:

  – Determinismo genético.
  – No guardan relación con lesiones cerebrales.
  – Evolucionan espontáneamente hacia la curación en la edad adulta, con silenciamiento de las crisis y las anomalías electroencefalográficas.
  – En el EEG se acompañan de paroxismos punta-onda generalizados en un 10% de los casos, circunstancia que no se da prácticamente nunca en el adulto. Son versivas (en el 40% de los casos) y con frecuencia se generalizan secundariamente (en el 50% de los casos).

- Epilepsias parciales sintomáticas: Habitualmente secundarias a procesos patológicos muy diversos, como esclerosis medial temporal, infecciones del sistema nervioso central, trastornos metabólicos, traumatismos, tumores, malformaciones vasculares, trastornos del desarrollo cortical, etc. Presentan con frecuencia antecedentes de agresión cerebral, signos neurológicos o psíquicos deficitarios, anomalías en neuroimagen o alteraciones en el ritmo de fondo y/o anomalías paroxísticas focales y una evolución tórpida. La semiología clínica guarda relación con el área cortical activada (síndromes topográficos). Merece atención especial la epilepsia mesial temporal.

A continuación, describiremos algunas de las formas de epilepsia que comienzan con mucha frecuencia en la adolescencia.

Epilepsia juvenil con ausencias o ausencias típicas del adolescente

Menos frecuente que la epilepsia infantil con ausencias, afecta por igual a ambos sexos. Las ausencias comienzan entre los 7 y 16 años (pico de frecuen-

cia entre los 10-12 años). Se ha detectado un polimorfismo en el gen del receptor de glutamato sensible al kainato en el cromosoma 21q22.1 que parece predisponer al cuadro.

Manifestaciones clínicas

Las ausencias típicas son el signo fundamental, con frecuencia de una a diez diarias (menos que en la epilepsia infantil con ausencias). Cursan con afectación parcial del nivel de conciencia (45-65%) y con automatismos (20%) más periorales que de miembros, son breves y se presentan preferentemente al despertar. Se acompañan en un 80% de los casos de crisis tónico-clónicas generalizadas (asociación más frecuente que en la epilepsia infantil con ausencias) y en un 15% de mioclónicas, que característicamente aparecen entre uno y diez años después de las ausencias.

Electroencefalograma

La descarga consiste en una punta-onda (PO) o polipunta-onda (PPO) regular y continua a 3-4 Hz, con EEG intercrítico normal. Desencadena con facilidad privación de sueño e hiperventilación; la fotosensibilidad es escasa (7,5%).

Epilepsia mioclónica juvenil o enfermedad de Janz

Se trata de una epilepsia genética, con historia familiar de epilepsias generalizadas idiopáticas, patrón de herencia dominante con una penetrancia incompleta o recesivo en otros casos, que afecta a ambos sexos por igual y que aparece, como media, a los 14,6 años. Se ha demostrado la implicación del gen GABRA1 (subunidad alfa-1 del receptor GABAA), cromosoma 5q34, en la epilepsia mioclónica autosómica dominante.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por crisis mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas y ausencias. Las ausencias son las primeras en aparecer, seguidas de las mioclónicas (entre uno y nueve años después) y, por último, de las crisis tónico-clónicas generalizadas. Las mioclonías generalmente ocurren al despertar, sobre todo tras privación de sueño o ingesta de alcohol. Afectan a músculos proximales y

distales, en especial a los miembros superiores, haciéndoles tirar cosas inadvertidamente, y no hay pérdida de conciencia.

Electroencefalograma

En los pacientes no tratados, prácticamente siempre es anormal. Si es normal y se sospecha este tipo de epilepsia, conviene hacer un EEG con período de despertar (en privación parcial de sueño) e incluso vídeo-EEG para identificar los tipos de crisis. Las descargas son paroxísticas y consisten en puntas o polipuntas junto a ondas lentas (en forma de "W") y de frecuencia variable, que rara vez exceden los dos segundos. Entre el 25 y el 50% de los pacientes presentan fotosensibilidad.

Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar

Esta epilepsia es de predominio masculino y suele darse en familias con alta incidencia de epilepsia (aunque menos que las otras formas de epilepsia generalizada idiopática). Comienza en la segunda década de la vida.

Manifestaciones clínicas

Crisis generalizadas tónico-clónicas que ocurren en más del 90% de las ocasiones poco después del despertar, o bien durante algún período de relajación vespertina. Si existen otros tipos de crisis, se trata de ausencias o crisis mioclónicas.

Electroencefalograma

Se observan puntas-onda o polipuntas-onda en forma de descargas generalizadas en el 40-71% de los casos.

Epilepsia parcial benigna del adolescente

Este síndrome no ha sido admitido en la clasificación de la Liga Internacional Contra La Epilepsia. Según algunos autores, se caracteriza por un síndrome idiopático, de predominio en varones y de inicio en la segunda década, con crisis focales simples, principalmente motoras o sensitivas y que se generalizan secundariamente en el 50% de los casos. Las crisis, de breve duración, se presentan generalmente aisladas y el EEG es normal o muestra anomalías inespecíficas, sin puntas.

Epilepsia de la lectura

Se trata de una forma de epilepsia refleja contemplada como epilepsia focal idiopática, aunque la forma mioclónica de la epilepsia de la lectura, que es la más frecuente, comparte la mayoría de sus características con las epilepsias generalizadas idiopáticas. Aparece por lo común entre los 12 y los 19 años y es de predominio masculino, genéticamente condicionada.

Manifestaciones clínicas

Mioclonías mandibulares u orofaciales al leer, bien en silencio o en voz alta, que se generalizan secundariamente si se continúa la lectura.

Electroencefalograma

El EEG crítico se expresa por una descarga de puntas o puntas-onda en el área parietotemporal del hemisferio dominante del lenguaje, con tendencia a la generalización secundaria.

Epilepsia familiar del lóbulo temporal

Síndrome clínica y genéticamente heterogéneo. Se han descrito tres síndromes epilépticos temporales con herencia autonómica dominante, de inicio entre los 10 y los 30 años.

Epilepsia lateral temporal o epilepsia focal con síntomas auditivos

Síndrome temporal ligado al cromosoma 10q. El gen responsable codifica una nueva proteína de función desconocida y localización sináptica, denominada epitempina.

Manifestaciones clínicas

Crisis focales visuales o auditivas, con generalización secundaria frecuente y de aparición en las primeras horas del sueño.

Electroencefalograma

El EEG intercrítico habitualmente es normal. Puede detectarse actividad epiléptica a nivel temporooccipital unilateral.

Epilepsia familiar mesial

Se desconoce la localización cromosómica, aunque no está ligada al cromosoma 10.

Manifestaciones clínicas

Crisis focales breves y esporádicas, con síntomas psíquicos (sensación de *déjà vu,* miedo, etc.), autonómicos o sensitivo-sensoriales, con o sin afectación parcial de la conciencia y, a veces, generalización secundaria.

Electroencefalograma

Muestra anomalías paroxísticas en la región temporal unilateral.

Epilepsia parcial con foco variable

Síndrome epiléptico familiar no estrictamente temporal.

Esclerosis mesial temporal

Es la causa más frecuente de epilepsia del lóbulo temporal. Tiene una elevada incidencia en casos con antecedentes de convulsiones febriles o afebriles prolongadas y unilaterales, y con historia familiar de epilepsia. Aunque comienza al final de la primera década de la vida, tras un intervalo libre de varios años, es en la pubertad cuando aparecen las crisis.

Manifestaciones clínicas

Crisis focales complejas, caracterizadas por malestar digestivo, sensación de despersonalización y/o automatismos oromandibulares, gestuales o verbales y, a veces, desviación oculocefálica; en la fase poscrítica, puede manifestar desorientación y pérdida de la memoria reciente y amnesia del episodio y disfasia de varios minutos (si la crisis comienza en el hemisferio dominante). La generalización secundaria es infrecuente.

Electroencefalograma

Muestra puntas u ondas agudas localizadas en la región temporal unilateral o bilateral asíncrona y, en ocasiones, ondas lentas rítmicas intermitentes o continuas en un área mesial temporal. La actividad ictal extracraneal aparece sólo con crisis parciales complejas, de inicio focal, con patrón de actividad rítmica de

cinco a siete segundos y máxima amplitud en derivaciones temporales unilaterales. La propagación contralateral es lenta (superior a cinco segundos, incluso minutos) o no ocurre.

Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral

Muestra atrofia de lóbulo temporal o de hipocampo unilateral. Se debe reconsiderar el diagnóstico en los siguientes casos:

- Historia de traumatismo, encefalitis u otros factores causales específicos.
- Síntomas focales motores o sensitivos específicos durante la crisis o poscríticos.
- Déficit neurológicos focales interictales.
- Importante deterioro cognitivo en pruebas neuropsicológicas.
- EEG con puntas síncronas bilaterales, generalizadas o focales extratemporales.
- EEG que muestra enlentecimiento difuso o focal extratemporal.
- Otra lesión cerebral además de la esclerosis de hipocampo en la RMN.

Epilepsias mioclónicas progresivas

Se trata de enfermedades raras y graves, cuyo diagnóstico de sospecha se basa en la tríada clínica de aparición progresiva: mioclonías, crisis tónico-clónicas generalizadas y deterioro psiconeurológico (particularmente ataxia y demencia). La confirmación diagnóstica se realiza mediante marcadores específicos. En la Tabla 2 se resumen las características más significativas de estas epilepsias, y que ayudan a distinguirlas:

- La presencia de estatura corta, afectación sensitiva, ataxia sensitiva, debilidad muscular, incremento de lactato en líquido cefalorraquídeo y patrón de herencia materna apuntan a MERRF *(Myoclonic Epilepsy and Ragged-Red Fibers)*.
- La presencia de alucinaciones visuales, crisis occipitales y un curso rápido indican la enfermedad de Lafora.
- La progresión muy lenta y sin demencia hace pensar en la enfermedad de Unverricht-Lundborg.
- La mácula rojo cereza apunta a la sialidosis tipo I.

TABLA 2. Epilepsias mioclónicas progresivas.

Enfermedad	Edad de comienzo	Clínica	Laboratorio	Genética	Confirmación diagnóstica
Unverricht-Lundborg.	8-13 años.	Mioclono severo, ataxia,demencia ausente o leve.	PES gigantes.	Cromosoma 21q22. Codifica proteína cistatina B.	
MERRF.	Cualquiera.	Mioclono, ataxia, sordera neuro-sensorial, mio-patía, neuropatía, lipomas, atrofia óptica.	Lactato y piruvato elevados (sangre, LCR). Alteración RM cerebral. Fibras rojo-rasgadas en músculo.	Mutación ADN mitocondrial. Codifica proteína TRNA lisina.	Biopsia muscular o genética mole-cular.
Enfermedad de Lafora.	10-18 años.	Crisis occipita-les, demencia profunda, muerte en 2-10 años.		Cromosoma 6q25. Codifica proteína tirosina fosfatasa/laforina.	Cuerpos de Lafora en biopsia de piel, hígado o cerebro.
Ceroidolipo-fuscinosis juvenil (Spielmeyer-Vogt).	4-10 años.	Trastornos visua-les, retinitis.	PEV elevado.	Cromosoma 16-p12. Codifica proteína de membrana.	
Sialidosis tipo I.	8-20 años.	Mioclono severo y mancha rojo cereza.	PEV elevado. PES gigantes.	Cromosoma 6p. Codifica proteína sialidasa.	Déficit de alfa-neuranimidasa en fibroblastos, leu-cocitos, amnioci-tos y vellosidades coriónicas.

El diagnóstico se basa en la historia clínica (personal y familiar, y examen neurológico normal) y el EEG en las epilepsias generalizadas primarias. El EEG en vigilia pasiva y con las activaciones habituales (hiperventilación y estimulación luminosa intermitente) presenta anomalías paroxísticas intercríticas en el 65-75% de los casos, en relación con el tipo de epilepsia. El tipo de crisis y los hallazgos electroencefalográficos permiten, a menudo, formular un diagnóstico de epilep-

sia y, con relativa frecuencia, el diagnóstico sindrómico (8). Los hallazgos electroencefalográficos críticos, en las epilepsias generalizadas primarias, si exceptuamos las crisis convulsivas generalizadas, de las que raramente se obtienen, son característicos en las epilepsias con ausencias (3).

En las crisis focales de presunción idiopática, por la inespecificidad de la semiología clínica y hallazgos electroencefalográficos (los intercríticos son muy típicos en vigilia en las epilepsias parciales benignas o idiopáticas), hay que realizar estudios de neuroimagen; si existen varios casos en la misma familia, se aconseja estudio genético. No obstante, si un paciente está diagnosticado de una epilepsia idiopática y es refractario al tratamiento adecuado, será necesario reevaluar el diagnóstico. Los estudios de neuroimagen (preferentemente la RMN cerebral y, en ocasiones, la RMN espectroscópica y la angiorresonancia) son obligatorios en las epilepsias focales sintomáticas, y deberán completarse con otros exámenes en función de la etiología sospechada. El estudio de una epilepsia mioclónica progresiva puede incluir la realización de potenciales evocados sensoriales, determinaciones enzimáticas, estudios biópsicos de piel, conjuntiva, hígado, músculo o cerebro y estudios de biología molecular.

Bibliografía

1. Prats, J.M., Garaizar, C. *Etiología de las epilepsias del adolescente.* Rev Neurol 1999; 28 (161): 32-35.
2. Pascual, S.I. *Características clínicas de las epilepsias del adolescente.* Rev Neurol 1999; 28 (161): 36-43.
3. Nieto, M., Nieto, M. *Epilepsia en la edad escolar.* Guías Neurológicas.
4. Salas Puig, J. *Las epilepsias de la adolescencia.* Rev Neurol 1997; 25 (Supl. 4): S412-S417.
5. López de Munain, A. *Qué hacer ante una epilepsia familiar.* Guías Neurológicas.
6. Guerrini, R., Genton, P. *Epileptic syndromes and visually induced seizures.* Epilepsy 2004; 45 (Supl. 1): 14-18.
7. Engel, J., Pedley, T. Epilepsy: A comprehensive textbook. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
8. Binnie, C.D., Stefan, H. *Modern electroencephalography: its role in epilepsy management.* Clinical Neurophysiology 1999; 110: 1671-1697.

CAPÍTULO 13

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS EN EL ADULTO

Introducción

Las epilepsias de inicio en la edad adulta, considerada de los 20 a los 65 años, son habitualmente epilepsias sintomáticas que cursan como síndromes focales (1). Su incidencia se cifra en 40-60 casos/100.000 habitantes al año. No obstante, se reconoce la existencia de un número bajo de casos (entre el 13 y el 28%, según las series) en los que epilepsias generalizadas comienzan después de los 20 años. En general, estos casos se caracterizan por tener predominantemente crisis tónico-clónicas generalizadas (rara vez son mioclónicas o ausencias) y su manejo y pronóstico son similares al de grupos de menor edad (2).

Actitud diagnóstica

El enfoque diagnóstico debe dirigirse hacia varios puntos fundamentales:

- Confirmar el diagnóstico de crisis, establecer su semiología y descartar cuadros que plantean diagnóstico diferencial.
- Determinar la etiología para indicar un tratamiento específico, si procede.
- Diferenciar crisis provocadas o sintomáticas agudas de crisis no provocadas.
- Realizar un diagnóstico sindrómico para establecer un pronóstico y decidir el mejor tratamiento.
- En el caso de crisis aislada, estudiar los factores de riesgo de recurrencia que ayudan a tomar la decisión de iniciar o no tratamiento con anticomiciales.

Confirmar el diagnóstico de crisis

Anamnesis y exploración

El diagnóstico de epilepsia es clínico. Es fundamental elaborar una historia lo más precisa posible del episodio y aun en ausencia de un observador externo, se pueden obtener datos útiles. Debe preguntarse por la existencia de pródromos (aura, sintomatología vagal, giro de objetos); si hubo pérdida de conocimiento (caídas, amnesia del evento); la duración del episodio (cuadros prolongados, de más de unos minutos, no suelen ser comiciales); la presencia de movimientos anómalos, así como su tipo (focales o generalizados) y secuencia; la situación desencadenante (sueño, consumo de alcohol o tóxicos) y si hubo un

déficit poscrítico generalizado o focal y su duración. El aura tiene un gran valor en el diagnóstico de crisis focales. En algunos estudios se ha encontrado una buena correlación entre las auras más comunes, la zona de inicio de las crisis y el foco de actividad epileptiforme interictal (3). La semiología de las crisis parciales puede tener un valor localizador, especialmente para diferenciar las crisis temporales de las extratemporales

Entre los principales cuadros que plantean diagnóstico diferencial con crisis son especialmente habituales los síncopes y las crisis pseudoepilépticas. También algunos movimientos anormales, accidentes isquémicos transitorios y trastornos del sueño.

Dentro de los antecedentes, los datos fundamentales que se deben recoger son los siguientes: historia familiar de crisis, daño perinatal, crisis febriles, traumatismos o infecciones del sistema nervioso central y enfermedades neurológicas o sistémicas que puedan ser responsables de una crisis sintomática, ya sea aguda o remota. Es importante recabar información acerca del consumo de alcohol o drogas y el tratamiento o retirada brusca de psicofármacos, en especial benzodiacepinas y antidepresivos.

Debemos preguntar por episodios previos similares o por cuadros de desconexión del medio, auras o movimientos involuntarios (mioclonías o clonías). No es infrecuente que, en una supuesta primera crisis, descubramos que hubo eventos previos que han pasado inadvertidos o por los que el paciente no ha consultado (4) (nivel de certeza II).

Asimismo, ha de realizarse una exploración neurológica completa. En la atención de urgencia es importante una exploración sistémica y descartar fiebre, signos de irritación meníngea o alteración del nivel de conciencia más allá de la crisis. De encontrar anomalías focales en la exploración neurológica, éstas serán indicativas de una crisis de inicio focal.

Pruebas complementarias

- Analíticas: El recuento hematológico, de glucosa y electrolitos tiene escaso rendimiento fuera del ámbito de la atención urgente (5, 6). El estudio del líquido cefalorraquídeo no forma parte habitual del estudio, salvo en urgencias, para descartar infección del sistema nervioso central o hemorragia subarac-

noidea. La determinación de tóxicos o drogas puede aplicarse en algunos casos (7) (grado de recomendación D).

- Electrocardiograma (ECG): Debería realizarse en todo paciente con un cuadro de alteración del nivel de conciencia (5) (nivel de certeza III, grado de recomendación D).
- Electroencefalograma (EEG): Entre el 12 y el 73% de los adultos con epilepsia muestran actividad epileptiforme interictal en el electroencefalograma. Aparece aproximadamente en el 30% de los pacientes tras un primer registro, y este porcentaje asciende hasta un 89% tras tres EEG intercríticos; más allá de esta cifra el rendimiento de EEG basales es mínimo. La sensibilidad diagnóstica aumenta y puede llegar al 70% si la prueba se realiza de manera precoz en las primeras 48 horas tras la crisis (nivel de certeza II). Cuando el EEG es negativo, un EEG de sueño o con deprivación puede detectar actividad epileptiforme en un 13-31% adicional de casos (5-7) (nivel de certeza III). Aproximadamente en un 10% de pacientes no se ven nunca alteraciones epileptiformes en el EEG interictal. Estos casos pueden beneficiarse de un registro EEG ictal e interictal mediante monitorización vídeo-EEG. La probabilidad de recurrencia de crisis en pacientes con anomalías epileptiformes en el EEG es del 49%, frente al 27% para pacientes con EEG normal (nivel de certeza II). Además de todo lo expuesto, el electroencefalograma es una importante herramienta de ayuda para la clasificación sindrómica (8) (nivel de certeza II).
- Neuroimagen: En adultos con una primera crisis está siempre indicado realizar una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM) (grado de recomendación B). La TC ha quedado restringida a situaciones de urgencia para excluir tumores, abscesos o hemorragias, en pacientes con marcapasos o clips no compatibles con la RM y si se quiere apreciar lesiones con calcio mal valoradas con la RM (grado de recomendación D). La RM es la prueba de elección en un paciente con epilepsia (5-7, 10) (grado de recomendación C). Debe realizarse siguiendo protocolos especiales que permiten identificar lesiones sutiles y con equipos de al menos entre uno y cinco teslas. Su especificidad y sensibilidad en epilepsia es claramente superior a la TC. Las anomalías más frecuentemente identificadas por RM, cuando las TC previas han sido negativas, son la esclerosis del hipocampo, alteraciones del desarrollo cortical, malformaciones vasculares, tumores de bajo grado y gliosis (9, 10).

- Otros estudios: En algunos casos, puede ser necesario completar el diagnóstico de pacientes con crisis parciales mediante pruebas especiales. Habitualmente se realizan en epilepsias farmacorresistentes en las que se plantea cirugía, en epilepsias no lesionales sin focalidad en el EEG, o discordancia entre los datos de neuroimagen y los registros encefalográficos. Tal es el caso de la monitorización con vídeo-EEG, la RM con espectroscopia, la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) crítico e intercrítico, la tomografía de emisión de positrones (PET) y la magnetoencefalografía (MEG) (9, 10).

Determinar la etiología

A diferencia de etapas previas de la vida en las que son frecuentes las epilepsias idiopáticas, la mayoría de las epilepsias de inicio en adultos son sintomáticas (2). Las principales series clínicas identifican la causa sólo en la mitad de los casos. La mejora de las técnicas de neuroimagen y la realización de RM craneales sistemáticas permitirá llegar al diagnóstico etiológico en un mayor porcentaje.

En adultos jóvenes, las etiologías habituales son infecciones del sistema nervioso central (encefalitis, abscesos o neurocisticercosis), tumores cerebrales primarios, lesiones neurológicas connatales (alteraciones del desarrollo cortical o lesiones perinatales) y trauma craneal. En el grupo de adultos entre 35 y 65 años, las causas principales son las patologías cerebrovasculares (malformaciones vasculares e ictus isquémicos y hemorrágicos), los traumas craneales severos y los tumores cerebrales (1). Dentro de las causas de crisis sintomáticas agudas más comunes se encuentran la deprivación alcohólica, fase aguda del trauma craneal, hipoglucemia y tóxicos/fármacos.

Diferenciar crisis provocadas o sintomáticas agudas de crisis no provocadas

En las crisis provocadas existe un proceso agudo simultáneo responsable que puede ser o bien sistémico (alteraciones metabólicas, del tipo de la hipoglucemia, y electrolíticas, como tóxicos o fármacos) o bien neurológico (trauma craneal, infección del sistema nervioso central, ictus). Las crisis no provocadas se producen sin que encontremos ninguna causa aguda directa (11).

La importancia de esta diferencia radica en la actitud inmediata y el riesgo de recurrencia. En las crisis agudas sintomáticas se trata fundamentalmente la

causa y si precisan tratamiento antiepiléptico, éste no suele ser a largo plazo. Por lo general no tienden a recurrir, salvo las debidas a causas que pueden producir daño cerebral permanente, como trauma, encefalitis y hemorragias (grado de recomendación C). En el caso de más de una crisis no provocada debe iniciarse tratamiento con fármacos antiepilépticos (grado de recomendación A).

Realizar un diagnóstico sindrómico

Mediante la integración de los datos que proporcionan la historia clínica, el EEG y la neuroimagen se puede llegar al diagnóstico sindrómico de epilepsia en hasta un 80% de los casos (8), lo que resulta fundamental con el fin de establecer un pronóstico y escoger el tratamiento (grado de recomendación C).

Valorar factores de riesgo de recurrencia en crisis aisladas

El riesgo global de recurrencia para una crisis no provocada es del 42% en un plazo de dos años. Los principales factores asociados con recurrencia son anomalías epileptiformes en el EEG, focalidad en la exploración neurológica y anomalías en la neuroimagen. En estos casos el riesgo de recurrencia asciende hasta el 90% (11) (grado de recomendación B).

Conclusiones

- Las epilepsias de inicio en el adulto son mayoritariamente focales (grado de recomendación C). Los síndromes generalizados son poco frecuentes y tienen igual pronóstico y manejo que los que comienzan en edades más tempranas (grado de recomendación D).
- El diagnóstico de crisis debe basarse en los datos obtenidos de la historia y los distintos síntomas. A favor de un inicio parcial de la crisis apuntan la presencia de aura, los datos focales en la exploración, la sintomatología ictal focal y la focalidad postictal (grado de recomendación C).
- Las principales etiologías de la epilepsia de inicio en adultos son traumas, tumores, alteraciones del desarrollo cortical, infecciones y patología cerebrovascular (grado de recomendación C).
- El EEG basal y de sueño son herramientas diagnósticas fundamentales que contribuyen al diagnóstico sindrómico y al pronóstico de recurrencia de la primera crisis. Un EEG normal nunca debe utilizarse para excluir el diagnóstico de epilepsia (grado de recomendación C).

- La RM es la prueba de neuroimagen fundamental y debe realizarse en todas las crisis que comienzan en la etapa adulta. La TC es la prueba inicial indicada en situaciones de urgencia o cuando la demora de la RM es excesiva (grado de recomendación C).
- El estudio inicial del paciente adulto con crisis ha de comprender una valoración clínica completa, en la que se indague sobre posibles episodios previos, y un EEG lo más precoz posible; esta prueba se completará con un EEG de sueño si el resultado es negativo y un estudio de neuroimagen con RM. Mediante la integración de los datos obtenidos se puede llegar al diagnóstico sindrómico de epilepsia en hasta el 80% de los casos (grado de recomendación C).
- Puede ser necesario realizar diversas pruebas especiales, como la monitorización electroencefalográfica prolongada entre otras, en el estudio de pacientes refractarios (grado de recomendación C).
- Ante una primera crisis no sintomática se deben determinar subgrupos de pacientes con alto riesgo de recurrencia y valorar su tratamiento (grado de recomendación B).

Bibliografía

1. Hauser, W.A., Annegers, J., Rocca, W.A. *Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota.* Mayo Clin Proc 1996; 71: 576-586.
2. Marini, C., King, M.A., Archer, J.S., Newton, M.R., Berkovic, S.F. *Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 192-196.
3. Palmini, A., Gloor, P. *The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study.* Neurology 1992; 42: 801-808.
4. Jallon, P., Loiseau, P., Loiseau, J. *Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie.* Epilepsia 2001; 42 (4): 464-475.
5. *Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2003. URL disponible en: www.sign.ac.uk.

6. *The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care.* National Institute for Clinical Excellence (NICE) October 2004.
7. Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G. y cols; 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: 1996-2007.
8. King, M.A., Newton, M.R., Jackson, G.D. y cols. *Epileptology of the first seizure presentation: A clinical, electroencephalographic and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients.* The Lancet 1998; 352: 1007-1011.
9. Duncan, J.S. *Imaging and epilepsy.* Brain 1997; 120: 339-377.
10. Duncan, J.S., Sander, J.W., Sisodiya, M., Walker, M.C. *Adult epilepsy.* Lancet 2006; 367: 1087-1100.
11. Berg, A.T. *Risk of recurrence after a first unprovoked seizure.* Epilepsia 2008; 49 (Supl. 1): 13-18.

CAPÍTULO 14

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN LOS ANCIANOS

Definición

Aunque la edad es un tema debatido, como norma general se considera epilepsia en el anciano a aquélla que comienza en personas mayores de 65 años. Es importante destacar que se excluyen por tanto las epilepsias que se inician en edades más tempranas y continúan en este grupo de edad.

Epidemiología en los ancianos

- Las crisis epilépticas representan sólo el 15% de todas las alteraciones cerebrales transitorias.
- Los pacientes ancianos no son un grupo homogéneo, sino que se agrupan en diversas categorías: anciano joven (entre 65 y 74 años), anciano medio (entre 75 y 84 años) y anciano viejo (por encima de los 85 años). A su vez, cada una de ellas se subdivide en: anciano sano, anciano con múltiples problemas médicos y anciano dependiente (por lo general, institucionalizado en residencia).
- En los países desarrollados, la incidencia y la prevalencia de epilepsia en el anciano es mayor que en cualquier otro grupo de edad. A los 70 y 80 años, la incidencia es el doble y el triple que en la infancia respectivamente.
- El 25% de nuevos casos de epilepsia se diagnostican en esta edad.
- El 70% de las crisis son de inicio focal.
- En la tercera parte de los casos aproximadamente, la etiología es desconocida.
- La etiología conocida más frecuente en el 40% es la patología vascular cerebral.
- Predominan las crisis sintomáticas agudas (enfermedad cerebrovascular aguda, trastornos metabólicos, fármacos o trauma craneal) sobre las sintomáticas remotas.
- El 30% de las crisis sintomáticas agudas se presentan como estado epiléptico.
- La distribución por etiología de las crisis epilépticas en el anciano en los estudios poblacionales puede verse en la Tabla 1.

TABLA 1. Etiología de las crisis epilépticas en los ancianos (nivel de certeza II).

Etiología	(%)
Enfermedad cerebrovascular	40%
Alteraciones tóxico-metabólicas	15%
Tumores	10%
Traumatismos craneoencefálicos	5%
Demencias	5%
Infecciones del sistema nervioso central	1%
Causa desconocida (idiopática)	24%

Peculiaridades clínicas y diagnósticas de las crisis en los ancianos

- Un aspecto muy importante ante una primera crisis epiléptica en el anciano es diferenciar si ésta se debe a una causa aguda (crisis sintomática aguda) o a una remota (crisis sintomática remota, epilepsia). La causa subyacente debe investigarse siempre en el anciano (Tabla 2).
- El riesgo de crisis recurrentes es más elevado en el primer año de una afectación cerebral, y lo aumentan las crisis parciales de causa conocida, y las anomalías en la exploración neurológica, en la neuroimagen y en el electroencefalograma (nivel de certeza III).
- El foco epiléptico en el anciano, a diferencia de otros grupos de edad, se localiza preferentemente en los lóbulos frontales y parietales, en lugar de los temporales, por lo que las auras psíquicas o sensoriales son menos frecuentes. En las crisis parciales complejas del anciano (las más habituales), las auras se presentan con menor frecuencia, los automatismos son poco usuales y los estados confusionales poscríticos o déficit focales (parálisis de Todd) suelen ser mucho más prolongados. En caso de presentarse, predominan las auras motoras, sensitivas o de tipo vertiginoso, asociadas a su origen crítico frontal o parietal (nivel de certeza III).
- Los estados confusionales prolongados pueden deberse a estados poscríticos de crisis generalizadas o estados epilépticos no convulsivos. Son frecuentes en estas edades los que se originan tras la suspensión brusca de benzodiacepinas o barbitúricos (nivel de certeza IV).

TABLA 2. Etiología de las crisis sintomáticas en los ancianos.

1. Postaccidente cerebrovascular	Ictus isquémico, ictus hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, trombosis, senos venosos, malformaciones vasculares.
2. Postraumatismo craneoencefálico y cirugía del SNC	
3. Infecciones del SNC	Encefalitis, meningitis, abscesos.
4. Por privación de sustancias depresoras del SNC	Alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos.
5. Por tóxicos	Psicotrópicos, inmunosupresores, antineoplásicos, antibióticos, opiáceos, analgésicos, anestésicos, antiarrítmicos, contrastes radiológicos, drogas ilícitas.
6. Por alteraciones metabólicas	Hipoglucemia/hiperglucemia, hiponatremia/hipernatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, insuficiencia hepatorrenal, hipertiroidismo/hipotiroidismo.
7. Encefalopatía anóxica o postanóxica	
8. Tumores del SNC	

Diagnóstico diferencial

- El diagnóstico diferencial debe establecerse con todas las crisis cerebrales que presentan manifestaciones clínicas bruscas y transitorias y que dan lugar a alteraciones del nivel de conciencia o a síntomas motores, sensitivos, sensoriales o psíquicos, como consecuencia de una disfunción pasajera de una parte o de la totalidad del cerebro (Tablas 3 y 4).
- Dada la peculiaridad de las manifestaciones clínicas en este grupo de edad, puede que un número importante de pacientes ancianos con epilepsia de nuevo diagnóstico no sea diagnosticado o lo sea con un retraso importante (nivel de certeza IV).

TABLA 3. Diagnóstico diferencial de las crisis cerebrales en los ancianos.

1. Síncope de origen cardiaco
- Arritmias:
  - Supraventriculares.
  - Ventriculares.
  - Bloqueos auriculoventriculares.
  - Síndrome del seno enfermo.
- Valvulopatías:
  - Aórtica, mitral, pulmonar.
- Miocardiopatías.
- Pericardítis: taponamiento cardiaco.
- Cardiopatía isquémica.
- Hipertensión pulmonar primaria, embolia pulmonar.

2. Síncope de origen no cardiaco
- Vasovagal:
  - Micción.
  - Acceso de tos paroxística.
  - Alteración del seno carotídeo.
- Desencadenado por la maniobra de Valsalva.
- Asociado a fármacos:
  - Hipotensores.
  - Antidepresivos tricíclicos.
  - Levodopa.
  - Fenotiacinas.
- Ortostático:
  - Síndrome de Shy-Drager.
  - Enfermedad de Parkinson.
  - Neuropatías autónomas.
  - Neuropatia asociada a porfiria.
  - Disautonomía familiar.
  - Diabetes.
  - Amiloidosis.
  - Hipovolemia.
  - Perdidas sanguíneas.
  - Enfermedad de Addison.

3. Enfermedad cerebrovascular
- Accidente isquémico transitorio.
- Accidente isquémico transitorio hemodinámico.

4. Amnesia global transitoria

5. Trastornos del movimiento, discinesias paroxísticas

6. Migraña confusional

7. Alteración tóxica
- Teofilina, isoniacida.
- Deprivación de alcohol, barbitúricos y benzodiacepinas.
- Antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos, antibióticos y anestésicos.

8. Alteración metabólica
- Hipoglucemia, hiperglicemia cetósica, hiponatremia e hipocalcemia.
- Enfermedad renal/hepática.
- Feocromocitoma.
- Hipertiroidismo.
- Porfiria.

9. Trastornos del sueño
- Hipersomnias.
- Narcolepsia, cataplejia.

10. Enfermedades psiquiátricas
- Crisis psicógenas.
- Trastornos de ansiedad y pánico.

11. Enfermedades infecciosas
- Encefalitis, virus de inmunodeficiencia humana y virus lentos.
- Parasitosis.
- Sepsis y fiebre.

12. Epilepsia

TABLA 4. Diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y crisis por otras patologías.

Variable	Crisis	Síncope	Accidente isquémico transitorio	Amnesia global transitoria	Vértigo
Aura.	A veces.	Sensación de desvanecimiento.	No.	No.	No.
Duración.	1-2 min.	Segundos a minutos.	Minutos a horas.	Minutos a horas.	Minutos a días.
Efecto postural.	No.	Variable.	No.	No.	Variable.
Síntomas del evento.	Movimientos tónico-clónicos, pero varía.	Pérdida del tono o breves sobre-saltos.	Déficit de un territorio de patrón vascular.	Confusión o amnesia.	Nauseas, ataxia y acúfenos.
Incontinencia.	Variable.	Variable.	No.	No.	No.
Frecuencia cardiaca.	Aumenta.	Irregular o disminuye.	Variable.	No tiene efecto.	Variable.
Síntomas tras el evento.	Confusión, somnolencia.	Alerta.	Alerta.	Alerta.	Alerta.
EEG durante el evento.	Patrón epilepti-forme.	Lentificación difusa.	Lentificación focal.	Lentificación sutil.	Sin efecto.

- La edad, la polifarmacia y las enfermedades médicas concomitantes aumentan las posibilidades de diagnóstico diferencial respecto al resto de la población.
- La causa más frecuente de pérdida de conciencia en el anciano es el síncope; entre los distintos tipos, siempre es importante considerar los de causa cardiológica por bloqueos auriculoventriculares, entre otras etiologías. Los síncopes pueden presentarse en el anciano con automatismos o convulsiones y confusión transitoria después del episodio sincopal (nivel de certeza IV).
- Los cuadros confusionales son frecuentes en los pacientes con demencia, al igual que en ésta también pueden presentarse crisis epilépticas (con manifestaciones clínicas de tipo confusional). La amnesia global transitoria isquémica, rara vez recurrente, presenta amnesia anterógrada en un paciente con-

fuso que puede tener automatismos, y debe diferenciarse de la amnesia postictal, aunque esto resulta difícil en casos donde no es posible constatar una crisis previa. En ocasiones, el trastorno amnésico puede ser la única manifestación de epilepsia (síndrome de amnesia transitoria epiléptica) (nivel de certeza IV).

- Los accidentes isquémicos transitorios suelen presentarse como síntomas negativos (pérdida de fuerza, adormecimiento, trastorno del lenguaje), a diferencia de las crisis epilépticas, cuyos síntomas suelen ser positivos (movimientos involuntarios, parestesias, vértigo). Las crisis epilépticas con fenómenos motores negativos son extremadamente raras. La afasia epiléptica siempre debe ser considerada en el diagnóstico diferencial.
- Los accidentes isquémicos transitorios de mecanismo hemodinámico por obstrucción extracraneal de los troncos supraaórticos pueden presentar fenómenos motores transitorios *(limb shaking)*.

Clasificación de las crisis y síndromes epilépticos en el anciano

Una vez confirmado el origen epiléptico de las crisis cerebrales, es imprescindible su correcta clasificación sindrómica por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. De acuerdo con la propuesta para la clasificación de epilepsia y síndromes epilépticos formulada por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), Loiseau y cols. (4) identifican los siguientes síndromes epilépticos en el anciano, basados en las manifestaciones clínicas de las crisis, EEG, y neuroimagen:

- Epilepsias parciales (remotas sintomáticas o criptogénicas): Su diagnóstico se basa en cualquier síntoma o signo de localización anatómica (crisis parcial, EEG o neuroimagen).

  - Crisis parciales remotas sintomáticas a una afectación del sistema nervioso central asociadas con un alto riesgo de desarrollar epilepsia y con un lapso de tiempo entre la afectación y la primera crisis superior a una semana. Los pacientes con una sola crisis y ante esta evidencia etiológica deben considerarse epilépticos.
  - Crisis parciales criptogénicas de etiología desconocida y que deben presentar más de una crisis para el diagnóstico de epilepsia.

- Síndromes epilépticos indeterminados: Se incluyen los pacientes con más de una crisis indeterminada en cuanto a su origen parcial o generalizado, y sin factores etiológicos conocidos.
- Síndromes epilépticos especiales con crisis parciales o generalizadas:

  - Crisis agudas sintomáticas debidas a alteraciones sistémicas, metabólicas o tóxicas y afectaciones agudas del sistema nervioso central, que aparecen con una relación temporal entre el evento y la(s) crisi(s) inferior a una semana o durante el mismo.
  - Crisis únicas, aparentemente no provocadas, y sin anomalías en la neuroimagen o el EEG.

Pasos diagnósticos

La anamnesis resulta esencial para establecer el diagnóstico correcto ante la sospecha de una crisis epiléptica en el anciano:

- Las crisis epilépticas en el anciano presentan a menudo características diferentes a las de otros grupos de edad: las crisis generalizadas tónico-clónicas son infrecuentes, las auras con automatismos son raras y la confusión durante la crisis puede ser prolongada y de curso fluctuante.
- Dado que en ancianos suelen prescribirse múltiples fármacos, se efectuará un interrogatorio cuidadoso sobre medicamentos.
- Siempre deben considerarse los traumatismos, incluso en ausencia de un antecedente de ese tipo, ya que los ancianos tienen mayor propensión a hematomas subdurales y pueden no recordar traumatismos craneales menores.
- Deberemos también tomar siempre en consideración la presentación en forma de estatus epiléptico no convulsivo, en ocasiones de difícil diagnóstico (confusión, cambios de personalidad y lentitud mental, que puede durar incluso días o semanas).

El examen físico y neurológico puede ser orientador y es imprescindible. Deberán practicarse estudios hematológicos, bioquímicos, hormonales, de niveles séricos de fármacos y detección de tóxicos ante la sospecha de crisis de origen metabólico o tóxico (grado de recomendación B).

El EEG resulta esencial, ya que es el examen complementario más útil en el estudio de los pacientes con crisis o epilepsia. En el EEG de rutina, el registro de actividad epileptiforme es menos frecuente en los ancianos con epilepsia, y se detecta sólo entre un 26 y un 38% de los casos.

- La presencia de enlentecimientos focales de frecuencia theta y corta duración son hallazgos frecuentes y sin valor patológico en estas edades.
- En un porcentaje de pacientes ancianos con epilepsia (31%), el EEG puede ser normal.
- Las descargas epileptiformes lateralizadas periódicas pueden observarse hasta en un 20% de pacientes sin historia de crisis epiléptica. No obstante, este tipo de alteración es más frecuente en el anciano con epilepsia, de tal manera que alrededor del 74% de los pacientes con descargas epileptiformes lateralizadas periódicas presentan crisis epilépticas clínicas. Su etiología es variada, y se observan frecuentemente en lesiones unilaterales agudas como infartos y tumores.
- Un aspecto muy importante del EEG es su valor en el estudio de los síndromes confusionales agudos del anciano, en especial en el estatus epiléptico no convulsivo (grado de recomendación B).
- Solo el EEG crítico correctamente obtenido y analizado tiene valor diagnóstico definitivo (grado de recomendación B).
- En pacientes con fenómenos persistentes no diagnosticados, la monitorización vídeo-EEG puede ser el medio más eficaz para establecer el diagnóstico.
- La polisomnografía con registros continuos de EEG, EMG, EOG y las mediciones de frecuencia cardiaca y respiratoria, acompañados de determinaciones de saturación de gases sanguíneos, nos permitirá detectar anomalías relacionadas con el sueño, en especial el síndrome de apnea del sueño.

La neuroimagen es esencial en la evaluación de cualquier paciente anciano con sospecha de crisis epiléptica.

- La resonancia magnética (RM) craneal es la técnica de elección porque es superior a la tomografía computarizada (TC) craneal a la hora de detectar todos los procesos patológicos a excepción de la hemorragia subaracnoidea (grado de recomendación B).

- La TC debe usarse sólo en situaciones de emergencia o cuando está contraindicada la RM, para descartar hemorragias o grandes masas intracraneales. La angiorresonancia magnética, angiografía con contraste, ecodoppler de troncos supraórticos y la neuroimagen funcional (SPECT, PET, RM con espectroscopia) pueden informarnos de lesiones estructurales, vasculares y funcionales causantes de epilepsia, si los estudios de RM y TC no son suficientes.

El examen del líquido cefalorraquídeo es imprescindible en casos de sospecha de procesos inflamatorios cerebrales.

Conclusiones

La primera tarea del médico, y que no resulta habitualmente sencilla, es la de determinar si un evento paroxístico en el anciano tiene o no origen epiléptico. En el paciente anciano, las manifestaciones clínicas de las crisis epilépticas suelen ser diferentes a las de otros grupos de edad, por lo que sólo un correcto diagnóstico diferencial permitirá distinguirlas y clasificarlas, condición imprescindible para establecer un pronóstico y un tratamiento adecuado.

Bibliografía

1. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T. *The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester Minnesota, 1935-84.* Epilepsia 1993; 34: 453-468.
2. Annegers, J.F., Hauser, W.A., Lee, J.R. y cols. *Acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984.* Epilepsia 1995; 36: 327-333.
3. Loiseau, J., Loiseau, P., Duché, B., Guyot, M., Dartigues, J.F., Aublet, B. *A survey of epileptic disorders in the French southwest: Incidence of epileptic syndromes.* Epilepsia 1990; 31: 391-396.
4. Loiseau, J., Loiseau, P., Duche, B. y cols. *A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients.* Ann Neurol 1990; 27: 232-237.
5. Hauser, W.A., Annegers, J., Kurland, L. *Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980.* Epilepsia 1991; 32 (4): 429-445.
6. Sanders, J.W.A., Hart, Y.M., Johnson, A.I. y cols. *Natural general practice study of epilepsy: Newly diagnosed epileptic seizures in general population.* Lancet 1990; 336: 1267-1270.

7. Ramsay, R.E., Macias, F.M., Rowan, A.J. *Diagnosing epilepsy in the elderly.* Int Rev Neurobiol 2007; 81: 129-151.
8. Sheorajpanday, R.V.A., De Deyn, P.P. *Epileptic fits and epilepsy in the elderly: General reflections, specific issues and therapeutic implications.* Clin Neurol Neurosurg 2007; 109: 727-743.
9. Collins, N.S., Shapiro, R.A., Ramsay, R.E. *Elders with epilepsy.* Med Clin N Am 2006; 90: 945-966.
10. Sirvent, J. *Acute and chronic seizures in patients older than 60 years.* Mayo Clinic Proc 2001; 76: 175-183.
11. LaRoche, S., Helmers, S. *Epilepsy in the elderly.* Neurologist 2003; 9 (5): 241-248.
12. Hopkins, A. *The causes of epilepsy, the risk factors for epilepsy and the precipitacion of seizures.* En: Epilepsy, 2.ª ed. Chapman and Hall Medical, London: 1995; 59-85.
13. Drury, I., Beydoun, A. *Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 106: 369-373.
14. Leppik, I.E. *Epilepsy in the elderly: scope of the problem.* Int Rev Neurobiol 2007; 81: 1-14.
15. Butler, C.R., Graham, K.S., Hodges, J.R., Kapur, N., Wardlaw, J.M., Zeman, A.Z. *The syndrome of transient epileptic amnesia.* Ann Neurol 2007; 61: 587-598.
16. Mauri, J.A., Vadillo, F.J. *Crisis y epilepsia en el anciano.* Viguera Editores S.L., Barcelona 2005.

CAPÍTULO 15

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA EN EL ESTADO CONVULSIVO Y NO CONVULSIVO

Estado epiléptico convulsivo

Estado de crisis generalizadas tónico-clónicas

Definición

Estado de crisis generalizadas tónico-clónicas prolongadas o repetidas, caracterizado por actividad tónica y/o clónica, que puede ser simétrica o asimétrica, con expresión evidente o sutil. Aunque no hay un acuerdo unánime sobre la duración de las crisis, los estudios realizados (nivel de certeza I) establecen un tiempo superior a los diez minutos o la presencia de dos o más crisis sin una total recuperación entre las mismas.

Etiología

Puede observarse en el contexto de una epilepsia generalizada idiopática (30%) o de una epilepsia parcial y constituir un estado de crisis secundariamente generalizadas. Existen diferentes etiologías que se han de considerar como prioritarias:

- ❑ Baja dosificación de fármacos antiepilépticos.
- ❑ Lesiones cerebrales estructurales (postraumáticas, tumores, accidentes cerebrovasculares).
- ❑ Trastornos toxicometabólicos (alcohol, estimulantes).
- ❑ Infecciones sistémicas o del sistema nervioso (encefalitis, meningoencefalitis).

Clínica

Podemos diferenciar dos formas de expresión clínica:

- ❑ Forma evidente o inicial, en la cual se producen crisis tónico-clónicas recurrentes sin recuperación completa entre las mismas.
- ❑ En caso de no existir un tratamiento adecuado, se evoluciona a una forma sutil o tardía, en la cual el paciente se halla en estupor profundo o coma. Presenta actividad convulsiva motora sutil, habitualmente continua y rítmica, consistente en movimientos palpebrales, faciales, mandibulares, sacudidas oculares nistagmoides o sacudidas sutiles focales de tronco o extremidades. En estas fases tardías existe una disociación electromecánica (importantes

anomalías electroencefalográficas con poca expresión clínica). Se asocia a un peor pronóstico.

Registro encefalográfico

El estado convulsivo constituye un proceso dinámico, en el cual se han descrito los siguientes patrones, que generalmente se expresan de forma evolutiva (3): 1) crisis electroencefalográficas autolimitadas coincidentes clínicamente con crisis con componente tónico (actividad rápida de bajo voltaje) y clónico (brotes de complejos punta-onda); 2) patrón crítico con actividad epileptiforme de amplitud cambiante (creciente-decreciente); 3) patrón electroencefalográfico crítico con actividad epileptiforme de forma continua, que puede ser interrumpido por períodos de aplanamiento; 4) descargas epileptiformes lateralizadas periódicas sobre un patrón de aplanamiento. Los patrones descritos tienen en el registro una expresión generalizada simétrica o asimétrica. La fase 1 coincide con la fase de crisis generalizadas tónico-clónicas evidentes, mientras que el resto de fases son más típicas de la forma sutil del estado convulsivo.

Aproximación diagnóstica del estado epiléptico de crisis generalizadas tónico-clónicas

Asegurar que se trata de un estado en la fase inicial o evidente resulta claro por la clínica, pero en la fase sutil o tardía será fundamental realizar un registro electroencefalográfico lo antes posible que confirme el diagnóstico. Es necesario determinar la etiología: epilepsia previa o de inicio, factores intercurrentes cerebrales como infecciones o procesos estructurales que pueden mostrar signos neurológicos focales a la exploración, alteraciones sistémicas (hepático, renal, drogas o infecciones) o un eventual abandono del fármaco. Esta fase implicara la realización de las siguientes pruebas:

- Análisis de laboratorio que incluya recuento sanguíneo completo, glucemia capilar (descartar hipoglucemias), electrolitos (incluyendo sodio y calcio), gasometría arterial, función hepática y renal, análisis toxicológico y niveles plasmáticos de antiepilépticos. Ante la sospecha de un proceso infeccioso se habrá de buscar su origen, lo que en algunos casos puede suponer la realización de una punción lumbar.
- Pruebas de neuroimagen (tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) cerebral). La RM cerebral será de especial utilidad en el estado epiléptico no convulsivo.

Estado epiléptico mioclónico

El estado epiléptico mioclónico puede definirse en dos situaciones:

- Estado epiléptico mioclónico primario: Se observa en el contexto de una epilepsia generalizada idiopática y se asocia a un buen pronóstico. Su expresión clínica es en forma de mioclonías masivas, bilaterales, generalmente en salvas repetidas a intervalos irregulares y con un nivel de conciencia preservado. El registro electroencefalográfico muestra descargas de polipunta-onda generalizadas, con una actividad de fondo normal.
- Estado epiléptico mioclónico secundario: Se observa generalmente en el contexto de epilepsias generalizadas sintomáticas (por ejemplo, epilepsia mioclónica progresiva o epilepsia mioclónica astásica). Su expresión clínica es en forma de mioclonías bilaterales, frecuentemente asimétricas, asíncronas y de pequeña amplitud, con un grado variable de afectación del nivel de conciencia. El registro electroencefalográfico mostrará descargas de punta onda repetidas arrítmicas, mezcladas sobre una actividad theta y delta y ritmos reclutantes.

El diagnóstico del estado mioclónico se realiza por la clínica, presencia de mioclonías durante un período prolongado, generalmente superior a 30 minutos y el registro electroencefalográfico previamente descrito. El estado mioclónico puro se ha de diferenciar de aquellas situaciones en las cuales se observa una encefalopatía (toxicometabólica, anóxica o degenerativa) acompañada de mioclonías, proceso que presenta un mal pronóstico. Dichas mioclonías pueden no ser epilépticas (corticales) en su origen y, por tanto, no tener expresión electroencefalográfica.

Estado epiléptico no convulsivo

Definición

El estado epiléptico no convulsivo es una condición epiléptica, de duración superior a 30 minutos, en la que existe actividad epileptiforme continua o recurrente en el EEG, y que es responsable de síntomas clínicos diversos (principalmente cambios en el estado mental o en el comportamiento) en ausencia de actividad convulsiva manifiesta.

Clasificación y descripción

Se distinguen dos tipos principales de estado epiléptico no convulsivo.

Estado epiléptico no convulsivo generalizado o de ausencia

Se caracteriza por la presencia de actividad eléctrica cerebral continua generalizada, habitualmente en forma de punta-onda o polipunta-onda. A su vez, puede dividirse en estados epilépticos no convulsivos de ausencia típicos y atípicos. El estado epiléptico no convulsivo típico se presenta por lo común en pacientes con epilepsia generalizada idiopática, habitualmente niños y adolescentes, aunque también puede aparecer en adultos (estatus *de novo*), sobre todo por deprivación brusca de tratamiento con benzodiacepinas. Los estados epilépticos no convulsivos generalizados atípicos se observan en epilepsias generalizadas sintomáticas o criptogénicas y, particularmente, en el síndrome de Lennox-Gastaut y en la epilepsia mioclónica astática.

Estado epiléptico no convulsivo parcial

Se define por la afectación epiléptica focal continua o repetitiva y se divide en dos subtipos: parcial simple, sin afectación de la conciencia, y parcial complejo, con afectación de la conciencia.

- Estado epiléptico no convulsivo parcial simple: Clínicamente, la forma de presentación más habitual es en forma de clonías focales (conocida como epilepsia parcial continua), aunque también puede manifestarse con afasia, hemiparesia o síntomas sensoriales o viscerales. El EEG ictal puede ser normal u observarse descargas epilépticas recurrentes en el área cerebral correspondiente.
- El estado epiléptico no convulsivo parcial complejo es una crisis parcial compleja de más de 30 minutos de duración o crisis parciales rápidamente recurrentes sin recuperación clínica entre ellas. El EEG ictal puede mostrar alteraciones ictales cíclicas o continuas focales o, en ocasiones, generalizadas (especialmente en casos de origen frontal), por lo que se puede confundir desde el punto de vista electroencefalográfico con un estado epiléptico no convulsivo generalizado.

Etiología

Epilepsia previa

Historia de epilepsia aislada o con otra causa neurológica o sistémica añadida. Se presenta tras un estado epiléptico convulsivo o una crisis convulsiva.

Procesos neurológicos

- Lesiones cerebrales focales: enfermedad cerebrovascular, incluida la hemorragia subaracnoidea, apoplejía pituitaria, tumores cerebrales, displasias corticales cerebrales y traumatismos craneales.
- Lesiones cerebrales difusas: infección del sistema nervioso central, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, esclerosis múltiple y enfermedad de Lafora.

Enfermedades inmunológicas

Púrpura trombótica trombocitopénica, lupus eritematoso sistémico y neurosarcoidosis.

Fármacos

Ocasionalmente, el uso de medicación antiepiléptica puede desencadenar un estado epiléptico; tal es el caso en la utilización de fármacos gabaérgicos y carbamazepina en epilepsias generalizadas idiopáticas, o el uso de benzodiacepinas en el síndrome de Lennox.

Otros fármacos que pueden producir un efecto similar son los siguientes: ciclosporina; baclofeno; antibióticos (imipenem, ciprofloxacino), principalmente en pacientes con fallo renal; abuso de antidepresivos tricíclicos o neurolépticos; retirada brusca de benzodiacepinas, especialmente si se consumían en altas dosis; toxicidad por litio; toxicidad por digoxina; y la metrizamida intratecal.

Procesos sistémicos

Fallo renal, hipernatremia, hiponatremia, fallo multiorgánico, encefalopatía hepática, hiperglucemia no cetósica, hipertiroidismo e hipocalcemia.

Otras causas

Tras terapia electroconvulsiva y cromosoma 20 en anillo.

Criptogénica

Sin etiología identificable.

Clínica

Estado de ausencia típica

La principal característica clínica es la alteración del nivel de conciencia, que puede ser variable en intensidad. Habitualmente, estos pacientes se muestran letárgicos y desorientados. Son características las alteraciones del lenguaje, como mutismo, ecolalia, perseveración verbal, respuestas lentas o con monosílabos y lenguaje ininteligible. Ocasionalmente, pueden presentar mioclonías palpebrales. En pacientes de inicio adulto, las manifestaciones motoras (automatismos de mayor o menor complejidad) suelen ser más evidentes. Muchos estados de ausencia típica pueden finalizar con una crisis generalizada convulsiva.

Estado de ausencias atípico

Las manifestaciones clínicas pueden ser similares a las descritas anteriormente. Los pacientes suelen padecer retraso mental y presentan varios tipos de crisis diferentes. Los estados de ausencia pueden tener un inicio y final más gradual que en las ausencias típicas. En pacientes con retraso mental, la diferenciación clínica con sus cambios de comportamiento puede ser difícil.

Estado parcial complejo

Las manifestaciones clínicas son variables, pero siempre con una alteración del nivel de conciencia, aunque ésta puede oscilar en intensidad, desde la confusión al estupor y el coma. Las manifestaciones motoras suelen ser más prominentes que en los estados generalizados, con automatismos y posturas distónicas de extremidades. En ocasiones existe delirio, agitación psicomotriz o inquietud. Además, se han descrito trastornos psiquiátricos, como conducta anormal, risa, llanto o canto inapropiado o, incluso, catalepsia.

El diagnóstico de estado parcial no convulsivo puede ser especialmente complicado en los pacientes con disminución del nivel de conciencia previo (pacientes sedados en UCI). En estos casos, la realización de un EEG o la monitorización continua electroencefálica puede ser la única llave diagnóstica ante la sospecha clínica.

Estado parcial simple

Clínicamente nos basaremos en la descripción que haga el paciente de fenómenos sensitivos o sensoriales, alteraciones psíquicas (*déjà vu,* etc.). Eventual-

mente se podrán objetivar fenómenos inhibitorios como paresias o afasias y alteraciones autonómicas como piloerección, midriasis, palidez, etc.

Diagnóstico

El diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo requiere, en muchas ocasiones, un elevado grado de sospecha clínica. Ante las manifestaciones clínicas arriba descritas, la realización urgente de un EEG dará la clave para el diagnóstico. En los estados generalizados, el EEG mostrará descargas de punta y/o polipunta-onda generalizadas, habitualmente con máximo anterior, a 2-4 Hz. La frecuencia es más lenta en los estados de ausencias atípicas que en las típicas.

Las manifestaciones electroencefalográficas en los estados parciales pueden ser focales y/o difusas. La significación de las descargas epileptiformes lateralizadas periódicas como manifestación electroencefalográfica de estado parcial está en discusión. Como consecuencia, el diagnóstico debe ser clínico y eléctrico, por lo que suele demorarse horas o días.

La respuesta del estado epiléptico no convulsivo a la administración intravenosa de benzodiacepinas, mientras se realiza el EEG, puede ser un dato relevante. La mejoría con benzodiacepinas puede ser eléctrica y/o clínica, permanente o transitoria, rápida o gradual. Tiene mejor respuesta a las benzodiacepinas el estado de ausencias. A veces no hay mejoría, fundamentalmente cuando el origen es frontal. Así pues, la ausencia de respuesta no excluye el diagnóstico. En los casos de comienzo parcial secundariamente generalizados, la administración de benzodiacepinas puede abolir la generalización y persistir únicamente la descarga focal. Es necesario tener en cuenta que algunos patrones electroencefalográficos encefalopáticos, como las ondas trifásicas, pueden modificarse tras benzodiacepinas sin mejoría del estado mental.

El diagnóstico de un estado parcial siempre debe intentar completarse con un estudio adecuado a fin de determinar la etiología del mismo.

Bibliografía

1. Treiman, D.M., Meyers, P.D., Walton, N.Y., Collins, J.F., Colling, C. y cols. *A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus.* N Engl J Med 1998; 339: 792-798.

2. Treiman, D.M. *Generalized convulsive status epilepticus in the adult.* Epilepsia 1993; 34: S2-S11.
3. Treiman, D.M., Walton, N.Y., Kendrick, C. *A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus.* Epilepsy Res 1990; 5: 49-60.
4. Brenner, R.P. *Is it status?* Epilepsia 2002; 43 (Supl. 3): 103-113.
5. Fernández-Torre, J.L., Gutiérrez-Pérez, R., Velasco-Zarzosa, M. *Estado epiléptico no convulsivo.* Rev Neurol 2003; 37: 744-752.
6. Snead, O.C., Dean, J.C., Penry, J.K. *Absence status epilepticus.* En: Engel, J., Pedley, T.A. (Eds.). Epilepsy. A comprehensive textbook. Lippincott Raven, Philadelphia 1998; 701-707.
7. Williamson, P.D. *Complex partial status epilepticus.* En: Engel, J., Pedley, T.A. (Eds.). Epilepsy. A comprehensive textbook. Lippincott Raven, Philadelphia 1998; 681-699.

CAPÍTULO 16

FACTORES PRECIPITANTES EN EPILEPSIA

Introducción

Los fármacos antiepilépticos son la base del tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, no hay que olvidar la prevención de los posibles factores precipitantes, que puede llegar a ser imprescindible para un adecuado control de las crisis en determinados síndromes epilépticos (por ejemplo, la estimulación luminosa en las epilepsias fotosensibles o la privación de sueño en la epilepsia mioclónica juvenil).

Con frecuencia se realizan recomendaciones a pacientes con epilepsia y sus familiares que no siempre se basan en evidencias científicas y pueden afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente. Dado que la epilepsia puede ser un trastorno de larga evolución, es importante realizar las recomendaciones cuando existe una evidencia cierta y según las características de cada paciente.

Estimulación luminosa intermitente

Una respuesta fotoparoxística tras estimulación luminosa intermitente puede desencadenarse tanto tras estímulos naturales (por ejemplo, luz solar entre árboles al ir en coche) como artificiales (videojuegos, televisión, pantallas de ordenador, luces estroboscópicas en discotecas, etc.). La respuesta fotoparoxística se presenta en uno de cada 4000 habitantes, en el 5% de las epilepsias, con mayor incidencia entre los 7 y 19 años y en mujeres. Aparece tanto en epilepsias fotosensibles como en otros síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, entre otros).

Diversos estudios han mostrado la eficacia del ácido valproico, el levetiracetam, la lamotrigina y el clonazepam (citados por orden de eficacia) en la supresión de la fotosensibilidad (nivel de certeza II). También las lentes azules Z1 han mostrado un nivel de eficacia como coadyuvantes en el tratamiento (nivel de certeza II).

Por otra parte, deben evitarse en la medida de lo posible los estímulos desencadenantes; esto, en ocasiones, puede suponer el único tratamiento.

Recomendaciones

- Mirar la televisión y otras pantallas similares en salas bien iluminadas, a distancia (por ejemplo 2,5 m en pantallas de 19 pulgadas); usar el mando a dis-

tancia; si es preciso acercarse mucho a la pantalla, ocluir un ojo con la palma de la mano; evitar mirar una pantalla durante mucho tiempo, sobre todo si se está cansado o somnoliento. El taparse un ojo también es útil, por ejemplo, en discotecas u otras situaciones de estímulos luminosos no controlables por el paciente (nivel de certeza III, grado de recomendación C).

- Las pantallas de TFT, plasma y pantallas con frecuencias de más de 50 Hz también parece que reducen significativamente la respuesta fotoparoxística (nivel de certeza III, grado de recomendación C).
- El ácido valproico, el levetiracetam, la lamotrigina y el clonazepam son eficaces en el tratamiento de la respuesta fotoparoxística (nivel de recomendación B).
- Las lentes azules Z1 han mostrado también su eficacia en el control de la respuesta fotoparoxística (nivel de certeza II, grado de recomendación B).

Sueño

Existen evidencias de que la alteración del ritmo de sueño, tanto de forma cuantitativa como cualitativa, puede actuar como factor favorecedor de crisis epilépticas (nivel de certeza III).

En la epilepsia generalizada primaria es característica la aparición de crisis tras deprivación de sueño, sobre todo en la epilepsia mioclónica juvenil y en la epilepsia con gran mal al despertar (nivel de certeza III). El despertar brusco en medio del sueño (por ejemplo, por una llamada telefónica) es un desencadenante clásico. En las epilepsias focales, la relación entre la deprivación de sueño y las crisis es mucho menos evidente.

Recomendaciones

- Se recomienda a los pacientes con epilepsia generalizada primaria y, sobre todo, con epilepsia mioclónica juvenil, que sigan un horario de sueño regular y eviten transgresiones importantes.
- Hay que eludir, dependiendo de las características de cada paciente, hacer recomendaciones demasiado restrictivas (grado de recomendación C).

Alcohol

Es muy frecuente aconsejar que no se ingiera cantidad alguna de bebidas alcohólicas en pacientes con epilepsia. Sin embargo, no existe ninguna evidencia

de que un consumo moderado aumente la frecuencia de las crisis; es más, un estudio mostró que no incrementaba los episodios de crisis en pacientes con epilepsia refractaria (nivel de certeza I). Sin embargo y de forma ocasional, tras una ingesta excesiva puede desencadenarse una crisis al disminuir las concentraciones de alcohol en sangre (nivel de certeza III).

Por otra parte, es bien conocida la aparición de crisis epilépticas debidas a la deprivación alcohólica en pacientes con consumo crónico (nivel de certeza II).

El diazepam y el lorazepam son eficaces en la prevención primaria y secundaria (nivel de certeza I); no existen evidencias claras con respecto a otros fármacos antiepilépticos.

Recomendaciones

- Aunque debe evitarse el consumo crónico o excesivo, no existe contraindicación para un consumo moderado ocasional (grado de recomendación A).
- El diazepam y el lorazepam son eficaces en la prevención primaria y secundaria (grado de recomendación A).

Drogas

La cocaína, las anfetaminas y otros simpaticomiméticos están relacionados con la aparición de crisis epilépticas (nivel de evidencia II).

El éxtasis (ácido N-metil D-aspartato) frecuentemente se encuentra asociado a crisis epilépticas (nivel de evidencia III) en probable relación con la hiponatremia.

Con respecto a la heroína, no está claro su posible efecto proconvulsivante; las descripciones de crisis epilépticas asociadas a esta sustancia suelen ser atribuibles a otros factores (otros tóxicos o patologías asociadas).

Aunque existen casos descritos de crisis epilépticas en consumidores crónicos de marihuana (nivel de certeza IV), no hay datos suficientes para determinar su influencia. Existen estudios en modelos experimentales y ciertas evidencias clínicas que muestran, dependiendo del modelo o de las dosis, efectos tanto proconvulsivantes como anticonvulsivantes (nivel de certeza II).

Los alucinógenos (LSD, mescalina) tienen efectos proconvulsivantes a altas dosis (nivel de certeza III).

Hay que tener en cuenta en este contexto que con cierta frecuencia el consumo de tóxicos es múltiple y suele asociarse a un abandono de la medicación, por lo que no resulta fácil atribuir las crisis a una sola causa.

Recomendaciones

- ❑ Aunque no todas las drogas tienen los mismos efectos en la epilepsia, debe recomendarse evitarlas (grado de recomendación B).

Fármacos

Existe un gran número de fármacos que, prescritos en dosis terapéuticas, se asocian a una disminución del umbral epileptógeno y a la aparición de crisis (nivel de certeza I). Entre ellos los más frecuentes son los antidepresivos y antipsicóticos, aunque también se cuentan los estimulantes del sistema nervioso central, hipoglucemiantes, antimicrobianos, aminofilinas, antihistamínicos y efedrina (Tabla 1).

Recomendaciones

- ❑ Si es necesario el empleo de fármacos antidepresivos o antipsicóticos, deberían prescribirse los de menor efecto proconvulsivante, en las dosis mínimas posibles y con una introducción lenta (grado de recomendación B).
- ❑ Similar recomendación puede realizarse con el resto de fármacos potencialmente proconvulsivantes, teniendo en cuenta siempre la relación entre riesgos y beneficios.

Cafeína

Evitar las bebidas con cafeína y cola es una recomendación clásica y frecuente en pacientes con epilepsia. Algunos estudios experimentales apoyan el efecto proconvulsivante de la cafeína consumida en dosis elevadas (nivel de certeza II) pero, aunque existen descripciones aisladas de crisis tras ingesta de dosis altas (nivel de certeza IV), no se han hallado evidencias de su posible efecto proconvulsivante en las cantidades habituales.

TABLA 1. Riesgo de producir crisis en antidepresivos y antipsicóticos.

Antidepresivos		
Riesgo alto	**Riesgo intermedio**	**Riesgo bajo**
Bupropión (dosis altas). Clomipramina (dosis altas). Maprotilina (dosis altas).	➔ (Dosis medias y bajas). ➔ (Dosis medias y bajas). ➔ (Dosis medias y bajas). Fluvoxamina. Antidepresivos tricíclicos (dosis altas y medias). Venlafaxina.	Fluoxetina. Inhibidores de la MAO. Mirtazapina. Nefazodona. ➔ (Dosis bajas). Paroxetina. Sertalina. Trazodona.
Antipsicóticos		
Riesgo alto	**Riesgo intermedio**	**Riesgo bajo**
Clorpromazina (dosis altas). Clozapina (dosis altas y medias).	➔ (Dosis medias y bajas). ➔ (Dosis bajas). Olanzapina. Quetiapina. Tioridazina.	Flufenazina. Haloperidol. Molindona. Pimizida. Risperidona. Fluoperazina.

Recomendaciones

- ❑ Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Alldregde, B.K. *Seizure risk associated with psychotropic drugs. Clinical and pharmacokinetic considerations.* Neurology 1999; 53 (Supl. 2): S68-S75.
2. Barry, J.J., Ettinger, A.B., Friel, P. y cols.; Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. *Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders.* Epilepsy Behav 2008; Supl. 1: S1-29.
3. Bazil, C.W. *Sleep and epilepsy.* Curr Opin Neurol 2000; 13: 171-175.

4. Bonilha, L., Li, L.M. *Heavy coffee drinking and epilepsy.* Seizure 2004; 13: 284-285.
5. Bråthen, G., Ben-Menachem, E., Brodtkorb, E. y cols; The EFNS Task Force on Diagnosis and Treatment of Alcohol-Related Seizures. *EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force.* Eur J Neurol 2005; 12: 575-581.
6. Bråthen, G., Brodtkorb, E., Helde, G., Sand, T., Bovim, G. *The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients.* Eur J Neurol 1999; 6 (6): 697-703.
7. Brust, J.C. *Seizures and substance abuse: treatment considerations.* Neurology 2006; 67 (Supl. 4): S45-S48.
8. Capovilla, G., Gambardella, A., Rubboli, G. y cols. *Suppressive efficacy by a commercially available blue lens on PPR in 610 photosensitive epilepsy patients.* Epilepsia 2006; 47: 529-533.
9. Covanis, A. *Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies.* Epilepsia 2005; 46 (Supl. 9): S67-S72.
10. D'Onofrio, G., Rathlev, N.K., Ulrich, A.S., Fish, S.S., Freedland, E.S. *Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol.* N Engl J Med 1999; 340 (12): 915-919.
11. Frucht, M.M., Quigg, M., Schwaner, C., Fountain, N.B. *Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes.* Epilepsia 2000; 41: 1534-1539.
12. Funatsuka, M., Fujita, M., Shirakawa, S., Oguni, H., Osawa, M. *Study on photo-pattern sensitivity in patients with electronic screen game-induced seizures (ESGS): effects of spatial resolution, brightness, and pattern movement.* Epilepsia 2001; 42: 1185-1197.
13. Fylan, F., Harding, G.F. *The effect of television frame rate on EEG abnormalities in photosensitive and pattern-sensitive epilepsy.* Epilepsia 1997; 38: 1124-1131.
14. Gilliam, F.G. *Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy.* Curr Opin Neurol 2005; 18: 129-133.
15. Gross, D.W., Hamm, J., Ashworth, N.L., Quigley, D. *Marijuana use and epilepsy: prevalence in patients of a tertiary care epilepsy center.* Neurology 2004; 62: 2095-2097.
16. Harden, C.L. *The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment.* Neurology 2002; 59 (Supl. 4): S48-S55.
17. Hattemer, K., Knake, S., Oertel, W.H., Hamer, H.M., Rosenow, F. *Recurrent alcohol-induced seizures in a patient with chronic alcohol abuse.* Epileptic Disord 2008;10 (2): 162-164.

18. Hauser, W.A., Ng, S.K., Brust, J.C. *Alcohol, seizures, and epilepsy.* Epilepsia 1988; 29 (Supl. 2): S66-S78.
19. Hoppener, R.J., Kuyer, A., Van der Lugt, P.J. *Epilepsy and alcohol: The influence of social alcohol intake on seizures and treatment in epilepsy.* Epilepsia 1983; 24: 459-471.
20. Iyadurai, S.J., Chung, S.S. *New-onset seizures in adults: possible association with consumption of popular energy drinks.* Epilepsy Behav 2007; 10 (3): 504-508.
21. Kanner, A.M. *Epilepsy and mood disorders.* Epilepsia 2007; 48 (Supl. 9): S20-S22.
22. Kaufman, K.R., Sachdeo, R.C. *Caffeinated beverages and decreased seizures control.* Seizure 2003; 12: 519-521.
23. Koch-Stoecker, S. *Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines.* Epilepsia 2002; 43 (Supl. 2): S19-S24.
24. Koppel, B.S., Samkoff, L., Daras, M. *Relation of cocaine use to seizures.* Epilepsia 1996; 37: 875-878.
25. Malow, B.A. *The interaction between sleep and epilepsy.* Epilepsia 2007; 48 (Supl. 9): S36-S38.
26. Méndez, M., Radtke, R.A. *Interactions between sleep and epilepsy.* J Clin Neurophysiol 2001; 18 (2): 106-127.
27. Panayiotopoulos, C.P. *Reflex seizures and reflex epilepsias.* En: Panayiotopoulos, C.P. (Ed.). A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment, 2.ª ed. Springer-Verlag, London 2007; 440-471.
28. Sokic, D., Ristic, A.J., Vojvodic, N., Jankovic, S., Sindjelic, A.R. *Frequency, causes and phenomenology of late seizure recurrence in patients with juvenile myoclonic epilepsy after a long period of remission.* Seizure 2007;16: 533-537.
29. Specchio, N., Boero, G., Michelucci, R. y cols. *Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy.* Epilepsia 2008; 49: 663-669.
30. Wills, B., Erickson, T. *Drug- and toxin-associated seizures.* Med Clin North Am 2005; 89: 1297-1321.
31. Zagnoni, P.G., Albano, C. *Psychostimulants and epilepsy.* Epilepsia 2002; 43 (Supl. 2): S28-S31.

CAPÍTULO 17

CUÁNDO SE DEBE INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

Ante la sospecha de una posible crisis epiléptica es necesario iniciar un estudio clínico del paciente (1) (nivel de certeza I, grado de recomendación A) donde, además de recoger una completa historia familiar y personal, si la sospecha queda confirmada, se hace necesaria la realización de diferentes de exámenes complementarios como el electroencefalograma (EEG), pruebas de neuroimagen (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM] craneal, etc.) y, en ocasiones, incluso el estudio del líquido cefalorraquídeo. Una vez finalizado el estudio podemos encontrarnos ante diferentes posibilidades: 1) un trastorno paroxístico no epiléptico; 2) una primera crisis epiléptica aislada; y 3) epilepsia.

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y Oficina Internacional para la Epilepsia (IBE), en un informe consensuado (2) señalan que, para poder diagnosticar de epilepsia se requiere al menos de una crisis epiléptica, y que ésta se haya producido por la presencia en el cerebro de una alteración duradera y persistente que incremente la posibilidad de crisis futuras. De esta forma, la epilepsia queda definida por la recurrencia de crisis o por su potencial recurrencia, obviándose la necesidad de dos crisis epilépticas no provocadas, ya que según la definición, todas ellas lo son.

Una predisposición como la determinada por una historia familiar o por la presencia de actividad epileptiforme en el EEG no es suficiente para determinar epilepsia. Tampoco la presencia de múltiples crisis epilépticas originadas por diferentes causas en un mismo paciente puede considerarse epilepsia, al tiempo que una simple crisis epiléptica en un cerebro normal puede no ser epilepsia.

La definición consensuada estipula que a la condición epiléptica se asocien cambios conductuales, tales como problemas cognitivos interictales o postictales, y que los pacientes puedan sufrir socialmente estigmas, exclusiones, restricciones o aislamiento, e igualmente que la crisis o su recurrencia originen consecuencias psicológicas en el paciente y en la familia. De lo anterior podemos deducir que una epilepsia puede ocurrir en cualquier persona y en todas las edades si se dan las circunstancias enumeradas (grado de recomendación A). La mayor o menor tendencia a sufrir crisis epilépticas depende del umbral epileptógeno determinado por la descarga neuronal, que puede involucrar la inhi-

bición, así como la excitación neuronal. La causa más común de aparición de crisis epiléptica es que la realización de la sincronía neuronal sea anormal y son múltiples los factores que influyen en este umbral.

Consideraciones del inicio terapéutico

Existen diferentes aspectos por considerar ante la decisión de iniciar o no un tratamiento con fármacos antiepilépticos, entre los que podemos destacar los siguientes:

- Tras una primera crisis, entre un 20 y un 80% de pacientes, dependiendo de la forma clínica, no vuelven a convulsionar (3) (nivel de certeza III). En un estudio prospectivo (4) en 107 pacientes, las tasas de recurrencia pasados uno, tres o cinco años fueron del 32%, 36% y 42% respectivamente (nivel de certeza II).
- Si el paciente presenta riesgo de recurrencia, la terapia con fármacos antiepilépticos debe instaurarse de forma inmediata.
- Si las crisis epilépticas son agudas sintomáticas (5) generalmente aisladas y con estrecha relación temporal con un factor precipitante (convulsiones febriles, deprivación de alcohol, trastornos electrolíticos, etc.), la terapia que se debe emplear es la específica para el factor desencadenante y administrar fármacos antiepilépticos mientras dura la fase aguda (nivel de certeza II).
- Cuando se ha establecido el diagnóstico de epilepsia, el tratamiento con fármacos antiepilépticos debe iniciarse de acuerdo con el tipo de crisis y síndrome epiléptico, así como con su etiología. Existe un acuerdo universal para recomendar la monoterapia por sus múltiples ventajas: mayor eficacia del fármaco, menor toxicidad, mejor cumplimiento del tratamiento y menos posibilidades de interacción (nivel de certeza II, grado de recomendación A).
- Es importante recordar que las posibilidades actuales de tratamiento nos obligan a elegir el más adecuado entre numerosos fármacos antiepilépticos. La decisión, por tanto, debe ser reflexiva y, en caso de que el control no sea correcto, se cambiará por otro, siempre en monoterapia (grado de recomendación B).
- Los trastornos paroxísticos no epilépticos que en ocasiones se etiquetan erróneamente como epilepsia no deben tratarse con fármacos antiepilépticos.

Bibliografía

1. Dulac, O., Leppick, I., Chadwick, D., Specchio, L. *Starting and stopping treatment.* En: Engel, J., Pedley, T. (Eds.). Epilepsy. A comprehensive textbook, Vol. 2. Lippicont Williams & Wilkins, Philadelphia 2008; 1301-1309.
2. Fisher, R.S., Van Emde Boas, W., Blume, W.T., Elger, C., Genton, P., Engel, J., Jr. *Epileptic seizure and epilepsy: Definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).* Epilepsia 2005; 46: 470-472.
3. Jallon, P., Perrig, S., Berg, T. *Natural evolution of first unprovoked epileptic seizure.* En: Ryvlin, P., Beghi, E., Camfield, P., Hesdorffer, D. (Eds.). From first unprovoked seizure to newly disgnosed epilepsy. John Libbey Eurotext, Montrouge 2007; 27-35.
4. Lindsten, H., Stendlund, H., Forgres, I. *Remission of seizure in a population based adult cohort with a new diagnosed unprovoked epileptic seizure.* Epilepsia 2001; 42: 1025-1030.
5. Mauri Llerda, J.A. *Tratamiento del epiléptico en situaciones especiales.* Rev Neurol 2004; 38: 156-161.

CAPÍTULO 18

INDICACIONES DE LA MONOTERAPIA CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Desde el año 1981 se acepta universalmente el uso de la monoterapia al iniciar un tratamiento antiepiléptico. Con el establecimiento de los niveles plasmáticos de los fármacos, se facilitó el desarrollo de la monoterapia y la comprensión de la farmacocinética de los antiepilépticos.

Ventajas de la monoterapia

- Mejor tolerabilidad.
- Mejor control de las crisis por mayor eficacia del fármaco.
- Menos efectos secundarios.
- Evita interacciones con otros fármacos.
- Simplifica el tratamiento y contribuye a un mejor cumplimiento.
- Menor riesgo de teratogenicidad.
- Menor coste.

La selección del fármaco se basará fundamentalmente en:

- El tipo de crisis.
- El perfil de tolerabilidad.
- Las potenciales interacciones.
- Los factores relacionados con el paciente (edad, ocupación, comorbilidad).

Principios en el tratamiento con monoterapia

Los principios del tratamiento en monoterapia son los siguientes (Figura 1):

Un primer fármaco (monoterapia). Si falla:	Control del 60%.
Un segundo fármaco (monoterapia). Si falla:	Control del 10 % del total.
Un tercer fármaco (monoterapia). Si falla:	Control del 1-5% más.
Dos fármacos con mecanismos diferentes. Si fallan:	Control del 5% más.
Tres fármacos o más. Si fallan:	Control 1-2 % más.
Estudio y selección para cirugía o estimulación vagal.	

FIGURA 1. Algoritmo terapéutico.

- Una vez establecido el diagnóstico de epilepsia, se indicará uno de los medicamentos de primera línea que se presuma eficaz para la forma clínica (Tabla 1)

TABLA 1. Fármacos antiepilépticos recomendados.

Tipo de crisis	Primera línea	Segunda línea
Crisis parciales simples, parciales complejas y tónico-clónicas generalizadas.	Carbamazepina/oxcarbamazepina. Valproato/lamotrigina. Fenitoína.	Topiramato/tiagabina. Levetiracetam/gabapentina. Primidona/fenobarbital. Clobazam.
Epilepsia generalizada con ausencias.	Valproato/etosuximida.	Lamotrigina/clonazepam.
Epilepsia generalizada con mioclonías.	Valproato.	Levetiracetam/lamotrigina. Clobazam/primidona.
Epilepsia generalizada con crisis tónico-clónicas generalizadas.	Valproato/lamotrigina.	Carbamazepina/fenitoína. Topiramato/primidona. Gabapentina/fenobarbital. Oxcarbazepina/levetiracetam/tiagabina.

(Apéndice VII).

- La dosis y el número de tomas dependerán del fármaco seleccionado (Tabla 2).
- La dosis se incrementará lentamente para evitar efectos adversos y siguiendo una pauta en función de cada fármaco (Tabla 3).
- Se debe utilizar la dosis mínima capaz de controlar las crisis sin ocasionar efectos secundarios.
- Si no se controlan las crisis después de haber llegado a dosis adecuadas (dosis máxima tolerada, utilizando si se puede el control de las concentraciones plasmáticas de medicación), se probará un segundo fármaco de primera línea y después un tercero, antes de pasar a la politerapia añadiendo otro.

En un estudio reciente con seguimiento de los enfermos durante cinco años, alrededor del 60% de los pacientes respondieron al primer fármaco a dosis bajas; solamente un 13% quedaron libres de crisis tras cambiar a un segundo fármaco y un 1% con un tercero (nivel de certeza IV).

Otros estudios no muestran diferencias en términos de eficacia entre los fármacos de primera línea, aunque no suelen tener en cuenta el tipo de crisis ni el síndrome en el que fueron evaluados. En los últimos años se recomienda la no utilización del fenobarbital ni la fenitoína, especialmente en jóvenes, debido a los efectos secundarios (grado de recomendación C).

TABLA 2. Fármacos antiepilépticos: dosificación.

Fármacos	Dosis de inicio (mg/día)	Tomas diarias	Vida media (h)
Fenitoína	100-200	1-3	9-40
Carbamazepina	100-200	3-4	8-2
Ácido valproico	200-500	2-3	7-17
Fenobarbital	50	1-2	72-144
Primidona	125-250	1-3	4-12
Etosuximida	250	3	20-60
Gabapentina	300	3	6
Lamotrigina	25-50	2	25
Topiramato	25-50	2	18-23
Tiagabina	5	3	4-5
Oxcarbamazepina	300-600	2	8-10
Levetiracetam	1000	2	6-8
Clonazepam	0,5-1	1-3	30-40
Clobazam	10	1-3	10-30

TABLA 3. Fármacos antiepilépticos: dosificación.

Fármacos	Incrementos (mg/día)	Intervalos (semanas)	Dosis mantenimiento (mg/día)
Fenitoína	50-100	2	100-400
Carbamazepina	100-200	2	400-1600
Ácido valproico	500	2	500-3000
Fenobarbital	50-100	2	50-150
Primidona	125-250	2	250-1000
Etosuximida	250	1	500-2000
Gabapentina	300-900	1	900-3600
Lamotrigina	25-50	2	100-400
Topiramato	25	1	200-400
Tiagabina	5	1	30-45
Oxcarbamazepina	300	1	900-2400
Levetiracetam	500	1	1000-3000
Clonazepam	0,25-0,5	1	2-10
Clobazam	10	2	10-40

Por tanto, se debe utilizar siempre la monoterapia y al menos un ensayo más con un solo fármaco si el primero no resultó eficaz o produjo efectos adversos intolerables, antes de pasar a la politerapia o buscar otra alternativa terapéutica como la cirugía o la estimulación vagal (grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B. y cols. *ILAE Treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.* Epilepsia 2006; 47 (7): 1094-1120.

2. Kwan, P., Brodie, M.J. *Effectiveness of first antiepileptic drug.* Epilepsia 2001; 42: 1255-1260.
3. Reynolds, E.H., Shorvon, S.D. *Monotherapy or polytherapy for epilepsy?* Epilepsia 1981; 22:1-10.
4. Schmidt, D. *Single drug therapy for intractable epilepsy.* J. Neurol 1983; 229: 221-226.
5. Shorvon, S. *Handbook of Epilepsy Treatment.* Blackwell science, Oxford 2000.

CAPÍTULO 19

POLITERAPIA CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

¿Cuándo iniciar la politerapia con fármacos antiepilépticos?

Entre el 60 y el 70 % de los pacientes diagnosticados de epilepsia en países desarrollados consiguen la remisión a largo plazo de las crisis gracias al tratamiento crónico con fármacos antiepilépticos (1). La gran mayoría de estos pacientes permanecen libres de crisis con el primer o segundo fármaco usado en monoterapia y solamente cuando ésta fracasa se utilizan las asociaciones de fármacos antiepilépticos (politerapia).

Esta práctica de amplio uso en las dos últimas décadas se ha basado fundamentalmente en la creencia de que existe un mayor número de efectos secundarios con la politerapia. No obstante, en un estudio multicéntrico reciente, aleatorizado y doble ciego, que incluyó a 130 pacientes diagnosticados de crisis parciales o generalizadas tónico-clónicas no tratados previamente, en el que se comparaba la monoterapia con carbamazepina con la politerapia con carbamazepina y ácido valproico, centrado primariamente en la tolerabilidad, no se encontraron diferencias significativas ni en los efectos secundarios neurológicos o sistémicos ni en la eficacia (2). A pesar de esto, el tratamiento antiepiléptico con un solo fármaco facilita el cumplimiento terapéutico, tiene un menor coste y disminuye la teratogénesis y las interacciones farmacológicas (entre sí y con otros fármacos no antiepilépticos), por lo que existe consenso universal sobre la conveniencia de iniciar siempre el tratamiento antiepiléptico en un régimen de monoterapia (3).

Si el primer fármaco antiepiléptico en monoterapia, a la dosis máxima tolerada, no consigue el control de las crisis, existe la opción de sustituirlo progresivamente por otro compuesto en monoterapia (1) o de asociar un segundo anticomicial al primero (4). En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto con 157 pacientes con epilepsia parcial sintomática o criptogénica no controlada, tratados con un solo fármaco antiepiléptico, en el que se comparaba la monoterapia alternativa con la politerapia con diversos fármacos antiepilépticos, no se encontraron diferencias significativas ni en la eficacia ni en la tolerabilidad (5).

En este supuesto, puede recomendarse una actitud intermedia, o sea, si el primer compuesto es mal tolerado o falla totalmente en el control de las crisis, debe

intentarse una monoterapia alternativa y si por el contrario, el primer fármaco es bien tolerado y existe una mejoría parcial en el control de las crisis, debe iniciarse la asociación de un segundo antiepiléptico (3). En todo caso, cuando la adición de un nuevo fármaco antiepiléptico consigue dejar al paciente totalmente libre de crisis, se debe proponer la posibilidad de ensayar la retirada paulatina del fármaco que tomaba previamente para intentar la conversión a monoterapia. En el caso de que fallen dos intentos de monoterapia, es recomendable comenzar tratamiento con politerapia de fármacos antiepilépticos, dado el reducido porcentaje de éxito con una tercera monoterapia (1).

¿Qué fármaco antiepiléptico utilizar en terapia añadida?

La elección del fármaco antiepiléptico que se debe utilizar en terapia añadida depende del tipo de crisis y/o síndrome, de factores dependientes del paciente (edad, sexo y patología asociada), fármacos concomitantes, experiencia del médico con un determinado compuesto y fundamentalmente de la efectividad (suma de tolerabilidad y eficacia) del fármaco antiepiléptico de elección (6).

La eficacia de los fármacos antiepilépticos de uso habitual disponibles en nuestro país en los distintos tipos de crisis queda reflejada en la Tabla 1. La gran mayoría de ellos han demostrado su eficacia en terapia añadida en epilepsia parcial, secundariamente generalizada o no (3, 6). El ácido valproico, la etosuximida (sólo en crisis de ausencia), el clonazepam, el clobazam, la lamotrigina, el topiramato y, probablemente, el levetiracetam son eficaces en epilepsia generalizada idiopática (3, 6). El ácido valproico, el clobazam, la lamotrigina y el topiramato son eficaces en el tratamiento de las crisis atónicas y tónicas de la epilepsia generalizada criptogénica o sintomática (3, 6).

La edad y sexo también son condicionantes a la hora de utilizar un determinado fármaco antiepiléptico, dado que algunos efectos secundarios, interacciones, e incluso el nivel de eficacia son diferentes en las distintas edades. Algunos efectos secundarios son casi exclusivos de la mujer y se debe tener en cuenta la posibilidad de gestación en edad fértil, por los riesgos de efectos secundarios en el neonato y por la teratogénesis. La patología médica asociada podría modular la elección del fármaco antiepiléptico que se añada, puesto que éste puede exacerbar determinadas enfermedades, las vías de eliminación del antie-

piléptico pueden estar alteradas por insuficiencia renal o hepática (es deseable utilizar un compuesto cuya eliminación sea diferente al del órgano afecto) y por la posibilidad de interacciones con otra medicación. Los fármacos que esté tomando el paciente constituyen un punto importante a la hora de asociar un anticomicial, dada la posibilidad de efectos secundarios neurológicos o generales aditivos y de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (7).

No se han realizado comparaciones entre los fármacos antiepilépticos de reciente introducción y los clásicos en ensayos que analicen la efectividad dife-

TABLA 1. Eficacia de los fármacos antiepilépticos en los distintos tipos de crisis (modificada de la Ref. 3).

Fármaco	Parciales	Generalizadas tónico-clónicas	Ausencias	Mioclonías	Atónicas/ tónicas
Ácido valproico	+	+	+	+	+
Carbamazepina	+	+	—	—	0
Clonazepam/clobazam	+	+	¿	+	+
Etosuximida	0	0	+	0	0
Fenitoína	+	+	—	—	0
Fenobarbital/primidona	+	+	0	¿+?	¿
Gabapentina	+	+	—	—	0
Lamotrigina	+	+	+	+	+
Levetiracetam	+	+	+	+	¿
Oxcarbazepina	+	+	0	0	0
Pregabalina	+	—	—	—	—
Tiagabina	+	+	—	—	0
Topiramato	+	+	¿	+	+
Vigabatrina	+	+	—	—	¿

+ = Eficaz // ¿+? = Probablemente eficaz // 0 = Ineficaz
— = Empeoramiento de crisis // ¿ = Desconocido

TABLA 2. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos (modificada de las Refs. 3 y 11).

Fármaco	Bloqueo canales Na^+	Potenciación GABA	Bloqueo canales Ca^{2+} tipo T	Bloqueo otros canales Ca^{2+}	Modulación canales K^+	Antagonismo glutámico
Ácido valproico	++	++	+			+
Carbamazepina	+++	+				+
Clonazepam/ clobazam	+	+++		+		
Etosuximida			+++			
Fenitoína	+++	+		+		
Fenobarbital/ primidona	++	+++		+		++
Gabapentina	+	++				+
Lamotrigina	+++					+
Levetiracetam		+			+	+
Oxcarbazepina	+++			+	+	+
Pregabalina	+	++		++		
Tiagabina		+++				
Topiramato	++	++				++
Vigabatrina		+++				

+++ Acción bien documentada y considerada como la primaria del efecto antiepiléptico del fármaco.
++ Acción probable con significado clínico.
+ Acción posible o apreciada a concentraciones supraterapéuticas del fármaco.

rencial en terapia añadida, aunque globalmente los nuevos antiepilépticos presentan un mejor perfil de tolerabilidad, con menos efectos secundarios neurológicos y sistémicos, y con una eficacia más o menos similar en epilepsia parcial refractaria (8). En los metaanálisis realizados de ensayos clínicos

practicados con los nuevos fármacos antiepilépticos en terapia añadida en epilepsia parcial refractaria, se ha podido estratificar el grado de eficacia de éstos, aunque sin diferencias significativas entre ellos, y los efectos adversos han sido proporcionales al nivel de eficacia (9, 10). No obstante, estas revisiones sistemáticas pueden ser engañosas, dado que fueron combinadas todas las dosis utilizadas para los análisis y se asumió que las poblaciones estudiadas eran similares en todos los ensayos (6).

Existe evidencia de que la politerapia basada en los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos puede incrementar la efectividad del tratamiento. En la Tabla 2 están reflejados los mecanismos de acción de los principales fármacos antiepilépticos disponibles en nuestro país. En general, los mejores resultados se obtienen con aquéllos con mecanismos de acción complementarios (11), fundamentalmente en los pacientes con varios tipos de crisis. Dichos mecanismos de acción, no obstante, son todavía parcialmente desconocidos para algunos compuestos y el espectro clínico a veces no se corresponde con el mecanismo de acción establecido. En particular, se ha demostrado una efectividad aumentada (en la eficacia y tolerabilidad) con la combinación de fenobarbital/fenitoína, ácido valproico/fenitoína, ácido valproico/carbamazepina y carbamazepina/vigabatrina en crisis generalizadas tónico-clónicas y crisis parciales; ácido valproico/etosuximida en crisis de ausencia y ácido valproico/lamotrigina en todos los tipos de crisis. Otras combinaciones, como las de fenitoína/clonazepam, fenobarbital/topiramato, carbamazepina/topiramato y lamotrigina/topiramato, han demostrado su eficacia en ensayos clínicos, aunque la toxicidad no se ha incluido en los mismos (3, 11).

¿Cuántos fármacos pueden asociarse en la politerapia antiepiléptica?

Si la primera asociación de fármacos no es efectiva y no existe indicación de tratamiento quirúrgico, se debe intentar una secuencia de combinaciones de fármacos con mecanismos de acción complementarios. En caso de que alguna de esas combinaciones sea bien tolerada y reduzca la frecuencia y severidad de las crisis, se puede intentar la asociación de un tercer anticomicial con diferentes propiedades farmacodinámicas.

Una reducción de la dosis de los fármacos antiepilépticos consumidos puede ayudar a que se tolere mejor el que se va a introducir. Ahora bien, al establecer un tra-

tamiento antiepiléptico crónico en pacientes con crisis no controladas en régimen de politerapia, no subsidiarios de tratamiento quirúrgico, es necesario ponderar el grado de eficacia y los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos asociados, fundamentalmente su neurotoxicidad. En estos pacientes, abolir las crisis epilépticas más severas (generalizadas tónico-clónicas, tónicas o atónicas) con una reducción global del número de ellas, puede ser el objetivo primordial, con tal de evitar efectos indeseables a largo plazo con la asociación de numerosos fármacos antiepilépticos y así poder obtener la mejor calidad de vida posible.

En una revisión reciente, de 2881 pacientes en tratamiento antiepiléptico, el 56% habían estado libres de crisis durante el último año, de los cuales 1285 estaban

TABLA 3. Asociaciones de fármacos antiepilépticos (14).

Asociaciones beneficiosas	Asociaciones supuestamente beneficiosas	Posibles asociaciones beneficiosas/perjudiciales que deberían vigilarse	Asociaciones supuestamente perjudiciales
Ácido valproico + etosuximida.	Carbamazepina/ oxcarbazepina + ácido valproico.	Fenobarbital/primidona + fenitoína/carbamazepina/ ácido valproico.	Fenobarbital/ primidona + clonazepam/clobazam.
Ácido valproico + lamotrigina.	Carbamazepina/ oxcarbazepina/ fenitoína + gabapentina/ levetiracetam/pregabalina.	Ácido valproico + clonazepam.	Fenobarbital/ primidona + lamotrigina/tiagabina/ topiramato.
	Lamotrigina/ácido valproico + gabapentina/ levetiracetam/pregabalina/ tiagabina/topiramato/ zonisamida.	Carbamazepina + clonazepam.	Carbamazepina + fenitoína.
		Fenitoína + ácido valproico.	Carbamazepina/ oxcarbazepina/ fenitoína + lamotrigina.
		Carbamazepina/fenitoína + tiagabina/topiramato.	
		Carbamazepina/lamotrigina/ ácido valproico + vigabatrina.	

en monoterapia, 287 habían tomado dos fármacos antiepilépticos, 42 habían tomado tres y tan sólo tres pacientes habían tomado cuatro anticomiciales asociados (12). El consumo de cuatro o más antiepilépticos simultáneos, aparte de no mejorar la eficacia, incrementa los efectos adversos, las interacciones y el grado de incumplimiento terapéutico. Es recomendable usar dos o, a lo sumo, tres fármacos antiepilépticos asociados, que pueden rotarse en caso de tolerancia farmacológica.

Recomendaciones

- Siempre se debe comenzar un tratamiento antiepiléptico con un solo fármaco.
- Si el primer fármaco se tolera mal o falla totalmente en el control de las crisis, debe intentarse una monoterapia alternativa con otro compuesto.
- Si el primer fármaco se tolera bien y produce mejoría, pero no un control total de las crisis, se debe iniciar una asociación con un segundo fármaco.
- Tras el fracaso de dos fármacos en monoterapia se debe iniciar tratamiento con dos fármacos asociados.
- En la elección de fármacos en terapia añadida se debe tener en cuenta el tipo de crisis y síndrome epiléptico, la edad, el sexo y la patología asociada del paciente, los fármacos que toma y, fundamentalmente, la efectividad del fármaco que se va a añadir.
- Existe evidencia de una mayor efectividad en la asociación de fármacos antiepilépticos con mecanismos de acción complementarios.
- En pacientes con crisis no controladas, se debe mantener la politerapia crónica con dos o, a lo sumo, tres fármacos, que pueden rotarse en caso de tolerancia farmacológica.

Bibliografía

1. Kwan, P., Brodie, M.J. *Early identification of refractory epilepsy.* N Engl J Med 2000; 342: 314-319.
2. Deckers, C.L., Hekster, Y.A., Keyser, A., Van Lier, H.J., Meinardi, H., Renier, W.O. *Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study.* Epilepsia 2001; 42: 1387-1394.
3. Brodie, M.J., Kwan, P. *Staged approach to epilepsy management.* Neurology 2002; 58 (Supl. 5): S2-S8.
4. Elger, C.E., Fernández, G. *Options after the first antiepileptic drug has failed.* Epilepsia 1999; 40 (Supl. 6): S9-S12.

5. Beghi, E., Gatti, G., Tonini, C., Ben-Menachem, E., Chadwick, D.W., Nikanorova, M. y cols. *Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial.* Epilepsy Res 2003; 57: 1-13.
6. French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C.L. y cols.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. *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: 1261-1273.
7. Patsalos, P.N., Froscher, W., Pisani, F., Van Rijn, C.M. *The importance of drug interactions in epilepsy therapy.* Epilepsia 2002; 43: 365-385.
8. Devinsky, O., Cramer, J. *Safety and efficacy of standard and new antiepileptic drugs.* Neurology 2000; 55 (Supl. 3): S5-S10.
9. Marson, A.G., Kadir, Z.A., Hutton, J.L. *The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability.* Epilepsia 1997; 38: 859-880.
10. Cramer, J.A., Fisher, R., Ben-Menachen, E., French, J., Mattson, R.H. *New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials.* Epilepsia 1999; 40: 590-600.
11. Deckers, C.L., Czuczwar, S.J., Hekster, Y.A., Keyser, A., Kubova, H., Meinardi, H. y cols. *Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed.* Epilepsia 2000; 41: 1364-1374.
12. Stephen, L.J., Brodie, M.J. *Seizure freedom with more than one antiepileptic drug.* Seizure 2002; 11: 349-351.
13. Armijo, J.A., Herranz, J.L. *Politerapia racional en epilepsia I. Concepto y fundamentos.* Rev Neurol 2007; 45 (2): 95-109.
14. Armijo, J.A., Herranz, J.L. *Politerapia racional en epilepsia III. Posibles asociaciones de antiepilépticos.* Rev Neurol 2007, 45 (4): 236-244.

CAPÍTULO 20

QUÉ HACER ANTE UN PACIENTE CON UNA CRISIS EPILÉPTICA

Las crisis epilépticas constituyen alrededor del 1% de las consultas de urgencias. Ante un paciente que llegue con una crisis, deberemos plantearnos las siguientes preguntas:

- ¿Ha sido una verdadera crisis epiléptica?
- ¿Ha sido focal o generalizada?
- ¿Se trata de un enfermo epiléptico conocido?
- ¿Puede ser el comienzo de una epilepsia?
- ¿Existe una causa o desencadenante de la crisis?

Enfermo sin antecedentes de crisis, primera crisis

No existe un algoritmo establecido para valorar a todo tipo de pacientes con una primera crisis. Los objetivos iniciales son realizar un diagnóstico de certeza e identificar posibles causas desencadenantes; para ello, resultan fundamentales la historia clínica y la exploración física detallada que, a su vez, nos ayudarán a decidir qué pruebas complementarias realizaremos.

- La anamnesis completa debe contener los antecedentes personales (incluida la infancia) y familiares. Es importante obtener la mayor información posible a través de las personas que traen al enfermo sobre los siguientes puntos:
  - Momento en que se produjo la crisis.
  - Datos sobre el inicio y lo ocurrido (descripción o dramatización) por parte de testigos presenciales:
    - Consumo de drogas o fármacos.
    - Supresión de barbitúricos, benzodiacepinas o baclofeno.
    - Enfermedades asociadas.
- Es obligatoria una exploración neurológica y sistémica completa, sin olvidar la temperatura y el sistema cardiovascular; se prestará especial atención a la presencia de signos neurológicos focales.
- Debemos tratar de establecer el tipo de crisis epiléptica (parcial o generalizada) y el diagnóstico diferencial con otros procesos (Tabla 1).

- Aunque no existe un protocolo de pruebas complementarias universalmente aceptado y serán la historia clínica y la exploración las que servirán de guía, en adultos se debe realizar una analítica que incluirá glucosa, hemograma y electrolitos (sobre todo sodio), por ser las alteraciones metabólicas que más frecuentemente provocan crisis agudas sintomáticas (grado de recomendación B). En niños mayores de seis meses con una primera crisis no febril y sin otros síntomas o signos asociados, no hay suficientes evidencias para recomendar analítica salvo, quizás, una glucemia (nivel de certeza IV).
- Será recomendable realizar un test de embarazo ante dicha posibilidad (nivel de certeza IV) y *screening* de tóxicos si se sospecha de abuso de sustancias (nivel de certeza IV).
- Una determinación de prolactina a los 10-20 minutos de la crisis puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre crisis tónico-clónicas generalizadas o crisis parciales complejas del lóbulo temporal y pseudocrisis en adultos y niños mayores (nivel de certeza II); sin embargo, no nos permitirá diferenciar entre crisis epiléptica y síncopes (nivel de certeza II).
- Se recomienda la realización de un electrocardiograma (ECG) tras una pérdida total de conciencia y primera crisis epiléptica, sobre todo en el caso de que ocurran en ancianos o con esfuerzo físico (nivel de certeza IV, grado de recomendación C).
- Es aconsejable realizar una prueba de imagen en adultos con una primera crisis epiléptica no provocada y en niños con hallazgos de focalidad en la exploración neurológica o persistencia de bajo nivel de conciencia (grado de recomendación B). También está especialmente indicado un estudio de imagen urgente en pacientes con sospecha de patología intracraneal aguda (grado de recomendación C). A pesar de que la resonancia magnética (RM) es la prueba de elección por mostrar mayor sensibilidad para la detección de alteraciones que la tomografía computarizada (TC), inicialmente sería este último estudio el que debería realizarse en pacientes con crisis agudas. Esto se justifica debido a su mayor precisión para detectar sangrados, su relativa sensibilidad para localizar otras alteraciones estructurales, su accesibilidad y su corta duración (grado de recomendación C).
- Ante la presencia de fiebre, sospecha de infección del sistema nervioso central, pacientes con VIH e inmunocomprometidos o sospecha de hemorragia subaracnoidea, y cuando la TC craneal tiene un resultado normal, es necesario hacer una punción lumbar (grado de recomendación B). No se acon-

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de las crisis agudas.

- Síncope.
- Accidente isquémico transitorio.
- Migraña.
- Trastornos del movimiento paroxístico.
- Amnesia global transitoria.
- Vértigo.
- Trastornos del sueño (parasomnias).
- Encefalopatía tóxica o metabólica:
  - Hipoglucemia.
  - Hiperglucemia.
  - Hiponatremia.
  - Hipocalcemia.
  - Insuficiencia renal.
  - Ingesta o abstinencia de alcohol.
  - Drogas o fármacos.
  - Eclampsia.
- Proceso psicógeno.

seja esta prueba de rutina en niños sin fiebre salvo en menores de seis meses y aquéllos con alteración del nivel de conciencia o signos meníngeos presentes (nivel de certeza C). Debemos tener en cuenta que tras una crisis convulsiva puede observarse una ligera pleocitosis linfocitaria.

❑ Se aconseja realizar un electroencefalograma (EEG) en todo paciente con una primera crisis epiléptica no provocada (grado de recomendación B), aunque en la mayoría de los casos podría fijarse una cita desde el servicio de urgencias para su posterior valoración en la consulta de neurología. La realización de un EEG urgente estaría indicada ante la sospecha de estatus no convulsivo, crisis subintrantes y pacientes en coma inducido, los cuales han de ser monitorizados (grado de recomendación C).

Medidas generales ante una crisis aguda

❑ Mantener la vía aérea permeable y administrar oxigenoterapia.
❑ Posición de decúbito lateral.

- ❑ Canalizar una vía venosa.
- ❑ Determinación de glucemia capilar.
- ❑ Administrar medicación si la crisis es prolongada (⩾5 minutos) o si se repite.
- ❑ Investigar la posible etiología.
- ❑ Prevenir posibles complicaciones.

Tratamiento farmacológico

Si la causa desencadenante se corrige fácilmente con el tratamiento, no es necesaria la utilización de fármacos antiepilépticos, sólo en caso de que las crisis se repitiesen. Si persiste el riesgo de nuevas crisis, se instaurará tratamiento durante la fase aguda. En este caso habrá que prescribir fenitoína, ácido valproico o levetiracetam, por ser los tres compuestos de los que en nuestro país disponemos para administración por vía intravenosa y que, en caso necesario, pueden continuarse por vía oral.

La decisión de iniciar un tratamiento con anticomiciales a largo plazo tras una primera crisis no provocada suscita gran controversia. En un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, donde se comparaba el inicio de tratamiento inmediato frente a diferido, sólo se observó que el primero reducía el riesgo de recurrencia de crisis en el primer y segundo año, sin que se observarsen diferencias en la remisión de las crisis a largo plazo (nivel de certeza III).

La guía de la Sociedad Americana de Neurología no recomienda iniciar tratamiento en niños con una primera crisis no provocada para prevenir una futura epilepsia. No obstante, debe valorarse si el beneficio de reducir esta posibilidad es inferior a los riesgos de efectos adversos farmacológicos y psicosociales derivados. No existen guías para adultos, pero la decisión de iniciar este tipo de tratamiento dependerá del riesgo de recurrencias. Generalmente no se aconseja en pacientes con crisis no provocadas salvo determinadas circunstancias (grado de recomendación C). El riesgo de recurrencias es mayor en crisis sintomáticas remotas, presencia de alteraciones epileptiformes típicas en el EEG y debut en forma de estatus epiléptico.

Por tanto, si no se encuentra ninguna etiología, se debe remitir al enfermo a la consulta de neurología/neuropediatría para completar el estudio y decidir posteriormente si precisa tratamiento con fármacos antiepilépticos. El fármaco se seleccionará según el tipo de crisis y epilepsia.

Existen muy pocos datos en la literatura que ayuden a tomar la decisión de qué pacientes con crisis epiléptica de inicio reciente deben ser ingresados, por lo que ésta se basará en el riesgo de recurrencias (Tabla 2). Si el paciente no presenta nuevos episodios, la exploración neurológica es normal y no hay hallazgos en los exámenes realizados que indiquen su ingreso, se recomienda mantenerlo en observación 24 horas (grado de recomendación C) para, posteriormente, completar el estudio de forma ambulatoria (Tabla 3).

TABLA 2. Riesgo de recurrencia de crisis.

- Crisis frecuentes en el inicio.
- Alteraciones epileptiformes en el EEG.
- Exploración neurológica anormal.
- Presencia de enfermedad neurológica.

TABLA 3. Criterios de ingreso.

- Estatus epiléptico.
- Crisis reiteradas.
- Anomalías en la exploración neurológica.
- Crisis aguda sintomática de etiología que precisa hospitalización.

Enfermo epiléptico conocido

La anamnesis es fundamental en la valoración de estos pacientes. Debemos preguntar sobre el tipo de epilepsia y el tratamiento prescrito. También se investigarán las siguientes posibilidades:

- ❑ Abandono, confusión y olvido de la medicación.
- ❑ Cambio reciente en el tratamiento.
- ❑ Consumo de medicamentos convulsivógenos, drogas, tóxicos o alcohol o fármacos que interaccionan con antiepilépticos (Tabla 4).
- ❑ Cambios en el ritmo vigilia-sueño.
- ❑ Enfermedades concomitantes.

- Al igual que en el paciente con primera crisis, deberemos realizar una exploración sistémica y neurológica.
- Además de la analítica sanguínea con glucemia, hemograma y electrolitos, deben valorarse las concentraciones de la medicación que toma si procede. Es importante conocer la hora de la última administración para saber si se encuentra en un pico o valle de dosis y si recibe fármacos antiepilépticos de liberación retardada.
- Determinación de prolactina, si la crisis ocurre en nuestra presencia o hace menos de 15 minutos, para ayudar a descubrir pseudocrisis.
- Si no existe una causa conocida para la presencia de crisis epiléptica, el paciente no recupera la conciencia tras la misma, o si ha cambiado la semiología o la frecuencia de las mismas, se deberá realizar el mismo estudio que en un paciente sin antecedente de crisis. Además, no se debe olvidar que el 20% de pacientes tratados por epilepsia refractaria tienen síncopes o episodios psicógenos.

TABLA 4. Drogas o fármacos que pueden provocar convulsiones.

- Anticolinérgicos, como la benzotropina.
- Anfetaminas.
- Antibióticos (penicilina, cefalosporinas o quinolonas).
- Antidepresivos, especialmente los tricíclicos.
- Antipsicóticos, como la clorpormazina.
- Antiinflamatorios no esteroideos en combinación con quinolonas.
- Anticonceptivos orales.
- Antihistamínicos.
- Baclofeno.
- Betabloqueantes (propanolol).
- Broncodilatadores.
- Bupropión.
- Ciclosporina.
- Cocaína.
- Inhibidores de la colinesterasa, como el donepezilo.
- Isoniazida.
- Ketamina.
- Litio.
- Procloperazina.
- Teofilina.
- Tramadol.
- Vincristina.

Bibliografía

1. ACEP Clinical Policies Committee; *Clinical Policies Subcommittee on Seizures. Clinical Policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures.* Ann Emerg Med 2004; 43 (5): 605-625.
2. Adams, S.M., Knowles, P.D. *Evaluation of a first seizure.* Am Fam Physician 2007; 75: 1342-1347.
3. Ahmad, S., Beckett, M.W. *Value of serum prolactin in the management of syncope.* Emerg Med J 2004 ; 21 (2): e3.
4. Bradford, J.C., Kyriakedes, C.G. *Evaluation of the patient with seizures: an evidence based approach.* Emerg Med Clin North Am 1999; 17 (1): 203-220.
5. Chen, D.K., So, Y.T., Fisher, R.S. *Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures.* Neurology 2005; 65: 668-675.
6. Harden, C.L., Huff, J.S., Schwartz, T.H. y cols. *Reassessment: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology 2007; 69 (18): 1772-1780.
7. Hirtz, D., Ashawal, S., Berg, A., Bettis, D., Camfield, C., Canfield, P. *Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children.* Neurology 2000; 55: 616-623.
8. Kim, L.G., Johnson, T.L., Marson, A.G., Chandwick, D.W.; MRC MESS Study Group. *Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial.* Lancet Neurol 2006; 5 (4): 317-322.
9. Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G. y cols. *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: 1996-2007.
10. Marson, A., Jacoby, A., Johnson, A., Kim, L., Gamble, C., Chadwick, D.; Medical Research Council MESS Study Group. *Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial.* Lancet Neurol 2005; 365 (9476): 2007-2013.
11. Smith, P., Cossburn, M.D. *Seizures: assessment and management in the emergency unit.* Clin Med 2004; 4: 118-122.

CAPÍTULO 21

PROFILAXIS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Profilaxis en tumores cerebrales

Las crisis epilépticas son una complicación frecuente en los tumores cerebrales (del 20 al 40% como síntoma de presentación y hasta el 60% tras el diagnóstico); algunos tipos tienen un mayor riesgo de presentar crisis (melanomas, lesiones hemorrágicas, metástasis múltiples o tumores perirrolándicos).

Es una práctica clínica frecuente el tratamiento con fármacos antiepilépticos en pacientes con tumores cerebrales como profilaxis primaria, aunque la evidencia existente no es concluyente. También hay que tener en cuenta la mayor incidencia de efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos en estos pacientes.

La última revisión de los registros Cochrane respecto a la eficacia (frecuencia de primera crisis) y seguridad de uso en los cinco estudios aleatorizados y controlados muestra los siguientes resultados:

- No hay diferencia en los pacientes tratados con fármacos antiepilépticos o con placebo en relación con la aparición de la primera crisis. Los anticomiciales estudiados son fenobarbital, fenitoína y ácido valproico (nivel de certeza I).
- El riesgo de efectos adversos es mayor en el grupo tratado con fármacos antiepilépticos (nivel de certeza I).

En otro metaanálisis reciente, los resultados fueron idénticos. No existen datos acerca de otros fármacos antiepilépticos.

Recomendaciones

- No existe evidencia que apoye el uso de fenobarbital, fenitoína o ácido valproico como profilaxis en pacientes con tumores cerebrales independiente del tipo de tumor (grado de recomendación A). No hay datos suficientes acerca de otros fármacos antiepilépticos.
- La decisión de iniciar tratamiento profiláctico debe ser individualizada y consensuada, según los factores de riesgo de cada paciente.

Profilaxis en el traumatismo craneoencefálico

La incidencia de crisis epilépticas en el traumatismo craneoencefálico es del 2 al 5%; si existe lesión cortical puede alcanzar el 40%, y con penetración dural, hasta el 57%. La presentación es de entre un 50 y un 66% en el primer año y de un 80% antes del tercer año.

A pesar de la alta frecuencia de crisis precoces (durante la primera semana) y tardías, el uso de tratamiento profiláctico de fármacos antiepilépticos es controvertido.

Según los resultados de ensayos clínicos aleatorizados y de metaanálisis en traumatismos craneoencefálicos graves en adultos, la profilaxis con fenitoína, ácido valproico o carbamazepina reduce el riesgo de crisis postraumatismo craneoencefálico precoces pero no influye en la aparición de crisis tardías (nivel de certeza I).

No existen suficientes datos para establecer recomendaciones en la profilaxis de las crisis precoces o tardías en el traumatismo craneoencefálico leve o moderado, en la población pediátrica o con los fármacos antiepilépticos más recientes.

Recomendaciones

- El tratamiento profiláctico con fenitoína ha de iniciarse lo antes posible tras el traumatismo craneoencefálico grave en adultos, con una dosis de carga en bolo intravenoso para reducir las crisis que puedan presentarse en los primeros siete días (grado de recomendación A).
- El tratamiento profiláctico con fenitoína, carbamazepina o ácido valproico para evitar crisis tardías no debe prolongarse más allá del séptimo día tras el traumatismo craneoencefálico (grado de recomendación A).

Profilaxis en periocraneotomía no asociada a traumatismo craneoencefálico

La incidencia de crisis tras craneotomía supratentorial no asociada a traumatismo es del 15 al 20%; la mayoría de las crisis aparecen en las primeras 72 horas. En las craneotomías infratentoriales la incidencia es menor, entre un 1 y un 5%. En la práctica clínica diaria, el empleo profiláctico de fármacos antiepilépticos es muy frecuente, tanto antes de la cirugía como a largo plazo.

Aunque no existe justificación para el empleo de antiepilépticos como profilaxis a largo plazo, hay cierta controversia en la prevención de las crisis tempranas (en la primera semana). Algunos estudios han mostrado la eficacia de los fármacos antiepilépticos en la profilaxis, aunque con diferencias no significativas. Un metaanálisis evidenció la eficacia de la fenitoína. Sin embargo, estos datos no han sido apoyados en otros estudios.

Recomendaciones

Con los datos disponibles, no existe evidencia de eficacia del empleo de fármacos antiepilépticos en la prevención de crisis epilépticas tras una craneotomía no asociada a traumatismo craneal.

Profilaxis en la hemorragia subaracnoidea

Las crisis epilépticas son frecuentes en la hemorragia subaracnoidea, pero suelen suceder antes de la hospitalización. Sin embargo, el uso profiláctico de fármacos antiepilépticos en estos casos es común. El efecto de su uso en la evolución del cuadro no ha sido estudiado sistemáticamente. Una reciente revisión de cuatro estudios bien diseñados con el empleo de diversos anticomiciales mostró que los pacientes tratados con fármacos antiepilépticos tenían un peor curso evolutivo (deterioro neurológico, vasoespasmo e infarto cerebral) (nivel de certeza I).

Recomendaciones

Con los datos existentes, no está indicado el uso profiláctico de fármacos antiepilépticos en la hemorragia subaracnoidea. Éstos pueden, incluso, aumentar las complicaciones y empeorar el pronóstico (grado de recomendación A).

Otras situaciones

Existen otras afecciones cerebrales que se asocian en mayor o menor medida a crisis epilépticas:

- Hemorragia cerebral.
- Hematoma subdural.
- Abceso cerebral.
- Paludismo cerebral.
- Deprivación alcohólica.

En ellas es frecuente el uso profiláctico de fármacos antiepilépticos sin que exista evidencia de su eficacia.

Aunque algunos datos señalan la eficacia de ciertos fármacos antiepilépticos en situaciones específicas (fenobarbital en el paludismo, o lorazepam en la deprivación alcohólica) no hay hasta la fecha estudios bien diseñados que permitan establecer recomendaciones.

Bibliografía

1. Arboix, A., García-Eroles, L., Massons, J.B., Oliveres, M., Comes, E. *Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease.* Stroke 1997; 28: 1590-1594.
2. Brain Trauma Foundation y cols. *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury XIII. Antiseizure prophylaxis.* J Neurotrauma 2007; 24 (Supl. 1): S83-S86.
3. Beghi, E. *Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy.* Epilepsia 2003; 44 (Supl. 10): 21-26.
4. Broderick, J.P., Connolly, S., Feldmann, E. y cols. *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group.* Stroke 2007; 38: 2001-2023.
5. Chang, B.S., Lowestein, D.H. *Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology 2003; 60: 10-16.
6. De Santis, A., Villani, R., Sinisi, M., Stocchetti, N., Perucca, E. *Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors. A randomized controlled study.* Epilepsia 2002; 43: 175-182.
7. Dupont, S. *Epilepsy and brain tumors.* Rev Neurol (Paris) 2008; 164 (6-7): 517-522.
8. Kuijlen, J.M., Teernstra, O.P., Kessels, A.G., Herpers, M.J., Beuls, E.A. *Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: A meta-analysis.* Seizure 1996; 5: 291-298.

9. Lee, S.T., Lui, T.N., Chang, C.N. y cols. *Prophylactic anticonvulsants for prevention of inmediate and early postcaniotomy seizures.* Surg Neurol 1989; 31: 361-364.
10. Polycarpou, A., Papanikolau, P., Ioannidis, J.P., Contopoulos-Ioannidis, D.G. *Anticonvulsants for alcohol withdrawal.* Cochrane Database Syst Rev 2005; 20 (3): CD005064.
11. Rooney, D.H., Tipps, L.B., Murry, K.R., Basham, M.C., Michael, D.B., Coplin, W.M. *Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures alter aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Neurology 2000; 55: 258-265.
12. Rosengart, A.J., Huo, J.D., Tolentino, J. y cols. *Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs.* J Neurosurg 2007; 107: 253-260.
13. Sabo, R.A., Hanigan, W.C., Aldag, J.C. *Chronic subdural hematomas and seizures: The role of prophylactic anticonvulsant medication.* Surg Neurol 1995; 43: 579-582.
14. Sirven, J.I., Wingerchuk, D.M., Drazkowski, J.F., Lyons, M.K., Zimmerman, R.S. *Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis.* Mayo Clin Proc 2004; 79: 1489-1494.
15. Temkin, N.R. *Antiepileptonenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: Meta-analysis of controlled trials.* Epilepsia 2001; 42: 515-524.
16. Temkin, N.R. *Prophylactic anticonvulsants after neurosurgery.* Epilepsy Curr 2002; 2: 105-107.
17. Tremont-Lukats, I.W., Ratilal, B.O., Armstrong, T., Gilbert, M.R. *Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors.* Cochrane Database Syst Rev 2008; 16 (2): CD004424.
18. Vecht, C.J., Van Breemen, M. *Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors.* Neurology 2006; 67(Supl. 4): S10-S13.

CAPÍTULO 22

ACTITUD TERAPÉUTICA EN EL NIÑO

Introducción

La epilepsia puede inducir en el niño limitaciones personales, escolares, familiares y sociales, que condicionan negativamente la calidad de vida (1). Por otra parte, cuanto más se demora el inicio del tratamiento antiepiléptico, tanto más difícil puede resultar el control de las crisis. Por eso, cuando es indudable el diagnóstico de epilepsia, se debe iniciar inmediatamente el tratamiento crónico.

Selección del fármaco antiepiléptico

En la selección del fármaco antiepiléptico se deberán considerar los factores que se exponen a continuación.

Factores relacionados con el paciente (2)

- Edad: Cuanto menor sea la edad del niño, tanto más deben evitarse el fenobarbital, primidona, fenitoína, clobazam, clonazepam y topiramato, por sus efectos adversos potenciales en las funciones cognitivas.
- Sexo: En chicas adolescentes evitar el valproato por los riesgos de obesidad, alopecia y amenorrea.
- Peso corporal: En obesos evitar el valproato; en pacientes muy delgados evitar topiramato y zonisamida.
- Toma simultánea de otros fármacos.
- Estilo de vida: Evitar fármacos con tres dosis diarias en los niños que comen habitualmente en el colegio.

Factores relacionados con la enfermedad epiléptica

- Tipo de epilepsia o de síndrome epiléptico (Tabla 1) (3).
- Tipo de crisis epilépticas.
- Frecuencia de las crisis.
- Excepcionalmente, el tipo de alteraciones del electroencefalograma (EEG).

Factores relacionados con el fármaco antiepiléptico (4)

- Con sus características farmacocinéticas: La características ideales son una absorción rápida y completa por vía oral, no ligazón a las proteínas plasmá-

ticas, no metabolización hepática, ausencia de metabolitos activos, carencia de interacciones, cinética lineal, vida media de eliminación prolongada, eliminación renal y rango terapéutico definido.

- Con sus características farmacodinámicas: Idealmente deberían ofrecer un espectro terapéutico amplio, eficacia clínica demostrada, buena tolerabilidad a corto y largo plazo, ausencia de efectos idiosincráticos o de efectos adversos graves dependientes de la dosis y comodidad de su forma farmacéutica.

TABLA 1. Clases de estudios y niveles de certeza de la eficacia y efectividad de los fármacos antiepilépticos como primera monoterapia en niños (3).

	Clase I	Clase II	Clase III	Grado de recomendación
Parciales no idiopáticas.	1	0	17	A (oxcarbazepina). B (no). C (clobazam, fenobarbital, fenitoína, topiramato, valproato).
Parciales idiopáticas.	0	0	4	C (clobazam, valproato). D (gabapentina, sultiam).
Generalizadas tónico-clónicas primarias.	0	0	14	A (no). B (no). C (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, valproato).
Ausencias.	0	0	9	C (valproato, etosuximida, lamotrigina).
Epilepsia mioclónica juvenil.	0	0	0	D (nivel de certeza IV) (clonazepam, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, valproato, zonisamida).

Inicio del tratamiento antiepiléptico

La dosis diaria se calcula en función del peso corporal del niño (Tabla 2). El número diario de tomas depende de la eliminación del fármaco, por lo que no es necesario ni aconsejable un horario rígido, que produce ansiedad y no tiene ninguna justificación farmacocinética. Se comienza con una dosis diaria, en la cena, de aproximadamente la quinta o la cuarta parte de la dosis total calculada; se mantiene entre tres y siete días, en función de la tolerabilidad, y se aumenta de

TABLA 2. Glosario de fármacos antiepilépticos por vía oral.

	Sigla internacional	Dosis en niños (mg/kg/día)	N.º de tomas/día	Nivel terapéutico (mg/l)
Carbamazepina	CBZ	18-20	2 (3)	4-8
Clobazam	CLB	0,5-1,5	2 (3)	Poco valor
Clonazepam	CLZ	0,1-0,2	2 (3)	Poco valor
Etosuximida	ESM	15-30	2	40-80 (100)
Fenitoína	PHT	10-15	2	10-20
Fenobarbital	PB	5-7	1	20-30
Gabapentina	GBP	60-120	3	5-10 (20)
Lamotrigina	LTG	2,5-7,5	2	5-10
Levetiracetam	LEV	40-50	2	No ajustado
Oxcarbazepina	OXC	25-30	2	10-25 (30) (del epóxido)
Pregabalina	PGB	50-150 mg/día	2	No ajustado
Primidona	PRM	18-20	2	10-20 como fenobarbital
Tiagabina	TGB	30-60 mg/día	3	5-70
Topiramato	TPM	5-7	2	2-5 (10)
Rufinamida	RFM	40-45	2	No ajustado
Valproato	VPA	30-40	2	50-100
Vigabatrina	VGB	50-70	2	5-10
Zonisamida	ZNS	4-8	2	No ajustado

manera escalonada en la misma proporción (cada tres a siete días), aunque ya repartida en dos o tres tomas diarias, hasta llegar a la dosis final prevista, gene-

ralmente en dos semanas. Con lamotrigina, tiagabina y topiramato el escalonamiento se debe prolongar entre seis y ocho semanas.

Información al paciente o a sus padres

El cumplimiento del tratamiento y, en gran parte, el éxito del mismo dependen de que el paciente y sus familiares reciban información sobre los siguientes aspectos:

- Naturaleza de la epilepsia en general, del tipo concreto que padece el niño y su pronóstico.
- Evitar factores desencadenantes.
- Tipo de vida y actividades que se pueden realizar.
- Evitar el alcohol, prohibición que debe hacerse siempre a los adolescentes.
- Peculiaridades del fármaco seleccionado.
- Importancia del cumplimiento del tratamiento.
- Posibilidad de interacciones con otros fármacos.
- Proporcionar a los familiares canuletas de diazepam de 5 mg (para menores de dos años) o de 10 mg (en mayores de dos años), para su aplicación por vía rectal en caso de que se produzca una crisis convulsiva.
- Información por escrito, con folletos o monografías divulgativas (5).
- Informar acerca de la periodicidad, tipo y contenido de los controles que se van a realizar a lo largo del tratamiento.

Primer control del paciente

Se realiza habitualmente a las cuatro semanas de tomar la dosis total de fármaco, ya que es cuando todos los antiepilépticos han alcanzado el nivel plasmático estable. Para poder determinarlo se realiza una extracción de la muestra antes de la dosis de la mañana, aproximadamente 12 horas después de la nocturna. Con la información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco, y con el nivel plasmático, se mantiene o modifica la dosis, procurando que el nivel sérico se mantenga dentro del rango terapéutico para minimizar el riesgo de recaídas y efectos adversos.

Controles periódicos a lo largo del tratamiento

Los controles periódicos se realizan cada tres o seis meses, dependiendo de cada caso concreto, y en ellos se valoran los siguientes aspectos:

- Eficacia: Frecuencia y características de las crisis, o ausencia de las mismas.
- Efectos secundarios relacionados con el fármaco.
- Calidad de vida: Este aspecto se puede detectar fácilmente aplicando el cuestionario CAVE de calidad de vida para niños con epilepsia (6).
- Nivel plasmático del antiepiléptico, que se suele determinar para individualizar la dosis del fármaco y verificar el cumplimiento terapéutico, así como en caso de referirse efectos adversos, si existe asociación de otros fármacos y cuando se modifica sustancialmente el peso corporal del paciente (7).
- Hematología y bioquímica: Antes de iniciar el tratamiento crónico debe conocerse el recuento de leucocitos si se va a administrar carbamazepina; cuando se va a prescribir valproato, se necesitará un hemograma y recuento de plaquetas y transaminasas hepáticas. Esos parámetros se deben controlar con carbamazepina siempre que se determinen los niveles plasmáticos y con valproato cuando se utilizan dosis elevadas del fármaco o cuando haya signos o síntomas que lo justifiquen: somnolencia, astenia, anorexia, vómitos, hematomas o ictericia.
- Electroencefalograma: Cuando la evolución clínica es buena, resulta oportuno realizar un EEG anual, frecuencia que aumenta en los niños con epilepsias rebeldes al tratamiento.

Cambio de tratamiento y politerapia

Cuando el primer fármaco resulta ineficaz o produce efectos adversos intolerables, se sustituye por otro, también en monoterapia, aumentando progresivamente las dosis con una metodología análoga a la empleada con el primero. Si el segundo antiepiléptico es eficaz, se reduce progresivamente la dosis del primero hasta su anulación.

Cuando fracasan dos o tres fármacos en monoterapia, se asocian dos antiepilépticos (8), ajustando las dosis de ambos en función de las interacciones que puedan producirse (9). Las normas básicas de la politerapia racional son (10): no administrar más de dos fármacos simultáneamente, asociar antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción o con espectros complementarios, evitar la asociación de fármacos con interacciones farmacocinéticas intensas o con interacciones farmacodinámicas negativas y asociar fármacos antiepilépticos con interacciones farmacodinámicas positivas.

Supresión del tratamiento

La supresión del tratamiento crónico se debe realizar de manera individualizada y de mutuo acuerdo entre el médico, el paciente (si tiene edad y capacidad de decisión) y sus familiares, después de informarles de que la tasa media de recaídas al suprimir la medicación se encuentra en torno al 25%, es decir, se da en uno de cada cuatro pacientes. De manera general, cuando se alcanzan tres años sin crisis puede suprimirse el tratamiento antiepiléptico, período que se reduce a dos años en niños con ausencias típicas o con epilepsias focales idiopáticas, pero que se prolonga hasta cinco años en niños con crisis parciales sintomáticas, y hasta diez años o más en adolescentes con epilepsia mioclónica juvenil.

Casi todas las recaídas se producen durante el primer año, cuando todavía está suprimiéndose la medicación, y prácticamente todos los pacientes vuelven a controlarse al reinstaurar la misma dosis del fármaco que había sido eficaz anteriormente. Las recaídas suelen ser menos frecuentes si se reduce el 20% de la dosis total en los tres primeros meses, otro 20% durante los tres meses siguientes y, después, un 20% cada dos meses, prolongando así la supresión del tratamiento durante un año. Si el paciente está tomando dos fármacos, se anulará primero el teóricamente menos eficaz o más tóxico, y después el que consiguió el control definitivo de las crisis, cada uno de ellos a lo largo de nueve meses.

Bibliografía

1. Tse, E., Hamiwka, L., Sherman, E.M.S., Wirrell, E. *Social skills problems in children with epilepsy: prevalence, nature and predictors.* Epilepsy Behav 2007; 11: 499-504.
2. Caplin, D.A., Rao, J.K., Filloux, F., Bale, J.F., Orman, C.V. *Development of performance indicators for the primary care management of pediatric epilepsy: expert consensus recommendations based on the available evidence.* Epilepsia 2006; 47: 2011-2019.
3. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C. y cols. *ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.* Epilepsia 2006; 47: 1094-1120.

4. Armijo, J.A., Herranz, J.L. *Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes.* En: Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. (Eds.). Farmacología clínica, 4ª ed. Masson, Barcelona 2003; 517-542.
5. Herranz, J.L. *Vivir y comprender la epilepsia,* 5ª ed. NILO, Madrid 2006.
6. Herranz, J.L., Casas, C. *Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE).* Rev Neurol, 1996; 24: 28-30.
7. Patsalos, P.N., Berry, D.J., Bourgeosis, B., Cloyd, J.C., Glauser, T.A., Johannessen, S.I. y cols. *Antiepileptic drugs– best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* Epilepsia 2008 (online early publication).
8. French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C.L. y cols. *Efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy.* Neurology 2004; 62: 1261-1273.
9. Armijo, J.A., Adin, J., Herranz, J.L. *Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos.* MB, Barcelona 2005.
10. Armijo, J.A., Herranz, J.L. *Politerapia racional en epilepsia. III. Posibles asociaciones de antiepilépticos.* Rev Neurol 2007; 45: 236-244.

CAPÍTULO 23

TRATAMIENTO DE LA MUJER EN LA EDAD FÉRTIL

Introducción

La epilepsia tiene en la mujer unas implicaciones especiales. Desde hace tiempo se conoce la influencia que ejercen las hormonales sexuales en la evolución de la epilepsia, además de los efectos tanto de la enfermedad como de los fármacos antiepilépticos sobre la fertilidad, la contracepción, el embarazo, las consecuencias en el feto durante el período intrauterino y la lactancia. El objetivo fundamental del tratamiento en estos casos es, por una parte, el buen control de las crisis y, por otra, evitar en la medida de lo posible la yatrogenia que estos medicamentos pueden ocasionar, sobre todo durante el embarazo y la lactancia.

Desde la publicación de las recomendaciones para el manejo de la mujer con epilepsia de la Academia Americana de Epilepsia (AAE) y de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) (1, 2) el consenso sobre estos temas ha sido amplio. La aparición de nuevos fármacos antiepilépticos y la publicación de resultados de estudios de farmacocinética de los mismos en el embarazo, lactancia, anticoncepción y menopausia, así como la divulgación de datos parciales de los distintos registros de embarazo en curso, hacen necesario que el contenido de estas guías, al menos en parte, se amplíe y modifique.

Hormonas y epilepsia. Epilepsia catamenial

En algunas mujeres con epilepsia (del 10 al 39%), las crisis tienden a acumularse en los momentos del ciclo menstrual en que el índice estrógenos/progesterona está elevado. Los estrógenos son proconvulsivantes, mientras que la progesterona protege de las crisis (nivel de certeza I). Si la frecuencia en estos períodos es el doble que en el basal, se denomina epilepsia catamenial. Existen tres patrones de aumento del número de crisis: perimenstrual (C1), durante la ovulación (C2) y en la fase luteínica de ciclos patológicos (anovulatorios) (C3). Es importante la identificación de estos tres patrones, tanto para el diagnóstico, como de cara a posibles tratamientos (nivel de certeza II) (3).

Si se sospechan ciclos patológicos, se deberán realizar las siguientes comprobaciones:

- ❑ Estudiar las variaciones de la temperatura basal.

- Valorar las concentraciones de hormonas esteroideas ováricas y de gonadotropinas y la medición de la hormona LH, para comprobar la ovulación.

Para ello se recomienda la colaboración de un ginecólogo. Si se demuestra una clara influencia hormonal sobre las crisis, existe una serie de medidas puntuales.

Recomendaciones (grado de recomendación C)

- Aumentar la dosis de fármacos antiepilépticos durante los períodos C1 y C2.
- Emplear benzodiacepinas, especialmente clobazam a dosis de 10-30 mg/día, perimenstrual. Puede ser útil el diazepam por vía rectal (Stesolid).
- Acetazolamida 250 mg/día en períodos C1 y C2 con suplemento de vitamina K.
- Terapia hormonal en casos de ciclos patológicos con alteración de la fase lútea (ginecólogo).

Epilepsia, fertilidad y sexualidad (4)

Las mujeres que padecen epilepsia tienen cifras de infertilidad y disfunción sexual algo más elevadas que la población general (nivel de certeza II). La prevalencia del síndrome del ovario poliquístico es mayor, aunque no tomen fármacos antiepilépticos, pero se eleva todavía más en el caso de ingerir valproato sódico, fundamentalmente si el inicio es por debajo de los 20 años (nivel de certeza I). Se debe preguntar de forma rutinaria a estas mujeres por sus ciclos menstruales, fertilidad, ganancia excesiva de peso, hirsutismo, galactorrea y alteraciones en las relaciones sexuales (grado de recomendación C). Si la causa del problema guarda relación con los efectos adversos de ciertos antiepilépticos, se planteará otra alternativa terapéutica. En caso de detectarse otro tipo de anomalías, se valorará la realización de determinaciones hormonales, ecografía pélvica o neuroimagen hipofisaria (grado de recomendación C).

Recomendaciones en la paciente con epilepsia durante la edad fértil

Anticoncepción

En principio, todos los métodos anticonceptivos pueden ser utilizados por las personas con epilepsia. Dentro del grupo hormonal, los anticonceptivos orales

son, sin duda, el método más cómodo, seguro y eficaz. Si la anticoncepción se plantea como permanente, el método más seguro es la ligadura de trompas. A pesar de la influencia de las hormonas esteroideas sobre las crisis, no se ha demostrado de forma convincente que se produzca un empeoramiento de las mismas por el uso continuado de anticonceptivos orales, aunque esto no se puede descartar en algún caso concreto (5).

Recomendaciones

- Los métodos contraceptivos no hormonales no están contraindicados en la mujer con epilepsia (nivel de certeza III).
- Si la mujer toma fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos o topiramato en dosis superiores a 200 mg/día, los anticonceptivos orales deben contener un mínimo de 50 μg de etinilestradiol. Durante los primeros meses de su uso y hasta estar seguros de la supresión de la ovulación, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos complementarios (grado de recomendación C).
- Los implantes de levonogestrel no se recomiendan en mujeres que tomen fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos.
- Los niveles plasmáticos de lamotrigina disminuyen con la utilización conjunta de anticonceptivos orales, por lo que se debe aumentar la dosis del fármaco antiepiléptico para evitar la aparición de crisis (nivel de certeza I).
- Los fármacos antiepilépticos no inductores enzimáticos no interfieren con los anticonceptivos orales.

Embarazo

El embarazo puede requerir la toma de decisiones terapéuticas y suscita en la mujer numerosas preguntas.

Se puede considerar la retirada del tratamiento si la mujer ha estado libre de crisis durante un período entre dos y cinco años, ha tenido un único tipo de crisis, presenta una exploración neurológica y un cociente intelectual normales y el electroencefalograma se ha normalizado durante el tratamiento. El riesgo de recidiva de crisis es mayor en los seis primeros meses tras la retirada del tratamiento, por lo que se deberá planificar el embarazo (6, 7, 8).

En caso de tratamiento durante el embarazo:

- El fármaco que debe utilizarse es aquél que mejor controle las crisis, con menores dosis y efectos adversos en función del síndrome epiléptico y tipo de crisis de la paciente. Siempre que sea posible, se utilizará la monoterapia. No hay en la actualidad evidencias suficientes que aconsejen el uso de un fármaco en concreto. Los cambios de tratamiento durante el embarazo están desaconsejados.
- Se deben tener en cuenta los efectos teratógenos de los diferentes fármacos antiepilépticos. Los hijos de madres con epilepsia en tratamiento tienen un riesgo mayor (del 4 al 6%) que los de la población general (del 2 al 3%) de presentar anomalías fetales. La politerapia es una de las causas principales (grado de recomendación A) (9, 10, 11, 12).
- Se recomienda el uso complementario de ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo, 5 mg/día (9).
- Se debe administrar 1 mg de vitamina K por vía intramuscular en el momento del parto a todos los niños nacidos de madres en tratamiento con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (grado de recomendación C).
- El embarazo de una paciente con epilepsia en tratamiento debe considerarse de alto riesgo y ser controlado en consultas de embarazo patológico (grado de recomendación A).

Las directrices publicadas recientemente por el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), aunque recomiendan el tratamiento en monoterapia, plantean, siempre que sea posible, una precaución específica para el uso del valproato en mujeres que se quieran quedar embarazadas (13). En la actualidad, además de las malformaciones fetales, también se presta atención a la posibilidad de que la exposición a los fármacos antiepilépticos durante la gestación pueda tener, a medio plazo, efectos en el desarrollo cognitivo del niño.

La mayoría de las mujeres tendrán un embarazo y un parto normales (nivel de certeza II).

Lactancia

El uso de fármacos antiepilépticos no debe ser una razón para prohibir o desaconsejar la lactancia. Facilitarla en las madres en tratamiento para la epilepsia es cada vez más racional, si tenemos en cuenta la creciente evidencia del beneficio que este tipo de alimentación produce en los niños. Se ha descrito una

reducción de la mortalidad, una disminución de enfermedades infecciosas y un menor riesgo de trastornos mediados inmunológicamente.

La decisión deberá tomarse de forma individualizada, de acuerdo con la madre, y teniendo en cuenta los porcentajes de transmisión de los diferentes fármacos antiepilépticos a la leche materna. Este índice de transmisión guarda en cada antiepiléptico una relación inversamente proporcional a su unión a proteínas (14).

Recomendaciones

- ❑ Procurar dar fármacos con poco poder de difusión a la leche.
- ❑ Fraccionar la dosis total en varias tomas.
- ❑ Dar el pecho unas horas después de haber tomado la medicación.
- ❑ Vigilar los signos de intoxicación en el neonato.

TABLA 1. Resumen de recomendaciones para la mujer con epilepsia durante la edad fértil.

Antes de la gestación

- Asesoramiento en anticoncepción y embarazo.
- Optimización del tratamiento. Los cambios deben completarse antes del embarazo.
- Empleo preferiblemente de monoterapia.
- Precaución con la politerapia con valproato o fenobarbital y la biterapia lamotrigina/valproato a dosis mayores de 1000 y 200 mg respectivamente (nivel de certeza II).
- Administración de ácido fólico. Dosis de 5 mg/día (nivel de certeza II).

Durante la gestación

- Ajuste de la dosis si es necesario, fundamentalmente con lamotrigina y oxcarbazepina.
- Administración de ácido fólico.
- Ecografía entre las semanas 18 y 22.
- Administración de vitamina K (fármacos antiepilépticos inductores hepáticos, fundamentalmente fenobarbital).

Después de la gestación

- Ajuste de la dosis, fundamentalmente con oxcarbazepina y lamotrigina.
- Aconsejar lactancia materna.
- Los fármacos antiepilépticos habituales pueden darse a la mujer que está amamantando.
- Vigilar la somnolencia excesiva en el recién nacido, especialmente con fenobarbital, primidona y lamotrigina.

Bibliografía

1. *Practice parameter. Management issues for women with epilepsy (summary statement).* Neurology 1998; 51: 944-948.
2. Commission on Genetics, Pregnancy, and the Child. International League Against Epilepsy. *Guidelines for the care of epileptic women of childbearing age.* Epilepsia 1989; 30 (4): 409-410.
3. Reddy, D.S. *Role of neuroesteroids in catamenial epilepsy.* Epilepsy Res 2004; 62: 99-118.
4. Bauer, J., Isojarvi, J.I., Herzog, A.G. *Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73 (2): 121-125.
5. Peña, P. *Anticoncepción y epilepsia.* En: Forcadas, M.I., Martínez, M. (Eds.). Epilepsia y mujer, 2.ª ed. Harcourt, Madrid 2002; 39-50.
6. Crawford, P. *Best practice guidelines for the management of women with epilepsy.* Epilepsia 2005; 46 (Supl. 9): 117-124.
7. Pennell, P.B. *Evidence used to treat women with epilepsy.* Epilepsia 2006; 47 (Supl.1): 46-53.
8. Tatum, W.O., Liporace, J. *Update on the treatment of epilepsy in women.* Arch Intern Med 2004; 26: 137-145.
9. Morrow, J., Russel, A., Guthrie, E. *Malformation risk of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy register.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006, 77: 193-198.
10. Tomson, T., Batino, D., Bonizzoni, E. *EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy.* Epilepsia 2004; 45: 1463-1468.
11. Holmes, L.B., Wyszynski, D.F. *North American antiepileptic drug pregnancy.* Epilepsia 2004; 45: 1465.
12. EURAP Study Group. *Seizure control and treatment in pregnancy: observations from EURAP epilepsy pregnancy registry.* Neurology 2006; 66: 354-360.
13. Perucca, E. *NICE guidance on newer drugs for epilepsy in adults.* BMJ 2004328 (7451): 1273-1274.
14. Forcadas, M.I. *Epilepsia y lactancia.* En: Forcadas, M.I., Martínez, M. (Eds.). Epilepsia y mujer, 2.ª ed. Harcourt, Madrid 2002; 135-147.

CAPÍTULO 24

ACTITUD TERAPÉUTICA EN EL ANCIANO

Introducción

El abordaje terapéutico de la epilepsia en el anciano merece unas consideraciones especiales (1, 2).

- Las crisis epilépticas son muy frecuentes en este grupo de edad (el 25-50% de las crisis ocurren por primera vez en individuos mayores de 65 años y alrededor de un 25% de todos los pacientes con epilepsia son ancianos).
- En el anciano predominan las crisis parciales (con o sin generalización secundaria), y la posibilidad de una epilepsia generalizada idiopática de inicio en este grupo de edad es muy remota.
- Casi dos tercios de las epilepsias de inicio en este grupo de edad son sintomáticas, y el otro tercio, criptogénicas. Esto hace que el anciano con una crisis única tenga más probabilidades que un paciente joven de recurrencia. Las causas más frecuentes son la patología cerebrovascular, los tumores cerebrales, los traumatismos craneales y las demencias.
- El tratamiento de elección es farmacológico, con fármacos antiepilépticos en monoterapia. Sin embargo, su administración en este grupo de edad es más complicada y debe realizarse con un mayor cuidado y control, siguiendo unas recomendaciones especiales.

Tratamiento

Existen escasos ensayos clínicos sobre la eficacia y perfil de tolerancia de los fármacos antiepilépticos en el anciano (3, 4). Esto motiva que la mayoría de indicaciones terapéuticas presenten un grado de recomendación C (5-10).

En general, los pacientes con crisis agudas sintomáticas debidas a alteraciones metabólicas, fármacos proconvulsivantes o retirada brusca de medicación no requieren tratamiento para las crisis epilépticas (nivel de certeza I, grado de recomendación A).

Las crisis causadas por un evento intracraneal agudo (ictus, traumatismo craneal) suelen tratarse durante un período limitado de tiempo (de semanas a meses). Si las crisis no recurren, la retirada de la medicación anticomicial se

realizará en función de los factores de riesgo de recurrencia y comorbilidad (nivel de certeza I, grado de recomendación A).

Los escasos estudios realizados sobre el riesgo de recurrencia tras una primera crisis no sintomática en ancianos ofrecen unas tasas muy elevadas (del 80% al 90%), lo que motiva el inicio de tratamiento antiepiléptico ante una primera crisis en este grupo de edad (nivel de certeza IV, grado de recomendación C), ya sea ésta sintomática remota o criptogénica.

A continuación se detallan algunos aspectos relevantes que tener en cuenta de cara a la utilización de fármacos antiepilépticos en el anciano.

Modificaciones del metabolismo en ancianos

Los ancianos presentan alteraciones fisiológicas que modifican la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos y les hacen más susceptibles de padecer efectos secundarios, incluso con niveles plasmáticos menores (1, 2, 5, 8):

- Disminución de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas, que conlleva un incremento en la fracción libre (sobre todo de fenitoína, valproato, carbamazepina y tiagabina); esto incrementa el riesgo de efectos secundarios por intoxicación.
- Disminución de la masa muscular, con un aumento del volumen de distribución de los fármacos liposolubles.
- Disminución de la tasa de filtración glomerular y, por tanto, descenso de la aclaración y eliminación de diversos fármacos antiepilépticos como levetiracetam, pregabalina o gabapentina.
- Disminución del metabolismo hepático, lo que puede producir acumulación de fármacos como carbamazepina, fenitoína o lamotrigina.
- Atrofia de la mucosa gástrica, aumento del pH gástrico y disminución de la motilidad intestinal, que alteran la absorción de fármacos.
- Disminución del agua corporal total, que produce una alteración del volumen de distribución de los fármacos antiepilépticos y de su vida media.

Elevada frecuencia de polifarmacia

En este grupo de edad se presentan habitualmente enfermedades concomitantes (1, 2, 7, 8, 10) que precisan la toma de diversos fármacos, con los consi-

guientes riesgos de interacciones farmacológicas. Esto se debe tener en cuenta particularmente con compuestos antiepilépticos como la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina, ya que son potentes inductores enzimáticos hepáticos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de otros fármacos que tome el paciente. También es necesario recordar que algunos fármacos administrados a pacientes ancianos pueden bajar el umbral convulsivo (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, bupropión, neurolépticos, teofilina, analgésicos narcóticos, antibióticos, antiarrítmicos, antihistamínicos, baclofén y antieméticos).

Deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo presente en algunos ancianos dificulta el control farmacológico debido a la especial sensibilidad a efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, a un posible empeoramiento de los cuadros de *delirium* por los fármacos y a una mayor tendencia al incumplimiento terapéutico (1, 2).

Efectos secundarios de especial relevancia en ancianos

Los ancianos son más sensibles a los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos, incluso a dosis bajas. Además, determinados efectos secundarios frecuentemente relacionados con este tipo de medicación tienen una relevancia especial en este grupo de edad (Tabla 1).

Fármacos antiepilépticos de primera elección en ancianos

De cara al tratamiento farmacológico de la epilepsia en este grupo de edad, cabe recordar que nos enfrentamos a una población que habitualmente manifiesta epilepsias focales sintomáticas (o criptogénicas). Salvo la etosuximida, todos los fármacos antiepilépticos disponibles presentan una eficacia similar para tratar este tipo de crisis, por lo que su elección dependerá fundamentalmente del perfil farmacocinético y de la posible aparición de efectos secundarios especialmente relevantes en ancianos. Por esta razón, el tratamiento deberá individualizarse en cada caso, teniendo en cuenta además la posible existencia de enfermedades asociadas y los tratamientos que recibe el paciente para las mismas. En general, siempre se iniciará el tratamiento en monoterapia (10), comenzando con dosis bajas y realizando una titulación lenta. La dosis total de mantenimiento suele ser menor que en el adulto joven.

Tabla 1. Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos de especial relevancia en ancianos.

Efecto secundario	Fármaco antiepiléptico
Trastorno cognitivo.	Fenitoína, fenobarbital*, topiramato, benzodiacepinas, primidona.
Trastornos extrapiramidales.	Valproato.
Osteoporosis.	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, valproato.
Trastorno de la conducción cardiaca.	Fenitoína**, carbamazepina, lamotrigina.
Rash cutáneo.	Lamotrigina, carbamazepina.
Anemia megaloblástica.	Fenitoína, fenobarbital.
Hiponatremia.	Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína.
Aumento de peso.	Valproato, carbamazepina, gabapentina, pregabalina.
Pérdida de peso.	Topiramato, zonisamida.

* Asociado al valproato existe riesgo de coma barbitúrico.
** Cuando se administra por vía intravenosa.

En la actualidad, la mayoría de expertos en epilepsia (2-10) recomiendan la monoterapia con los antiepilépticos nuevos (gabapentina, topiramato, lamotrigina, tiagabina, oxcarbazepina, zonisamida, levetiracetam y pregabalina) en el tratamiento de la epilepsia en ancianos, debido a que presentan menos interacciones con otros fármacos, una farmacocinética lineal y menores efectos secundarios, en comparación con los antiepilépticos clásicos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y valproato) (nivel de certeza IV, grado de recomendación C). Los antiepilépticos clásicos deben evitarse en pacientes ancianos dada su complejidad farmacocinética (fenitoína), efectos secundarios cognitivos serios (fenobarbital), producción de osteoporosis (fenobarbital, fenitoína y valproato) y marcada inducción enzimática hepática (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína).

Existen escasos estudios aleatorizados doble ciego donde se haya comparado el tratamiento con fármacos antiepilépticos nuevos frente a los viejos en la pobla-

ción anciana. En un estudio realizado durante 24 semanas en 150 pacientes ancianos con epilepsia de inicio reciente, se comparó el tratamiento con lamotrigina frente a carbamazepina (3). Los pacientes tratados con lamotrigina llegaban con más frecuencia al final del estudio (71% frente al 42%), la tasa de eficacia en el control de las crisis fue mejor (39% frente al 21%), y presentaban menos efectos secundarios (102 pacientes frente a 48). En otro estudio más amplio (4), se compararon los efectos del tratamiento con lamotrigina, gabapentina y carbamazepina en 590 pacientes ancianos. La retirada precoz y el abandono del estudio por la aparición de efectos secundarios fueron menos frecuentes en los pacientes que tomaban lamotrigina o gabapentina frente a los que tomaban carbamazepina. No hubo diferencias significativas entre los tres fármacos en términos de eficacia.

Desde un punto de vista práctico (nivel de certeza IV, grado de recomendación C), podríamos decir que, para una eficacia a priori similar, entre los nuevos antiepilépticos con indicación para su uso en monoterapia en crisis parciales, los que tendrían un perfil farmacocinético más favorable en ancianos serían el levetiracetam y la gabapentina, seguidos de la oxcarbazepina y la lamotrigina, cuyo metabolismo hepático y unión a proteínas aumenta ligeramente el riesgo de interacciones medicamentosas. Además, se trata de fármacos con escasos efectos cognitivos, que no provocan osteoporosis y no modifican el peso corporal (salvo la gabapentina), lo que los hace especialmente atractivos para tratar las epilepsias en este grupo de edad. De los fármacos mencionados, la gabapentina y la lamotrigina ya han sido objeto de estudio en este grupo de pacientes (nivel de certeza I, grado de recomendación A). En los raros casos de epilepsias primariamente generalizadas, se podrían considerar la lamotrigina, el topiramato o el valproato (nivel de certeza IV, grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Stephen, L.J., Brodie, M.J. *Epilepsy in elderly people.* Lancet 2000; 355: 1441-1446.
2. Leppik, I.E. *Epilepsy in the elderly people.* Epilepsia 2006; 47 (Supl. 1): 65-70.
3. Brodie, M.J., Overstall, P.W., Giorgi, L. *Multicenter, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group.* Epilepsy Res 1999; 37: 81-87.

4. Rowan, A.J., Ramsay, R.E., Collins, J.F., Pryor, F., Boardman, K.D., Uthman, B.M. y cols. *New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine.* Neurology 2005; 64: 1868-1873.
5. Ossemann, M., Bruls, E., Borchgrave, V., Cock, C., Delcourt, C., Delvaux, V. y cols. *Guidelines for the management of epilepsy in the elderly.* Acta Neurol Belg 2006; 106: 111-116.
6. Pugh, M.J.V., Van Cott, A.C., Cramer, J.A., Knoefel, J.E., Amuan, M.E., Tabares, J. y cols. *Trends in antiepileptic drug prescribing for older patients with new-onset epilepsy: 2000-2004.* Neurology 2008; 70: 2171-2178.
7. Nadkarni, S., LaJoie, J., Devinsky, O. *Current treatment of epilepsy.* Neurology 2005; 64 (Supl. 3): 2-11.
8. Elger, C.E., Schmidt, D. *Modern management of epilepsy: a practical approach.* Epilepsy Behav 2008; 12: 501-539.
9. Poza-Aldea, J.J. *Epilepsia en ancianos.* Rev Neurol 2006; 42: 42-46.
10. Faught, E. *Monotherapy in adults and elderly persons.* Neurology 2007; 69 (Supl. 3): 3-9.

CAPÍTULO 25

ACTITUD TERAPÉUTICA EN SITUACIONES ESPECIALES

Introducción

Las crisis epilépticas pueden ser causadas por diversas enfermedades médicas o neurológicas o por sus respectivos tratamientos (crisis epilépticas agudas sintomáticas). La epilepsia, además, puede coexistir con otras enfermedades sin relación causal. El tratamiento de las crisis epilépticas agudas sintomáticas y de las concurrentes con otras enfermedades sin relación causal precisa algunas consideraciones:

- La frecuencia de las crisis puede cambiar debido a las enfermedades concurrentes o a las medicaciones empleadas.
- El metabolismo de los fármacos antiepilépticos puede alterarse por las enfermedades o por las interacciones con las medicaciones utilizadas.
- Los fármacos antiepilépticos pueden exacerbar las enfermedades médicas debido a posibles efectos adversos.
- En pacientes con enfermedades médicas o quirúrgicas pueden verse limitadas las opciones del tratamiento antiepiléptico según la posible vía de administración y la situación clínica.

Epilepsia, discapacidad mental y deterioro cognitivo

La prevalencia de epilepsia en los pacientes con discapacidad mental es mucho más elevada que en la población general (alrededor de una tercera parte). Cerca del 15% de los pacientes con enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, principalmente demencias, presentan crisis epilépticas. Los criterios fundamentales para el manejo terapéutico de la epilepsia en este grupo de pacientes serán los siguientes:

- Emplear el menor número y dosis de fármacos antiepilépticos.
- Evitar fármacos antiepilépticos con efectos sobre la función cognitiva o el comportamiento: barbitúricos, benzodiacepinas, topiramato, fenitoína y carbamazepina.
- Utilizar fármacos sin efectos cognitivos o sobre el comportamiento: lamotrigina, pregabalina, levetiracetam, gabapentina y zonisamida.

Epilepsia y enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiacas pueden provocar crisis por diversos mecanismos (embolia con hemorragia cerebral, encefalopatía anóxica tras parada cardiaca o encefalopatía hipertensiva).

Precauciones en el tratamiento agudo de las crisis

La fenitoína en infusión en pacientes con patología cardiaca puede provocar arritmias o hipotensión y está contraindicada en aquéllos que presentan enfermedad miocárdica grave, bradicardia sinusal y bloqueos auriculoventriculares de segundo y tercer grado; en estos casos, las alternativas por vía intravenosa serán el valproato o el levetiracetam.

Precauciones en el tratamiento crónico de la epilepsia

Los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos interaccionan con los calcioantagonistas y algunos antiarrítmicos (quinidina, lidocaína o mexiletina) y aumentan el metabolismo de los cumarínicos. En el caso de la fenitoína puede predominar el efecto inductor o la inhibición competitiva, lo que dará lugar a la reducción o incremento de la actividad anticoagulante respectivamente. El ácido valproico y los nuevos fármacos antiepilépticos no interaccionan con los anticoagulantes.

Los niveles plasmáticos de digoxina pueden disminuir con la administración de fenitoína y topiramato. La amiodarona puede incrementar los niveles de fenitoína. La hiponatremia provocada por diuréticos puede aumentar con la administración de carbamazepina u oxcarbazepina. Los salicilatos son capaces de incrementar los valores de ácido valproico, fenitoína o tiagabina por desplazamiento de su unión proteica o inhibición de su metabolismo. La carbamazepina se ha relacionado también con la aparición de arritmias sintomáticas, habitualmente en pacientes con cardiopatías previas.

Epilepsia y enfermedad respiratoria

La hipoxia cerebral aguda es la principal alteración respiratoria capaz de producir crisis epilépticas (crisis agudas sintomáticas). Otras formas de hipoxia cerebral crónica, como la apnea del sueño, pueden producir crisis epilépticas y empeorar cualquier tipo de epilepsia.

La teofilina, incluso en niveles no tóxicos, es capaz de desencadenar crisis epilépticas y los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos pueden disminuir sus niveles. Este tipo de medicamentos, además, pueden alterar el perfil del sueño, y provocar apneas nocturnas e hipoxia de las que, a su vez, se deriven crisis provocadas. Los fármacos beta-adrenérgicos inhalados no interaccionan con los antiepilépticos.

Epilepsia y enfermedades del tracto digestivo

Los antiácidos como el hidróxido de aluminio o magnesio y el carbonato cálcico disminuyen la absorción intestinal de fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y gabapentina. Cuando sean necesarios, deberán tomarse dos horas antes o después de los antiepilépticos. La cimetidina y el omeprazol pueden aumentar los niveles de fenitoína y carbamazepina.

Epilepsia y enfermedades endocrinas

Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo, la descompensación diabética hiperosmolar no cetósica o la hipoglucemia pueden dar lugar a crisis epilépticas agudas sintomáticas. Los trastornos electrolíticos como la hiponatremia, hipocalcemia (asociada o no a hipoparatiroidismo), hipomagnesemia o hipofosfatemia pueden también desencadenar este tipo de crisis.

Epilepsia y enfermedad hepática

Dada la hepatoxicidad de algunos antiepilépticos, el fármaco de elección en este tipo de enfermedad debería no interferir en el metabolismo hepático y presentar una escasa unión a las proteínas plasmáticas (la hipoalbuminemia aumenta la fracción libre del fármaco en caso de unión de forma marcada). Los antiepilépticos indicados serían: pregabalina, topiramato, levetiracetam, vigabatrina y gabapentina. Por otra parte, estarían contraindicados: fenobarbital, benzodiacepinas (riesgo de encefalopatía hepática), fenitoína y valproato, por su marcada unión a las proteínas plasmáticas y hepatotoxicidad directa.

En los casos de porfiria se deben emplear fármacos que no interfieran en la síntesis de porfirinas, como gabapentina, pregabalina o levetiracetam; estos compuestos son seguros en el tratamiento antiepiléptico crónico. En situaciones agudas puede emplearse sulfato de magnesio o clonazepam.

Epilepsia y enfermedad renal

Los fármacos antiepilépticos no metabolizados y excretados por los riñones tienen una tasa de eliminación más lenta y una vida media más larga, por lo que se deben elegir aquéllos que se excretan por biotransformación hepática: valproato, lamotrigina, tiagabina y benzodiacepinas.

Se utilizarán con precaución el fenobarbital, la carbamazepina y la oxcarbazepina por su tendencia a acumularse. La fenitoína tiene un margen terapéutico en insuficiencia renal más estrecho, por lo que resulta siempre importante monitorizar los niveles de fármaco libre. La zonisamida, debido a su metabolismo tanto hepático como renal, requerirá un ajuste de dosis en la insuficiencia renal moderada a severa. Los fármacos antiepilépticos contraindicados o que requieren un importante ajuste de dosis son la gabapentina, la vigabatrina y la pregabalina.

En caso de hemodiálisis, se debe tener en cuenta que cuanto mayor es la unión a las proteínas plasmáticas, menos posibilidades hay de dializar un fármaco antiepiléptico. Los fármacos que requieren administración suplementaria por su baja unión a proteínas son: pregabalina, vigabatrina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, primidona y gabapentina. Sobre la lamotrigina, la oxcarbazepina y la zonisamida no se cuenta con información suficiente.

Epilepsia y trasplantes (hepático, renal, cardiaco y médula ósea)

Las crisis epilépticas son habituales en el paciente trasplantado (3% al 11,5% en trasplante de médula ósea; 1,5% al 5% en trasplante renal; 6% al 25% en trasplante hepático y 2% al 15% en trasplante cardiaco), son más frecuentes en los niños y su etiología es multifactorial.

Los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, OKT3) pueden ocasionar crisis (crisis sintomáticas agudas) incluso en niveles terapéuticos, por inhibición del GABA. Los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (fenobarbital, fenitoína, primidona y carbamazepina) disminuyen los niveles de estos inmunosupresores.

La ciclosporina presenta una alta unión a proteínas, por lo que existe un riesgo potencial de que aumente la fracción libre de antiepilépticos que se unen mar-

cadamente a éstas (inductores enzimáticos). El busulfán solo o asociado a ciclofosfamida (Citoxan) puede producir crisis epilépticas en los pacientes en los que se utiliza tras trasplante de médula ósea.

Epilepsia y enfermedades infecciosas

La fiebre aumenta la eliminación de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina.

Algunos grupos antimicrobianos (penicilina, cefalosporinas, quinolonas, antimaláricos, tuberculostáticos, antifúngicos, ácido nalidíxico e isoniacida) son capaces de provocar crisis epilépticas, al igual que algunos fármacos simpaticomiméticos o antihistamínicos empleados como tratamiento sintomático en procesos gripales (fenilpropanolamina, difenhidramina).

Los antitérmicos más empleados (ácido acetilsalicílico e ibuprofeno) elevan los niveles de fenitoína, valproato y carbamazepina, por desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas.

En pacientes con VIH, las crisis pueden ser secundarias a infecciones oportunistas o presentarse de forma directa con la infección por este virus (encefalopatía por VIH). Los antirretrovirales pueden aumentar los niveles de fenitoína, valproato y lamotrigina por desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas y/o inhibición del metabolismo hepático.

Los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos disminuyen la efectividad de los antirretrovirales. En este tipo de pacientes se utilizarán el levetiracetam, la pregabalina o la gabapentina .

Epilepsia y enfermedades quirúrgicas

La eficacia de los fármacos antiepilépticos puede verse alterada durante las intervenciones por varios motivos como son la limitación de la administración oral, alteración de la farmacocinética por interacciones con otros fármacos o complicaciones sistémicas de la cirugía.

En estos casos, los pacientes que tomaban fármacos antiepilépticos por vía oral y que disponen de presentación parenteral (fenitoína, valproato, fenobarbital, diazepam, clonazepam y levetirazetam) deberán cambiar la forma de adminis-

TABLA 1. Antiepilépticos de elección en diversas enfermedades.

Enfermedad	Fármacos indicados	Fármacos desaconsejados
Hepatopatía.	Tiagabina, topiramato, vigabatrina, gabapentina, levetiracetam y pregabalina.	Valproato, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital y benzodiacepinas.
Nefropatía.	Tiagabina, valproato, lamotrigina y benzodiacepinas.	Vigabatrina, gabapentina y pregabalina.
Cardiopatía.	Valproato, tiagabina, lamotrigina, gabapentina y vigabatrina.	Fenitoína y carbamazepina.
Porfiria.	Pregabalina, vigabatrina, gabapentina y acetazolamida.	Carbamazepina, valproato, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, tiagabina y topiramato.

tración hasta que toleren la vía oral. En los pacientes con medicación antiepiléptica sin presentación parenteral será necesario administrar una dosis superior a la normal antes de la intervención y continuar con la vía oral lo antes posible. Si la cirugía requiere ayuno prolongado, habrá que sustituir el fármaco antiepiléptico habitual por otro por vía parenteral, administrando antes de la cirugía una dosis de carga IV, para seguir con dosis de mantenimiento hasta que pueda administrarse por vía oral.

Conclusiones

No existen ensayos clínicos controlados aleatorizados, ni estudios prospectivos controlados ni descriptivos no experimentales bien diseñados que determinen la elección de los fármacos antiepilépticos más indicados para los pacientes con epilepsia y otras enfermedades asociadas.

Las pruebas clínicas proceden de estudios sin grupos de control, series de casos (principalmente en lo referente a las interacciones entre fármacos) y opiniones de expertos (basadas en los conocimientos farmacológicos de los fármacos o sus efectos adversos). Por todo ello, las recomendaciones indicadas deben clasificarse con un nivel de certeza IV y grado de recomendación C.

TABLA 2. Interacciones de los fármacos antiinfecciosos con los antiepilépticos.

Fármaco	Resultado de la interacción
Eritromicina.	↑ Carbamazepina.
Isoniacida.	↑ Carbamazepina, fenitoína, valproato, etosuximida y primidona.
Cloranfenicol.	↑ Fenitoína y fenobarbital.
Sulfamidas.	↑ Fenitoína.
Fluconazol y ketoconazol.	↑ Carbamazepina y fenitoína.
Metronidazol.	↑ Carbamazepina.
Carbapenem.	↓ Valproato.
Rifampicina.	↓ Valproato, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina y etosuximida.

Bibliografía

1. Aminoff, M.J., Parent, J.M. *Comorbility in adults.* En: Engel, J., Pedley, T.A. (Eds.). Epilepsy: A comprehensive textbook. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA 2008: 2007-2019.
2. Asconapé, J.J. *Farmacología de los antiepilépticos.* En: Asconapé, J., Gil-Nagel, A. (Eds.). Tratado de epilepsia. McGraw-Hill, Madrid 2003; 273-288.
3. De Groen, P.C., Aksamit, A.J., Rakela, J. *Central nervous system toxicity after liver trasplantation: the role of cyclosporine and cholesterol.* N Eng J Med 1987; 317: 861-866.
4. Mauri-Llerda, J.A. *Tratamiento del epiléptico en situaciones especiales.* Rev Neurol 2004; 38: 156-161.
5. Patsalos, P.N., Fröscher, W., Pisani, F., Van Rijn, C.M. *The importance of drug interactions in epilepsy therapy.* Epilepsia 2002; 43 (4): 365-385.
6. Wong, M.C., Suite, N.D.A., Labar, D.R. *Seizures in human inmunodeficiency virus infection.* Arch Neurol 1990; 47: 640-642.

CAPÍTULO 26

CÓMO TRATAR UN ESTADO CONVULSIVO Y NO CONVULSIVO

El estado epiléptico se ha definido como crisis prolongadas (de duración superior a los 30 minutos), o bien dos o más crisis sin recuperación del nivel de conciencia entre ellas en el mismo período. Existe una tendencia clara a reducir esta duración a diez minutos (1).

Tratamiento del estado convulsivo

El estado epiléptico representa una emergencia médica con una elevada morbilidad y mortalidad. El abordaje terapéutico debe conseguir finalizar las crisis de forma precoz, prevenir su recurrencia, identificar la etiología subyacente y tratar las complicaciones secundarias (Tabla 1). El tratamiento debe comenzar con unas medidas generales, incluidas las de soporte básico vital (1, 2, 3):

- Cuidar la posición de la cabeza del paciente para optimizar la vía aérea y administrar oxígeno mediante una cánula nasal o una máscara. El momento de intubar es una decisión clínica; en caso de necesidad, es preferible usar un bloqueante neuromuscular de acción corta.
- Registrar la frecuencia cardiaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura. El paciente debe estar monitorizado con oximetría y electrocardiografía.
- Colocar dos vías de acceso intravenosas periféricas. Se debe realizar una determinación analítica con bioquímica (glucemia, hepático, renal, electrolitos, sodio y calcio), sistemático de sangre, gasometría, toxicología y niveles de antiepilépticos.
- En cuanto sea posible, se debe realizar monitorización electroencefalográfica y control de diuresis.

Estado epiléptico convulsivo refractario

En el estado epiléptico convulsivo refractario la actividad epiléptica persiste transcurridos 60 minutos, a pesar de haber sido tratado con fármacos antiepilépticos. La definición varía entre los estudios, en cuanto al tiempo y el número de antiepilépticos usados. Se requiere ingreso en una UCI, monitorización electroencefalográfica e inducción de anestesia (1, 2, 3). Una revisión de la literatura sobre varios regímenes de anestesia (pentobarbital, midazolam y propofol) no ha mostrado diferencias significativas en mortalidad, aunque sugiere

TABLA 1. Protocolo de tratamiento del estado epiléptico.

Tiempo (minutos)	Medidas terapéuticas
0	Establecer el diagnóstico mediante observación.
5	Medidas de soporte vital. Coger dos vías intravenosas periféricas y extraer muestras de sangre. Realizar glucemia capilar y, si presenta hipoglucemia, administrar 100 mg de tiamina y 50 ml de glucosa al 50%.
10	Diacepam a 0,15 mg/kg i.v. hasta un máximo de 20 mg. Se administra a una velocidad de 2 mg/min.
25	Comenzar a añadir fenitoína a 20 mg/kg i.v. (en suero salino) a una velocidad inferior a 50 mg/min. Si no cede tras 20 mg/kg, se puede administrar 5 mg/kg adicional, y otros 5 mg/kg hasta un máximo de 30 mg/kg. Los pacientes tratados previamente con fenitoína deben recibir la mitad de esta dosis hasta que se disponga de los resultados del laboratorio. Se debe administrar con monitorización electrocardiográfica.
60	Si el estado epiléptico persiste, considerar intubación e ingreso en UCI antes de administrar fenobarbital 10-20 mg/kg a una velocidad inferior a 100 mg/min, o bien considerar las opciones terapéuticas del estado epiléptico refractario.
60-90	El estado epiléptico refractario precisa inducción de anestesia con barbitúricos de acción corta (pentobarbital a dosis de carga de 5-15 mg/kg en una hora y dosis de mantenimiento a 0,5-5 mg/kg/h, o tiopental, bolos de 75-125 mg, con una dosis de mantenimiento de 1-5 mg/kg/h), propofol (2 mg/kg i.v. en bolo, repitiendo si es necesario seguido de una infusión continua de 5-10 mg/kg/h inicialmente, reduciendo a 1-3 mg/kg/h), midazolam (0,1-0,3 mg/kg de carga a menos de 4 mg/min, infusión a 0,05-0,4 mg/kg/h).

que las crisis pueden responder mejor al pentobarbital, mientras que el propofol presenta mayor riesgo de problemas sistémicos y quizá una mortalidad más elevada (4, 5). Como otras alternativas en el estado epiléptico refractario hay casos publicados con lidocaína, ketamina e isofluorano, administración enteral de nuevos antiepilépticos (topiramato: 5-10 mg/kg el primer día), admi-

nistración parenteral (valproato sódico: 30 mg/kg en bolos) (4) y levetiracetam (500-6000 mg/día) (5).

Estado epiléptico no convulsivo

En el estado de ausencias se emplea habitualmente una benzodiacepina por vía intravenosa y ácido valproico como tratamiento de mantenimiento.

El estado parcial complejo es una condición heterogénea que presenta dificultades diagnósticas. La morbilidad y mortalidad suelen estar relacionadas con la etiología subyacente. El tratamiento inicial es similar al del estado epiléptico convulsivo (diazepam, fenitoína, valproato o fenobarbital), pero si son refractarios antes de utilizar medicaciones anestésicas que requieren intubación e ingreso en UCI, hay que meditar la decisión (6, 2). Otra opción es la administración enteral o parenteral de nuevos fármacos antiepilépticos.

Fármacos utilizados en el estado epiléptico

Diazepam

Cruza la barrera hematoencefálica con rapidez, pero se redistribuye velozmente a otras partes del cuerpo, lo que limita su efectividad clínica entre 20 y 30 minutos. Por este motivo en el tratamiento del estado epiléptico con diazepam es necesario añadir después un segundo agente. Los efectos secundarios son depresión respiratoria, hipotensión, disminución del nivel de conciencia y flebitis. Existe una formulación para administración por vía rectal, muy útil en edades pediátricas.

Fenitoína

No debe administrarse con soluciones que contengan glucosa. Los efectos adversos son cardiovasculares (incluyendo hipotensión), QT prolongado, arritmias cardiacas, síndrome del guante púrpura y flebitis.

Fenobarbital

Aunque en varias series se ha observado que es eficaz en el tratamiento del estado epiléptico, se considera de tercera línea en los algoritmos por sus efec-

tos adversos, como son la depresión respiratoria y la alteración de conciencia con una vida media de más de 48 horas; además, puede causar hipotensión severa y disminución de la contractilidad cardiaca. Cuando se administra fenobarbital tras la dosis mencionada de benzodiacepina, existe un riesgo elevado de apnea e hipoapnea, y normalmente se requiere ventilación asistida. Puede utilizarse como sustituto de la fenitoína en caso de su empleo esté contraindicado (hay que tener en cuenta que en caso de alergia a la fenitoína puede haber reactividad cruzada con el fenobarbital), o como paso previo al tiopental, midazolam o propofol (2, 3).

Ácido valproico

Se ha introducido recientemente en formulación intravenosa. El papel del ácido valproico en el estado epiléptico no está definido. La ventaja sobre otras medicaciones parece ser su perfil de seguridad y su fácil administración. En este momento existe tan sólo un ensayo clínico con grado de recomendación C y con pocos pacientes (4), por lo que su uso queda a discreción del médico facultativo. Con respecto a las pautas de dosis, varían en los trabajos publicados: unos recomiendan 20 mg/kg y posterior perfusión de 1 mg/kg/h a los 30 minutos de la carga, mientras que otros estudios pediátricos sugieren 1 g en cinco a diez minutos hasta una dosis total de 30 mg/kg (7).

Tiopental y pentobarbital

El tiopental se metaboliza a pentobarbital. Ambos son liposolubles y se distribuyen rápidamente en los depósitos grasos corporales; su eliminación es prolongada. Entre sus efectos secundarios figura la hipotensión, que a veces requiere tratamiento vasopresor, además de que son inmunosupresores, por lo que facilitan las infecciones nosocomiales (1, 2, 3, 8).

Propofol

Es un anestésico de acción y eliminación muy rápida. La retirada del fármaco debe realizarse lentamente, tras 12-24 horas de la última crisis clínica o eléctrica. Se han asociado crisis con la inducción y retirada del propofol, aunque su importancia clínica no está clara. En niños se han descrito hipotensión, lipidemia y acidosis metabólica, que constituyen el denominado “síndrome de infusión de propofol”, y que también se ha visto en adultos, además de casos de paros cardiacos inexplicables (4, 5).

Midazolam

Benzodiacepina de acción corta. Su efecto secundario más destacado, la hipotensión, ocurre menos frecuentemente que con el propofol o los barbitúricos. La principal limitación de su uso es el rápido desarrollo de taquifilaxia, que a menudo requiere la persistente escalada de dosis (2, 3).

En la Tabla 2 se muestran los grados de recomendación y niveles de certeza de los distintos fármacos en el estado epiléptico.

TABLA 2. Grados de recomendación y niveles de certeza (9, 10, 2).

Fármaco	Nivel de certeza	Grado de recomendación
Diazepam + fenitoína	I	A
Fenobarbital	I	A
Fenitoína	I	C*
Valproato	IIb	B**

* Menos efectivo que el lorazepam (no disponible en nuestro país en formulación parenteral).
** Más efectivo que la fenitoína sola.

Tener un protocolo de tratamiento es más eficaz que la elección del fármaco y la dosis (nivel de certeza I). Se recomienda establecer un protocolo de tratamiento (grado de recomendación A).

Bibliografía

1. Treiman, D.M. *Treatment of status epilepticus.* En: Engel, J., Pedley, T.A. (Eds.). Epilepsy: A comprehensive text book. Lippincott-Raven, Philadelpia 1997; 1317-1323.
2. Shorvon, S. *The management of status epilepticus.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70 (Supl. II): ii22-ii27.
3. Manno, E.M. *New management strategies in the treatment of status epilepticus.* Mayo Clin Proc 2003; 78: 508-518.

4. Misra, U.K., Kalita, J., Patel, R. *Sodium valproate versus phenytoin in status epilepticus: a pilot study.* Neurology 2006; 67 (2): 340-342.
5. Patel, N.C., Landan, I.R., Levin, J. y cols. *The use of levetiracetam in refractory status epilepticus.* Seizure 2006; 15 (3): 137-141.
6. Claassen, J., Hirsch, L.J., Emerson, R.G., Mayer, S.A. *Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol or midazolam: a systematic review.* Epilepsia 2002; 43: 146-153.
7. Niermeijer, J.M., Uiterwaal, C.S., Van Donselaar, C.A. *Propofol in status epilepticus little evidence, many dangers?* J Neurol 2003; 250: 1237-1240.
8. Drislane, F.W. *Review: Presentation, evaluation and treatment of nonconvulsive status epilepticus.* Epilepsy & Behavior 2000; 301-314.
9. Yu, K.T., Mills, S., Thompson, N., Cunanan, C. *Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures.* Epilepsia 2003; 44: 724-726.
10. Krishnamurty, K.B., Drislane, F.W. *Relapse and survival after barbiture anesthetic treatment of refractory status epilepticus.* Epilepsia 1996; 37: 863-867.
11. Treiman, D.M., Meyers, P.D., Walton, N.Y., Collins, J.F., Colling, C., Rowan, A.J. y cols.; Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *A comparison of four treatments for generalized status epilepticus.* N Engl J Med 1998; 339: 792-798.
12. Alldredge, B.K., Gelb, A.M., Isaacs, S.M., Corry, M.D., Allen, F., Ulrich, S. y cols. *A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus.* N Engl J Med 2001; 345: 631-637.

CAPÍTULO 27

ACTITUD TERAPÉUTICA EN EL SÍNDROME DE WEST

Delimitación conceptual

Con el nombre de espasmos epilépticos se denomina el tipo de crisis caracterizadas por una contracción muscular axial breve, que ocurren a menudo en forma de cluster. Este término debe usarse en un amplio sentido, de forma independiente a la edad en que ocurre, e incluyendo los llamados espasmos periódicos de Gobbi. Como espasmos infantiles se conoce a un síndrome epiléptico caracterizado por la presencia de espasmos epilépticos que comienzan en la infancia, y que se combinan con una actividad electroencefalográfica interictal focal o difusa.

De forma clásica, se ha definido el síndrome de West como un síndrome epiléptico caracterizado por la tríada de espasmos infantiles, patrón electroencefalográfico característico, llamado hipsarritmia, y detención del desarrollo psicomotor, aunque hoy en día se admite que pueda faltar la afectación cognitiva (1). Se trata del síndrome epiléptico más frecuente en la época de lactante, y supone entre un 3 y un 7% de las epilepsias que se inician antes de los 15 años. La edad de inicio se sitúa entre los cuatro y los diez meses, con un pico de incidencia en torno al quinto o sexto mes. Se calcula que la incidencia del síndrome es de 1/4000 niños, con un discreto predominio en los varones (1,5:1) (2).

Consideraciones generales en el tratamiento

La remisión espontánea del síndrome de West es excepcional, y sólo existen publicaciones sobre algunos casos aislados. No obstante, en un trabajo reciente (3) donde se comparaba el tratamiento del síndrome de West con vigabatrina y el de un grupo placebo, pudo observarse que hasta el 10% de los pacientes estudiados respondían al placebo, al menos de forma aparente (nivel de certeza II). Por otra parte, se ha señalado ampliamente que durante el período de tiempo en que se está tratando al niño, se producen grandes variaciones en la dosificación de un mismo preparado, especialmente cuando se utilizan corticoides. Otras veces no se utilizan métodos objetivos para evaluar el cese de las crisis y, con frecuencia, los familiares no valoran la disminución de los espasmos de forma significativa. De hecho, existe un trabajo de Hrachovy y Frost en 2001 que demuestra que, al monitorizar a pacientes cuyos familiares

los consideraban libres de crisis, éstas no habían desaparecido, al menos en un 33% de los casos (nivel de certeza III).

En el síndrome de West ocurre que la heterogeneidad de su etiología y su patología de base condiciona, en muchas ocasiones, una respuesta muy distinta al tratamiento en cada paciente. Por otra parte, son muchos los autores que demandan que el tratamiento farmacológico no afecte al desarrollo psicomotor durante las primeras etapas de la vida.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos que han probado sobradamente su efectividad en el síndrome de West son los esteroides y la vigabatrina. Además, existen algunas publicaciones de respuesta positiva de las crisis a ácido valproico, lamotrigina, altas dosis de piridoxina, topiramato y zonisamida; sin embargo, en la mayor parte de las ocasiones no se trató de estudios prospectivos, doble ciego, aleatorizados y con monitorización videoelectroencefalográfica (Tabla 1). La mayoría de los compuestos antiepilépticos son ineficaces, e incluso algunos fármacos como la carbamazepina pueden empeorar el cuadro clínico.

TABLA 1. Compuestos que han demostrado algún grado de eficacia en los espasmos infantiles.

- Corticotropina.
- Corticotropina a dosis altas.
- Corticosteroides.
- Vigabatrina.
- Nitrazepam.
- Valproato.
- Piridoxina.
- Clonazepam.
- Inmunoglobulinas.
- Tireotrofina.
- Zonisamida.
- Topiramato.
- Lamotrigina.
- Felbamato.
- Cirugía.

Revisión de la terapéutica

Las preguntas que se intentan resolver en la actualidad corresponden a qué medicación debe usarse y durante cuánto tiempo. Dos tratamientos han mostrado su eficacia: la terapia hormonal (esteroides y corticotropina) y la vigabatrina. El estudio United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparó la terapia hormonal

con la vigabatrina en el manejo de los espasmos infantiles, excluyendo a los pacientes diagnosticados de esclerosis tuberosa. Sus resultados muestran que, aunque la ausencia de espasmos en los días 13 y 14 del inicio del tratamiento era más frecuente con la terapia hormonal que con la vigabatrina (73% frente a 54%), la proporción de pacientes libres de espasmos al final del seguimiento era similar en cada grupo. La cuestión real que se plantea es cuál es el fármaco de primera línea, o si los dos han de usarse de forma combinada desde el inicio. Actualmente está en marcha un ensayo prospectivo aleatorizado (International Collaborative Infantile Spasms Study, ICISS) organizado por el mismo grupo del estudio UKISS para evaluar la eficacia del tratamiento combinado desde el inicio.

La opción recomendada por los expertos en Europa como primera línea en el tratamiento del síndrome de West es la vigabatrina, independientemente de la etiología de los espasmos (4) (nivel de certeza IV, grado de recomendación C). Otra opción de primera línea para los espasmos de origen sintomático sería corticotropina y prednisona.

Terapia hormonal

La corticotropina sigue siendo el compuesto esencial en el tratamiento de los espasmos infantiles, y está considerado el fármaco de elección en el 86% de los neuropediatras de todo el mundo (nivel de certeza IV, grado de recomendación C). La terapia con corticotropina ha sido propuesta como primera línea de tratamiento de los espasmos infantiles por las publicación The U.S. Pediatric Epilepsy 2005 (5) y la guía SIGN 2005 (Red de Guías Intercolegiadas Escocesas). Este hallazgo se ha visto apoyado recientemente por el estudio multicéntrico aleatorizado UKISS (6), que mostró la eficacia superior de la corticotropina sobre la vigabatrina a las dos semanas de tratamiento.

Aunque la pauta de administración es muy variable, se piensa que una dosis media, entre 20 y 50 UI diarias, durante unos 15 a 30 días y reducción progresiva en meses posteriores es suficiente para conseguir unos buenos resultados, que pueden alcanzar un porcentaje de normalidad intelectual en el 33 y el 44% de los casos etiquetados de criptogénicos. El inicio del tratamiento debe ser lo más precoz posible (7), lo que se va a traducir en un porcentaje más elevado de desaparición de las crisis y de la hipsarritmia, una menor tasa de recurrencia y una menor afectación del desarrollo psicomotor (nivel de certeza Ib, grado de recomendación A).

Una de las controversias más importantes que ha suscitado el tratamiento con corticotropina es la de la dosis diaria que debe administrarse y la duración del tratamiento (8). Está demostrado que no existe relación estadísticamente significativa entre la dosis de corticotropina que se ha de administrar (20-150 UI/día), la eficacia (desaparición de los espasmos y de la hipsarritmia) y el índice de recaída de las crisis (nivel de certeza IIb). En un solo estudio (9) las dosis más altas de corticotropina eran inicialmente las de mayor eficacia, aunque en el 57% de los casos había una recurrencia de las crisis tras 12 semanas de tratamiento.

La mayoría de los trabajos utilizan una monitorización videoelectroencefalográfica para documentar las respuestas terapéuticas, y unas dosis de corticotropina que varían entre 0,2 UI/kg y 150 UI/m^2, persistiendo el tratamiento en el rango más alto de la dosis entre una y seis semanas, y con una duración total del mismo que va de las cuatro a las doce semanas. Con esta terapia hormonal se consigue el cese de los espasmos en el 87% de los estudios con nivel de certeza I, en el 42% de los pacientes en trabajos de nivel de certeza II, y entre el 54 y el 80% de los pacientes incluidos en los estudios con nivel de certeza III.

Aún se desconoce cuáles son la duración y dosis óptimas del tratamiento con la terapia hormonal. La eficacia de dosis bajas de corticotropina (corticotropina sintética a dosis de 0,005-0,032 mg/kg/día, equivalente a 0,2-1,28 UI) (10) se apoya en un estudio multicéntrico retrospectivo japonés. El efecto inicial en las crisis y la evolución a largo plazo no dependían de la dosis. Sin embargo, la severidad de los efectos adversos sí se correlacionaba con las dosis diaria y total de corticotropina.

Los efectos adversos relativamente frecuentes de la corticotropina han motivado que se buscaran otras alternativas para el tratamiento de los espasmos infantiles dentro de la terapia hormonal. Concretamente se han utilizado la hidrocortisona y, en especial, la prednisona. En ésta última, se manejan dosis individualizadas en cada paciente, que suelen iniciarse con 2 mg/kg/día y que pueden duplicarse o triplicarse en jornadas sucesivas en función de la respuesta terapéutica. La prednisona tiene como ventaja añadida que es menos tóxica que la corticotropina y que los pacientes recidivan en sus crisis en un menor porcentaje de casos. Cuando se han realizado estudios prospectivos aleatorizados cruzados (11), se ha podido demostrar que en los niños con espasmos infantiles tratados con corticotropina, éstos pueden desaparecer hasta en el 100% de los casos y la hipsarritmia hasta en el 96%, mientras que cuando se trataban con prednisona los por-

centajes fueron del 59% en los espasmos y del 50% en la hipsarritmia. En los niños tratados con corticotropina, sin embargo, se encontraron efectos adversos (hipertensión arterial, glucosuria e irritabilidad) con mayor frecuencia que en los medicados con prednisona, además de una recidiva de las crisis del 59%, frente al 36% del grupo de prednisona (nivel de certeza Ib, grado de recomendación A). En cualquier caso, la respuesta en el día 14 de tratamiento se iguala en el caso de usar dosis más altas de corticoesteroides (prednisolona 40 mg/kg frente a prednisona 2 mg/kg), y llega al 70%, frente al 76% con corticotropina (6).

Vigabatrina

Desde el trabajo multicéntrico europeo retrospectivo liderado por Aicardi (12), se ha utilizado la vigabatrina como primera alternativa en el síndrome de West (13). En muchos de los estudios prospectivos llevados a cabo con niños con síndrome de West tratados con vigabatrina, los espasmos desaparecen en un porcentaje de casos que oscila entre el 26% y el 64%, con una respuesta precoz al tratamiento, entre tres y cinco días. Si después de dos semanas de tratamiento no se obtuviese respuesta, deberán iniciarse otros tratamientos (nivel de certeza IV, grado de recomendación C).

La vigabatrina es el tratamiento de elección en los pacientes con síndrome de West y esclerosis tuberosa con una tasa media de respuesta de un 74% en ocho estudios (14), y es recomendada como primera opción en la guía de 2004 del Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido (nivel de certeza III).

Tras el tratamiento hormonal, la tasa de recaídas es del 15 al 24% en estudios con nivel de certeza I, el 33% en los estudios con nivel de certeza II, y el 19 al 24% en los estudios con nivel de certeza III. El número de pacientes libres de crisis después de tres o cuatro meses de tratamiento con corticotropina o vigabatrina es similar (42 al 44%) (14).

Las dosis recomendadas oscilan entre 100 y 200 mg/kg/día del fármaco, que consigue la supresión de los espasmos en el 95% de los pacientes con esclerosis tuberosa y hasta el 54% en los que tienen un origen distinto (nivel de certeza III-IV). El cese de las crisis se obtiene entre los días 12 y 35 desde el inicio de la terapia, y la respuesta electroencefalográfica, con la desaparición del trazado hipsarrítmico, se produce entre los días 7 y 35, en un rango de pacientes que oscila entre el 11 y el 83%, dependiendo del origen del síndrome de West.

Otros agentes terapéuticos

Aunque son necesarios más ensayos clínicos antes de recomendar su uso, distintos estudios abiertos sugieren que tanto el topiramato como la zonisamida pueden ser útiles en el tratamiento de los espasmos.

Zonisamida

En una serie de casos, en pacientes con espasmos infantiles de origen sintomático, se consiguió un control completo de los espasmos y la desaparición de la hipsarritmia en seis de 23 pacientes, de los cuales cinco recibían la zonisamida como monoterapia. El tiempo de respuesta fue de 19 días. Los 17 pacientes que no respondieron también fueron refractarios a otros tratamientos, entre los que se incluyen la corticotropina y la vigabatrina (15). La anorexia ocurría en un 21% de los pacientes, pero no hubo interrupciones del tratamiento debido a los efectos secundarios.

Topiramato

En un estudio abierto y prospectivo en 54 pacientes se usó topiramato como fármaco de primera elección. En el 57,4% (31 pacientes) desaparecieron las crisis durante más de dos años; nueve de dichos pacientes recibieron topiramato en monoterapia, y 22, topiramato más nitrazepam, valproato o ambos. La dosis media administrada fue de 5,2 mg/kg/día.

Levetiracetam

En un estudio sobre cinco pacientes con síndrome de West criptogénico se usó levetiracetam de inicio a 30mg/kg/día. Dos pacientes quedaron libres de crisis y otros dos experimentaron una reducción del 50% de las crisis. No hubo recaídas.

Ácido valproico

Los expertos (8) recomiendan el valproato como segunda línea de tratamiento en los espasmos de origen sintomático (nivel de certeza IV, grado de recomendación C). En varios estudios con nivel de certeza IV se ha obtenido un cese de los espamos entre el 70 y el 73% y una desaparición de la hipsarritmia de un 90%, mediante la administración de una dosis entre 25 y 100 mg/kg/día.

Piridoxina

Algunos investigadores japoneses han propuesto este fármaco como terapia de elección. No obstante, sólo existen dos trabajos con nivel de certeza IV y una

tasa de respuesta entre el 13 y el 29%, lo que lo asemeja a los casos de remisión espontánea descritos con anterioridad.

Inmunoglobulina, dieta cetógena, tireotrofina, topiramato y cirugía

A pesar de que se han utilizado alguna vez en la infancia para el tratamiento de los espasmos infantiles, no existen evidencias de sus resultados, por lo que es preferible dilatar su utilización.

Conclusiones

En el síndrome de West sintomático, especialmente si es secundario a esclerosis tuberosa, se recomienda el uso de vigabatrina en una dosis de 100 mg/kg/día. Si no cede en cinco días, se pasará a 150 mg/kg/día. Si no cede en otros cinco días, se administrarán 200 mg/kg/día. Si no cede, se deberá iniciar tratamiento hormonal con corticotropina entre 20 y 50 UI diarias durante unos 15 a 30 días y reducir progresivamente la dosis en los meses posteriores. Se puede continuar con valproato.

En el síndrome de West criptogénico, se recomienda administrar corticotropina entre 20 y 50 UI diarias durante unos 15 a 30 días y reducir progresivamente a lo largo de varios meses. Si se sospecha de la aparición de efectos adversos graves, puede iniciarse el tratamiento con prednisona a 2 mg/kg/día, aumentando de forma progresiva a 4 y 8 mg/kg/día cada tres días, si no ceden las crisis. En casos refractarios, debe reiniciarse una pauta con vigabatrina.

Bibliografía

1. Rufo-Campos, M. *Síndromes epilépticos de mal pronóstico en la primera infancia.* En: Muñoz, A., Molina, A., Robles, C., Uberos, J. (Eds.). Neurología Infantil. Galdó-Narbona-Valenzuela. Formación Alcalá, Alcalá la Real (Jaén) 2002; 287-303.
2. Appleton, R.E., Peters, A.C., Mumford, J.P., Shaw, D.E. *Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms.* Epilepsia 1999; 40: 1627-1633.
3. Casas, C. *Síndrome de West.* En: Epilepsia. Ergón, Madrid 2002; 355-369.
4. Wheless, J.W., Clarke, D.F., Arzimanoglou, A., Carpenter, D. *Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007.* Epileptic Disord 2007; 9 (4): 353-412.

5. Wheless, J.W., Clarke, D.F., Carpenter, D. *Treatment of pediatric epilepsy: Expert opinion 2005.* J Child Neurology 2005; 20: S1-S56.
6. Lux, A., Edwards, S., Hancock, E. y cols. *The United Kingdom infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial.* Lancet 2004; 364: 1773-1778.
7. Frost, J.D., Jr., Hrachovy, R.A. Infantile spasms. Kluwer Academic Publishers, Boston 2003.
8. Herranz, J.L., Argumosa, A. *Propuestas para el tratamiento de los niños con síndrome de West.* Rev neurol 2000; 31 (6): 578-583.
9. Heiskala, H., Riikonen, R., Santavuori, P., Simell, O., Airaksinen, E., Nuutila, A. y cols. *West syndrome: individualized ACTH therapy.* Brain Dev 1996; 18: 456-460.
10. Ito, M., Aiba, H., Hashimoto, K., Kuroki, S., Tomiwa, K., Okuno, T. *Low dose ACTH therapy for West syndrome: Initial effects and long term outcome.* Neurology 2002; 58: 110-114.
11. Baram, T.Z., Mitchell, W.G., Tournay, A., Snead, O.C., Hanson, R.A., Horton, E.J. *High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study.* Pediatrics 1996; 97: 375-379.
12. Aicardi, J., Sabril, I.S., Munford, J.P., Dumas, C., Wood, S. *Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey.* Epilepsia 1996; 37: 638-648.
13. Rufo Campos, M., Santiago, C., Castro, E., Ocaña, O. *Uso de monoterapia con vigabatrina en el tratamiento del síndrome de West.* Rev Neurol 1997; 25 (145): 1365-1368.
14. Riikonen, R. *The latest of infantile spasms.* Curr Opin Neurol 2005; 18: 91-95.
15. Lotze, T.E., Wilfong A.A. *Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms.* Neurology 2004; 62: 296-298.

CAPÍTULO 28

ACTITUD TERAPÉUTICA EN EL SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

Delimitación conceptual

El síndrome de Lennox-Gastaut es una encefalopatía epiléptica que se caracteriza por la siguiente tríada:

- Diversos tipos de crisis epilépticas: crisis tónicas axiales casi patognomónicas (en el 92% de los pacientes), crisis atónicas (26-56%), ausencias atípicas (20-65%), estado de mal no convulsivo (50-66%), crisis tónico-clónicas, crisis parciales, espasmos y crisis mioclónicas.
- Actividad intercrítica difusa de punta-onda lenta (<3 Hz) con predominio frontal en el electroencefalograma (EEG) de vigilia y brotes de ritmos rápidos (10-25 Hz) durante el sueño.
- Deterioro mental en el 95% de los pacientes.

Tratamiento

Aunque el valproato y el clobazam suelen ser los antiepilépticos más utilizados en primer lugar, no hay estudios que evidencien su eficacia en el síndrome de Lennox-Gastaut, al igual que la de otros antiepilépticos clásicos. Por el contrario, se han realizado ensayos con algunos de los nuevos antiepilépticos.

Hay un ensayo con felbamato (nivel de certeza I, grado de recomendación A) (1) en el que se redujo el 19% de las crisis globales y el 34% de las crisis atónicas en 73 pacientes entre 4 y 36 años de edad a lo largo de 70 días; la eficacia del compuesto se mantuvo posteriormente durante 12 meses. Sin embargo, los efectos idiosincrásicos potencialmente graves, incluso mortales, como la hepatopatía y la anemia aplásica, condicionan la utilización excepcional del felbamato. Éste debe solicitarse como fármaco extranjero, y cuando se administra requiere la realización de frecuentes controles hematológicos y bioquímicos.

Con respecto a la lamotrigina, existen dos estudios. En el primero de ellos (nivel de certeza I, grado de recomendación A) (2) se logró reducir la frecuencia de las crisis en un 50% en un tercio de los pacientes tratados con este fármaco, frente a un 16% a los que se les administró placebo; las crisis tónico-clónicas disminuyeron en un 36% y las crisis atónicas en un 34% entre quienes recibieron tratamiento con lamotrigina. En el segundo estudio (nivel de certeza II, grado de recomendación B)

(3), con fase abierta seguida de doble ciego y realizado en 30 pacientes, algunos de los cuales manifestaban otros tipos de epilepsias generalizadas, sólo alcanzaron la fase doble ciego 17 de ellos, con una tasa del 60% de respuesta.

Con topiramato se ha realizado un estudio (nivel de certeza I, grado de recomendación A) (4) en el que, asociando 6 mg/kg/día de topiramato o placebo durante 12 semanas en 99 pacientes entre 1 y 30 años con síndrome de Lennox-Gastaut, se redujo el 15% de las crisis acinéticas con topiramato y aumentaron en un 5% con placebo. En otro estudio (nivel de certeza IV, grado de recomendación D) (5), abierto durante seis meses, a continuación del doble ciego, la tasa de respuesta fue del 55%, con una reducción del 56% en la frecuencia de crisis acinéticas.

Con rufinamida, en un estudio (nivel de certeza I, grado de recomendación A) (6) en 139 pacientes entre 4 y 30 años con síndrome de Lennox-Gastaut, la frecuencia total de crisis se redujo en un 33% en los 74 pacientes tratados con este fármaco, frente al 12% en los 64 pacientes a los que se les dio un placebo ($p = 0,0015$), con gran diferencia en las crisis acinéticas (reducción del 42,5% con rufinamida y aumento del 1,4% con el placebo). Este ensayo ha motivado la aprobación de la rufinamida como fármaco huérfano, es decir, con indicación exclusiva en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut.

Solamente existe un estudio con levetiracetam en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (nivel de certeza IV, grado de recomendación D) (7), que refiere un efecto positivo del fármaco, especialmente en las crisis mioclónicas y tónico--clónicas generalizadas.

Con respecto a la zonisamida, en un estudio (nivel de certeza IV) (8) retrospectivo multicéntrico en 62 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut en los que se había asociado zonisamida durante 12 meses, se logró el control total de las crisis en el 4,8%, una reducción de su frecuencia superior al 75% en el 22,6% de ellos y superior al 50% en el 24,6%, es decir, globalmente hubo un 51,6% de respuesta.

La dieta cetógena, la estimulación vagal, la cirugía, las inmunoglobulinas y los corticoides son alternativas terapéuticas referidas ocasionalmente en la literatura. Sin embargo, no hay estudios aleatorizados controlados de los que pueda deducirse alguna evidencia real acerca de su eficacia y tolerabilidad (9).

Con todas estas experiencias, teniendo en cuenta la resistencia terapéutica de los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

- Iniciar el tratamiento de los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut asociando de manera racional (10) alguno de los antiepilépticos con niveles suficientes de evidencia (lamotrigina, topiramato, zonisamida o rufinamida) con valproato, aunque con valproato solo también pueda invocarse la amplia experiencia clínica en este síndrome epiléptico. De entre todas las posibilidades, con lamotrigina más valproato se ha observado sinergismo, aunque con introducción muy lenta de la lamotrigina por el riesgo de exantema. La biterapia topiramato más zonisamida no tiene sentido, por ser dos fármacos con numerosas similitudes, tanto en espectro terapéutico como en efectos adversos.
- Suprimir el valproato y asociar dos de los otros fármacos antiepilépticos referidos, por ejemplo: lamotrigina más topiramato, lamotrigina más zonisamida, rufinamida más lamotrigina, rufinamida más topiramato o rufinamida más zonisamida.
- Si las anteriores biterapias no son suficientemente eficaces, asociar clobazam en dosis muy bajas a la mejor de ellas, por ejemplo 5 mg dos veces al día (hasta llegar a 10 mg dos veces al día), procurando evitar sus efectos sedantes, y recordando que puede producirse tolerancia a los tres o cuatro meses.
- Si persiste la ineficacia, asociar felbamato (solicitud como fármaco extranjero), y suprimir alguno de los otros fármacos, procurando evitar la utilización simultánea de más de dos antiepilépticos.
- Valorar otras alternativas terapéuticas (dieta cetógena, corticoides, estimulación vagal, callosotomía, etc.) en los pacientes en los que persiste la resistencia terapéutica y la mala calidad de vida.

Bibliografía

1. Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. *Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome).* N Engl J Med 1993; 328: 29-33.
2. Motte, J., Trevathan, E., Arvidsson, J.G., Nieto, M., Mullens, E.L., Manasco, P.; Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome.* N Engl J Med 1997; 337: 1807-1812.

3. Eriksson, A.S., Nergardh, A., Hoppu, K. *The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double--blind, crossover study.* Epilepsia 1998; 39: 495-501.
4. Sachdeo, R.C., Glauser, T.A., Ritter, F., Reife, R., Lim, P., Pledger, G., and the Topiramate YL Study Group. *A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome.* Neurology 1999; 52: 1882-1887.
5. Glauser, T.A., Levinsohn, P.M., Ritter, F., Sachdeo, R.C., and the Topiramate YL Study Group. *Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial.* Epilepsia 2000; 41 (Supl. 1): S86-S90.
6. Glauser, T., Kluger, G., Sachdeo, R., Krauss, G., Perdomo, G., Arroyo, S. *Rufinamide for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome.* Neurology 2008; 70: 1950-1958.
7. De los Reyes, E.C., Sharp, T.A., Williams, J.P., Hale, S.E. *Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.* Pediatr Neurol 2004; 30: 254-256.
8. You, S.J., Kang, H.C., Kim, H.D., Lee, H.S., Ko, T.S. *Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience.* Brain Develop 2008; 30: 287-290.
9. Schmidt, D., Bourgeois, B. *A risk-benefit assessment of therapies for Lennox--Gastaut syndrome.* Drug Safety 2000; 22: 467-477.
10. Armijo, J.A., Herranz, J.L. *Politerapia racional en epilepsia. III. Posibles asociaciones de antiepilépticos.* Rev Neurol 2007; 45: 236-244.

CAPÍTULO 29

ACTITUD TERAPÉUTICA EN LAS EPILEPSIAS PARCIALES BENIGNAS

La epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos no se identificó como tal síndrome hasta la década de los años 50. El mérito pertenece a la neurología francesa, y la descripción del elemento electroencefalográfico que permite su identificación se debe a Y. Gastaut (1). Es la forma más común de epilepsia en la niñez, y supone del 13 al 23% de todos los tipos que se pueden dar en esta etapa (2). Otras epilepsias benignas, como la forma occipital temprana con vómitos tipo Panayotopoulos, no constituyen más allá de un 3% de los casos. Afecta más a varones que a mujeres, con una proporción de 6:4. El proceso comienza siempre después de los dos años y finaliza antes de los 16, sea cual sea el curso evolutivo seguido por el paciente (3). Las manifestaciones clínicas ocurren durante el sueño en el 80% de los afectados, en el 20% sólo se presentan en vigilia y en otro 15%, en ambas situaciones (4).

Los niños presentan crisis con una frecuencia muy variable. El único metaanálisis recogido en la literatura (5) comprueba que el 15% de los afectados tiene únicamente una crisis aislada; el 62% entre dos y cinco crisis en toda su evolución y tan sólo el 23% padece un número superior. Como puede suponerse, éstas en su gran mayoría guardan relación con el sueño, lo que conlleva una perfecta tolerancia social. La evolución favorable hace que algunos autores desaconsejen el tratamiento con fármacos antiepilépticos, especialmente al advertir que la duración del período de actividad del proceso suele ser inferior a los tres años (6, 7).

En general el curso de la epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos no presenta ningún tipo de problemas, pero algunos pacientes tienen una evolución compleja y desfavorable que, en gran medida, puede alterar la adquisición de conocimientos en una fase en que la normal escolaridad es la opción primordial. Estas formas infrecuentes fueron descritas inicialmente como epilepsia benigna atípica (8) y se caracterizan por una evolución tórpida en la que no sólo se incrementa el número de crisis usuales, sino que aparecen otras nuevas, con fenómenos atónicos o de ausencia atípica, que pueden llevar a confusión con un síndrome de Lennox-Gastaut.

Asociados al aumento de crisis, otros fenómenos de índole neuropsicológica pueden semejar aún más una encefalopatía epiléptica de evolución desfavora-

ble. El más conocido de estos déficit es la agnosia auditiva verbal, que puede desembocar en un síndrome de afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner) (9), un síndrome opercular epiléptico (10) e incluso una demencia de tipo frontal (11). Todo ello va acompañado de una exacerbación de las descargas electroencefalográficas durante el sueño, lo que da lugar al cuadro electroclínico de punta-onda continua durante el sueño lento (12). Aunque la ubicación nosológica de estas formas complicadas de epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos en relación con el síndrome de punta-onda continua durante el sueño lento es motivo de controversia, la tendencia actual se decanta por admitir que ambos guardan una estrecha relación. Desconocemos por qué algunas formas de epilepsia benigna tienden a cursar de forma tan desfavorable.

Ya desde su descripción inicial se comprobó que estas formas complicadas de epilepsia benigna de la infancia no se controlaban con los fármacos antiepilépticos habituales, y que el incremento de éstos tendía a agravar el proceso en lugar de aliviarlo (13, 14). Este detalle es de gran trascendencia ya que, en el intento de controlar las crisis, con frecuencia se recurre a tratamientos agresivos, de entre los cuales el más inocente sería la administración prolongada de corticosteroides, y el más agresivo, las transecciones corticales subpiales múltiples en amplias áreas del neocórtex “elocuente”.

A lo largo de estos últimos 20 años, se han ido acumulando pruebas de que los fármacos antiepilépticos pueden ser directamente responsables del agravamiento de algunos síndromes epilépticos. Si dejamos de lado una eventual sobredosificación o elección inapropiada del fármaco, aún existe la posibilidad de encefalopatía inducida por la medicación y de reacciones idiosincráticas.

En el caso de la epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos, hay constancia de la agravación de las crisis por carbamazepina (15), dato que ha podido probarse prospectivamente en lo que se refiere a las epilepsias que inciden en edad pediátrica. Todos los casos de epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos complicados, tanto personales como los recogidos en la literatura, estaban en tratamiento con fármacos antiepilépticos, fundamentalmente con carbamazepina (16), pero también con valproato (17) y con fenobarbital (18). Por supuesto, los nuevos fármacos antiepilépticos también pueden estar implicados (19).

En lo que a nosotros como pediatras concierne, teniendo en cuenta que la epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos en nuestro medio agrupa a cerca de la cuarta parte de los pacientes epilépticos a los que atendemos, debemos incrementar nuestras reservas a iniciar tratamientos que, en muchas ocasiones, se instauran en el inicio de un síndrome epiléptico de indudable benignidad intrínseca. Desde que hemos puesto en práctica la abstención terapéutica, no tenemos formas complicadas propias, aunque sí recibimos en consulta, de tanto en tanto, a pacientes de nuestro entorno afectados y cuyos problemas se resuelven al retirar el tratamiento. Otros neuropediatras de indudable prestigio profesional sostienen la misma opinión y recomiendan abstenerse de administrar fármacos antiepilépticos en estos casos (20). El único fármaco de uso corriente que hasta el momento está libre de sospecha es el levetiracetam, que es uno de los pocos útiles para el control de la punta-onda continua durante el sueño lento (21).

Recomendaciones (grado de recomendación C).

- Se decide no tratar: Esta decisión es fácil de tomar si las crisis son escasas, si siempre ocurren durante el sueño y si la familia acepta esta opción tras las explicaciones pertinentes (es un proceso autolimitado, las crisis “no hacen daño al cerebro” aunque se prolonguen significativamente, la medicación puede tener consecuencias imprevisibles, etc.).
- Se decide tratar solamente los cúmulos de crisis: Esta opción terapéutica se ofrece en casos que presentan cúmulos puntuales de crisis y consiste en la administración de 10 mg de clobazam al acostarse durante un tiempo limitado, no más de siete días.
- Se decide tratar con un antiepiléptico clásico: Si nos decantamos por esta opción, podremos usar el fármaco con el que estemos más familiarizados, incluso la carbamazepina, pero multiplicando las precauciones. Sería prudente, si la edad y las circunstancias lo permiten, obtener el perfil cognitivo del paciente, para que pueda repetirse en el caso de que se planteen dudas sobre un presunto empeoramiento del rendimiento escolar. También deberemos estar atentos a la evolución de las crisis y, en caso que la frecuencia crítica aumente bajo el tratamiento y el trazado electroencefalográfico empeore con indicios de generalización de las descargas, tener en cuenta que la opción preferente puede ser la supresión del fármaco, en lugar de incrementar la dosis o añadir fármacos nuevos.

- Se decide tratar con un fármaco seguro: Utilizar levetiracetam (dosis promedio de unos 30 mg/Kg/día).

La epilepsia occipital idiopática en los niños tiene también, en general, un buen pronóstico. Se han descrito dos formas: la de comienzo precoz, o síndrome de Panayotopoulos, y la de comienzo tardío, tipo Gastaut, que es muy infrecuente. La primera tiene un marcado componente autonómico y es el síndrome más común después de la epilepsia con paroxismos centrotemporales. A pesar de ser crisis muy prolongadas (un promedio de dos horas de duración), son muy poco frecuentes y el 30% de los pacientes manifiesta un único episodio, lo que hace que no sea preciso instaurar un tratamiento en la mayoría de los casos. No existen estudios de evidencia al respecto.

Bibliografía

1. Gastaut, Y. *Un élement déroutant de la semeiologie électroencephalographique: les poines prérolandiques sans signification focale.* Rev Neurol 1952; 87: 488-490.
2. Heijbel, J., Bloom, S., Bergfors, P.G. *Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: a study of incidence rate in outpatient care.* Epilepsia 1975; 16: 657-664.
3. Loiseau, P., Duche, B., Cordova, S., Dartighes, J.F., Cohadon, S. *Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spike: a follow-up study of 168 patients.* Epilepsia 1988; 29: 229-235.
4. Prats Viñas, J.M. *Epilepsia parcial benigna a paroxismos rolándicos.* Tesis doctoral. Universidad del País Vasco 1981.
5. Bouma, P.A.D., Bovenkerk, A.C., Westendorp, R.G.J., Brouwer, O.F. *The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis.* Neurology 1997; 48: 430-437.
6. Ambrosetto, G., Tassinari, C.A. *Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: Is it necessary?* Epilepsia 1990; 31: 802-805.
7. Campos, J. *Epilepsia parcial benigna: tratar o no tratar.* Pentafarma Neurociencias 1994; 1: 131-134.
8. Aicardi, J., Chevrie, J.J. *Atypical benign epilepsy of childhood.* Dev Med Child Neurol 1982; 24: 285-292.

9. Deonna, T., Roulet, E. *Acquired epileptic aphasia (AEA): definition of the syndrome and current problems.* En: Beaumanoir, A., Bureau, M., Deonna, T., Mira, L., Tassinari, C.A. (Eds.). Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status during slow sleep. John Libbey, London 1955: 37-45.
10. Shafrir, Y., Prensky, A.L. *Acquired epileptiform opercular syndrome: a second case report, review of the literature and comparison to the Landau-Kleffner syndrome.* Epilepsia 1995; 36: 1050-1057.
11. Roulet, E., Deonna, T., Gaillard, F., Peter-Favre, C., Despland, P.A. *Acquired aphasia, dementia and behavior disorder with epilepsy and continuous spike and waves during sleep in a child.* Epilepsia 1991; 32: 495-503.
12. Dalla Bernardina, B., Tassinari, C.A., Bureau, M., Beghini, B., Roger, J. *Epilepsie partielle et état de mal électoencéphalographique pendant le sommeil.* Rev EEG Neurophysiol 1978; 8: 350-353.
13. Lherman, P. *Seizures induced or aggravated by anticonvulsants.* Epilepsia 1986; 27: 706-710.
14. Genton, P., McMenamin, J. *Aggravation of seizures by antiepileptic drugs? What to do in clinical practice.* Epilepsia 1998; 39 (Supl.3): S26-S29.
15. Caraballo, R., Fontana, E., Michelizza, B. y cols. *Carbamazepina, "abseza atipiche", "crise atoniche" e stato di PO continua del sonno (POCS).* Boll Lega It Epil 1989; 66/67: 379-381.
16. Talwar, D., Arora, M.S., Sher, P.H. *EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine.* Epilepsia 1994; 35: 1154-1159.
17. Prats, J.M., Garaizar, C., García-Nieto, L., Madoz, P. *Antiepileptic drugs and atypical evolution of idiopathic partial epilepsy.* Pediatr Neurol 1998; 18: 402-406.
18. Papazian, O., Cañizales, E., Alfonso, I., Archila, R., Duchowny, M., Aicardi, J. *Reversible dementia and apparent brain atrophy during valproate therapy.* Ann Neurol 1995; 38: 678-691.
19. Guerrini, R., Belmonte, A., Strumia, D., Hirsch, E. *Exacerbation of epileptic negative myoclonus by carbamazepine or phenobarbital in children with atypical benign rolandic epilepsy.* Epilepsia 1998; 39 (Supl.3): S2-S10.
20. Guerrini, R., Parmeggiani, L. *Practitioner review: use of antiepileptic drugs in children.* J Child Psychol Psychiatr 2006; 47: 115-126.
21. Aeby, A., Pornanski, N., Verheulgen, D., Wetzburger, C., Van Bogaert, P. *Levetiracetam in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases.* Epilepsia 2005; 46: 1937-1942.

CAPÍTULO 30

ACTITUD TERAPÉUTICA EN LAS AUSENCIAS

Introducción

Las ausencias típicas constituyen un fenotipo clínico epiléptico presente en diversos síndromes epilépticos, bien como única expresión de la manifestación ictal o, lo que es más habitual, asociado a otros tipos de crisis. Las más usuales son crisis generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas, que tienen especial interés semiológico, tanto para ubicar el proceso en un determinado síndrome, como para optar por una u otra alternativa terapéutica (1), aunque situar cada caso según los criterios de clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) no siempre resulta sencillo (2).

Las crisis de ausencia atípica difieren en la morfología clínica y electroencefalográfica, por lo que se enmarcan dentro de una patología más amplia y en la que el síndrome de Lennox-Gastaut posee el mayor protagonismo (1) (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

Los dos síndromes epilépticos en los que las crisis de ausencias típicas son el fenotipo clínico fundamental son la epilepsia de ausencias infantil y la epilepsia de ausencias juvenil. No obstante, la epicrisis evolutiva de estos procesos demuestra la frecuente asociación de otros tipos de crisis, especialmente generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas, que constituyen un continuo epiléptico dentro de la denominada epilepsia generalizada idiopática del adolescente y adulto joven, descrita por Janz (3) y en la que se encuentran solapadas la edad de inicio y la coexistencia de las diferentes manifestaciones clínicas (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

Ciñéndonos a los dos síndromes antes mencionados, las características más significativas de la semiología de la epilepsia de ausencias infantil y de la epilepsia de ausencias juvenil, así como las diferencias entre ambos síndromes se resumen en las Tablas 1-5.

TABLA 1. Características semiológicas de la epilepsia de ausencias infantil.

Concepto	Epilepsia generalizada idiopática más frecuente de la infancia.
Etiología	Idiopática. Especial importancia de los factores genéticos.
Antecedentes familiares	Epilepsia en el 30 al 50% de los casos.
Antecedentes personales	Normalidad neuropsicológica. Exploración clínica normal.
Edad de inicio	De cuatro a diez años.
Edad de mayor incidencia	De seis a siete años.
Electroencefalograma	Paroxismos punta-onda a 3 Hz. Actividad de base normal.
Respuesta terapéutica	Control completo en el 80% de los casos.
Pronóstico	Muy favorable.
Neuroimagen	No indicada.
Duración del tratamiento	Dos años en la mayoría de los casos.

TABLA 2. Diferentes tipos clínicos de crisis de ausencias. Clasificación internacional de las crisis epilépticas (Epilepsia 1981; 22: 489-501).

Tipo de ausencia	(%)	Característica	Manifestación
Ausencia simple.	10%	Alteración de consciencia.	Desconexión.
Ausencia compleja.			
Ausencias con clonías leves.	50%	Clonías rítmicas (tres por segundo) que coinciden con la punta-onda a 3 Hz.	Clonías con localización en párpados, comisura labial, mentón y extremidades.
Ausencias con componente atónico.	20%	Descenso de tono de los grupos musculares.	Caída lenta y gradual de la cabeza o las extremidades.
Ausencias con componente tónico.	5%	Contracción de músculos (extensores-flexores) de forma simétrica o asimétrica.	Elevación de los globos oculares. Retropulsión del tronco. Desviación de la cabeza o el cuerpo hacia un lado (contracción asimétrica).
Ausencias con automatismos.	20% al 90%	Movimientos de tipo automático.	Chupeteo, masticación, manoseo. Deglución, lamido de labios, muecas y bostezos.
Ausencias con componente autónomo.		Manifestación vegetativa.	Palidez facial, midriasis y rubefacción facial.

TABLA 3. Diagnóstico diferencial entre las crisis de ausencia y las crisis parciales complejas.

	Ausencia	Crisis parcial compleja
Frecuencia	Varias al día.	Variable.
Duración	De 5 a 15 segundos.	De 1 a 2 minutos.
Aura	No.	Habitual.
Parpadeo	Frecuentemente.	Excepcional.
Automatismos	Pueden existir en ocasiones.	Frecuentemente.
Estado poscrítico	No.	Habitual.
Hiperventilación	Provoca crisis.	No provoca crisis.
Electroencefalograma	Punta-onda generalizada a 3 Hz.	Puntas frontotemporales.

TABLA 4. Características semiológicas de la epilepsia de ausencias juvenil.

Concepto	Crisis de ausencia similares a las de la epilepsia de ausencias infantil.
Etiología	Idiopática. Determinada por factores genéticos.
Antecedentes familiares	Epilepsia en el 10 al 15% de los casos.
Antecedentes personales	Normalidad neuropsicológica. Exploración clínica normal.
Edad de inicio	De 7 a 17 años.
Edad de mayor incidencia	De 10 a 12 años.
Electroencefalograma	Complejos punta-onda a 3,5-4 Hz. Actividad de base normal.
Respuesta terapéutica	Control completo en el 80% de los casos.
Pronóstico	Muy favorable.
Neuroimagen	No indicada.
Duración del tratamiento	De por vida habitualmente, por el alto grado de recurrencia al retirar el tratamiento.

TABLA 5. Diferencias semiológicas entre la epilepsia de ausencias infantil y juvenil.

	Epilepsia de ausencias infantil	Epilepsia de ausencias juvenil
Frecuencia de las crisis	Mayor.	Menor.
Trastorno de conciencia	Mayor.	Menor.
Duración de la ausencia	Menor.	Mayor.
Ausencia retropulsiva	Frecuente.	Excepcional.
Estado de mal de ausencias	Excepcional.	Frecuente.
Crisis tónico-clónicas generalizadas	Menos.	Más.
Crisis mioclónicas	Menos.	Más.

Actitud terapéutica en las ausencias

En las ausencias han de considerarse tanto los fármacos con eficacia demostrada como aquéllos que pueden empeorar la sintomatología por incremento de la frecuencia e intensidad, e incluso la posibilidad de inducir la aparición de un estado de mal de ausencias.

Tratamiento aconsejado

Fármaco de primera elección

Ácido valproico (Depakine®, Milzone®).
Tratamiento de elección, de amplio espectro, indicado para el control de las crisis de ausencia y tónico-clónicas generalizadas, por lo que se considerará especialmente en los casos en los que se asocia este segundo tipo de crisis o existe un significativo riesgo de que aparezcan (1, 4-6). Se comercializa en dos formulaciones para administración oral y parenteral.

- ❑ Presentación farmacéutica:
  - Comprimidos: 200 mg y 500 mg.
  - Crono: 300 mg y 500 mg.
  - Solución: 20 mg en 100 ml (1 cc = 200 mg).
  - Inyectable: 400 mg ácido valproico sódico liofilizado + vial con 4 ml de suero fisiológico.
- ❑ Dosis totales recomendadas en la administración enteral (divididas en dos tomas al día):
  - Niños: De 30 a 40 mg/kg/día.
  - Adolescentes y adultos: De 20 a 30 mg/kg/día.
  - Ancianos: De 15 a 20 mg/kg/día.
- ❑ Rango de concentraciones plasmáticas: Entre 50 mg/ml y 100 μg/ml.
- ❑ Dosis recomendadas en la administración parenteral: De 0,5 a 1 mg/kg/hora (límite de 25 mg/kg/día). Indicado cuando la situación clínica contraindica la vía oral, o ante un de estado de mal de ausencias.

- Eficacia estimada: Control completo en el 80% de los casos, al tiempo que cubre el riesgo de asociación de crisis tónico-clónicas generalizadas (nivel de certeza IIb-III-IV, grado de recomendación B-C).

Fármaco de segunda elección

Etosuximida (Etosuximida cápsulas®, Zarontín jarabe® [sólo disponible a través de solicitud por uso compasivo]).

- Presentación farmacéutica:
  - Cápsulas: 250 mg.
  - Solución: 1 cc = 50 mg.
- Dosis totales recomendadas (repartidas en dos tomas al día):
  - Niños: De 20 a 30 mg/kg/día (Inicio: De 10 a 20 mg/kg/día).
  - Adolescentes y adultos: De 750 a 1500 mg/día (Inicio: De 250 a 500 mg/día).
- Rango de concentraciones plasmáticas: Entre 40 y 80 (100) μg/ml.
- Eficacia estimada: Control completo de las crisis de ausencia en el 80% de los casos, aunque no cubre el riesgo de crisis tónico-clónicas generalizadas. No se recomienda en monoterapia. Se considera que forma la asociación ideal con el ácido valproico en la epilepsia de ausencias en la que no se obtiene un control completo (1, 4, 6, 11) (nivel de certeza IIb-III-IV, grado de recomendación B-C).

Fármaco de tercera elección

Lamotrigina (Lamictal®, Labileno®, Crisomet®)
La lamotrigina es un fármaco con introducción progresiva en el tratamiento de la epilepsia de ausencias (1, 4, 6-8).

- Presentación farmacéutica: Comprimidos: 2 mg (Lamictal®), 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg (todas las presentaciones).
- Dosis totales recomendadas (repartidas en dos tomas al día):
  - 0,5 mg/kg/día en las dos primeras semanas.
  - 1 mg/kg/día en las dos semanas siguientes.
  - Dosis de mantenimiento: De 4 a 8 mg/kg/día.

- ❑ Rango de concentraciones plasmáticas: Entre 5 y 10 μg/ml.
- ❑ Si se asocia con ácido valproico:

  - 0,2 mg/kg/día en las dos primeras semanas.
  - 0,5 mg/kg/día en las dos semanas siguientes.
  - Dosis de mantenimiento: De 1 a 5 mg/kg/día.

Criterios de indicación

- ❑ Epilepsia de ausencias refractaria al tratamiento con la asociación ácido valproico + etosuximida.
- ❑ Epilepsia de ausencias en púberes/adolescentes de ambos sexos con exceso de peso o en mujeres en las que se sospecha un alto riesgo de poliquistosis ovárica.

Criterios de empleo en biterapia

- ❑ Asociada a etosuximida para obtener una rápida remisión de las crisis de ausencia, dado que la instauración de lamotrigina requiere una pauta lentamente progresiva hasta alcanzar la dosis definitiva.
- ❑ Asociada a ácido valproico en casos altamente refractarios, en los que se debe vigilar el riesgo de efectos adversos por el carácter de inhibición enzimática del ácido valproico, que condiciona un incremento de la vida media de la lamotrigina.

Criterios de empleo en triterapia

La asociación ácido valproico + etosuximida + lamotrigina se ha empleado en los casos que no respondían al tratamiento con dos fármacos, aunque se debe considerar siempre el empleo de otras alternativas (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

Otras alternativas terapéuticas

Clonazepam (Rivotril®)

- ❑ Presentación farmacéutica:

  - Comprimidos: 0,5 mg y 2 mg.
  - Gotas: 2,5 mg en 1 ml (envase de 10 ml) (1 gota = 0,1 mg).
  - Inyectable: ampolla de 1 mg.

- ❑ Dosis totales recomendadas (repartidas en dos o tres tomas al día):

- Niños: Inicio: De 0,015 a 0,05 mg/kg/día (dividido en tres tomas). Mantenimiento: De 0,1 a 0,2 mg/kg/día (dividido en tres tomas).
- Adolescentes y adultos: Inicio: 0,5 mg/12 horas. Mantenimiento: 1,5 mg/8-12 horas (máximo 6-10 mg/día).

❑ Rango de concentraciones plasmáticas: Poco valor.

Criterios de indicación

❑ Epilepsia de ausencias refractaria al tratamiento con los fármacos y asociaciones referidos anteriormente (1, 4, 6, 11).
❑ Se aconseja su empleo en asociación con ácido valproico o con etosuximida, dependiendo de los resultados obtenidos previamente con cada uno de ellos.
❑ Estado de mal de ausencias, en empleo intravenoso (perfusión continua).

Efectos adversos

Efecto sedante y desarrollo de tolerancia en un período de tiempo breve (de uno a dos meses) y en ocasiones algo más prolongado (de 6 a 12 meses). Cuando se utiliza por vía intravenosa tiene riesgo de inducir estatus tónico (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

Levetiracetam (Keppra®)

❑ Presentación farmacéutica:
- Comprimidos: 250 mg, 500 mg y 1000 mg.
- Solución: 100 mg/1 ml (envase de 300 ml).
- Inyectable: Vial de 500 mg/5 ml (diluir en 100 ml de suero salino fisiológico o suero glucosado al 5% y administrar en 5 a 15 minutos).

❑ Dosis totales recomendadas (repartidas en dos tomas al día):

- Niños: Inicio: De 10 a 15 mg/kg/día (dividido en dos tomas). Mantenimiento: De 40 a 50 mg/kg/día (dividido en dos tomas).
- Adolescentes y adultos: Inicio: 250 mg/12 horas (aumentar 250 mg/12 horas cada dos semanas). Mantenimiento: De 500 a 1000 mg/12 horas (máximo: 1500 mg/12 horas).

❑ Rango de concentraciones plasmáticas: No disponible.

Criterios de indicación

Opción terapéutica en casos refractarios a pautas anteriores o intolerancia a las mismas (12, 13).

Zonisamida (Zonegran®)

- ❑ Presentación farmacéutica: Cápsulas: 50 mg y 100 mg.
- ❑ Dosis totales recomendadas (repartidas en dos tomas al día):

  - Niños: Inicio: De 1 a 2 mg/kg/día (dividido en dos tomas). Mantenimiento: De 4 a 8 mg/kg/día (máximo: 12 mg/kg/día).
  - Adolescentes y adultos: Inicio: 25 mg/12 horas (aumentar 50 mg por semana). Mantenimiento: De 300 a 400 mg/día (máximo: 500 mg/día).

- ❑ Rango de concentraciones plasmáticas: No disponible.

Criterios de indicación

Opción terapéutica en casos refractarios a pautas anteriores o intolerancia a las mismas (14).

Acetazolamida
Utilidad limitada y discutida.

Trimetadiona
Utilidad limitada y descartada por su toxicidad.

En definitiva, se precisan ensayos clínicos doble ciego que permitan conocer con certeza la eficacia de estos nuevos fármacos (9), especialmente en unos síndromes epilépticos en donde coexisten crisis de ausencia pero con diferente pronóstico evolutivo (1, 10) (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

Tratamiento desaconsejado (nivel de certeza IIb-III-IV, grado de recomendación B-C)

Existen fármacos, especialmente los que tienen un mecanismo de acción predominantemente gabaérgico (11), que pueden incrementar la frecuencia de crisis de ausencia y cuyo uso, por tanto, no se recomienda: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, vigabatrina, tiagabina, primidona, gabapentina y oxcarbazepina.

Bibliografía

1. Arzimanoglou, A., Guerrini, R., Aicardi, J. *Epilepsies with typical absence seizures.* En: Aicardi´s epilepsy in children, 3.ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2004; 88-104.
2. Guilhoto, L.M., Manresa, M.L., Yacubian, E.M. *Syndromic classification of patients with typical absence seizures.* Arq Neuropsiquiatr 2003; 61 (3A): 580-587.
3. Janz, D. *The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juveniles age of onset.* Epilepsia 1997; 38 (1): 4-11.
4. Panayiotopoulos, C.P. *Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes.* Paediatr Drugs 2001; 3 (5): 379-403.
5. Perucca, E. *Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience.* CNS Drugs 2002; 16 (10): 695-714.
6. Faught, E. *Clinical trials for treatment of primary generalized epilepsies.* Epilepsia 2003; 44 (Supl. 7): 44-50.
7. Coppola, G., Licciardi, F., Sciscio, N., Russo, F., Carotenuro, M., Pasacotto, A. *Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study.* Brain Dev 2004; 26 (1): 26-29.
8. Frank, L.M., Enlow, T., Holmes, G.L., Manasco, P., Concannon, S., Chen, C., Womble, G., Casale, E.J. *Lamotrigine monotherapy for typical absence seizures in children.* Epilepsia 1999; 40 (7): 973-979.
9. French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J. y cols.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, American Epilepsy Society. *Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Tratment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.* Epilepsia 2004; 45 (5): 401-409.
10. Siren, A., Eriksson, K., Jalava, H., Kilpinen-Loisa, P., Koivikko, M. *Idiopathic generalised epilepsies with 3 Hz and faster spike wave discharges: a population-based study evaluation and long-term follow-up in 71 patients.* Epileptic Disord 2002, 4 (3): 209-216.
11. Panayiotopoulos, C.P. *Idiopathic generalised epilepsies.* En: A Clinical Guide to: Epileptic Syndromes and Their Treatment. British Library, London 2007; 319-358.

12. Noachtar, S., Anderman, E., Meyvisch, P., Anderman, F., Gough, W.B., Schiemann-Delgado, J. *Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures.* Neurology 2008; 70 (8): 607-616.
13. Striano, P., Sofia, V., Capovilla, G. y cols. *A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome).* Epilepsia 2008; 49 (3): 425-430.
14. Joo, E.Y., Kim, S.H., Seo, D.W., Hong, S.B. *Zonisamide decreases cortical excitability in patients with idiopathic generalized epilepsy.* Clin Neurophysiol 2008; 119 (6): 1385-1392.

CAPÍTULO 31

ACTITUD TERAPÉUTICA EN LA EPILESIA MIOCLÓNICA JUVENIL

La epilepsia mioclónica juvenil, o síndrome de Janz, constituye del 8 al 10% de las epilepsias del adolescente y del adulto.

Se caracteriza por la tríada de sacudidas mioclónicas al despertar, crisis tónico--clónicas en el 90% de los pacientes y ausencias típicas en más de un tercio de los mismos.

Esta tríada característicamente suele presentarse siguiendo un orden cronológico. Las ausencias, cuando se presentan, lo hacen entre los 5 y 16 años. Las sacudidas mioclónicas aparecen entre uno y nueve años más tarde, alrededor de los 14 ó 15 años. Las crisis tónico-clónicas aparecen pocos meses después y, a veces, incluso algo antes que las sacudidas mioclónicas.

Los factores precipitantes más importantes de las sacudidas mioclónicas y las crisis tónico-clónicas son la privación de sueño y la fatiga, particularmente después de una ingesta excesiva de alcohol.

El electroencefalograma (EEG) muestra fotosensibilidad en un tercio de los pacientes, pero se cree que menos de un 10% de ellos sufren crisis por estimulación fótica durante el día. Otros factores que se han implicado son el estrés mental, la concentración, la manipulación y diversas alteraciones emocionales.

La respuesta al tratamiento farmacológico, si se asegura el cumplimiento, suele ser muy buena.

- El ácido valproico es efectivo, tanto para las mioclonías como para las crisis tónico-clónicas y las ausencias. Usado en monoterapia, quedan libres de crisis entre el 82 y el 97% de los pacientes (nivel de certeza III).
- El clonazepam a dosis bajas (0,5-2 mg por la noche) es probablemente el fármaco más eficaz para las mioclonías. Sin embargo, puede no suprimir o precipitar las crisis tónico-clónicas (nivel de certeza III) y perjudicar al paciente en el sentido de no tener crisis mioclónicas que precedan las tónico-clónicas.
- El fenobarbital, con un 67% de pacientes libres de crisis, y la primidona, con un 82%, son fármacos efectivos, aunque actualmente están en desuso por sus efectos secundarios (nivel de certeza III).

- La lamotrigina puede incrementar las crisis mioclónicas en algunos pacientes, pero se ha mostrado muy eficaz cuando se combina con el ácido valproico (nivel de certeza III).
- El topiramato también ha demostrado su utilidad en la epilepsia mioclónica juvenil como terapia añadida, al observarse un control de las crisis en el 64% de los pacientes, respecto al 38% de los tratados con placebo. El topiramato resultó eficaz sobre todo para las crisis tónico-clónicas generalizadas en este grupo de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil no controlada.
- El levetiracetam en estudios preliminares ha mostrado una efectividad del 62% (libres de crisis) en pacientes que habían sido resistentes a otros fármacos (nivel de certeza III). Estudios recientes en los que se compara el levetiracetam con placebo como terapia añadida han demostrado su eficacia, tanto para las crisis tónico-clónicas generalizadas, como para las mioclónicas: el 58% de los pacientes controlaron sus crisis mioclónicas respecto al 23% del grupo tratado con placebo. En un estudio multicéntrico prospectivo abierto, en el que se trató a un grupo de 32 pacientes con levetiracetam desde el inicio de su epilepsia mioclónica juvenil, se pudo observar que, a los 12 meses de seguimiento, 29 casos estaban libres de crisis y los tres restantes mostraban una disminución de las crisis superior al 50%. Los autores no hallaron efectos adversos.
- La zonisamida también ha demostrado su efectividad en la epilepsia mioclónica juvenil, tanto en las crisis tónico-clónicas (control en el 69% de los casos), como en las mioclónicas (control en el 62%) y en las ausencias (control en el 38%); estos resultado se han observado en un estudio realizado en 15 pacientes, de los cuales 13 utilizaron el fármaco como terapia inicial.
- Se admite que la tiagabina, la vigabatrina, la carbamazepina y la oxcarbazepina están contraindicadas en el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil (nivel de certeza IV).

Hay un porcentaje bajo de pacientes que responden mal al tratamiento, que coincide con aquéllos en los que el diagnóstico se retrasó y tienen una duración de la epilepsia más larga (nivel de certeza IV). Sin embargo, no es infrecuente que pacientes con epilepsia mioclónica juvenil tratados durante varios años con fenitoína o fenobarbital, y que manifiestan persistencia de las crisis mioclónicas, tengan un buen control de las mismas al ser tratados con ácido valproico.

Es importante considerar que, aunque el paciente quede libre de crisis, las posibilidades de retirada completa de la medicación son bajas. Distintos trabajos refieren entre un 75 y un 100% de recurrencias cuando se suprime la medicación, aun después de muchos años con control completo (nivel de certeza II).

Recomendaciones

- Evitar factores precipitantes, como la ingesta de alcohol, la fatiga excesiva y la privación de sueño, ya que son más importantes en este tipo de epilepsia que en otros síndromes (grado de recomendación B).
- Es también esencial el correcto cumplimiento de la medicación y su mantenimiento a largo plazo (grado de recomendación B).
- El ácido valproico sigue siendo el fármaco más eficaz frente a los tres tipos de crisis (grado de recomendación A), aunque su uso es actualmente controvertido en las pacientes en edad fértil. El levetiracetam y la lamotrigina son una alternativa en este tipo de pacientes o en aquéllos que no puedan controlarse con el valproato en monoterapia (grado de recomendación A).
- El clonazepam puede usarse en pacientes a los que no se pueda administrar ácido valproico y en los que las crisis mioclónicas sean predominantes (grado de recomendación B).
- El levetiracetam, si se confirman los estudios preliminares, puede ser una alternativa muy útil para el tratamiento de este síndrome (grado de recomendación C).
- Otras opciones terapéuticas serían la primidona, el topiramato y la zonisamida.

Bibliografía

1. Calleja, S., Salas-Puig, J., Ribacoba, R., Lahoz, C.H. *Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate.* Seizure 2001; 10 (6): 424-427.
2. Delgado-Escueta, A.V., Enrile-Bacsal, F. *Juvenile myoclonic epilepsy of Janz.* Neurology 1984; 34 (3): 285-294.
3. Gelisse, P., Genton, P., Thomas, P., Rey, M., Samuelian, J.C., Dravet, C. *Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70 (2): 240-243.

4. Genton, P., Gelisse, P., Thomas, P., Dravet, C. *Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy?* Neurology 2000; 55 (8): 1106-1109.
5. Kothare, S.V., Valencia, I., Khurana, D.S., Hardison, H., Melvin, J.J., Legido, A. *Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy.* Epileptic Disorders 2004; 6: 267-270.
6. Morris, G.L., Hammer, A.E., Kustra, R.P., Messenheimer, J.A. *Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study.* Epilepsy Behav 2004; 5 (4): 509-512.
7. Obeid, T., Panayotopoulos, C.P. *Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy.* Epilepsia 1989; 30 (5): 603-606.
8. Panayotopoulos, C.P. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment.* Blandon Medical Publishing, Oxford 2002.
9. Panayotopoulos, C.P., Obeid, T., Tahan, A.R. *Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study.* Epilepsia 1994; 35 (2): 285-296.
10. Prasad, A., Kuzniecky, R.J., Knowlton, R.C., Welty, T.E., Martin, R.C., Mendez, M., Faugt, R.E. *Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy.* Arch Neurol 2003; 60 (8): 1100-1105.
11. Penry, J.K., Dean, J.C., Riela, A.R. *Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy.* Epilepsia 1989; Supl. 4: S19-S23.
12. Salas-Puig, J., Calleja, S., Jiménez, I., González Delgado, M. *Epilepsia mioclónica juvenil.* Rev Neurol 2001; 32 (10): 957-961.
13. Verrotti, A., Germinara, C., Coppola, G. y cols. *Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents.* Develop Med Child Neurol 2008; 50: 29-32.
14. Viton, V., Bourgeois, B.F.D. *Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy.* Arch Neurol 2005; 62: 1705-1708.

CAPÍTULO 32

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EPILÉPTICO CRÓNICO

¿Dónde realizar el seguimiento del paciente epiléptico?

La primera cuestión por dilucidar es cuál es la estructura ideal para la asistencia a largo plazo del paciente epiléptico. En los últimos años, diversos estudios han abordado este tema, partiendo de la convicción general de que existen importantes deficiencias en el sistema general para proporcionar los cuidados requeridos por los pacientes epilépticos en los países desarrollados, y la necesidad subsiguiente de una mejora en la organización, en busca de un sistema más eficiente. Todos estamos de acuerdo en que los pacientes con epilepsia deben recibir el servicio de mayor calidad posible y para ello resulta fundamental su diagnóstico.

Muchos de los estudios abogan por la creación de "unidades de epilepsia", concebidas como unidades multidisciplinares destinadas específicamente al diagnóstico y el tratamiento del enfermo epiléptico, en sus distintos niveles de complejidad.

En una reciente revisión sistemática de la colaboración Cochrane no se pudieron encontrar evidencias claras que indicasen qué modelo de atención de la epilepsia mejora la evolución y la calidad de vida de los enfermos epilépticos, sobre todo a largo plazo. Sólo la educación del paciente sobre su enfermedad parece mostrar algún beneficio. Los autores concluyen que, en el momento actual, no se puede establecer ningún modelo para mejorar dicha evolución y calidad de vida (nivel de certeza II). Es necesario matizar que los resultados de los estudios deben ser interpretados con gran cautela debido a la presencia de factores limitantes en los mismos y, sobre todo, a su heterogeneidad.

A pesar de todo lo expuesto, sí parece que la atención especializada al paciente epiléptico ofrece ventajas desde el punto de vista de la mejora en el acceso a la investigación y a otros especialistas en un tiempo más corto, y que dicha atención aumenta significativamente el nivel de satisfacción de este tipo de enfermos (nivel de certeza IV).

El control de los pacientes con epilepsia debería estar a cargo de neurólogo o neuropediatra con experiencia en epilepsia, por lo que se recomienda remitirlos

siempre a un especialista en epilepsia o a un centro de referencia (nivel de certeza IV) en el caso de:

- Control inaceptable de crisis.
- Persistencia de crisis después de dos años tras el diagnóstico.
- Diagnóstico incierto.
- Otras patologías neurológicas o psiquiátricas asociadas, o presencia de dificultad en el aprendizaje.

¿Qué debemos valorar en el seguimiento de un paciente epiléptico crónico?

El objetivo final en todo paciente epiléptico crónico consiste en conseguir el control de las crisis a través de una terapia eficaz y exenta de efectos adversos y, con todo ello, la mejora de su calidad de vida. El seguimiento debe centrarse en la evaluación continua de los dos aspectos siguientes: control de las crisis y posibles efectos adversos de la medicación.

Control de las crisis

La epilepsia activa tiene un efecto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes (nivel de certeza II) y sólo el control total de las crisis consigue una mejoría de la misma (nivel de certeza II). Por ello, el objetivo de nuestro tratamiento debe ser erradicar por completo la presencia de crisis.

En las revisiones es importante indagar sobre algunos aspectos que pueden incidir en el grado de control de las crisis de forma sistemática:

- Grado de cumplimiento terapéutico, pues se sabe que las crisis que sufren muchos pacientes epilépticos no llegan a estar controladas por fallos en la toma de la medicación.
- Consumo de tóxicos (en particular, el posible consumo de alcohol).
- Medicaciones coincidentes (sobre todo, en el caso de la mujer, los anticonceptivos orales).
- Ritmo vigilia-sueño.

En aquellos pacientes capaces de colaborar, el registro de un calendario de crisis puede ser útil para el recuento de las mismas (grado de recomendación C).

A pesar de ello, para elaborar un recuento objetivo siempre necesitaremos otras herramientas adicionales, debido a la escasa precisión de este método que han demostrado diversos estudios. Sólo el 38,5% de los pacientes son capaces de documentar todas sus crisis, mientras que la mayoría no guardan un registro de más de la mitad de ellas (un 55% de crisis no documentadas).

Posibles efectos adversos de la medicación

La identificación de efectos adversos de los fármacos antiepilépticos puede convertirse en una tarea difícil en las consultas de neurología por múltiples motivos: tiempo limitado de consulta, gran variedad de síntomas posibles, efectos adversos subclínicos que pueden no llamar la atención ni del médico ni del paciente, etc. La aplicación de cuestionarios sistemáticos de efectos adversos facilitaría su identificación y, como consecuencia, mejoraría la calidad de vida del paciente epiléptico (nivel de certeza II).

Al inicio de cualquier tratamiento antiepiléptico debe informarse al paciente acerca de los posibles efectos adversos del mismo (grado de recomendación C).

¿Qué pruebas complementarias se deberían realizar?

Test de laboratorio

Los test analíticos son necesarios durante el tratamiento farmacológico con anticomiciales y en el seguimiento clínico (nivel de certeza IV). Sin embargo, no hay consenso sobre cuándo y con qué frecuencia deben realizarse en un paciente en tratamiento con fármacos antiepilépticos. Su objetivo es la valoración de las concentraciones séricas de los anticomiciales y la monitorización de sus efectos adversos.

La monitorización rutinaria de los efectos adversos viene justificada por la posibilidad de detectar alteraciones hepáticas y/o hematológicas subclínicas. Se recomienda la realización de controles hematológicos y hepáticos siempre que se observen síntomas clínicos; además también están especialmente indicados en los primeros meses tras el inicio del tratamiento, con una frecuencia mensual, y anualmente a partir de entonces (grado de certeza C).

Aunque probablemente el valor de la monitorización de los niveles de anticomiciales varíe según los fármacos, no hay claras evidencias sobre su utilidad para la optimización del tratamiento (nivel de certeza Ib), sobre todo con los denominados "nuevos antiepilépticos", cuya monitorización no se correlaciona necesariamente con su eficacia (Tabla 1).

TABLA 1. Indicaciones de la monitorización de concentraciones séricas de antiepilépticos (nivel de certeza IV).

- Optimizar la prescripción inicial.
- Persistencia de crisis a pesar de dosis aparentemente adecuadas.
- Cambios no explicados en la frecuencia de las crisis.
- Dudas acerca del cumplimiento terapéutico.
- Ajuste de dosis cuando el paciente recibe politerapia.
- Valorar ajustes de dosis en compuestos con farmacocinética dependiente de la dosis (ej.: fenitoína).
- Sospecha de cambios farmacocinéticos (edad avanzada, embarazo, enfermedades asociadas o interacciones farmacológicas).
- Pacientes con riesgo de toxicidad crónica o sospecha de efectos secundarios.

Electroencefalografía

Aunque el registro electroencefalográfico (EEG) de rutina no tiene un claro valor pronóstico en las crisis o en la epilepsia, continúa siendo de gran utilidad en aquellos pacientes en los que se nos presentan dudas acerca del diagnóstico y clasificación de los síndromes y crisis epilépticas. Debe realizarse un EEG ante cambios significativos en la frecuencia o en el tipo de crisis, ya que podemos encontrarnos ante un cambio en el diagnóstico y, por tanto, en el manejo del paciente. La monitorización electrocardiográfica simultánea puede ser útil sobre todo en el diagnóstico diferencial de eventos paroxísticos en ancianos (grado de recomendación C).

Tampoco se ha demostrado la utilidad del EEG para valorar la eficacia del tratamiento anticomicial, a excepción de los casos de ausencias, donde la cuantificación de los paroxismos de punta-onda puede ayudar en el seguimiento del efecto terapéutico.

En el 50% de los casos, los registros rutinarios pueden no mostrar actividad epileptiforme, por lo que necesitamos aumentar su sensibilidad mediante técnicas de hiperventilación, fotoestimulación y registros de sueño o deprivación del mismo. Si a pesar de todo no se objetivan alteraciones electroencefalográficas, pueden plantearse técnicas de monitorización prolongada mediante EEG cuya utilidad fundamental es documentar los episodios paroxísticos o críticos del paciente; también permite el registro y posterior análisis del período entre los mismos (Tabla 2).

TABLA 2. Indicaciones de monitorización prolongada en epilépticos crónicos.

Diagnóstico
- Identificar episodios paroxísticos en EEG y alteraciones clínicas.
- Verificar la naturaleza de cambios clínicos en pacientes con epilepsia previa documentada y controlada.

Clasificación
- Clasificar el tipo de crisis.
- Caracterizar las alteraciones electroencefalográficas (localización, distribución y lateralización) asociadas a las crisis, tanto en el período ictal como interictal.
- Documentar la relación entre las crisis y factores precipitantes o estimulantes.
- Observar la correlación de la clínica con los cambios epileptiformes.

Cuantificación
- Cuantificar el número o frecuencia de las crisis y la actividad interictal.
- Documentar la respuesta electroencefalográfica a modificaciones o intervenciones terapéuticas.
- Monitorizar las características de la actividad epileptiforme.

Identificar candidatos a cirugía

Neuroimagen

No todos los pacientes con epilepsia precisan un estudio de neuroimagen; así, puede no ser necesario en aquéllos con epilepsia generalizada idiopática bien definida (ausencias típicas de la infancia y juventud, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia mioclónica benigna de la infancia) o epilepsia parcial benigna idiopática con puntas centrotemporales. Todos los pacientes con crisis generalizadas o focales sintomáticas deben someterse a un estudio de neuroimagen; la resonancia magnética (RM) craneal será la técnica de elección debido a su superio-

ridad con respecto a la tomografía computarizada (TC) craneal en la detección de lesiones estructurales, tanto en especificidad como en sensibilidad. La TC no detecta lesiones epileptógenas, como pequeños tumores y malformaciones vasculares, en un 50% de pacientes. Por tanto, ante pacientes con crisis persistentes y TC normal estará indicado realizar una RM. De acuerdo con las recomendaciones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), la TC craneal sería, sin embargo, la técnica de elección en aquellos pacientes epilépticos en los que no es posible practicar una RM craneal.

Aunque la neuroimagen debe realizarse en la fase inicial de diagnóstico del paciente epiléptico, en ocasiones es necesario repetirla en pacientes epilépticos crónicos en las siguientes circunstancias:

- El paciente no ha sido totalmente evaluado hasta el momento.
- Ha habido cambios en los síntomas o la exploración neurológica no atribuibles a otras causas, entre los que se incluyen la pérdida de control de las crisis y cambios en el patrón de las mismas.
- En pacientes con traumatismo craneal importante durante una crisis, la TC nos ayudará a descartar lesiones secundarias (hemorragias, hematoma subdural, epidural o intraparenquimatoso).
- En pacientes con diagnóstico de lesiones que pueden evolucionar (tumorales, etc). La periodicidad de la realización de la neuroimagen se establecerá en función de la enfermedad subyacente.
- Ante persistencia de las crisis con una RM previa normal, se recomienda repetirla a los dos años (grado de recomendación C).
- Tratamiento no farmacológico en el paciente epiléptico crónico.

¿Qué otros aspectos hay que tener en cuenta en el seguimiento?

No debemos olvidar los siguientes aspectos en el seguimiento del paciente epiléptico crónico:

- Los pacientes con epilepsia farmacorresistente presentan un alto riesgo de desarrollar problemas cognitivos.
- Existen pacientes cuyas características hacen necesarias unas consideraciones especiales en su manejo y seguimiento (ancianos, mujeres en edad

fértil y embarazadas, etc.); estos aspectos se tratan en distintos capítulos de esta guía.

- La epilepsia, como enfermedad crónica, tiene con frecuencia consecuencias negativas sociales, sobre todo en el ámbito familiar, escolar y laboral, que pueden suponer un serio obstáculo en el tratamiento del paciente y en su calidad de vida. Además del control de las crisis, existen otros aspectos que influyen en la vivencia que el paciente tiene de su enfermedad, entre ellos la edad de inicio de las crisis, el país de origen y antecedentes traumáticos relacionados con éstas. El tratamiento psicológico en pacientes epilépticos ha sido objeto de una valoración sistemática por parte de la colaboración Cochrane; sin embargo, no se han encontrado evidencias fiables de su utilidad, ya que los estudios publicados tienen escaso valor metodológico además de un número reducido de pacientes. Sí parece, por el contrario, que la educación del paciente podría ayudarlo a conocer y entender su enfermedad, al igual que la adherencia al tratamiento y la integración social.

Bibliografía

1. American Clinical Neurophysiology Society. *Guideline twelve: Guidelines for long-term monitoring for epilepsy.* J Clin Neurophysiol 2008; 25 (3): 170-180.
2. Bradley, P.M., Linday, B. *Care delivery and self-management strategies for adults with epilepsy (Cochrane review).* En: The Cochrane Library, Vol. 2. John Wiley & Sons, Chichester, UK 2008.
3. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Recommendations for Neuroimaging of Patients with Epilepsy.* Epilepsia 1997; 38: 1255-1256.
4. Hoppe, C., Poopel, A., Elger, C.E. *Epilepsy. Accuracy of patient seizure counts.* Arch Neurol 2007; 64 (11): 1595-1599.
5. Kuzniecky, R.I., Knowldton, R.C. *Neuroimaging of epilepsy.* Seminars in Neurology 2002.
6. Kuzniecky, R.I., Knowldton, R.C. *Neuroimaging of epilepsy: therapeutic implications.* NeuroRx 2005.
7. Patsalos, P.N., Berry, D.J., Bourgeois, B.F., Cloyd, J.C., Glauser, T.A., Johannessen, S.I. y cols. *Antiepileptic drugs– best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the Subcommission on Therapeutic Drug Monitoring. ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* Epilepsia 2008; 49 (7): 1239-1276.

8. Rajpura, A., Sethi, S. *Evidence-based standards of care for adults with epilepsy– a literature review.* Seizure 2004; 13: 45-54.
9. Ramaratnam, S., Baker, G.A., Goldstein, L.H. *Psychological treatments for epilepsy.* Cochrane Database Syst Rev 2008; 16 (3): CD002029.
10. Shaw, E.J., Stokes, T., Camosso-Stefinovic, J., Baker, R., Baker, G.A., Jacoby, A. *Self-management education for adults with epilepsy.* Cochrane Database Syst Rev 2007; 18 (2): CD004723.
11. Tomson, T., Dahl, M.I., Kimland, E. *Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy.* Cochrane Library.
12. Velis, D., Plouin, P., Gotman, J., Lopez da Silva, F. *Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recording in epilepsy. ILAE Commission Report.* Epilepsia 2007; 48 (2): 379-384.

CAPÍTULO 33

CUÁNDO SUPRIMIR EL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

La decisión de suprimir el tratamiento antiepiléptico en diversos informes y publicaciones (1) señalan que, en un 60 a un 70% de pacientes diagnosticados de epilepsias, los síntomas remiten por completo después de un período variable de control de crisis (nivel de certeza II).

Principios para la supresión de la terapia antiepiléptica

De acuerdo a la publicación de Schmidt y Gram (2) y la que la Academia Americana de Neurología (3) realizó en 1996 se pueden señalar cuatro aspectos que indican un buen pronóstico de crisis: a) período libre de crisis superior a dos años; b) un único tipo de crisis; c) exploración neurológica normal con cociente intelectual normal; d) normalización del electroencefalograma (EEG) con el tratamiento. Estas recomendaciones globales se deben matizar en función de factores diversos, entre ellos la edad, que se reconoce como un factor de riesgo independiente para la recurrencia de las crisis (nivel de certeza II, grado de recomendación A).

El estudio más amplio y mejor diseñado es el del Medical Research Council Antiepileptic Drugs Withdrawal Study Group (4), que abarca a 1013 pacientes con diferentes tipos de crisis epilépticas, y que no las habían presentado en, al menos, los dos últimos años. Éstos fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: retirada lenta de la medicación durante seis meses o mantenimiento del tratamiento. Se constató que un 41% de los pacientes que dejaron de tomar fármacos antiepilépticos sufrieron una recaída, frente al 22% de pacientes en los que recurrieron las crisis a pesar del tratamiento (nivel de certeza II).

Metodología para la retirada de terapia antiepiléptica

No hay pautas ni consenso en el modo de suprimir los fármacos antiepilépticos. En términos generales se plantea una variabilidad de tres meses a un año o más. Algunos estudios dirigidos a comparar pautas de supresión han sido incapaces de demostrar que los períodos superiores a seis meses disminuyen el riesgo de recurrencia. Cabría hacer una salvedad cuando nos referimos a la retirada de barbitúricos y benzodiacepinas, ya que estos fármacos pueden originar crisis

por deprivación. Aunque no se ha demostrado de forma clara, parece recomendable suspender estos compuestos como mínimo a los seis meses. Si el paciente recibe politerapia deben suprimirse los fármacos antiepilépticos uno a uno, empezando por el menos eficaz, el más tóxico o el peor tolerado.

Supresión de terapia en niños

En estas etapas madurativas se deben diferenciar las epilepsias benignas de las severas o graves, tanto por el mayor o menor grado de respuesta terapéutica, como por la posibilidad de afectación del desarrollo psicomotor, como ocurre en el síndrome de Dravet. De ahí la cautela en la retirada de terapia, para poder catalogar de forma definida las crisis y síndromes epilépticos (5) (nivel de certeza II, grado de recomendación A).

Existen factores de riesgo estadísticamente relacionados con la recurrencia en niños. En un estudio (6) efectuado en 50 niños que habían sufrido más de diez crisis, con un EEG anormal un año antes de la retirada y que presentaban signos neurológicos asociados a retraso mental y diferentes tipos de crisis, la recurrencia fue superior al 90% (grado de certeza I). Por otra parte, existe otro estudio (7) donde se comparó la retirada de fármacos antiepilépticos en 154 niños divididos en dos grupos, sin crisis durante seis y doce meses. En él se demostró que los niños sin crisis durante seis meses sufrieron recaídas en el 50% de los casos, mientras que la tasa de recidiva en los que pasaron 12 meses sin crisis fue del 51% (nivel de certeza II).

Supresión de terapia en pacientes operados de epilepsia

Dentro de este contexto la supresión guarda relación con diversas variables como son la etiología, el tipo de crisis, la frecuencia de las crisis y la técnica quirúrgica aplicada.

En un informe (8) basado en 84 pacientes intervenidos con diferentes técnicas y a quienes se les retiraron los fármacos antiepilépticos, la recurrencia fue del 70%. Este estudio insiste en que la recaídas no pudieron determinarse mediante resonancia magnética craneal ni EEG, cuyos resultados fueron normales (nivel de certeza I).

Recomendaciones finales

- Los períodos sin crisis epilépticas pueden variar en función de la edad, tipo de crisis, etiología y síndrome epiléptico. Esto implica que la retirada debe valorarse de forma individualizada (grado de recomendación B).
- Los pacientes que presentan un solo tipo de crisis tienen menos riesgo de recidiva que los que muestran dos o más tipos.
- En caso de recaída, debe reintroducirse la terapia con fármacos antiepilépticos (grado de recomendación A).

Bibliografía

1. Dulac, O., Leppick, I., Chadwick, D., Specchio, L. *Starting and stopping treatment.* En: Engel, J., Pedley, T. (Eds.). Epilepsy. A comprehensive text book. Vol 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008; 1301-1309.
2. Schmidt, D., Gram, L. *A practical guide to when and how to withdraw antiepileptic drugs in seizure free patients.* Drugs 1996; 24: 870-874.
3. *Practical parameter: A guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patient— summary statement. Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology 1996; 47: 600-602.
4. *Prognostic index for recurrence of seizure after remission of epilepsy. Medical Research Council Antiepileptic Drugs Withdrawal Study Group.* Br Med 1993; 306: 1374-1378.
5. Ruggieri, V.L. *Epilepsias de comienzo en la lactancia y la infancia.* Rev Neurol 2004; 39: 251-262.
6. Gherpelli, J., Kok, F., Del Forno, S., Elkis, L., Lefevre, B., Diament, A. *Discontinuing medication in epileptic children: A study of risk factors related to recurrence.* Epilepsia 1982; 33: 681-686.
7. Geerts, A., Niermieyer, J., Peters, A. *Four year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy.* Neurology 2005; 64: 2136-2138.
8. Schiller, Y., Cascino, G., So, E. *Discontinuation of antiepileptic drugs after success from epilepsy surgery.* Neurology 2000; 54: 346-349.

CAPÍTULO 34

CUÁNDO PLANTEARSE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Concepto

La cirugía de epilepsia es aquélla que tiene como finalidad el buscar una mejoría en la epilepsia farmacorresistente. El objetivo fundamental será la resección de la región epileptógena, sin producir déficit al paciente (cirugía resectiva). Solamente en el caso de que dicha alternativa no sea posible, se recurrirá a procedimientos de desconexión, de cirugía paliativa o a sistemas de estimulación cerebral (1, 2).

Indicación y contraindicación del tratamiento quirúrgico

El planteamiento del tratamiento quirúrgico se debe realizar en base a dos aspectos:

- Paciente con una epilepsia farmacorresistente (3):

  - Presencia de crisis que interfieren en la vida diaria. Se ha de valorar también la interferencia producida por los efectos secundarios derivados de la medicación antiepiléptica, especialmente en el caso de los niños (4).
  - Empleo adecuado de varios fármacos antiepilépticos, al menos dos monoterapias y una biterapia.
  - Evolución durante un período de tiempo razonable, generalmente de al menos dos años. En el caso de epilepsia que pueda amenazar la vida o de niños este plazo puede ser inferior.

- Presentación de una epilepsia tratable quirúrgicamente, bien porque el paciente presenta un síndrome remediable quirúrgicamente (definido por historia natural conocida, evaluación prequirúrgica no cruenta, mal control farmacológico habitual y buenos resultados con cirugía), en cuyo caso se puede plantear una cirugía más precoz, o bien porque la evaluación prequirúrgica estima que existe algún procedimiento quirúrgico que puede mejorar la epilepsia del paciente.

Las contraindicaciones potenciales a la cirugía habrán de valorarse e individualizarse en función del paciente. Se habrán de considerar los siguientes factores: 1) edad, no existe contraindicación formal y se habrá de valorar especialmente

la relación entre beneficios y riesgos en pacientes de edad avanzada; 2) enfermedades médicas concomitantes, en el caso de que éstas puedan comprometer el pronóstico vital o funcional; 3) enfermedades psiquiátricas asociadas, especialmente si pueden comprometer el resultado de la cirugía; y 4) un cociente intelectual inferior a 70, lo que se ha identificado como un factor de peor pronóstico en el control de crisis tras cirugía resectiva, pero que no se considera una contraindicación para ella.

Epidemiología

Entre un 30 y un 40% de las personas con epilepsia continúan teniendo crisis a pesar del tratamiento farmacológico. Dichos pacientes son candidatos para una evaluación prequirúrgica, por lo que deberán ser remitidos a una unidad especializada en epilepsia refractaria y con formación/experiencia en cirugía de la epilepsia. Alrededor del 5 % de los pacientes con epilepsia podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico (5).

Selección del candidato quirúrgico

La cirugía de la epilepsia actual requiere de un equipo multidisciplinar de especialistas con una formación específica en la materia, de su colaboración en una misma unidad y de los medios tecnológicos necesarios. Generalmente dentro de dichas unidades participan los siguientes especialistas:

- Un epileptólogo, encargado de la coordinación del grupo, la evaluación global del paciente y responsable de la unidad de vídeo-EEG.
- Un neurólogo y/o neuropediatra, a cargo de la selección clínica de pacientes y el seguimiento posquirúrgico.
- Un neurofisiólogo que, según las características del centro, participará en la unidad de vídeo-EEG y en la monitorización intraoperatoria.
- Un neurocirujano, responsable de la coordinación y realización de los procedimientos quirúrgicos, la evaluación clínica prequirúrgica y el seguimiento posquirúrgico relativo a la cirugía.
- Un neurorradiólogo, que realizará estudios específicos de epilepsia.
- Un neuropsicólogo, encargado de la evaluación neuropsicológica previa y posterior a la cirugía, y de participar en estudios de resonancia magnética (RM) funcional y test de Wada.

- Un psiquiatra, a cargo de la evaluación prequirúrgica y posquirúrgica del paciente.
- Un especialista en medicina nuclear, que realizará estudios de tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET).
- Una enfermera con formación específica en epilepsia o un técnico en electroencefalografía (control técnico y de enfermería en la unidad de vídeo-EEG).
- Asimismo, también es aconsejable contar con la colaboración de un neuropatólogo y un anestesista con experiencia neuroquirúrgica (6).

No existe acuerdo unánime acerca del tipo y cantidad de información que se debe obtener antes de indicar, de entre las distintas opciones técnicas empleadas, un tipo concreto de intervención quirúrgica. La evaluación prequirúrgica de los pacientes comprenderá estudios encaminados a identificar el área epileptógena y a valorar el impacto de la cirugía sobre las funciones neurológicas y cognitivas y el estado emocional del paciente (7).

Como norma general, se realizarán a todos los pacientes los siguientes procedimientos previos a la indicación quirúrgica:

- Evaluación clínica detallada: Aportará los datos clínicos para apoyar el diagnóstico de epilepsia, su intratabilidad, la posibilidad de realizar una evaluación prequirúrgica y la organización de la misma.
- Monitorización vídeo-EEG: Su objetivo consiste en confirmar el diagnóstico de epilepsia mediante el registro de las crisis habituales del paciente (fundamental para confirmar qué eventos se van a tratar), localizar la región epileptógena y realizar procedimientos especiales.
- Estudio de neuroimagen estructural mediante RM con protocolos específicos de epilepsia, a fin de identificar las anomalías estructurales responsables de las crisis.
- Evaluación neuropsicológica: Ayuda a lateralizar y localizar el área epileptógena y evalúa la situación cognitiva prequirúrgica, para así valorar los daños potenciales que puede producir la cirugía, especialmente en la memoria.
- Evaluación psiquiátrica: Ha de incluir una evaluación de la calidad de vida, de las expectativas del paciente en la cirugía y de los riesgos psiquiátricos posquirúrgicos.

En los casos que hayan resultado seleccionados, será necesario además realizar otras exploraciones complementarias:

- Test de Wada y estudio de RM funcional: Analiza la lateralización del lenguaje y evalúa la reserva funcional de memoria. La RM funcional es una técnica emergente, pero que requiere optimizar los métodos empleados y mayor experiencia en los equipos con el fin de obtener resultados plenamente fiables. Con respecto al test de Wada, actualmente su uso es inferior al de hace una década pero sigue siendo necesario en determinados pacientes, fundamentalmente en epilepsias del lóbulo temporal con hipocampo no atrófico y sin déficit de memoria. Otro grupo de pacientes que pueden beneficiarse de esta exploración son los que presentan una dominancia atípica para el lenguaje y activación bilateral en la RM funcional, en especial cuando se ha planteado una resección del hipocampo izquierdo o del neocórtex próximo a las zonas del lenguaje.
- SPECT cerebral crítico (y si es posible sustracción digital con RM-SISCOM), PET cerebral, RM con espectroscopia o magnetoencefalografía: Su finalidad es detectar alteraciones funcionales que permitan localizar la región epileptógena, en el caso de que el resto de exploraciones no fuesen concluyentes.
- Potenciales evocados, electrocorticografía intraoperatoria: Estas técnicas no presentan una indicación clara en la actualidad y su realización dependerá de la experiencia del grupo.
- Estudio con electrodos invasivos (subdurales o profundos) o semiinvasivos (de foramen oval o epidurales): Esta prueba se utilizará en las siguientes situaciones: 1) la evaluación anterior no ha permitido localizar la región epileptógena, pero existe una hipótesis firme (derivada del resultado de las diferentes exploraciones complementarias) sobre su posible localización; 2) existen discrepancias entre las diversas pruebas realizadas, que señalan a varias zonas como la responsable de la generación de crisis; y 3) existe riesgo de resección de áreas elocuentes y es necesario realizar un mapeo cortical.

Sería deseable que la decisión final del tratamiento quirúrgico se tomase en una sesión multidisciplinar en la que participasen todos los miembros del equipo.

Epilepsias tratables mediante cirugía

Técnicas resectivas o de desconexión

Cirugía curativa

Se trata de un procedimiento encaminado a buscar la desaparición de las crisis. Abarca los casos que se detallan a continuación.

- Síndromes quirúrgicamente tratables:

  - Epilepsia del lóbulo temporal medial: La intervención indicada es la amigdalohipocampectomía, generalmente acompañada de una lobectomía temporal anterior. Hasta dos tercios de los pacientes suelen quedar libres de crisis (8, 9).
  - Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita: La intervención indicada es la lesionectomía. El porcentaje de pacientes libres de crisis puede oscilar entre el 30 y el 90%, en función de la lesión y su localización.
  - Síndromes hemisféricos epilépticos: Hemimegalencefalia, síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Rasmussen u otras epilepsias catastróficas unilaterales en las que estaría indicada alguna de las técnicas de desconexión (hemisferectomía funcional o hemisferotomía). Los resultados obtenidos alcanzan entre un 60 y un 80% de pacientes libres de crisis, aunque suelen venir asociados a hemiparesia y hemianopsia, recuperables en parte con el tiempo. No obstante, hay que tener en cuenta que estos pacientes suelen presentar una hemiparesia ya antes de la cirugía.

- Otros síndromes:

  - Epilepsias neocorticales sin lesión única circunscrita: La intervención quirúrgica consiste en una resección de la zona neocortical identificada como área de inicio de las crisis. Se puede realizar en pacientes con patología dual, lesiones extensas mal circunscritas e, incluso, en pacientes sin lesión en las pruebas de neuroimagen. Este tipo de intervenciones suele asociar los peores resultados, inferiores al 40% de pacientes libres de crisis, en el caso de cirugía no lesional.

Cirugía paliativa

La cirugía paliativa consiste en una serie de procedimientos encaminados a buscar la mejoría en las crisis.

Resecciones subpiales múltiples

Técnica de desconexión empleada en el caso de cirugía en áreas elocuentes. Se puede plantear su empleo en algunas entidades como el síndrome de Landau-Kleffner.

Callosotomía

División parcial o total del cuerpo calloso. Se puede plantear su empleo en el caso de que los pacientes tengan crisis con caídas.

Técnicas no resectivas

Radiocirugía gamma, estimulación del nervio vago y estimulación cerebral profunda.

Recomendaciones basadas en la evidencia

En epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente, la cirugía de epilepsia ha demostrado ser superior a la continuación del tratamiento médico, tanto en el número de pacientes libres de crisis como en calidad de vida (nivel de certeza I) (9).

Se ha observado que la resección completa del hipocampo se asocia a un mejor resultado que la resección parcial, sin que se objetive un peor rendimiento neuropsicológico posquirúrgico (nivel de certeza II) (10).

Igualmente, se ha advertido que tampoco existen diferencias en cuanto a la nominación ni el resultado de la cirugía con respecto a la resección o no del girus temporal superior (nivel de certeza II) (11).

En el caso de otros tipos de epilepsia diferentes a la epilepsia del lóbulo temporal, la recomendación de cirugía se basa en estudios de series de casos o recomendaciones de expertos (nivel de certeza IV).

Bibliografía

1. Binnie, C.D., Polkey, C.E. *Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: Recommended Standards.* Epilepsia 2000; 41: 1346-1349.
2. *Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery– European standards. European Federation of Neurological Societies Task Force.* Eur J Neurol 2000; 7: 119-122.
3. Sánchez-Álvarez, J.C., Serrano-Castro, P., Cañadillas-Hidalgo, F. *Refractory epilepsy in adults.* Rev Neurol 2002; 35: 931-953.
4. Cross, J.H., Jayakar, P., Nordli, D. y cols.; International League Against Epilepsy, Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. *Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery.* Epilepsia 2006; 47: 952-959.
5. Rosenow, F., Lüders, H. *Presurgical evaluation of epilepsy.* Brain 2001; 124: 1683-1700.
6. Gumnit, R.J., Walczak, T.S. *Guidelines for essential services, personnel and facilities in specialized epilepsy centers in the United States.* Epilepsia 2001; 42: 804-814.
7. Grupo de Cirugía Funcional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). *Guías clínicas para la cirugía de la epilepsia y de los trastornos del movimiento.* Guías de la Sociedad Española de Neurocirugía 2007.
8. Engel, J., Jr., Wiebe, S., French, J. y cols. *Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and American Association of Neurological Surgeons.* Neurology 2003; 60: 538-547.
9. Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P., Eliasziw, M. *A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy.* N Engl J Med 2001; 345: 311-318.
10. Wyler, A.R., Hermann, B.P., Somes, G. *Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study.* Neurosurgery 1995; 37: 982-990.
11. Hermann, B., Davies, K., Foley, K., Bell, B. *Visual confrontation naming outcome after standard left anterior temporal lobectomy with sparing versus resection of the superior temporal gyrus: a randomized prospective clinical trial.* Epilepsia 1999; 40: 1070-1076.

CAPÍTULO 35

OTRAS MEDIDAS DE TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Clásicamente el tratamiento de la epilepsia se fundamenta en la monoterapia con fármacos antiepilépticos y la cirugía de la epilepsia se ha establecido como una alternativa en casos seleccionados.

Frente a estas opciones, han resurgido terapias no farmacológicas, como la dieta cetógena o la estimulación del nervio vago, y se están valorando nuevos tratamientos complementarios.

Dieta cetógena

Esta dieta intenta reproducir el efecto del ayuno sobre el control de las crisis epilépticas, aunque su mecanismo de acción no está claramente identificado.

Existen diferentes tipos de dietas cetógenas:

- Dieta clásica: Rica en grasas y pobre en carbohidratos y proteínas.
- Dieta clásica modificada: Con mayor restricción de carbohidratos y cuya base son los triglicéridos de cadena media.
- Dieta modificada: Similar a la anterior, pero con menor cantidad de triglicéridos de cadena media.

Las dietas cetógenas únicamente debe utilizarse en epilepsias que no responden al tratamiento en monoterapia o politerapia. Están especialmente indicadas en niños entre los dos y cinco años, pero también pueden ser de utilidad en adultos.

Las crisis epilépticas que más se benefician son las generalizadas (mioclonías, ausencias y atónicas) y los espasmos infantiles (1) (nivel de certeza III, grado de recomendación B); se ha visto también su eficacia en las focales.

La evolución y seguimiento del paciente precisa de la colaboración del especialista en endocrinología y nutrición. Para iniciar la dieta es necesario hospitalizar al paciente.

Los resultados de la dieta son muy variables: pueden mejorar entre el 20 y el 90% de los pacientes, y tienen posibilidad de quedar libres de crisis del 6 al 55% (2) (3) (nivel de certeza Ib, grado de recomendación A). Si resulta efectiva, se

debe mantener durante dos años, y suprimirla si no existe mejoría al mes y medio de iniciada.

Hay que tener en cuenta la posibilidad de interacciones con el valproato y el fenobarbital, por lo que es necesario monitorizar los niveles plasmáticos.

Los principales efectos secundarios son el estreñimiento, el aumento del reflujo gastrointestinal, el déficit de vitaminas solubles en agua, el aumento del colesterol, los cálculos renales, el retraso del crecimiento, etc.

Estimulación del nervio vago

La disminución de la frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas en pacientes resistentes a tratamiento médico en los que no es posible la cirugía es la indicación de este tratamiento paliativo. Consiste en la estimulación del nervio vago izquierdo mediante una serie de impulsos eléctricos intermitentes, originados en un generador implantado subcutáneamente en la zona infraclavicular. Se desconoce el mecanismo de acción del estimulador, pero se observan cambios en el electroencefalograma, el líquido cefalorraquídeo, la tomografía por emisión de positrones, la tomografía por emisión de fotón simple y la resonancia magnética funcional, lo que demuestra una activación de las estructuras diencefálicas y límbicas.

Su eficacia se ha establecido mediante estudios multicéntricos doble ciego con placebo activo en pacientes con crisis parciales. No obstante, en las epilepsias generalizadas hay escasos estudios que puedan resultar de utilidad.

La eficacia se consigue a lo largo del tiempo, tras un año y medio o dos años, por lo que la mejoría es gradual. El dispositivo cuenta con un imán para que el paciente o sus familiares, externamente, incrementen o detengan la estimulación.

La cirugía para la implantación del dispositivo conlleva escasos riesgos, como una posible paresia del nervio recurrente o del facial, que son reversibles. La complicación más grave es la asistolia transitoria.

Los principales efectos secundarios son disfonía, dolor faríngeo, tos, etc., y se presentan de forma intermitente en relación con la estimulación. Suelen ser bien tolerados por el paciente y desaparecen con el tiempo.

Siempre hay que realizar un vídeo-EEG para descartar la posibilidad de crisis no epilépticas antes de la implantación. Esta terapia está contraindicada en las parálisis de la cuerda vocal derecha, y debe valorarse cuidadosamente cuando existan arritmias cardiacas o enfermedad asmática grave.

La posibilidad de un adecuado control de las crisis con la cirugía de la epilepsia, como en el caso de la esclerosis mesial temporal, determina que no se plantee el tratamiento paliativo. Únicamente debe valorarse el tratamiento en epilepsias focales sin lesión y donde los estudios complementarios no permiten localizar el foco epiléptico, o si el riesgo poscirugía es elevado.

La implantación del estimulador en aquellos pacientes en los que se realiza la indicación de callosotomía es una práctica unánime. En la mayoría de los estudios realizados se ha determinado su eficacia en diferentes tipos de crisis epilépticas, generalizadas y focales, y es especialmente beneficiosa en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (4, 5) (nivel de certeza III, grado de recomendación B).

La estimulación vagal precisa del mantenimiento de la medicación antiepiléptica, aunque puede reducirse el número de fármacos utilizados.

En una pequeña proporción de pacientes desaparecen las crisis (del 25 al 50%), en más del 50% se reducen y en el 25% la disminución es escasa, aunque mejoran la duración del estado poscrítico, la intensidad de las crisis y la discapacidad (6, 7) (nivel de certeza Ia, grado de recomendación B).

Neuroestimulación

Se ha probado con la estimulación a altas frecuencias que desincronizan e inhiben la actividad cortical. El núcleo talámico centromedial forma parte del circuito reticulotalamocortical generador de descargas generalizadas. Se ha observado un beneficio en ausencias atípicas y crisis tónico-clónicas, con una reducción entre el 30 y el 90% mediante estimulación durante dos horas, y superior al 50% con estimulación de 24 horas (nivel de certeza III). Hay pequeñas series de pacientes en los que se ha probado con neuroestimulación cortical o del nucleo subtalámico.

Radiocirugía

Esta técnica, también conocida como bisturí de rayos gamma *(gamma knife)*, se ha empleado en series cortas para el tratamiento de epilepsias refractarias, especialmente en hamartomas hipotalámicos. El inicio de la mejoría se produce entre los 3 y los 12 meses.

Otros tratamientos

Existen innumerables alternativas que han surgido para paliar los efectos de las crisis epilépticas y la enfermedad en sí, pero la mayoría de los estudios son no controlados y sus resultados deben interpretarse con la máxima cautela. En estudios aleatorizados se ha comprobado que los pacientes epilépticos responden al placebo, a causa de la influencia emocional sobre la actividad convulsiva.

Tratamientos psicológicos

Entre los tratamientos psicológicos se incluyen los siguientes: hipnosis, meditación, yoga, *biofeedback* electroencefalográfico y relajación. Estas terapias se recogen en la literatura como actuaciones aisladas, y en los estudios de revisión se evidencia una sugestión en la reducción de crisis epilépticas con alguna de las técnicas. Pueden ser de utilidad en las epilepsias reflejas para evitar sus desencadenantes y también como maniobras para detener algún tipo de crisis.

Ejercicio

El ejercicio puede ser beneficioso en algún caso para reducir la frecuencia de crisis en las epilepsias farmacorresistentes. Se recomienda el aeróbic, que además ayuda a normalizar el estilo de vida en los casos graves con hipoactividad e infraestimulación social.

Música

A partir del conocido efecto Mozart, se ha comprobado una normalización del electroencefalograma después de escuchar algunas sonatas de este compositor. No obstante, aún se necesitan más estudios para comprobar la utilidad de la música.

Plantas medicinales

Es necesario considerar la posibilidad de interacciones con los fármacos antiepilépticos que toma el paciente. Por lo general, las plantas medicinales se utilizan en una mezcla y como tratamiento añadido al convencional. En estudios no controlados se ha comprobado alguna mejoría con la mezcla denominada SK *(Saiko-Keishi-To)*.

Medidas dietéticas

Las dietas oligoantigénicas y la evitación de comidas a las que el paciente es sensible es útil, tanto en los casos de epilepsia como de migraña. Se han utilizado suplementos nutricionales, considerándose su acción anticonvulsivante, como en el caso de las vitaminas D y E, el selenio, el magnesio, el zinc y los aminoácidos como la taurina. Los estudios realizados son preliminares, aunque pueden ser efectivos en casos seleccionados.

Acupuntura

La acupuntura se ha venido utilizando en la medicina tradicional china. En estudios realizados en epilepsia refractaria no se ha demostrado su utilidad; no obstante, se necesita realizar ensayos con un diseño más adecuado.

Estimulación magnética transcraneal

Los estudios de estimulación magnética transcraneal existentes son escasos, pero se ha comprobado una reducción significativa (del 40%) en la media de crisis por semana.

Bibliografía

1. Kosoff, E.H., Pyzik, P.L., McGrogan, J.R., Vining, E.P., Freeman, J.M. *Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms.* Pediatrics 2002; 109 (5): 780-783.
2. Freemann, J.M., Vining, E.P., Pillas, D.J., Pyzik, P.L., Casey, J.C., Kelly, L.M. *The efficacy of the ketogenic diet– 1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children.* Pediatrics 1998; 102: 1358-1363.
3. Vining, E.P., Freeman, J.M., Ballaban-Gil, K. y cols. *A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet.* Arch Neurol 1998; 55: 1433-1437.

4. Labar, D., Murphy, J., Tecoma, E. *Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E = 4 VNS Study Group.* Neurology 1999; 52: 1510-1512.
5. Labar, D., Nikolov, B., Tarver, B., Fraser, R. *Vagus nerve stimulation for symptomatic generalized epilepsy: a pilot study.* Epilepsia 1998; 39: 201-205.
6. Handforth, A., DeGiorgo, C.M., Schacter, S.C. y cols. *Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. A randomized active-control trial.* Neurology 1998; 51: 48-55.
7. Privitiera, M.D., Welty, T.E., Ficker, D.M., Welge, J. *Vagus nerve stimulation for partial seizures.* Cochrane Database Syst Rev 2002; (1): CD002896.

ANEXO I

VADEMÉCUM DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

PRESENTACIONES, NOMBRES COMERCIALES, CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS, INDICACIONES APROBADAS Y PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS.

Fenobarbital

Características generales

El fenobarbital se introdujo en la práctica clínica en 1912 y en la actualidad es el antiepiléptico más barato. Su uso como fármaco antiepiléptico de primera línea es limitado, debido a sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción no es selectivo; limita la propagación de la descarga epiléptica y aumenta el umbral epileptógeno.

Su acción antiepiléptica más importante es el aumento de la actividad del receptor $GABA_A$, prolongando la apertura del receptor del Cl^- y, por tanto, la hiperpolarización. También disminuye la conductancia de los canales de Na^+, K^+ y Ca.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Del 80 al 100% por vía oral.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De una a tres horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De 15 a 21 días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 15 a 40 μg/ml.
- Unión a las proteínas: Del 45 al 60%.
- Vida media de eliminación: De 75 a 120 horas.
- Metabolismo y excreción:

  - Biotransformación hepática. Actúa como inductor hepático.
  - Eliminación por vía renal. La acidificación de la orina aumenta la velocidad de eliminación.

Interacciones farmacológicas

La fenitoína, el valproato y el felbamato disminuyen el metabolismo del fenobarbital e incrementan sus concentraciones plasmáticas.

La rifampicina es un poderoso inductor enzimático y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenobarbital. El fenobarbital es un potente inductor enzimático y aumenta el metabolismo de estrógenos, esteroides, anticoagulantes orales, aminofilina y valproato.

El fenobarbital tiene efectos combinados con la fenitoína de inducción e inhibición, por lo que su efecto no es predecible.

En algunos pacientes ocurre una interacción farmacodinámica con valproato, ya que manifiestan somnolencia y mareo graves sin una alteración importante de los niveles plasmáticos de ambos fármacos.

Eficacia

Aunque el fenobarbital se ha utilizado mucho frente a distintos tipos de crisis, existen pocos estudios clínicos controlados. En un ensayo multicéntrico doble ciego, que comparaba cuatro fármacos antiepilépticos, el fenobarbital mostró una eficacia similar a la fenitoína y la carbamazepina frente a crisis parciales y secundariamente generalizadas (nivel de certeza I). En la epilepsia generalizada primaria ha mostrado una efectividad mayor que la carbamazepina y la fenitoína (nivel de certeza IV). También es útil en las crisis neonatales, febriles y en estatus epiléptico (nivel de certeza IV).

Dosificación

- Adultos: Comenzar el tratamiento con dosis de 50 mg/día hasta alcanzar dosis de 50 a 200 mg/día en una o dos dosis.
- Niños: Iniciar el tratamiento con dosis de 3 mg/kg/día hasta alcanzar dosis de mantenimiento de 3 a 8 mg/kg/día.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más importantes son las alteraciones de la función cognitiva y del comportamiento, especialmente en niños.

El fenobarbital puede producir sedación, ataxia, vértigo, insomnio, hipercinesia (niños), depresión, agresividad, disfunción cognitiva, impotencia, reducción de la libido, deficiencia de folatos y de vitaminas D y K, osteomalacia, síndrome de Dupuytren, hombro congelado, alteraciones del tejido conectivo y exantema.

Al igual que otros barbitúricos, puede producir dependencia física y crisis por supresión.

Presentaciones

- LUMINAL® comprimidos 100 mg.
- LUMINALETAS® comprimidos 15 mg.
- LUMINAL® ampollas 1 ml/200 mg.
- GARDENAL® comprimidos 50 mg.
- GRATUSMINAL® gotas (fenobarbital 126 mg; 15% alcohol etílico).
- REDUTONA® comprimidos (fenobarbital 30 mg; fenitoína 70 mg; GABOB 100 mg; piridoxina 50 mg).
- EPILANTIN® comprimidos (fenobarbital 50 mg; fenitoína 100 mg).
- EQUIDAN® comprimidos (fenobarbital 25 mg; fenitoína 50 mg; belladona 0,40 mg).

Fenitoína

Características generales

La fenitoína se introdujo en la práctica clínica en 1938 y ha sido el antiepiléptico más usado en las crisis parciales y secundariamente generalizadas.

Mecanismo de acción

La fenitoína actúa fundamentalmente bloqueando los canales de sodio. También tiene un efecto sobre las corrientes de calcio e inhibe la liberación de neurotransmisores excitadores dependientes del voltaje, así como la acción de la calmodulina y segundos mensajeros.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: 95% oral. Grandes variaciones individuales en la absorción.

- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De 4 a 12 horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: Varía con las concentraciones plasmáticas, hasta 28 días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 10 a 20 μg/ml.
- Unión a las proteínas: Del 70 al 95%.
- Vida media de eliminación: De 7 a 42 horas. Mucha variación interindividual e intraindividual. Depende en parte de los títulos plasmáticos, a mayores concentraciones, mayor vida media por saturación de los sistemas enzimáticos.
- Metabolismo y excreción: Metabolizada en el hígado por el citocromo P450. Se excreta por el riñón.

Interacciones farmacológicas

La fenitoína es el fármaco antiepiléptico que presenta más problemas de interacciones debido a los fenómenos de saturación enzimática, que hacen que su cinética no sea lineal a partir de ciertas concentraciones plasmáticas, su alta unión a proteínas y su metabolización hepática mediante el citocromo P450. Con carbamazepina y fenobarbital hay una interacción compleja, ya que induce y compite en el metabolismo hepático, por lo que las concentraciones de fenitoína pueden aumentar o descender cuando se administra con estos antiepilépticos. El valproato desplaza la fenitoína en su unión a las proteínas e inhibe su metabolismo hepático. Con el valproato puede haber una transitoria elevación de títulos plasmáticos, que por la redistribución después se normalizan o incluso descienden. La vigabatrina produce una caída de las concentraciones de fenitoína de un 25% en muchos pacientes.

Las concentraciones de fenitoína están afectadas por un amplio número de fármacos, especialmente cuando son elevadas. La amiodarona puede aumentar los títulos de fenitoína hasta en un 100 a un 200%.

La fenitoína es un potente inductor enzimático y, por tanto, puede disminuir las concentraciones de otros fármacos antiepilépticos, como carbamazepina, etosuximida, felbamato, lamotrigina, primidona, tiagabina y topiramato. Asimismo, presenta efectos variables sobre el valproato y el fenobarbital. Las interacciones importantes en clínica se dan con anticoagulantes orales, corticoides, teofilina, furosemida y praziquantel.

Eficacia

Al igual que el fenobarbital, su introducción en clínica se basó en estudios abiertos no controlados. Posteriormente se han realizado ensayos controlados comparativos con otros antiepilépticos que han demostrado su eficacia en crisis parciales y crisis tónico-clónicas, sobre todo secundariamente generalizadas (nivel de certeza I). La fenitoína no ha demostrado eficacia en ausencias y en mioclonías, y en un número reducido de pacientes puede aumentar las crisis (nivel de certeza IV).

Dosificación

- Adultos: Dosis inicial de 100 a 200 mg/día, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 100 a 300 mg/día en una o dos dosis.
- Niños: Dosis inicial de 5 mg/kg hasta llegar a 4-8 mg/kg de mantenimiento.

Efectos secundarios

La gran experiencia sobre su uso hace que los efectos secundarios sean bien conocidos: ataxia, vértigo, letargia, sedación, cefalea, discinesia, encefalopatía aguda, exantema, fiebre, discrasia hemática, hiperplasia gingival, carencia de folatos, anemia megaloblástica, deficiencia de vitamina K, disfunción tiroidea, disminución de inmunoglobulinas, depresión, hirsutismo, neuropatía periférica, osteomalacia, hipocalcemia, disfunción hormonal, pérdida de libido, conectivopatía, pseudolinfoma, hepatitis, vasculitis, miopatía y alteraciones de coagulación.

Presentaciones

- EPANUTIN® cápsulas 100 mg.
- SINERGINA comprimidos 100 mg.
- FENITOÍNA RUBIO® ampollas 100 mg/2 ml y 250 mg/5 ml.
- REDUTONA® comprimidos (fenobarbital 30 mg; fenitoína 70 mg; GABOB 100 mg; piridoxina 50 mg).
- EPILANTIN® comprimidos (fenobarbital 50 mg; fenitoína 100 mg).
- EQUIDAN® comprimidos (fenobarbital 25 mg; fenitoína 50 mg; belladona 0,40 mg).

Carbamazepina

Características generales

La carbamazepina es un fármaco comercializado a principios de la década de 1960 que ha mostrado una gran eficacia sobre las crisis parciales y secundariamente generalizadas.

Mecanismo de acción

La carbamazepina actúa principalmente bloqueando los canales de sodio. Asimismo parece intervenir sobre los receptores NMDA y el flujo de calcio a través de la membrana neuronal.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Del 75 al 85% por vía oral. La absorción es variable, con marcadas diferencias intraindividuales.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De cuatro a ocho horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De 21 a 28 días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 4 a 12 μg/ml.
- Unión a las proteínas: Del 75 al 85%.
- Vida media de eliminación: De 5 a 26 horas.
- Metabolismo y excreción: La carbamazepina es metabolizada en el hígado, con formación de un epóxido activo frente a la epilepsia, pero causante de alguno de los efectos secundarios más frecuentes. Se elimina por vía renal.

Interacciones farmacológicas

La carbamazepina es un potente inductor enzimático. La fenitoína, la primidona y el fenobarbital inducen el metabolismo de la carbamazepina con distintos efectos sobre las concentraciones plasmáticas. El valproato actúa como inhibidor y puede producir un aumento considerable del epóxido sin alteración de los niveles de carbamazepina. Otros fármacos pueden inhibir el metabolismo de la carbamazepina y aumentar mucho sus concentraciones: eritromicina, verapamilo, diltiazem, cimetidina, fluoxetina, fluvoxamina y viloxazina.

Eficacia

La carbamazepina ha demostrado eficacia sobre las crisis parciales, tanto en la epilepsia criptogénica como en la sintomática (nivel de certeza I). También es útil en las crisis tónico-clónicas generalizadas asociadas a epilepsias idiopáticas (nivel de certeza IV). Puede empeorar las ausencias y las crisis mioclónicas en las epilepsias idiopáticas (nivel de certeza IV). No se ha mostrado eficaz ante las crisis febriles (nivel de certeza I).

Dosificación

- Adultos: Comenzar con dosis de 100 mg por la noche y duplicarla cada cuatro días hasta llegar a entre 400 y 1600 mg/día en dos dosis.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios son sobre todo iniciales y dependen de la velocidad de escalado de dosis: mareo, fatiga, vértigo, diplopía, visión borrosa, sedación, cefalea, insomnio, alteraciones gastrointestinales, temblor, ganancia de peso, impotencia, alteraciones de comportamiento y humor, disfunción hepática, exantema y otras dermatitis, discrasia hemática, hiponatremia, nefritis y retención hídrica.

Presentaciones

- TEGRETOL® comprimidos 200 mg y 400 mg.

Clonazepam

Características generales

El clonazepam es una benzodiacepina que se ha usado como tratamiento asociado en crisis parciales y generalizadas, especialmente en ausencias y crisis mioclónicas. Por vía intravenosa se ha utilizado en el estatus, sobre todo en niños.

Mecanismo de acción

El clonazepam es un agonista del receptor $GABA_A$ que aumenta la frecuencia de apertura del receptor, lo que resulta en un incremento de la recaptación de Cl^- por la neurona y una hiperpolarización neuronal.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Superior al 80% por vía oral.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De una a cuatro horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De tres a cuatro días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: Se desconocen.
- Unión a las proteínas: 86%.
- Vida media de eliminación: De 20 a 80 horas.
- Metabolismo y excreción: Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal.

Interacciones farmacológicas

Es raro que el clonazepam altere las concentraciones plasmáticas de otros fármacos. Sus títulos descienden cuando se asocia a carbamazepina, fenobarbital y, presumiblemente, a otros inductores enzimáticos.

Eficacia

El clonazepam ha demostrado eficacia en las crisis generalizadas, especialmente en ausencias (nivel de certeza IV), y en las mioclónicas, tanto en la epilepsia idiopática como la sintomática secundaria (nivel de certeza IV). Su utilidad ante crisis parciales y tónico-clónicas es escasa. Se ha mostrado eficaz y seguro en las crisis asociadas a la porfiria aguda intermitente (nivel de certeza IV). Al igual que otras benzodiacepinas produce tolerancia, por lo que su uso como antiepiléptico de primera línea es restringido.

Por vía intravenosa se ha mostrado efectivo en el control de las crisis tónico-clónicas agudas y en el estatus epiléptico (nivel de certeza IV).

Dosificación

- Adultos: Dosis inicial de 0,25 mg/día hasta alcanzar de 0,5 a 4 mg/día en una o dos dosis.
- Niños: De 1 a 3 mg/día como dosis de mantenimiento.

Efectos secundarios

El efecto adverso más importante del clonazepam es la sedación. También puede producir alteraciones cognitivas, somnolencia, ataxia, alteraciones de personalidad

y comportamiento, hiperactividad, inquietud, agresividad, reacciones psicóticas, hipersalivación, leucocitopenia, exacerbación de las crisis y síntomas de abstinencia.

Presentaciones

- RIVOTRIL® ampollas 1 mg.
- RIVOTRIL® comprimidos 0,5 mg y 2 mg.
- RIVOTRIL® gotas 2,5 mg/ml (1 gota = 0,1 mg).

Clobazam

Características generales

El clobazam es una benzodiacepina que se utiliza como terapia adyuvante en crisis parciales y generalizadas. Asimismo, se emplea como tratamiento intermitente o en estatus epiléptico no convulsivo. Se utiliza como fármaco antiepiléptico desde 1985 y tiene la ventaja de que es diez veces menos sedante que el diazepam.

Mecanismo de acción

El clobazam es un agonista de los receptores $GABA^A$ que aumenta la acción inhibidora del GABA. También puede actuar sobre los canales de calcio y sodio.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: 90%.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De una a cuatro horas. La absorción se ralentiza por las comidas, pero su cuantía no se ve afectada.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De cuatro a cinco días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 20 a 290 ng/ml.
- Unión a las proteínas: 83%.
- Vida media de eliminación: De 10 a 50 horas.
- Metabolismo y excreción: Metabolización hepática y excreción por la bilis y el riñón.

Interacciones farmacológicas

El clobazam presenta una escasa influencia sobre el fenobarbital y la carbamazepina, aunque puede dar toxicidad cuando los títulos de fenobarbital están muy

altos y puede aumentar la epoxidación de la carbamazepina. Se ha descrito un raro pero impredecible aumento de las concentraciones de valproato. Los pacientes tratados con fenobarbital, fenitoína o carbamazepina pueden presentar una disminución de los títulos plasmáticos de clobazam y de su metabolito activo, pero sin apenas significación clínica.

Eficacia

Donde más eficacia ha demostrado el clobazam es como terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales sin generalización secundaria ni retraso mental (nivel de certeza I), aunque también en crisis secundariamente generalizadas, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia-sobresalto, estatus epiléptico no convulsivo, estatus eléctrico durante el sueño lento, epilepsia refleja, crisis por abstinencia de alcohol y epilepsia parcial benigna de la infancia (nivel de certeza III).

También se emplea como terapia intermitente, como profilaxis de las crisis en ocasiones especiales cuando es particularmente importante prevenirlas (viajes, exámenes, etc.) o por ejemplo en la epilepsia catamenial (nivel de certeza IV).

Dosificación

- Adultos: De 10 a 30 mg/día.
- Niños: De 3 a 12 años, hasta la mitad de dosis que el adulto.

Efectos secundarios

El clobazam tiene efectos secundarios similares a otras benzodiacepinas: sedación, mareo, debilidad, visión borrosa, inquietud, ataxia, agresividad, alteraciones de comportamiento, síntomas de abstinencia y tolerancia.

Presentaciones

- NOIAFREN® comprimidos 10 mg.
- CLARMYL® comprimidos 10 mg.

Etosuximida

Características generales

La etosuximida se introdujo en clínica en 1958 y se ha utilizado mucho como tratamiento de las ausencias. No es eficaz frente a las crisis generalizadas tónico-clónicas ni frente a las parciales, con o sin generalización.

Mecanismo de acción

Su eficacia sobre las ausencias se debe a la inhibición de los canales de calcio de bajo umbral en el tálamo. También tiene acciones gabaérgicas.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Cerca del 100%.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: Cuatro horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: En niños, siete días y en adultos, 14 días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 300 a 700 μmol/l.
- Unión a las proteínas: Muy escasa.
- Vida media de eliminación: De 50 a 60 horas (30 a 40 horas en niños).
- Metabolismo: Se metaboliza intensamente en el hígado por el citocromo P450.

Interacciones farmacológicas

La etosuximida no afecta a las concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos. Si se asocia etosuximida a valproato, se pueden producir elevaciones de hasta el 50% en sus títulos plasmáticos, y si se asocia con carbamazepina, puede disminuirlos. La rifampicina, inductor enzimático, aumenta la eliminación de etosuximida hasta en un 90%.

Eficacia

Junto al valproato, con el que tiene un efecto sinérgico, la etosuximida es el antiepiléptico de elección en las crisis generalizadas de ausencia (nivel de certeza I).

El inconveniente cuando se da en monoterapia es que no previene las crisis tónico-clónicas.

Dosificación

- Adultos: Dosis inicial de 250 mg/día hasta alcanzar entre 750 y 2000 mg/día en dos dosis.
- Niños: Dosis inicial de 10 a 15 mg/kg hasta alcanzar entre 20 y 40 mg/kg.

Efectos secundarios

Las reacciones idiosincrásicas, el exantema, incluido el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, no son infrecuentes. Ocasionalmente pueden presentarse discrasias sanguíneas graves. Asimismo, pueden aparecer otras reacciones inmunológicas, como lupus eritematoso sistémico, pericarditis, miocarditis o tiroiditis.

Otros efectos adversos son las alteraciones gastrointestinales, somnolencia, ataxia, diplopía, cefalea, sedación, alteraciones del comportamiento, reacciones psicóticas agudas y síntomas extrapiramidales.

Presentaciones

- ETOSUXIMIDA FAES® comprimidos 250 mg.

Primidona

Características generales

La primidona se introdujo en la práctica clínica en 1952. Se metaboliza rápidamente a fenobarbital y a otro metabolito no activo, por lo que su efecto y características no difieren de las de éste.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la primidona es el mismo que el del fenobarbital.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Cerca del 100%.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: Tres horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De 15 a 21 días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 5 a 12 μg/ml.

- Unión a las proteínas: 25%.
- Vida media de eliminación: De 5 a 18 horas (derivado fenobarbital de 75 a 120 horas).
- Metabolismo: Metabolizada en el hígado por la citocromooxidasa.

Interacciones farmacológicas

La fenitoína y la carbamazepina incrementan la velocidad de transformación de la primidona a fenobarbital. La primidona disminuye las concentraciones de carbamazepina. Existe una interacción compleja con el valproato, que generalmente aumenta los títulos de fenobarbital.

Eficacia

La primidona presenta la misma eficacia que el fenobarbital y se ha usado más en la epilepsia mioclónica sin una razón clara (nivel de certeza IV).

Dosificación

La dosis inicial ha de ser de 125 mg por la noche, con incrementos cada dos a cuatro semanas, hasta alcanzar de 500 a 1500 mg/día.

Efectos secundarios

La primidona presenta los mismos efectos secundarios que el fenobarbital. A veces, al inicio del tratamiento (con un solo comprimido), la primidona da un cuadro de mareo, náuseas y sedación intensa, que suele desaparecer al cabo de una semana.

Presentaciones

- MYSOLINE® comprimidos 250 mg.

Valproato

Características generales

El valproato empezó a usarse en Europa a principios de la década de 1970, pero no se introdujo en Estados Unidos hasta 1978. Aunque recientemente hay una

tendencia a sustituirlo por alguno de los nuevos antiepilépticos, sobre todo en las mujeres en edad fértil, sigue siendo uno de los de primera elección en el tratamiento de las crisis generalizadas.

Mecanismo de acción

El valproato potencia la inhibición postsináptica mediada por el GABA. Inhibe las enzimas de degradación del GABA y puede aumentar la síntesis de éste estimulando la glutamicodecarboxilasa. También tiene un papel inhibidor de la transmisión excitatoria de ciertos aminoácidos, entre ellos el glutámico. Reduce el umbral de conductancia del calcio y el potasio.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Cerca del 100%.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De 13 minutos a dos horas (media de 1,5 horas). La comida ralentiza la absorción, pero no disminuye la cantidad total. El tiempo de las formas retard está entre tres y ocho horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De dos a tres días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 50 a 100 μg/ml. La eficacia no se correlaciona con los títulos plasmáticos, los cuales sufren una importante variación diurna.
- Unión a las proteínas: Del 85 al 95%.
- Vida media de eliminación: De 4 a 12 horas.
- Metabolismo: Sufre una betaoxidación seguida de una glucuronización en el hígado.

Interacciones farmacológicas

El valproato tiene muchas interacciones con otros fármacos. La fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina actúan como inductores hepáticos y pueden reducir las concentraciones de valproato hasta en un 50%. Los antiácidos, la doxorubicina y el cisplatino pueden interferir su absorción. El naproxeno, la fenilbutazona y los salicilatos pueden desplazarlo de su unión a las proteínas y producir toxicidad.

El valproato es un potente inhibidor enzimático, por lo que aumenta los títulos de diazepam, fenobarbital, fenitoína, etosuximida, carbamazepina y lamotrigina. Hay una interacción particular con nimodipino que puede duplicar sus concentraciones.

Eficacia

El valproato ha demostrado eficacia ante una amplia gama de crisis y síndromes epilépticos. Está indicado fundamentalmente en las epilepsias idiopáticas generalizadas para controlar tanto las ausencias como las crisis tónico-clónicas (nivel de certeza I). El valproato es también el fármaco de elección en la epilepsia mioclónica juvenil (nivel de certeza III) y se ha utilizado con éxito en otros tipos de epilepsias mioclónicas (nivel de certeza IV). Asimismo, ha demostrado eficacia en las crisis parciales y secundariamente generalizadas (nivel de certeza I). Se ha demostrado eficaz en los espasmos infantiles, en las crisis febriles y en el síndrome de Lennox-Gastaut (nivel de certeza IV).

La formulación intravenosa es eficaz en el tratamiento de las crisis y en el estatus epiléptico (nivel de certeza IV).

Dosificación

- Adultos: Dosis de inicio de 400 a 500 mg/día hasta 500 a 2500 mg/día de mantenimiento.
- Niños: Hasta 20 kg, 20 mg/kg/día de inicio y de 20 a 40 mg/kg/día de mantenimiento; niños de más de 20 kg, inicio con 40 mg/kg/día y mantenimiento de 20 a 30 mg/kg/día.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios del valproato son las alteraciones gastrointestinales, alteraciones endocrinas (síndrome del ovario poliquístico), toxicidad hepática grave, pancreatitis, somnolencia, alteraciones cognitivas, agresividad, temblor, debilidad, encefalopatía, trombocitopenia, neutropenia, anemia aplásica, alopecia y aumento de peso.

Presentaciones

- DEPAKINE® comprimidos recubiertos 200 mg y 500 mg.
- DEPAKINE CRONO® comprimidos de 300 mg y 500 mg.
- DEPAKINE® solución oral 20 g/100 ml.
- DEPAKINE® ampollas 400 mg.

Gabapentina

Características generales

La gabapentina tiene un perfil estructural similar al GABA, pero su mecanismo de acción no es gabaérgico. Su perfil de seguridad, la falta de metabolización en el hígado y la ausencia de interacciones con otros fármacos justifican su amplio uso en el tratamiento de las crisis parciales y secundariamente generalizadas.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es la unión a los canales de calcio en el hipocampo y en el neocórtex.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: 60%. Variable, sobre todo a grandes dosis, por la saturación de los sistemas de transporte activo, por lo que la absorción se ve significativamente reducida. No influye el alimento.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De dos a cuatro horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De tres a cuatro días.
- Concentraciones terapéuticas: De 2 a 20 μg.
- Unión a las proteínas: No se une a las proteínas plasmáticas.
- Vida media de eliminación: De cinco a nueve horas.
- Metabolismo: Excreción renal sin metabolismo hepático.

Interacciones farmacológicas

No se conocen.

Eficacia

La gabapentina ha demostrado eficacia y buena tolerabilidad en la epilepsia parcial e idiopática generalizada de nuevo diagnóstico (nivel de certeza I). Asimismo, es eficaz como terapia adyuvante en las crisis parciales rebeldes a otros tratamientos (nivel de certeza I).

Dosificación

La dosis inicial es de 300 a 400 mg/día hasta 900 a 3600 mg/día como dosis de mantenimiento.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, mareo y sensación de fatiga, pero desaparecen al cabo de unos días de tratamiento. Otros efectos secundarios menos frecuentes son aumento de peso, somnolencia, ataxia, cefalea, diplopía, náuseas, vómitos, temblor, rinitis y exacerbación de las crisis.

Presentaciones

- NEURONTIN® comprimidos ranurados 600 mg y 800 mg.
- NEURONTIN® cápsulas 300 mg y 400 mg.

Lamotrigina

Características generales

La lamotrigina tiene una buena tolerabilidad y un amplio espectro, por lo que es eficaz en el tratamiento tanto de crisis parciales con o sin generalización, como de crisis generalizadas.

Mecanismo de acción

La lamotrigina presenta una importante inhibición de las corrientes de sodio dependientes del voltaje. Parece que actúa bloqueando neurotransmisores excitadores a través de los receptores NMDA.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: 100%.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De una a tres horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De 3 a 15 días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 4 a 60 μmol/l.
- Unión a las proteínas: 55%.
- Vida media de eliminación: De 24 a 41 horas.

- Metabolismo: Metabolizada en el hígado.

Interacciones farmacológicas

La lamotrigina no produce inducción ni inhibición enzimática de otros fármacos. Otros antiepilépticos pueden causar variaciones importantes en los títulos de lamotrigina. Los inductores enzimáticos (fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) reducen la vida media en un 50% y se necesitan dosis más altas. El valproato aumenta la vida media hasta 60 horas o más, por lo que se requiere reducir la dosis.

Eficacia

La lamotrigina ha demostrado eficacia en crisis parciales, con o sin generalización, y en crisis generalizadas, en pacientes de nuevo diagnóstico (nivel de certeza I). Asimismo es eficaz y presenta muy buena tolerabilidad en pacientes ancianos con epilepsias de reciente diagnóstico (nivel de certeza I). Su eficacia en terapia adyuvante en crisis parciales rebeldes a otros tratamientos (nivel de certeza I) está bastante demostrada. En el síndrome de Lennox-Gastaut (nivel de evidencia III) también es eficaz.

Dosificación

La dosis inicial es de 12,5 a 25 mg/día y la de mantenimiento de 100 a 200 mg (monoterapia o con valproato) o 200 a 400 mg/día (en comedicación con inductores hepáticos) en dos dosis al día.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios son cefalea, náuseas y vómitos, diplopía, mareo, ataxia y temblor. La diplopía es frecuente cuando se da en comedicación con carbamazepina. La erupción cutánea es el efecto adverso más importante, llegando a una frecuencia de hasta el 5%, pero disminuye con titulaciones lentas y ajustando la dosis en comedicación con valproato. Otros efectos secundarios son la discrasia hemática, astenia, insomnio, depresión, psicosis y reacciones de hipersensibilidad.

Presentaciones

- LAMICTAL® comprimidos dispersables 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg.
- LABILENO® comprimidos dispersables 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg.

- CRISOMET® comprimidos dispersables 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg.
- CRISOMET® comprimidos 50 mg, 100 mg y 200 mg.

Vigabatrina

Características generales

La vigabatrina es un fármaco que ha demostrado eficacia en crisis parciales con o sin generalización secundaria. Su uso está restringido por su potencial de producir constricción de campos visuales. Se sigue utilizando en los espasmos infantiles y el síndrome de Lennox-Gastaut.

Mecanismo de acción

Su acción es gabaérgica, uniéndose irreversiblemente en la sinapsis a la gabatransaminasa, enzima que metaboliza el GABA. La actividad enzimática no se recobra hasta que no se sintetiza una nueva enzima, lo que tarda entre cuatro y seis días.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Cerca del 100%. No influida por la comida.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: Dos horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: Dos días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 5 a 10 μg/ml.
- Unión a las proteínas: No.
- Vida media de eliminación: De cuatro a ocho horas. En el anciano llega a duplicarse.
- Metabolismo: Se excreta por el riñón sin metabolización hepática.

Interacciones farmacológicas

No interacciona con otros antiepilépticos, salvo la fenitoína, que causa una disminución de las concentraciones plasmáticas de ésta, en al menos un 25%.

Eficacia

La vigabatrina ha demostrado eficacia en terapia añadida en las crisis parciales rebeldes a otros antiepilépticos. En los niños se ha mostrado eficaz en las crisis parciales complejas (nivel de certeza I). Las crisis generalizadas primarias,

tónico-clónicas y ausencias, y las crisis mioclónicas pueden empeorar con vigabatrina (nivel de certeza III). Este fármaco ha demostrado una particular eficacia en el tratamiento de los espasmos infantiles, sobre todo en la esclerosis tuberosa (nivel de certeza IV).

Dosificación

- El tratamiento se ha de comenzar con 500 mg dos veces al día, incrementando 250-500 mg cada una o dos semanas hasta alcanzar los 1000 a 3000 mg/día.
- Niños: Dosis inicial de 40 mg/kg/día hasta llegar a dosis de mantenimiento de 80 a 100 mg/kg/día.

Efectos secundarios

El efecto adverso más importante es la alteración del campo visual. Los trastornos de comportamiento (depresión, agitación, confusión y psicosis) aparecen en menos del 10% de los casos, pero a veces son graves. Otros efectos secundarios son somnolencia, mareo, cefalea, ataxia, parestesias, amnesia, ganancia de peso, temblor, diplopía y diarrea.

Presentaciones

- SABRILEX® comprimidos 500 mg.
- SABRILEX® sobres 500 mg.

Topiramato

Características generales

El topiramato está comercializado desde 1994 y se ha mostrado eficaz ante un amplio espectro de crisis, crisis parciales con o sin generalización, crisis generalizadas tónico-clónicas y síndrome de Lennox-Gastaut.

Mecanismo de acción

Tiene diversas acciones que pueden contribuir a su efecto antiepiléptico. La más importante es aquélla sobre los canales de sodio en la membrana neuronal. Asi-

mismo, tiene una acción gabaérgica e inhibidora de los receptores del glutamato, sobre todo el subtipo AMPA. Además, es inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Del 81 al 95%. La comida retrasa la absorción, pero no la cantidad total absorbida.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: Dos horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De cuatro a ocho días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: Rango de 6 a 7 μmol/l.
- Unión a las proteínas: 15%.
- Vida media de eliminación: Entre18 y 23 horas.
- Metabolismo: Hepático por el citocromo P450.

Interacciones farmacológicas

El topiramato no afecta generalmente los títulos plasmáticos de otros antiepilépticos, salvo la fenitoína, que pueden aumentar hasta un 25%, y el valproato, que se reduce en un 13%. Disminuye las concentraciones de estradiol un 30% y puede inactivar la acción de contraceptivos orales de baja dosis. También reduce los títulos de digoxina. El metabolismo del diazepam y el omeprazol pueden ser inhibidos por el topiramato.

Los inductores enzimáticos (fenitoína o carbamazepina) pueden disminuir las concentraciones de topiramato hasta un 50%. El valproato reduce un 14% las concentraciones de topiramato.

Eficacia

El topiramato ha demostrado eficacia frente a las crisis parciales y las crisis generalizadas en la epilepsia de reciente diagnóstico (nivel de certeza I), así como en la epilepsia parcial refractaria como terapia adyuvante (nivel de certeza I).

Dosificación

- Adultos: Dosis inicial de 25 a 50 mg/día hasta llegar a dosis de 200 a 600 mg/día en dos dosis.
- Niños: Dosis inicial de 0,5 a 1 mg/kg/día hasta 9 a 11 mg/kg/día de mantenimiento.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, fatiga, náusea, anorexia y pérdida de peso, parestesias, enlentecimiento psicomotor y confusión, mareo y cefalea. Otros efectos secundarios fueron cálculos renales, labilidad emocional, nerviosismo, ansiedad, alteraciones del comportamiento y dificultades para la nominación. La pérdida de peso, que en ocasiones no es una desventaja, se suele estabilizar en unos meses.

Presentaciones

- ❑ TOPAMAX® comprimidos 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg.
- ❑ TOPAMAX® cápsulas dispersables 15 mg, 25 mg y 50 mg.

Levetiracetam

Características generales

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico derivado de la pirrolidona, de los considerados como nuevos y con características únicas que le imprimen diferencias sustanciales con respecto al resto de fármacos de su grupo. Es eficaz en una amplia gama de crisis epilépticas y con un mecanismo de acción principal diferente de los demás.

Mecanismo de acción

Aunque el mecanismo de acción de levetiracetam no es todavía totalmente conocido, sí parece ser diferente respecto al de los otros antiepilépticos existentes. Estudios *in vitro,* han demostrado la unión de levetiracetam con alta afinidad a la proteína 2A de la vesícula presináptica (SV2A), proteína que parece estar involucrada en la fusión de las vesículas y la exocitosis de neurotransmisores. Otros mecanismos son la inhibición de la modulación negativa del GABA asociada a Zn^{2+}, las corrientes de Ca^{2+} de tipo N dependientes de voltaje y la liberación de GABA.

Farmacocinética

El levetiracetam se absorbe rápidamente y casi por completo (95%) por vía oral; alcanza la concentración máxima en plasma entre las 0,6 y 1,3 horas desde su

administración y presenta cinética lineal con cualquier dosis. Se une muy débilmente a las proteínas plasmáticas (< 10%) y apenas se metaboliza, se elimina el 93% de la dosis administrada por el riñón a las 24 horas de la toma, el 66% sin modificar y el 27% en forma de metabolitos inactivos. El levetiracetam que se metaboliza no lo hace en el hígado a través del citocromo P450, sino mediante hidrólisis enzimática en otros tejidos. La vida media de eliminación del fármaco oscila entre seis y ocho horas, lo que permite su administración en dos dosis diarias y alcanzar la concentración plasmática estable a las 48 de su administración.

Interacciones farmacológicas

El levetiracetam no presenta interacciones clínicamente significativas con fármacos de su grupo o de otros grupos terapéuticos, incluidos los anticonceptivos orales, debido a su escasa unión a proteínas y a su no metabolización a través del citocromo P450.

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que el levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que éstos, a su vez, tampoco influyen en la farmacocinética del levetiracetam. Al igual que en los adultos, no existe una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato.

Eficacia

La eficacia y tolerabilidad del levetiracetam, para su uso en terapia añadida en adultos y niños a partir de cuatro años con epilepsia de inicio parcial, se pusieron de manifiesto en varios ensayos con nivel de certeza I. Posteriormente se han obtenido las indicaciones en monoterapia en adultos a partir de 16 años con epilepsia de inicio parcial, y en terapia añadida para las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con epilepsia mioclónica juvenil, y para las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes a

partir de 12 años con epilepsia generalizada idiopática, todas ellas soportadas por estudios con nivel de certeza I.

Dosificación

La dosis terapéutica inicial en adultos y adolescentes es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

La dosis terapéutica inicial en niños y adolescentes entre 4 y 16 años, o con un peso inferior a 50 kg, es de 10 mg/kg dos veces al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas.

Efectos adversos

El levetiracetam es un fármaco bien tolerado. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia fueron somnolencia, astenia y mareos. En el análisis de los datos de seguridad agrupados, no había una relación clara dependiente de la dosis, pero la incidencia y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central disminuyeron con el tiempo.

Presentaciones

- ❑ KEPPRA® comprimidos de 250 mg, 500 mg y 1000 mg.
- ❑ KEPPRA® solución oral 100 mg/ml.
- ❑ KEPPRA® solución para perfusión intravenosa 100 mg/ml.

Oxcarbazepina

Características generales

La oxcarbazepina es un derivado de la carbamazepina diseñado para evitar la biotransformación en epóxido y evitar interacciones y efectos adversos.

Mecanismo de acción

La oxcarbazepina actúa bloqueando los canales de sodio dependientes del voltaje. También aumenta la conductancia del potasio y modula la actividad de los canales de calcio.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Cerca del 100%. No influida por la comida.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De cuatro a seis horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De 20 a 25 días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 50 a 125 μmol/l.
- Unión a las proteínas: 67%. MHD en el 38%.
- Vida media de eliminación: De ocho a diez horas.
- Metabolismo y excreción: Rápidamente metabolizada a MHD, su metabolito activo. Metabolismo hepático sin epoxidación.

Interacciones farmacológicas

La oxcarbazepina presenta una escasa interacción con otros fármacos, pero puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Eficacia

La oxcarbazepina se ha mostrado eficaz tanto en monoterapia como en terapia adyuvante en crisis parciales refractarias y de nuevo diagnóstico, con y sin generalización (nivel de certeza I). También es eficaz en la epilepsia idiopática generalizada (nivel de certeza I).

Dosificación

- Adultos: Dosis de inicio de 600 mg/día, con incrementos semanales hasta llegar a dosis de 900 a 2400 mg/día en dos dosis.
- Niños: Dosis de inicio de 10 mg/kg/día hasta una dosis de mantenimiento de 30 mg/kg/día.

Efectos secundarios

La frecuencia de efectos secundarios es menor que con la carbamazepina. El efecto más característico es la hiponatremia, que suele ser moderada y sin sig-

nificación clínica. Otros efectos adversos son somnolencia, cefalea, mareo, exantema, ganancia de peso, alopecia y alteraciones gastrointestinales.

Presentaciones

- TRILEPTAL® comprimidos 300 mg y 600 mg.
- TRILEPTAL® solución 60 mg/ml.

Tiagabina

Características generales

La tiagabina se introdujo en clínica en 1998 y es un fármaco antiepiléptico que ha demostrado eficacia en crisis parciales con o sin generalización.

Mecanismo de acción

La tiagabina tiene acción gabaérgica, que inhibe la recaptación del GABA por la GAT-1.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: 96%. La comida ralentiza la absorción.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: 90 minutos.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De seis a siete días.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: Desconocidas.
- Unión a las proteínas: 96%.
- Vida media de eliminación: De siete a nueve horas sin inductores enzimáticos y de dos a tres horas con ellos.
- Metabolismo y excreción: Se metaboliza en el hígado y hay un segundo pico plasmático debido a la circulación enterohepática.

Interacciones farmacológicas

Cuando se administra tiagabina junto a inductores enzimáticos, su vida media de eliminación desciende a la mitad, por lo que se reducen las concentraciones plasmáticas.

Se ha descrito una ligera disminución de los títulos de valproato cuando se administran conjuntamente.

Eficacia

La tiagabina ha demostrado eficacia como terapia adyuvante en la epilepsia parcial refractaria (nivel de certeza I).

Dosificación

- Adultos (comedicados con inductores enzimáticos): Dosis de inicio de 15 mg/día. Incrementos de 5 a 15 mg por semana, hasta llegar a entre 30 y 45 mg/día. En los pacientes que no llevan inductores enzimáticos, la dosis de mantenimiento sería de 15 a 30 mg en dos o tres dosis al día.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios son mareo, nerviosismo, cansancio, temblor, diarrea, cefalea, confusión, psicosis, síntomas gripales, ataxia y depresión.

Presentaciones

- GABITRIL® comprimidos 5 mg, 10 mg y 15 mg.

Pregabalina

Características generales

La pregabalina es un fármaco antiepiléptico aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en 2004 y comercializado en España durante el año 2005. La pregabalina está indicada en los adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria.

Mecanismo de acción

El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico). La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína α_2-δ) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el sistema nervioso central, desplazando potencialmente a [^{3}H]-gabapentina.

La pregabalina actúa como un neuromodulador, de tal forma que la unión potente a la subunidad α_2-δ reduce la entrada de calcio en las terminales nerviosas presinápticas y, por tanto, la liberación de neurotransmisores excitadores, como el glutamato, la noradrenalina y la sustancia P.

Eficacia

Dolor neuropático

En ensayos clínicos de hasta 13 semanas de duración, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo de todo el período.

Epilepsia

Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento.

En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Dosificación

La dosis de inicio es de 150 a 600 mg al día, administrados en dos o tres tomas. En pacientes con la función renal alterada, es necesario ajustar la dosis en función de la depuración de creatinina.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: 90%. No influida por las comidas.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: Una hora.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De 24 a 48 horas.
- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 3 a 9 μg/ml.
- Unión a las proteínas: 0.

- Vida media de eliminación: Seis horas.
- Metabolismo y excreción: No tiene metabolismo hepático. La farmacocinética es lineal y está correlacionada con las concentraciones de creatinina.

Interacciones farmacológicas

No se han descrito interacciones con otros fármacos antiepilépticos.

Efectos secundarios

Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia y mareo. La mayoría de ellos son ligeros o moderados, ocurren al inicio del tratamiento y raramente obligan a retirar el fármaco. Otros efectos adversos infrecuentes son ataxia, astenia, diplopía, ganancia de peso, cefalea, temblor y visión borrosa.

Presentaciones

- LYRICA® cápsulas 75 mg, 150 mg y 300 mg (aprobada por la EMEA y comercializada en España desde 2005), y 25 mg para pacientes con la función renal alterada.

Zonisamida

Características generales

La zonisamida es un antiepiléptico del que ya se tenía una amplia experiencia en Japón y Estados Unidos, y que se ha comercializado recientemente en España. Aunque se ha aprobado con la indicación de terapia concomitante en el tratamiento de pacientes adultos con crisis parciales con o sin generalización secundaria, tiene un amplio espectro de actividad tanto en crisis parciales como generalizadas, así como en otras patologías neurológicas.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción es múltiple y complementario. Bloquea los canales de sodio, reduce las corrientes dependientes de canales de calcio tipo T y modula la transmisión sináptica, con lo que facilita la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica y, al parecer, modula la liberación de GABA.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Absorción rápida y completa por vía oral, sin influencia de los alimentos en la cantidad absorbida.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De dos a cinco horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: Dos semanas.
- Unión a las proteínas: Baja, aproximadamente un 50%.
- Vida media de eliminación: 60 horas.
- Metabolismo y excreción: Un 85% renal y un 15% por heces, la mayor parte como zonisamida o metabolitos inactivos.

Interacciones farmacológicas

La zonisamida no induce ni inhibe el citocromo CYP450, por lo que no tiene efectos sobre niveles plasmáticos de otros fármacos antiepilépticos ni interacción con anticonceptivos orales. Administrado concomitantemente con fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato disminuye su vida media.

Eficacia

Ha demostrado su eficacia en terapia añadida en el tratamiento de crisis parciales, con o sin generalización, refractarias a otros tratamientos (nivel de certeza I). Diversos estudios han demostrado su eficacia en monoterapia de crisis parciales y epilepsia generalizada (nivel de certeza III).

Dosificación

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg/día (25 mg cada 12 horas). Se incrementa la dosis a 100 mg/día tras una semana, y posteriormente se hacen aumentos de 100 mg/día cada una o dos semanas. Las dosis eficaces son de 300 a 500 mg/día, aunque hay pacientes que responden a dosis inferiores, sobre todo si no toman inductores enzimáticos.

Efectos secundarios

En los ensayos clínicos los efectos secundarios graves en los grupos tratados con zonisamida fueron similares a los de aquéllos que tomaban placebo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron los ligados al sistema nervioso central y dependientes de la dosis, casi siempre de intensidad leve a moderada.

Existe la posibilidad de pérdida de peso y riesgo aumentado de cálculos renales, sobre todo con medicamentos que causen urolitiasis.

Presentaciones

- ZONEGRAN® cápsulas 25 mg, 50 mg y 100 mg.

Rufinamida

Características generales

La rufinamida es un nuevo antiepiléptico comercializado en España en el año 2008, con indicación para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut.

Mecanismo de acción

La rufinamida actúa sobre los canales de sodio, reduciendo su capacidad de recuperarse tras su inactivación y, por tanto, limitando la descarga de potenciales de acción dependientes del sodio neuronal.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Superior al 85% por vía oral. La biodisponibilidad aumenta con la toma simultánea de alimentos.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De cuatro a seis horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: De dos a tres días.
- Unión a las proteínas: Baja, aproximadamente un 30%.
- Vida media de eliminación: De seis a diez horas.
- Metabolismo y excreción: Intensamente metabolizada por hidrólisis en un metabolito inactivo que se excreta preferentemente por vía renal. El 85% se elimina por la orina y menos de un 2% sin trasformar. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal.

Interacciones farmacológicas

La rufinamida interacciona levemente con otros antiepilépticos. Cuando se asocia rufinamida, descienden los niveles plasmáticos de carbamazepina y de lamotrigina entre un 7 y un 13%, los de fenobarbital de un 8 a un 13%, y los de

fenitoína entre un 7 y un 21%. No se ha apreciado interacción con topiramato o ácido valproico.

Por otra parte, la concentración de rufinamida puede disminuir con la administración conjunta de carbamazepina y vigabatrina (menos del 30%) y de fenobarbital, fenitoína o primidona (entre un 25 y un 46%).

La rufinamida disminuye los niveles séricos de etinilestradiol en un 31% y de norentindrona en un 18%, por lo que se aconseja usar anticonceptivos con altas dosis de estrógenos.

Eficacia

La rufinamida ha demostrado ser eficaz como terapia añadida en pacientes con crisis no controladas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut (nivel de certeza I). Hay dos estudios que demuestran la eficacia de la rufinamida en politerapia en pacientes adultos con crisis parciales refractarias a otros antiepilépticos (nivel de certeza I) y hay otro más que demuestra su eficacia en monoterapia en pacientes refractarios, hospitalizados para monitorización prequirúrgica (nivel de certeza II). En un estudio comparativo con placebo en politerapia en niños con crisis parciales refractarias no se observaron diferencias significativas (nivel de certeza I).

Dosificación

En niños, la dosis inicial debe ser de 10 mg/kg/día, y se debe aumentar de manera escalonada cada tres o cuatro días, con mayor o menor rapidez de acuerdo con la tolerabilidad, hasta llegar a los 45 mg/kg/día.

En adultos, se comienza con 200 mg/día y se aumenta la dosis diaria de manera escalonada, de acuerdo con la tolerabilidad, hasta llegar a 1600 mg/día. Se puede llegar a 3200 mg/día sin importantes efectos secundarios, pero un aumento mayor no suele obtener beneficios clínicos.

Efectos secundarios

Los efectos adversos más frecuentes fueron los derivados del sistema nervioso central, como mareo, cansancio, somnolencia, diplopía, visión borrosa, ataxia y vértigo. En niños, se asociaron también cefaleas y vómitos. La incidencia de

erupción cutánea no fue superior a la del grupo tratado con placebo. Ninguno de los 1978 pacientes incluidos en la base de datos presentó eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson, aunque cinco de ellos manifestaron hipersensibilidad (fiebre, erupción y evidencia de afectación de algún órgano), en todos los casos durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y en niños, con normalización clínica al suprimir la rufinamida.

Presentaciones

- INOVELON® comprimidos 100 mg, 200 mg y 400 mg.

Lacosamida*

Características generales

La lacosamida, (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida, es un nuevo compuesto sintetizado específicamente como posible fármaco antiepiléptico, que parece tener un mecanismo de acción dual novedoso. Aprobado por la EMEA en septiembre del 2008, está prevista su próxima comercialización en España.

Mecanismo de acción

Los estudios preclínicos en animales de experimentación indican que la lacosamida tiene un mecanismo de acción dual novedoso. Este compuesto intensifica de forma selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, efecto que da como resultado la estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la activación neuronal repetitiva, sin afectar la excitabilidad neuronal fisiológica. La lacosamida también se une a la proteína 2 mediadora de la respuesta a la colapsina (CRMP-2), una fosfoproteína que se expresa principalmente en el sistema nervioso. La CRMP-2 participa en la diferenciación neuronal y en la formación de la red neuronal. Es preciso seguir investigando para determinar si la interacción entre la lacosamida y la CRMP-2 da lugar a efectos sintomáticos o modificadores de la enfermedad.

Farmacocinética

- Biodisponibilidad: Aproximadamente del 100%. No influida por la comida.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: De media a cuatro horas en una sola dosis.

- Concentraciones plasmáticas terapéuticas: De 50 a 300 mg (vía intravenosa) y de 100 a 800 mg (vía oral), con una pequeña variabilidad intraindividual e interindividual.
- Unión a las proteínas: Baja, inferior al 15%.
- Vida media de eliminación: 13 horas. Este parámetro que no se modifica con la dosis ni con la administración continuada.
- Metabolismo y excreción: La lacosamida y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. La vía metabólica más importante es la desmetilación a un metabolito *O*-esmetilo, que carece por completo de actividad farmacológica.
- La solución de lacosamida para perfusión (10 mg/ml) es isotónica, estable a temperatura ambiente y no requiere dilución previa para la administración intravenosa. Se demostró que la perfusión intravenosa de lacosamida a una dosis de 200 mg durante 30 ó 60 minutos es bioequivalente (concentración plasmática máxima, área bajo la curva) a la administración de la misma dosis de lacosamida por vía oral.

Interacciones farmacológicas

La lacosamida presenta escasas interacciones farmacológicas dentro del mismo o de diferentes grupos terapéuticos, debido a su escasa unión a proteínas. Los resultados obtenidos en los estudios de interacción farmacológica ponen de manifiesto que la lacosamida no altera la farmacocinética de la carbamazepina, ácido valproico, metformina, digoxina ni los anticonceptivos administrados por vía oral (etinilestradiol/levonorgestrel). Asimismo, estos medicamentos no afectan de manera clínicamente significativa la farmacocinética de la lacosamida.

En estudios clínicos de seguridad y eficacia, la lacosamida no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos más utilizados: carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato y ácido valproico.

Eficacia

Los resultados obtenidos en los primeros estudios clínicos abiertos indicaron que la lacosamida reducía la frecuencia de las crisis en pacientes con crisis parciales. Estos estudios clínicos identificaron además el intervalo posológico que

debía evaluarse en los estudios de eficacia de lacosamida controlados y aleatorizados.

En tres estudios controlados con placebo, fase II/III, doble ciego, aleatorizados y multicéntricos, se evaluó la eficacia y la seguridad de la lacosamida por vía oral cuando se administra junto con uno, dos o tres fármacos antiepilépticos en pacientes con crisis parciales de inicio, con o sin generalización secundaria.

En los dos primeros estudios clínicos controlados con placebo que evaluaron la eficacia y la seguridad de la lacosamida, se observaron reducciones estadísticamente significativas en la frecuencia de las crisis en un intervalo de 28 días en los grupos de tratamiento con lacosamida en comparación con los que tomaron placebo. Se constataron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de pacientes respondedores en el grupo de lacosamida con respecto al grupo tratado con placebo. Aún no se han publicado los datos del tercer estudio.

Vía intravenosa

En los dos estudios clínicos que evaluaron la administración intravenosa de la lacosamida, el perfil de seguridad y tolerabilidad fue similar al de la administración por vía oral, según se desprende del análisis de los acontecimientos adversos notificados, los datos analíticos, los parámetros electrocardiográficos y las constantes vitales. Los acontecimientos adversos relacionados con el sitio de perfusión fueron poco frecuentes y no dieron lugar a la interrupción de la administración intravenosa de lacosamida.

Dosificación

La lacosamida se administra dos veces al día, con o sin alimentos. La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día. Después de una semana debe aumentarse hasta una dosis de 100 mg dos veces al día, dosis terapéutica inicial. Dependiendo de la respuesta del paciente, la dosis de mantenimiento puede aumentarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día). Si la capacidad de deglución del paciente estuviera temporalmente comprometida, la lacosamida se puede administrar como infusión, de 15 minutos a una hora, en la misma dosis.

Efectos adversos

En los estudios controlados con placebo, los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia que surgieron con el tratamiento afectaron al sistema nervioso y al tubo digestivo: mareo, cefalea y náuseas. En la mayoría de los casos, estos acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada. La incidencia de mareos y náuseas pareció guardar relación con la dosis de lacosamida y aumentó a la par que ésta. Las tasas de abandono por reacciones adversas también parece que estuvieron relacionadas con la dosis. Los acontecimientos adversos relacionados con el sitio de perfusión fueron poco frecuentes y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento con la formulación intravenosa.

Presentaciones

- VIMPAT® comprimidos de 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg.
- VIMPAT® jarabe 15 mg/ml.
- VIMPAT® solución para perfusión 10 mg/ml.

ANEXO II

INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Se denomina interacción farmacológica a cualquier alteración de la biodisponibilidad (farmacocinética) o de la acción farmacológica (farmacodinámica) de un fármaco debido a la acción de otro que se administra simultáneamente. Existen dos tipos de interacciones farmacológicas:

- Farmacodinámicas: Las acciones de un fármaco sobre sus células diana provocan cambios en las acciones de otros, y son independientes de sus niveles plasmáticos. Son difíciles de prever y cuantificar, por lo que generalmente se determinan por la aparición de síntomas o signos de toxicidad.
- Farmacocinéticas: Se deben a las modificaciones en la absorción, transporte, distribución, biotransformación o eliminación de un fármaco sobre otros.

Interacciones farmacodinámicas

Aumento de eficacia con la administración conjunta de fármacos antiepilépticos

- Fenobarbital + fenitoína.
- Fenitoína + valproato.
- Carbamazepina + valproato.
- Carbamazepina + vigabatrina.
- Valproato + etosuximida.
- Valproato + lamotrigina.

Toxicidad con la administración conjunta de fármacos antiepilépticos

- Encefalopatía: fenobarbital + valproato.
- Ataxia: fenitoína + carbamazepina, lamotrigina + carbamazepina/oxcarbazepina, carbamazepina + etosuximida.
- Temblor: lamotrigina + valproato.
- Exantema: lamotrigina + valproato.
- Somnolencia: fenobarbital, primidona + benzodiacepinas.
- Cálculos renales: topiramato + zonisamida.
- Hiperamonemia: topiramato + valproato.

- Aumento de peso: cualquier combinación entre valproato, pregabalina, gabapentina y carbamazepina.

Interacciones farmacodinámicas de los antiepilépticos con otros fármacos

- Sedación: barbitúricos, benzodiacepinas, fenotiacinas, antihistamínicos y opiáceos.
- Confusión y sintomatología cerebelosa: fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina + litio, carbamazepina + neurolépticos.
- Reducción de eficacia: bloqueantes neuromusculares asociados a carbamazepina o fenitoína.
- Hiponatremia: diuréticos + carbamazepina.
- Necrosis hepática: anestésicos + fenitoína/fenobarbital.
- Síndrome de Stevens-Johnson: carbamazepina + antipsicóticos.
- Exantema: cefotaxima + fenobarbital (niños).
- Asterixis, agranulocitosis: clozapina + carbamazepina.

Interacciones farmacocinéticas

Riesgo de interacciones farmacológicas de los fármacos antiepilépticos

- Alto: fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina y valproato.
- Intermedio: lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, zonisamida, rufinamida y etosuximida.
- Mínimo: vigabatrina, gabapentina, levetiracetam y pregabalina.

Interacciones farmacocinéticas entre fármacos antiepilépticos.

Antiepiléptico asociado	Fenobarbital	Primidona	Fenitoína	Carbamazepina	Etosuximida	Valproato	Vigabatrina	Lamotrigina	Gabapentina	Tiagabina	Topiramato	Oxcarbazepina	Pregabalina	Levetiracetam	Zonisamida	Rufinamida
Fenobarbital		NE	↑/↓↓	↓/↑E	↓↓	↓↓	NE	↓↓	NE	↓↓	↓↓	↓	NE	NE	↓↓	↓
Primidona	NE		↑/↓	↓/↑E	↓	↓↓	NE	↓↓		↓↓				NE		↓
Fenitoína	↑	↓		↓↓/↑E	↓↓	↓↓	NE	↓↓	NE	↓↓	↓↓	↓	NE	NE	↓↓	↓
Carbamazepina	NE	↓	↑↑/↓		↓↓	↓↓	NE	↓↓	NE	↓↓	↓↓	↓	NE	NE	↓↓	↓
Etosuximida	NE	NE	↑	NE		NE								NE		
Valproato	↑↑	↑↓	↑/↓	↑E	↑/↓		NE	↑↑	NE	NE	NE	↓	NE	NE	NE	↑
Vigabatrina	NE	NE	↓	↑↓		NE										↓
Lamotrigina	NE	NE	NE	↑E		↓					NE	NE	NE	NE	NE	NE
Gabapentina	NE		NE	NE		NE							NE	NE		
Tiagabina	NE		NE	NE		↓							NE			
Topiramato	NE	NE	↑	NE		NE		↓					NE			NE
Oxcarbazepina	↑		↑↑	↓/↑E		NE		↓								
Levetiracetam	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE		NE		NE			NE
Pregabalina			NE	NE		NE		NE	NE							
Zonisamida	NE		NE	NE		NE		NE								
Rufinamida	NE		↑	NE		NE		NE			NE					

Una flecha indica cambios ligeros y dos flechas, cambios importantes que requieren ajuste de dosis o monitorización de niveles.

NE: Interacción no esperada.
E (10, 11): Epoxicarbamazepina.

Interacciones farmacocinéticas de los antiepilépticos con los fármacos cardiovasculares.

Fármaco asociado	Feno-barbital	Fenitoína	Valproato	Carbama-zepina	Oxcarba-zepina	Topiramato	Calcioan-tagonistas	Betablo-queantes	Cumarí-nicos	Quinidina	Digoxina	Inhibidores Arall	Furose-mida	Amioda-rona	Estatinas
Fenobarbital							↓↓	↓	↓↓	↓	↓	↓			↓
Primidona									↓	↓		↓			
Fenitoína							↓↓	↓	↓↓		↓↓	↓	↓↓	↓↓	↓
Carbamazepina							↓↓	↓	↓↓			↓		NE	↓
Valproato							↑		↑						↑
Topiramato							↑	NE			↓				
Oxcarbazepina							↓		NE						
Levetiracetam									NE		NE				
Gabapentina									NE						
Tiagabina									NE		NE				
Calcioantagonistas	↑	↑		↑↑	↓										
Acenocumarol		↑													
Heparina		↓													
Ácido acetilsalicílico		NE	↑	NE											
Ticlopidina		↑		↑											
Amiodarona		↑↑		NE											
Diuréticos	↑			↑H		↑									
Gemfibrozilo				↑											
Propranolol		↑	NE												

NE: Interacción no esperada. H: Riesgo de hiponatremia.

Interacciones farmacocinéticas de los antiepilépticos con los fármacos del aparato digestivo.

Fármaco añadido	Fenobarbital	Fenitoína	Carbamazepina	Gabapentina	Cimetidina	Inhibidores de la bomba de protones	Ondansetrón
Antiácidos	↓	↓	↓	↓			
Inhibidores de la bomba de protones	↓	↑	↑				
Cimetidina	NE	↑↑	↑	↑			
Fenitoína						↓	↓
Fenobarbital					↓		
Carbamazepina						↓	↓
Nutrición enteral		↓					

NE: Interacción no esperada.
La famotidina y el pantoprazol no suelen presentar interacciones con fármacos antiepilépticos inductores.
Los antiácidos deben administrarse una hora antes o dos después de las tomas de los fármacos antiepilépticos indicados para no alterar su absorción.

Interacciones farmacocinéticas de los antiepilépticos con los fármacos inmunosupresores.

Antiepiléptico añadido	Corticoides	Ciclosporina	Tacrólimus	Ciclofosfamida	Fenitoína	Carbamazepina
Fenobarbital/primidona	↓↓	↓↓	↓↓	↓		
Fenitoína	↓↓	↓↓	↓↓	↓		
Carbamazepina	↓↓	↓↓	↓↓	↓		
Oxcarbazepina	↓	↓	↓			
Corticoides					↓↑	
Ciclofosfamida						↓
Tacrólimus					↑	

Interacciones farmacocinéticas de los antiepilépticos con los fármacos psicotrópicos.

Antiepiléptico añadido	Tríciclicos	Mianserina	Mirtazapina	Bupropion	Nefazodona	ISRS	Fenitoína	Fenobarbital	Carbamazepina	Valproato	Lamotrigina	Levodopa	Benzodiacepinas	Litio	Antipsicóticos
Fenobarbital	↓↓	↓		↓*	↓	↓							↓		↓
Primidona	↓↓	↓		↓*	↓								↓		↓
Fenitoína	↓↓	↓		↓*	↓	↓						↓	↓↓		↓/↑R
Carbamazepina	↓↓	↓↓	↓	↑*	↓	↓							↓↓	↑	↓
Valproato	↑↑			↑*		↑								NE	NE
Lamotrigina				NE										NE	NE/↑C
Topiramato	NE													↑	↑/No R
Viloxacina							↑↑		↑↑						
ISRS							↑		↑	↑↓	↑S				
Litio							*		↑	↓	NE				
Nefazodona									↑						
Imipramina							↑								
Antipsicóticos							↓	↓	↑↑*	↓CL	NE				

* Riesgo de metabolitos tóxicos.
S: Sertralina.
R: Risperidona.
C: Clozapina.
CL: Clorpromacina.
NE: Interacción no esperada.

Interacciones farmacocinéticas de los antiepilépticos con los fármacos antiinfecciosos.

Fármaco añadido	Fenobarbital	Primidona	Fenitoína	Carbamazepina	Valproato	Etosuximida	Lamotrigina	Zonisamida	Macrólidos	Isoniacida	Tetraciclinas	Antifúngicos	Cloranfenicol	Antirretrovirales	Antiparasitarios	Metronidazol
Fenobarbital											↓	↓↓	↓	↓	↓↓↓	↓
Fenitoína									↓↓		↓	↓↓	↓↑	↓	↓↓↓	↓↓
Carbamazepina									↓↓	↑↑	↓	↓↓		↓	↓↓↓	↓↓
Valproato														↑↑		
Aciclovir			↓		↓↓											
Antirretrovirales			↑R	↑	↓		↓									
Fluconazol			↑↑	↑												
Ketoconazol			↑	↑												
Miconazol	↑↑		↑	↑												
Cloranfenicol	↑		↑↑													
Macrólidos	↓		↑↓	↑↑	↑			P								
Rifampicina			↓↓	↓	↓	↓	↓									
Isoniacida	↓	↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑									
Sulfonamidas			↑↑													
Nitrofurantoína			↓													
Ciprofloxacino			↑↓													
Grupo Penem					↓											
Metronidazol				↑												

R: Ritonavir. P: Precaución.

Interacciones farmacocinéticas de los antiepilépticos con otros fármacos.

Fármaco añadido	Primidona	Fenobarbital	Fenitoína	Carbamazepina	Lamotrigina	Valproato	Gabapentina	Paracetamol	Narcóticos	Metadona	Teofilina	Lidocaína	Bloqueantes musculares	Tiroxina
Fenobarbital								↓*	↓↓*	↓	↓	↓		↓
Primidona								↓	↓↓*	↓		↓		↓
Fenitoína								↓	↓↓*	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓
Carbamazepina								↓	↓↓*	↓↓	↓	↓	↓↓	↓
Propoxifeno		↑	↑	↑↑										
Naproxeno						↑	↑							
Fenilbutazona			↑↑											
Disulfiram		NE	↑↑	NE										
Morfina							↑↑							
Alopurinol			↑	↑↑										
Vacunas antigripales		↑	↑↓	↑										
Teofilina			↓	↓										
Tamoxifeno			↑	NE										
Acetazolamida	↓			↑										
Antihistamínicos				↑										
Paracetamol				*	↓	NE								

* Riesgo de toxicidad por metabolitos. NE: Interacción no esperada.

Interacciones farmacodinámicas de los antiepilépticos con los fármacos antidiabéticos orales

- Fenitoína: Disminuye la efectividad de los antidiabéticos orales (tolbutamida, repaglinida).
- Valproato: La acarbosa reduce la concentración de valproato.
- Topiramato: Aumenta el nivel de metformina.

Interacciones farmacodinámicas de los antiepilépticos con los fármacos antineoplásicos

- Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina: Reducen los niveles de camptotecina, doxorubicina, etopósido, irinotecam, imatinib, paclitaxel, praziquantel, tenipósido y vincristina.
- Valproato: Aumenta los niveles de fotemustina, cisplatino y etopósido.
- Fenitoína: El fluorouracilo, el doxifluridine y el tamoxifen elevan los niveles. La carmustina, cisplatino y etopósido disminuyen los niveles.
- Carbamazepina: El cisplatino y la doxorubicina disminuyen los niveles.
- Valproato: El cisplatino y metotrexate disminuyen los niveles.

Interacciones farmacodinámicas de los antiepilépticos con los fármacos anticonceptivos hormonales

- Fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, etosuximida, topiramato, oxcarbazepina y rufinamida: Disminuyen la eficacia.
- Valproato, vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, tiagabina, pregabalina y zonisamida: No interaccionan.
- Lamotrigina: El etinilestradiol disminuye los niveles de lamotrigina en un 50%. Si se administra lamotrigina en la fase del ciclo en que se toman anticonceptivos orales combinados, supone un riesgo de crisis elevado. Si se toma en la fase en que se interrumpen los anticonceptivos orales combinados, presenta un riesgo de toxicidad elevado. Disminuye un 19% la concentración de levonorgestrel.

Niveles de certeza

- Las interacciones farmacodinámicas pueden presentar tanto un efecto beneficioso como perjudicial en los pacientes (nivel de certeza II-III).

- Los fármacos antiepilépticos con metabolismo hepático, en especial los inductores enzimáticos (fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina), presentan numerosas e importantes interacciones farmacocinéticas (nivel de certeza II).
- Los fármacos antiepilépticos de nueva generación presentan menos interacciones farmacocinéticas que los fármacos antiepilépticos clásicos (fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, valproato) (nivel de certeza II).
- Los fármacos antiepilépticos sin metabolismo hepático (vigabatrina, gabapentina, pregabalina, levetiracetam) carecen prácticamente de interacciones farmacocinéticas (nivel de certeza II).
- El valproato, la vigabatrina, la gabapentina, el levetiracetam y la pregabalina no influyen en la efectividad de los anticonceptivos orales combinados (nivel de certeza II).
- Las interacciones farmacocinéticas señaladas se basan en niveles de certeza II, III y IV, con predominio del nivel IV.
- Las interacciones farmacocinéticas marcadas con doble flecha en ambos sentidos precisan un ajuste de dosis o monitorización de los niveles séricos (nivel de certeza IV).

Bibliografía

1. Stefan, H., Feuerstein, T.J. *Novel anticonvulsant drugs.* Pharmacol Ther 2007; 113: 165-183.
2. Christensen, J., Petrenaite, V., Atterman, J., Sidenius, P., Ohman, I., Tomson, T., Sabers, A. *Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial.* Epilepsia 2007; 48: 484-489.
3. Perucca, E. *Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs.* Br J Clin Pharmacol 2006; 61: 246-255.
4. Bialer, M. *The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview.* Ther Drug Monit 2005; 27: 722-726.
5. Patsalos, P.N., Perucca, E. *Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs.* Lancet Neurol 2003; 2: 347-356.
6. Patsalos, P.N., Perucca, E. *Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs.* Lancet Neurol 2003; 2: 473-481.

7. Fischer, J.H. *Drug interactions with antiepileptic agents 2003.* CNS News Special Edition. URL disponible en: cnsnewsonline.com
8. Asconapé, J. *Farmacología clínica de los antiepilépticos.* En: Asconapé, J., Gil-Nagel, A. (Eds.). Tratado de epilepsia. McGraw-Hill, Madrid 2003; 273-288.
9. Patsalos, P.N., Fröscher, W., Pisan, F., Van Rijn, C.M. *The importance of drug interactions in epilepsy therapy.* Epilepsia 2002; 43: 365-385.
10. Shorvon, S. *General principles of treatment in epilepsy.* Handbook of epilepsy treatment. Blackwell Science.

ANEXO III

MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA EN LA EPILEPSIA

No es fácil definir el concepto calidad de vida. De forma simplificada, podríamos aceptar que existen tantas "calidades de vida" como individuos, ya que las escalas de valor de las diferentes circunstancias vitales tienen obviamente un significado muy distinto en cada persona, desempeñando un papel determinante el nivel social, cultural, económico, laboral, etc. Por ello, aún puede aceptarse que la definición que más se aproxima al verdadero significado de este concepto es la enunciada por Calman, al interpretarla como el equilibrio existente entre las expectativas que tiene el paciente de su propia vida y la experiencia que le toca vivir. Nunca se insistirá lo suficiente sobre la importancia de tener en cuenta este parámetro clínico, ya que en no pocas ocasiones la percepción que el paciente tiene de su enfermedad afecta más a su calidad de vida que la gravedad real de ésta.

En definitiva, con frecuencia la epilepsia produce barreras psicológicas en estos pacientes, que se enmarcan dentro del contexto de la intensa estigmatización que aún mantiene la enfermedad en la sociedad. Ello supone un significativo descenso en la calidad de vida, ya que los enfermos, desde su entorno familiar, social y cultural, perciben limitaciones que en muchas ocasiones se basan en tabúes heredados de generación en generación. Sin embargo, esta circunstancia suele ser ignorada por los médicos responsables del seguimiento de la epilepsia, sin duda por el alto grado de subjetividad de dichas limitaciones, pues cuando se reflejan de forma objetiva, como ocurre en otras enfermedades, pueden detectarse más precozmente y actuar, en consecuencia, con un criterio más preventivo. A partir de las conclusiones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia, extraídas en la Reunión de Portugal en 1992, se inicia la búsqueda de un utensilio que permita valorar la calidad de vida. Como resultado de ello, en la Reunión de la American Epilepsy Society, celebrada en diciembre de 1992, se elaboraron las escalas de Quality-of-Life in Epilepsy (QOLIE), que culminan en 1993 con su validación, tras una profusa investigación en este sentido (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

En definitiva, se hizo necesario buscar herramientas que permitieran explorar tal circunstancia, reflejando de alguna manera el "sentir" del paciente sobre su enfermedad y la repercusión que ésta tiene sobre su vida. Para ello se han desarrollado diferentes escalas o cuestionarios, que realizan los propios pacien-

tes y en los que se refleja, con mayor o menor precisión, el sentimiento o la subjetividad que se acaba de comentar. Sin embargo, el conocimiento directo sólo puede obtenerse en pacientes adultos, dado que expresar sensaciones no permite la intermediación de terceras personas, razón por la que los mencionados cuestionarios están confeccionados para dicha edad. Todas estas reflexiones justifican por qué la elaboración de un cuestionario para indagar en la calidad de vida de los niños con epilepsia ha necesitado buscar parámetros de información lo más objetivos que sea posible, al obtener la información por los padres o los familiares.

Finalmente surgieron muchas escalas para evaluar la calidad de vida en la edad adulta, aunque en un trabajo cotidiano, donde la valoración del tiempo es imprescindible, se aconseja emplear el cuestionario QOLIE-10, que puede realizarse en unos minutos y orienta de forma fehaciente sobre la situación del paciente. En caso de que dicha situación resulte negativa, se debe hacer una investigación más pormenorizada y detenida, y con la colaboración casi imprescindible de las unidades de psicología cínica. Las escalas QOLIE-89 y QOLIE-31 llevan a cabo un análisis más amplio, y por ello precisan de más tiempo para su elaboración, ya que se han orientado principalmente en el estudio neuropsicológico de los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico de la epilepsia. En España, se ha validado la escala QOLIE-31 y además se ha diseñado una validación del QOLIE-10 en un grupo de pacientes en tratamiento con diferentes fármacos, que se encuentra en fase de realización. Por otra parte, se ha elaborado un proyecto de escala de calidad de vida denominado FEGEA, que se enfoca como un análisis más amplio y que el propio autor denomina Ficha Evolutiva Global de Epilepsia en el Adulto, y que excede por tanto el estricto concepto de calidad de vida que aquí comentamos (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

En el niño con epilepsia sólo se conoce una escala para investigar su calidad de vida, denominada CAVE. La han realizado autores españoles, y en ella se busca información fidedigna con parámetros objetivos, al obtener los datos por medio de terceras personas. Se ha iniciado una investigación clínica en niños con epilepsia menores de 14 años y ya se han obtenido los primeros resultados, aunque en número aún insuficiente para su validación definitiva (nivel de certeza IIb-III-IV, grado de recomendación B-C).

La realización de otros cuestionarios de calidad de vida más amplios y complejos excede el enfoque práctico de éstas guías, dado que su aplicación se circunscribe mayoritariamente a la investigación en ensayos clínicos de nuevos fármacos antiepilépticos o a la investigación preoperatoria en los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico de la epilepsia.

La problemática inherente a la calidad de vida de los pacientes con epilepsia sigue siendo de gran actualidad, ya que se implican numerosos aspectos de comorbilidad con la enfermedad, desde problemas de comportamiento hasta síndromes de carácter depresivo, ansiedad, etc. en los diferentes grupos de edad, desde la infancia a la edad adulta, y en función de la modalidad terapéutica establecida (nivel de certeza III-IV, grado de recomendación C).

A continuación se especifica el contenido de la QOLIE-10 y la CAVE, las dos escalas de calidad de vida que se recomienda emplear como primera medida. Se pueden utilizar como screening inicial, para, en caso de resultado negativo, proceder a una investigación posterior más detenida que analice el origen de este déficit, y así optar por la medida correctora más adecuada en cada caso, siempre que sea posible.

Escala de calidad de vida en el adolescente o el adulto con epilepsia (QOLIE-10)

Desde la última visita recuerde cuánto tiempo...					
	1	2	3	4	5
Se ha encontrado lleno de energía.	Todo el tiempo.	La mayor parte del tiempo.	Parte del tiempo.	Muy poco tiempo.	En ningún momento.
Se ha sentido desanimado y deprimido.	En ningún momento.	Muy poco tiempo.	Parte del tiempo.	La mayor parte del tiempo.	Todo el tiempo.
Ha tenido problemas de conducción con su vehículo debido a la epilepsia o al tratamiento antiepiléptico.	Nunca.	Pocas veces.	Algunas veces.	Muchas veces.	Muchísimas veces.

Desde la última visita recuerde cuántas veces ha notado...					
	Nunca	Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Muchísimas veces
Problemas de memoria.	1	2	3	4	5
Limitaciones laborales.	1	2	3	4	5
Limitaciones sociales.	1	2	3	4	5
Efectos físicos de la medicación antiepiléptica.	1	2	3	4	5
Efectos mentales de la medicación antiepiléptica.	1	2	3	4	5

Desde la última visita...					
	1	2	3	4	5
¿Tiene temor a padecer alguna crisis en el próximo mes?	Ningún temor.	Ligero temor.	Moderado temor.	Mucho temor.	Extraordinario temor.
¿Cómo catalogaría su calidad de vida en las últimas semanas?	Muy bien.	Bastante bien.	Bien y mal al 50%.	Bastante mal.	Muy mal.

En definitiva, se realizan diez preguntas muy concisas y que no precisan de explicación adicional sobre su significado, por lo que quedan circunscritas a la subjetividad del paciente en función de las diferentes sensaciones que le causa su enfermedad. Se da la opción de cinco contestaciones que revelan, en una escala de puntuación de 1 a 5, desde la situación más favorable (puntuación más baja) a la más desfavorable (puntuación más alta).

La escala está ideada para su contestación en un período breve de tiempo y no se requiere la mediación de un psicólogo, con lo cual no se prolonga innecesariamente la consulta médica ordinaria.

10 puntos: calidad de vida óptima
50 puntos: calidad de vida pésima

Escala de calidad de vida en el niño con epilepsia (CAVE)

	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Conducta	1	2	3	4	5
Asistencia escolar	1	2	3	4	5
Aprendizaje	1	2	3	4	5
Autonomía	1	2	3	4	5
Relación social	1	2	3	4	5
Frecuencia de las crisis	1	2	3	4	5
Intensidad de las crisis	1	2	3	4	5
Opinión de los padres	1	2	3	4	5

En esta escala, la valoración de cada uno de los parámetros depende de una serie de criterios, a los que deben atenerse los familiares del paciente. Con ello se intenta dar uniformidad a los resultados, circunstancia que se considera imprescindible para intentar minimizar la subjetividad de la persona que interpreta la calidad de vida del niño.

Conducta

1. Muy mala: trastornos graves de la conducta, entendiendo como tales los que repercuten de manera importante en la dinámica familiar, y no pueden modificarse de ningún modo.
2. Mala: trastornos importantes del comportamiento que interrumpen la dinámica familiar, pero que se pueden mejorar parcialmente, e incluso anular de forma temporal, con técnicas de modificación de conducta.
3. Regular: alteraciones moderadas de la conducta, que responden bien a normas educacionales.
4. Buena: sin comentarios.
5. Muy buena: corresponde a la del “niño modelo”.

Asistencia escolar

1. Muy mala: absentismo prácticamente total, no asiste ningún día o casi ningún día al colegio o a la guardería.
2. Mala: no asiste al colegio o a la guardería una semana o más, por trimestre, y llega a estar ausente la tercera parte de los días.
3. Regular: no asiste al colegio o a la guardería una semana o más por trimestre, pero sin llegar a estar ausente la tercera parte de los días.
4. Buena: absentismo escolar inferior a siete días por trimestre.
5. Muy buena: ninguna falta de asistencia durante el período de tiempo analizado.

Aprendizaje

1. Muy malo: aprendizaje nulo, incluso con impresión de pérdida de lo adquirido, si ello es posible.
2. Malo: aprendizaje escaso, casi imperceptible, pero sin matices regresivos.
3. Regular: aprendizaje discreto, pero evidente y mantenido, aunque con lentitud en las adquisiciones.
4. Bueno: sin comentarios.
5. Muy bueno: aprendizaje excelente, superior a la media de su clase, o al de su grupo de edad cronológica o mental.

Autonomía

1. Muy mala: autonomía nula, dependencia total de los adultos para todo.
2. Mala: dependencia parcial, o sólo para algunas cosas.
3. Regular: dependencia escasa, e incluso “ficticia”, no debida a limitaciones reales, sino a sobreprotección familiar.
4. Buena: sin comentarios.
5. Muy buena: independencia en las actividades propias de la edad, pero con una habilidad excelente.

Relación social

1. Muy mala: nula relación social, aislamiento total.
2. Mala: tendencia frecuente al aislamiento, pero con relación ocasional dentro del medio familiar.
3. Regular: aislamiento ocasional, tanto dentro como fuera del entorno familiar.

4. Buena: sin comentarios.
5. Muy buena: excelente relación social e intensa extroversión.

Frecuencia de las crisis

1. Muy mala: Más de diez días con crisis durante el período de tiempo analizado.
2. Mala: de seis a diez días con crisis durante el período de tiempo analizado.
3. Regular: de dos a cinco crisis durante el período de tiempo analizado.
4. Buena: un día con crisis durante el período de tiempo analizado.
5. Muy buena: sin crisis durante el período de tiempo analizado.

Intensidad de las crisis

1. Muy mala: crisis convulsivas de larga duración, frecuentes crisis acinéticas o estatus no convulsivos.
2. Mala: crisis convulsivas de corta duración, crisis acinéticas poco frecuentes o crisis parciales complejas de larga duración, con o sin generalización secundaria.
3. Regular: crisis parciales complejas de breve duración, crisis elementales o crisis mioclónicas aisladas.
4. Buena: crisis únicas o crisis no convulsivas muy poco frecuentes.
5. Muy buena: sin crisis.

Opinión de los padres

Se pretende recoger la opinión subjetiva de los padres respecto a la calidad de vida de su hijo con epilepsia. Debe contestarse igualmente con cinco respuestas, que se puntúan de 1 (=muy mala) a 5 (=muy buena).

40 puntos: calidad de vida óptima
8 puntos: calidad de vida pésima

Bibliografía

1. Calman, K.C. *Quality of life in cancer patients, a hypothesis.* J Med Ethics 1984; 10: 124-127.
2. Casas-Fernández, C. *Experiencia con el cuestionario de calidad de vida en el niño con epilepsia (CAVE).* Rev Neurol 1997; 25: 415-421.

3. Codina, F.M., Viteri, C. *Validación del cuestionario QOLIE-10 en epilepsia y comparación de la calidad de vida en pacientes tratados con lamotrigina o ácido valproico.* Código estudio: GSK-LAM-2003-01.
4. Cramer, J.A. *A clinimetric approach to assessing quality of life in epilepsy.* Epilepsia 1993; 34 (Supl. 4): S8-S13.
5. Cramer, J.A., Perrine, K., Devinsky, O., Bryant-Comstock, L., Meador, K., Hermann, B. *Development and cross-cultural translations of a 31-item Quality of Life in Epilepsy Inventory.* Epilepsia 1998; 39: 81-88.
6. Devinsky, O. *Clinical uses of the Quality-of-Life Epilepsy Inventory.* Epilepsia 1993; 34 (Supl. 4): S39-S44.
7. Devinsky, O. *Therapy for neurobehavioral disorders in epilepsy.* Epilepsia 2004; 45 (Supl. 2): S34-S40.
8. Devinsky, O., Cramer, J.A. *Quality of life in epilepsy.* Epilepsia 1993; 34 (Supl. 4): S1-S3.
9. Devinsky, O., Penry, J.K. *Quality of life in epilepsy: The clinician's view.* Epilepsia 1993; 34 (Supl. 4): S4-S7.
10. Hermann, B.P. *Developing a model of quality of life in epilepsy: The contribution of neuropsychology.* Epilepsia 1993; 34 (Supl. 4): S14-S21.
11. Herranz, J.L., Casas, C. *Escala de Calidad de Vida del niño con epilepsia.(CAVE).* Rev Neurol 1996; 24: 28-30.
12. Johnson, E.K., Jones, J.E., Seidenberg, M., Hermann, B.P. *The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features health-related quality of life in epilepsy.* Epilepsia 2004; 45: 544-550.
13. Meador, K.F. *Research use of the new quality-of-life in epilepsy inventory.* Epilepsia 1993; 34 (Supl. 4): S34-S38.
14. Oliveros-Juste, A. *Aplicación de la escala de calidad de vida del adulto con epilepsia (FEGEA).* Rev Neurol 1997; 25: 422-428.
15. Perrine, K.R. *A new quality-of-life inventory for epilepsy patients: Interim results.* Epilepsia 1993; 34 (Supl. 4): S28-S33.
16. Pirio, R.S., Farias, S.T., Lima, A.R., Alsaadi, T.M. *Improvement in seizure control and quality of life in medically refractory epilepsy patients converted from polypharmacy to monotherapy.* Epilepsy Behav 2004; 5: 343-347.
17. Torres, X., Arroyo, S., Araya, S., De Pablo, J. *The spanish version of the quality-of-life in epilepsy inventory (QOLIE-31): Translation, validity, and reliability.* Epilepsia 1999; 40: 1299-1304.
18. Vickrey, B.G. *A procedure for developing a quality-of-life measure for epilepsy surgery patients.* Epilepsia 1993; 34 (Supl. 4): S22-S27.

ANEXO IV

NORMATIVA SOBRE EL CARNET DE CONDUCIR EN EPILÉPTICOS

BOE n.º 135 de 06/06/1997

	Criterios de aptitud para obtener o prorrogar el permiso o la licencia de conducción ordinarios		Adaptación, restricciones y otras limitaciones en personas, vehículos o de circulación en el permiso o la licencia sujetos a condiciones restrictivas	
Exploración 9.2. Epilepsias y crisis convulsivas de otras etiologías	No se permiten cuando hayan aparecido crisis epilépticas convulsivas o crisis con pérdida de conciencia durante el último año.	Sólo se permiten cuando no han precisado tratamiento ni se han producido crisis durante los cinco últimos años.	Los afectados de epilepsias con crisis convulsivas o con crisis con pérdida de conciencia deberán aportar informe favorable de un neurólogo en el que se haga constar el diagnóstico, el cumplimiento del tratamiento, la frecuencia de las crisis y que el tratamiento farmacológico prescrito no impide la conducción. El período de vigencia del permiso o la licencia será de dos años como máximo. En el caso de ausencia de crisis durante los tres últimos años, el período de vigencia será de cinco años como máximo.	Los afectados de epilepsias deberán aportar informe favorable de un neurólogo en el que se acredite que no han precisado tratamiento ni han padecido crisis durante los cinco últimos años. El período de vigencia del permiso será de dos años como máximo.
	En el caso de crisis durante el sueño, se deberá constatar que, al menos, ha transcurrido sólo un año con esta sintomatología.	En el caso de crisis durante el sueño, se deberá constatar que, al menos, ha transcurrido sólo un año con esta sintomatología.	En el caso de crisis durante el sueño, el período de vigencia del permiso o la licencia será como máximo de un año, con informe de un especialista en neurología en el que se haga constar el diagnóstico, el cumplimiento del tratamiento, la ausencia de otras crisis convulsivas y que el tratamiento farmacológico prescrito, en su caso, no impide la conducción.	En el caso de crisis durante el sueño, el período de vigencia del permiso o la licencia será como máximo de un año, con informe de un especialista en neurología en el que se haga constar el diagnóstico, el cumplimiento del tratamiento, la ausencia de otras crisis convulsivas y que el tratamiento farmacológico prescrito, en su caso, no impide la conducción.

BOE n.º 135 de 06/06/1997 (cont.)

	Criterios de aptitud para obtener o prorrogar el permiso o la licencia de conducción ordinarios		Adaptación, restricciones y otras limitaciones en personas, vehículos o de circulación en el permiso o la licencia sujetos a condiciones restrictivas	
Exploración 9.2. Epilepsias y crisis convulsivas de otras etiologías	En el caso de tratarse de sacudidas mioclónicas que puedan afectar la seguridad de la conducción, deberá existir un período libre de sacudidas de, al menos, tres meses.	En el caso de tratarse de sacudidas mioclónicas que puedan afectar la seguridad de la conducción, deberá existir un período libre de sacudidas de, al menos, doce meses.	En el caso de tratarse de sacudidas mioclónicas que puedan afectar la seguridad de la conducción, deberá aportarse informe favorable de un neurólogo en que se haga constar el diagnóstico, el cumplimiento del tratamiento, en su caso, la frecuencia de crisis convulsivas y que el tratamiento farmacológico prescrito no impide la conducción. El período de vigencia del permiso o la licencia será de dos años como máximo.	En el caso de tratarse de sacudidas mioclónicas que puedan afectar la seguridad de la conducción, deberá aportarse informe favorable de un neurólogo en que se haga constar el diagnóstico, el cumplimiento del tratamiento, en su caso, la frecuencia de crisis convulsivas y que el tratamiento farmacológico prescrito no impide la conducción. El período de vigencia del permiso o la licencia será de un año como máximo.
	En el caso de antecedente de trastorno convulsivo único no filiado o secundario al consumo de medicamentos o drogas o posquirúrgico, se deberá acreditar un período libre de crisis de, al menos, seis meses, mediante informe neurológico.	En el caso de antecedente de trastorno convulsivo único no filiado o secundario al consumo de medicamentos o drogas o posquirúrgico, se deberá acreditar un período libre de crisis de, al menos, seis meses, mediante informe neurológico.	No se admiten.	No se admiten.

ANEXO V

ESQUEMA DIAGNÓSTICO DE LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA

Los importantes avances en neuroimagen y genética en el campo de las epilepsias han hecho necesario que los miembros directivos de la Liga Internacional Contra la Epilepsia crearan un grupo de trabajo para modificar la clasificación y la terminología ya existentes. Las primeras propuestas diagnósticas se presentaron en el Congreso de Buenos Aires que tuvo lugar en 2001, aunque aún hoy permanecen abiertas y se someten a revisiones periódicas.

En el diagnóstico de las epilepsias es necesario tener en consideración varias cuestiones: a) en algunos pacientes no se puede hacer un diagnóstico sindrómico preciso; b) el tipo de crisis o síndrome puede cambiar en el caso de que se obtenga nueva información sobre la enfermedad; c) no siempre es necesaria una descripción detallada y completa de la semiología ictal; y d) es posible y deseable hacer diferentes esquemas de clasificación, dependiendo del aspecto que más interese (ensayos terapéuticos, epidemiología, selección de candidatos quirúrgicos, genética, etc.).

Para facilitar una aproximación clínica que permita determinar el diagnóstico, y a fin de establecer un tratamiento adecuado y específico para las epilepsias, se ha propuesto un esquema diagnóstico, dividido en cinco niveles o ejes:

- Eje 1: Fenomenología ictal, según el glosario de terminología ictal descriptiva, que permite describir estos hechos con el grado de detalle necesario.
- Eje 2: Tipo de crisis epilépticas (lista de crisis epilépticas). Se especificará la localización cerebral y los estímulos que precipitan las crisis.
- Eje 3: Síndromes (lista de síndromes epilépticos), sin olvidar que no siempre es posible un diagnóstico sindrómico.
- Eje 4: Etiología, basada en la clasificación de las enfermedades frecuentemente asociadas a crisis o a síndromes epilépticos. En las epilepsias focales sintomáticas, se estudiarán los defectos genéticos o los sustratos patológicos específicos, cuando sea posible.
- Eje 5: Presencia de daño o deterioro cerebral, opcional aunque útil. Este parámetro adicional se obtiene de la clasificación ICIDH-2 *(International Classification of Functioning, Disability and Health)* de la Organización Mundial de la Salud.

En primer lugar hay que definir la nueva terminología:

- Tipo de crisis epiléptica (concepto nuevo): Fenómeno ictal con un único sustrato anatómico y mecanismo fisiopatológico. Es un diagnóstico con implicaciones etiológicas, terapéuticas y pronósticas.
- Síndrome epiléptico (cambio de concepto): Conjunto de signos y síntomas que definen un tipo determinado de epilepsia. Debe ser algo más que el tipo de crisis (por ejemplo, las crisis del lóbulo frontal no constituyen un síndrome).
- Enfermedad epiléptica (concepto nuevo): Afección con etiología única y precisa (la epilepsia mioclónica progresiva es un síndrome epiléptico, pero el subtipo Unverricht-Lundborg es una enfermedad).
- Encefalopatía epiléptica (concepto nuevo): Enfermedad en la que se sospecha que las propias descargas o anomalías epileptógenas contribuyen al deterioro progresivo de la función cerebral, por lo cual se acompaña de defectos motores y mentales graves.
- Síndrome epiléptico benigno (aclaración de concepto): Síndrome caracterizado por crisis epilépticas que son fácilmente tratables o no requieren tratamiento y remiten sin secuelas.
- Síndrome epiléptico reflejo (cambio de concepto): Síndrome en el que todas las crisis están precipitadas por un estímulo sensorial. Pueden ocurrir crisis reflejas aisladas que no comportan el diagnóstico de epilepsia. Las crisis precipitadas por circunstancias especiales, como la fiebre o la privación de alcohol, no son consideradas crisis reflejas.
- Síndromes y crisis focales (cambio de término): Sustituyen a los síndromes relacionados con la localización y a las crisis parciales.
- Crisis parciales simples y complejas (nuevo concepto): Estos términos no se recomiendan y tampoco se van a reemplazar. Se recomienda hacer una descripción de la semiología ictal.
- Síndromes o crisis probablemente sintomáticas (nuevo término): Sustituye al término criptogénico.
- Síndrome epiléptico sintomático e idiopático: Estos términos no cambian.

En la nueva clasificación se ha aceptado una lista de tipos de crisis epilépticas, incluyendo los estatus epilépticos y los factores precipitantes de las crisis reflejas (Tabla 1). Se han diferenciado las crisis autolimitadas de las continuas, y por otra parte las crisis generalizadas de las focales.

TABLA 1. Tipos de crisis epilépticas y estímulos precipitantes de las crisis reflejas.

Tipos de crisis autolimitadas

- Crisis generalizadas:
  - Crisis tonico-clónicas.
  - Crisis clónicas.
  - Ausencias típicas.
  - Ausencias atípicas.
  - Ausencias mioclónicas.
  - Crisis tónicas.
  - Espasmos.
  - Crisis mioclónicas.
  - Mioclono palpebral (con o sin ausencias).
  - Crisis mioclónicas atónicas.
  - Mioclono negativo.
  - Crisis atónicas.
  - Crisis reflejas en síndromes epilépticos generalizados.
- Crisis focales:
  - Crisis focales sensitivas:
    - Con sintomatología elemental.
    - Con síntomas sensitivos elaborados.
    - Crisis focales motoras.
    - Con clonías elementales.
    - Con posturas tónicas asimétricas (crisis del área motora suplementaria).
    - Con automatismos típicos (del lóbulo temporal).
    - Con automatismos hipercinéticos.
    - Con mioclono focal negativo.
    - Con crisis motoras inhibitorias.
  - Crisis gelásticas.
  - Crisis hemiclónicas.
  - Crisis secundariamente generalizadas.
  - Crisis reflejas en síndromes epilépticos focales.

Tipos de crisis continuas

- Estatus epiléptico generalizado.
- Tonico-clónico generalizado.
- Clónico.
- Ausencias.
- Tónico.
- Mioclónico.
- Estatus epiléptico focal.
- Epilepsia parcial continua de Kojevnikov.
- Aura continua.
- Estatus límbico (estatus psicomotor).
- Estatus hemiconvulsivo con hemiparesia.

Estímulos precipitantes de crisis reflejas

- Estímulos visuales.
- Pensamiento.
- Música.
- Comida.
- Praxis.
- Somatosensitivos.
- Propioceptivos.
- Lectura.
- Agua caliente.
- Sobresalto.

También se ha intentado hacer una nueva clasificación de los síndromes epilépticos (Tabla 2), aunque está demostrado que un diagnóstico de este tipo no siempre es posible. Además, en la nueva lista hay síndromes que aún están en

proceso de desarrollo y otros bajo discusión, como el concepto de epilepsias generalizadas idiopáticas con fenotipo variable.

TABLA 2. Síndromes epilépticos y enfermedades relacionadas.

- Crisis familiares neonatales benignas.
- Encefalopatía mioclónica precoz.
- Síndrome de Ohtahara.
- Crisis parciales "migrantes" de la infancia (en desarrollo).
- Síndrome de West.
- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia.
- Crisis benignas familiares infantiles.
- Crisis benignas infantiles (no familiares).
- Síndrome de Dravet.
- Síndrome hemoconvulsión-hemiplejía.
- Estatus mioclónico en encefalopatías no progresivas (en desarrollo).
- Epilepsia benigna infantil con paroxismos centrotemporales.
- Epilepsia benigna occipital infantil de comienzo precoz (tipo Panayiotopoulos).
- Epilepsia occipital infantil de comienzo tardío (tipo Gastaut).
- Epilepsia con ausencias mioclónicas.
- Epilepsia con crisis mioclonicoastásicas.
- Sindrome de Lennox-Gastaut.
- Síndrome de Landau-Kleffner.
- Epilepsia con punta onda lenta continua durante el sueño lento.
- Epilepsia con ausencias del niño.
- Epilepsias mioclónicas progresivas.
- Epilepsias idiopáticas generalizadas con fenotipo variable (en desarrollo):
  - Epilepsia de ausencias juvenil.
  - Epilepsia mioclónica juvenil.
  - Epilepsia sólo con crisis tonico-clónicas.
- Epilepsias reflejas:
  - Epilepsia idiopática fotosensible del lóbulo occipital.
  - Otras epilepsias fotosensibles.
  - Epilepsia primaria de la lectura.
  - Epilepsia sobresalto.
- Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante.
- Epilepsia familiar del lóbulo temporal.
- Epilepsia generalizada con crisis febriles plus (en desarrollo).
- Epilepsia focal familiar con foco variable (en desarrollo).
- Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas):
  - Epilepsias límbicas:
    - Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo.
    - Epilepsia mesial temporal con etiologías específicas.
    - Otros tipos definidos por la localización y la etiología.
  - Epilepsias neocorticales:
    - Síndrome de Rasmussen.
    - Otros tipos definidos por la localización y la etiología.
- Procesos con crisis epilépticas pero que no requieren el diagnóstico de epilepsia:
  - Crisis benignas neonatales.
  - Crisis febriles.
  - Crisis reflejas.
  - Crisis por privación de alcohol.
  - Crisis inducidas por fármacos.
  - Crisis postraumáticas inmediatas o precoces.
  - Crisis aislada o cúmulo de crisis aisladas.
  - Crisis repetidas esporádicamente (oligoepilepsia).

El grupo de trabajo de la Liga Internacional Contra la Epilepsia sigue trabajando sobre esta lista. En un futuro próximo se harán diferentes clasificaciones de los síndromes epilépticos, según el uso que se vaya a dar a la clasificación (para estudios epidemiológicos, evaluación prequirúrgica, investigación básica, etc.).

Otro aspecto interesante es el de la etiología (Eje 4), cuando ésta es conocida. Podría tratarse de una enfermedad frecuentemente asociada con crisis o síndromes epilépticos, un defecto genético o un sustrato patológico específico. La clasificación que mostramos a continuación es preliminar y aún está sujeta a muchos cambios (Tabla 3).

TABLA 3. Enfermedades frecuentemente asociadas con crisis o síndromes epilépticos.

Grupo de enfermedades	Enfermedad específica
Enfermedades mioclónicas progresivas.	Ceroidolipofuscinosis. Sialidosis. Enfermedad de Lafora. Enfermedad de Unverricht-Lundborg. Distrofia neuroaxonal. MERRF. Atrofia dentorubropalidoluisiana. Otras.
Enfermedades neurocutáneas.	Esclerosis tuberosa. Neurofibromatosis. Hipomelanosis de Ito. Síndrome del nevus epidérmico. Síndrome de Sturge-Weber.
Malformaciones por anomalía del desarrollo cortical.	Lisencefalia aislada. Síndrome de Miller-Dieker. Lisencefalia ligada a X. Heterotopia subcortical en banda. Heterotopia nodular periventricular. Heterotopias focales. Hemimegalencefalia. Síndrome perisilviano bilateral. Polimicrogiria unilateral. Esquisencefalia. Displasia cortical focal o multifocal. Microdisgenesia.

TABLA 3. Enfermedades frecuentemente asociadas con crisis o síndromes epilépticos (cont.).

Grupo de enfermedades	Enfermedad específica
Otras malformaciones cerebrales.	Síndrome de Aicardi. Síndrome PEHO. Síndrome acrocallosal. Otros.
Tumores.	DNET. Gangliocitoma. Ganglioglioma. Angiomas cavernosos. Astrocitomas. Hamartomas hipotalámicos (c-ge). Otros.
Anomalías cromosómicas.	Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Trisomía 12p. Síndrome de West asociado a inversión. duplicación del cromosoma 15. Cromosoma 20 en anillo. Otros.
Enfermedades monogénicas mendelianas con mecanismo patogénico complejo.	Síndrome del cromosoma X frágil. Síndrome de Angelman. Síndrome de Rett. Otros.
Trastornos metabólicos.	Hiperglucemia no cetósica. Acidemia d-glicérica. Acidemia propiónica. Deficiencia sulfitooxidasa. Deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa. Otras acidurias orgánicas. Dependencia piridoxina. Aminoacidopatías. Trastornos del ciclo de la urea. Trastornos metabolismo carbohidratos. Trastornos metabolismo biotina. Trastornos metabolismo vitamina B 12 y ácido fólico. Deficiencia transporte glucosa. Enfermedad de Menkes. Trastornos de depósito glucógeno. Enfermedad de Krabbe. Deficiencia fumarasa. Trastornos peroxisomales. Síndrome de Sanfilippo. Enfermedades mitocondriales.

TABLA 3. Enfermedades frecuentemente asociadas con crisis o síndromes epilépticos (cont.).

Grupo de enfermedades	Enfermedad específica
Lesiones anóxicas o isquémicas prenatales o perinatales.	Porencefalia. Leucomalacia periventricular. Microcefalia. Calcificaciones cerebrales.
Infecciones posnatales.	Cisticercosis. Encefalitis por herpes. Meningitis bacterianas. Otras.
Otros factores posnatales.	Traumatismos craneales. Abuso de alcohol y drogas. Accidente cardiovascular. Otros.
Miscelánea.	Enfermedad celíaca. Síndrome de epilepsia del Norte. Síndrome de Coffin-Lowry. Enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Huntington. Enfermedad de Alpers.

Bibliografía

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic clasification of epileptic seizures.* Epilepsia 1981; 22: 489-501.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.* Epilepsia 1989; 30: 389-399.
3. International classification of functioning and disability, Beta-2 Draf, full version. World Health Organization, Geneva 1999.
4. Luders, H., Acharya, J., Baumgartner, C. y cols. *Semiological seizure classification.* Epilepsia 1998; 39: 1006-1013.

ANEXO VI

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS DE LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA ILAE (1) SEGÚN EVIDENCIA

Tipo de crisis o síndrome epiléptico	Clase I	Clase II	Clase III	Grado de recomendación sobre eficacia y efectividad
Crisis parciales en adultos.	2	1	30	Grado A: Carbamazepina y fenitoína. Grado B: Valproato. Grado C: Gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, topiramato y vigabatrina.
Crisis parciales en niños.	1	0	17	Grado A: Oxcarbazepina. Grado B: Ninguno. Grado C: Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato y valproato.
Crisis parciales en ancianos.	1	1	2	Grado A: Gabapentina y lamotrigina. Grado B: Ninguno. Grado C: Carbamazepina.
Crisis tónico-clónicas generalizadas en adultos.	0	0	23	Grado A: Ninguno. Grado B: Ninguno. Grado C: Carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato y valproato.
Crisis tónico-clónicas generalizadas en niños.	0	0	14	Grado A: Ninguno. Grado B: Ninguno. Grado C: Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato y valproato.
Ausencias en niños.	0	0	6	Grado A: Ninguno. Grado B: Ninguno. Grado C: Etosuximida, lamotrigina y valproato.
Epilepsia benigna con puntas centrotemporales.	0	0	2	Grado A: Ninguno. Grado B: Ninguno. Grado C: Carbamazepina y valproato.
Epilepsia mioclónica juvenil.	0	0	0	Grado A: Ninguno. Grado B: Ninguno. Grado C: Ninguno.

Bibliografía

1. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B. y cols. *ILAE Treatment Guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.* Epilepsia 2006; 47 (7): 1094-1120.

ANEXO VII

CONCLUSIONES TÉCNICAS DEL COMITÉ DE EXPERTOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA (2007)

La Sociedad Española de Neurología (SEN), tras el análisis del Comité de Expertos y su validación por parte de la Junta Directiva, establece las siguientes conclusiones técnicas, que disponen de la oficialidad de la Sociedad:

- La SEN favorece el uso de los fármacos genéricos aprobados según la legislación vigente, y basados en la bioequivalencia sobre una dosis máxima de forma sistemática.
- Sin contradicción con el punto anterior, la SEN considera que en el tratamiento de los pacientes con epilepsia, debido a las peculiaridades de control y consecuencias de esta enfermedad, no debería haber intercambiabilidad de fármacos ni formas farmacéuticas y sólo el neurólogo que atiende al paciente debe tener la capacidad de modificar dicho tratamiento. En consonancia con ello, la SEN considera que, en ningún caso, el farmacéutico o facultativo, incluido cualquier neurólogo que no siga al paciente de forma continuada, debería modificar una pauta terapéutica ni una forma farmacéutica de un paciente epiléptico; en caso de hacerlo, sería responsable del riesgo de aparición de nuevas crisis o efectos adversos, que no podrían imputarse al facultativo que sigue de forma periódica al paciente.
- Según la SEN, la modificación de fármacos o formas farmacéuticas sólo está justificada por ineficacia o por la aparición de efectos adversos a juicio del neurólogo prescriptor.
- Para la SEN, la recomendación de no intercambiabilidad es especialmente importante en las epilepsias cuyo control ha sido difícil, niños, mujeres con posibilidad de embarazo, ancianos y pacientes tratados en politerapia.
- La SEN considera que, de acuerdo con este principio de no intercambiabilidad, los pacientes deben ser tratados siempre por la misma forma farmacéutica, sea de marca o un genérico. La decisión debe, además, limitarse al neurólogo que sigue al paciente y no modificarse salvo ineficacia o efecto adverso. Este punto es especialmente destacable cuando se utilizan fármacos de cuyos niveles no se realiza monitorización plasmática.
- Para que el neurólogo pueda atender al paciente en su mayor beneficio, la SEN considera que las compañías productoras de genéricos deberían hacer públicos los estudios farmacológicos que analizan su bioequivalencia en comparación con el original de referencia y que ésta se indique claramente,

para que el facultativo prescriptor conozca bajo qué variaciones terapéuticas puede encontrase el paciente.

- La SEN considera que sería recomendable que la Administración redujera el margen de variabilidad de las formulaciones farmacéuticas genéricas que se utilicen en epilepsia, en concordancia con los márgenes terapéuticos de estos fármacos.
- Siguiendo el concepto de no intercambiabilidad, la SEN considera que el neurólogo que prescribe el fármaco por primera vez debe considerar el principio de perdurabilidad de las formulaciones farmacéuticas en el mercado. Esto se debe a que la utilización de una fórmula que pueda ser retirada del mercado en breve tiempo conllevaría una modificación para el paciente y podría perjudicar el ajuste terapéutico.
- La SEN considera que las compañías productoras de genéricos deberían comprometerse públicamente a la perdurabilidad de aquellas formulaciones farmacéuticas que estén indicadas en el tratamiento de la epilepsia.
- La SEN considera que sería recomendable que la Administración sólo autorizara para el tratamiento de la epilepsia formulaciones farmacéuticas genéricas que se obliguen a contratos mucho más largos que los actuales, para garantizar el derecho del paciente de adquirir dicha formulación en el mercado durante la evolución de su enfermedad.
- La SEN apoya cualquier acción que conlleve la eficiencia en el uso de los recursos sanitarios, lo que supone el mejor beneficio para el paciente con el menor coste económico.