

Comité de Redacción:

Presidente de la SEN: J. Sancho Rieger

Editores: J. M^a Mercadé Cerdá, J. Sancho Rieger, J. Á. Mauri Llerda, F. J. López González y X. Salas Puig

Guía oficial de práctica clínica en epilepsia

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

NEUROLOGÍA 2012



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

SEN Grupo de
Epilepsia

ediciones
SEN

GUÍAS
NEUROLOGÍA 2012

Guía oficial de práctica clínica en epilepsia

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

NEUROLOGÍA 2012

EDITORES

Juan M.^a Mercadé Cerdá

Coordinador de la Guía. Vocal del Grupo de Epilepsia de la SEN

Jerónimo Sancho Rieger

Presidente de la SEN

José Ángel Mauri Llerda

Coordinador del Grupo de Epilepsia de la SEN

Francisco Javier López González

Secretario del Grupo de Epilepsia de la SEN

Xavier Salas Puig

Vocal del Grupo de Epilepsia de la SEN



Conflicto de intereses

La elaboración de estas guías de práctica clínica ha contado con la financiación, para su edición y distribución, de las empresas farmacéuticas Bial y Eisai, que no han influido en su elaboración y contenido.

Advertencias

La medicina es un área en constante evolución. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por la industria fabricante de cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendadas, efectos secundarios y contraindicaciones. Los autores y editores no pueden asumir la completa responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.



Realización: LUZÁN 5, S. A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título original: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia
© 2012, Sociedad Española de Neurología
ISBN obra completa: 978-84-7989-750-5.
ISBN número 1: 978-84-7989-751-2. Depósito legal: M-36525-2012

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

La epilepsia se compone de un conjunto heterogéneo de enfermedades con una elevada prevalencia y repercusión sociosanitaria. Se puede definir como una alteración del cerebro caracterizada por la predisposición mantenida a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta alteración, requiriéndose al menos la existencia de una crisis epiléptica. La epilepsia es una de las causas de consulta más frecuentes en un servicio de Neurología, siendo además una de las enfermedades que más afectan a la calidad de vida del paciente.

Los estatutos vigentes de la Sociedad Española de Neurología (SEN) recogen la promoción de actividades científicas tendentes a mejorar la asistencia. Es finalidad de la SEN editar, producir y distribuir, por cualquier medio o soporte, cualquier documento relacionado con la especialidad de Neurología. En el año 2003, la Junta Directiva de la 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 las diferentes patologías objeto de estudio por cada grupo. Se han llevado a cabo con anterioridad dos ediciones de las guías oficiales para el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia; la primera, en el año 2004, y la segunda, en 2008, por lo que en 2012 corresponde la renovación de las guías de nuestro grupo con el objeto de llevar a cabo una actualización de los importantes avances logrados en el diagnóstico y, sobre todo, en el tratamiento de la enfermedad epiléptica. Se trata de una nueva guía con un contenido eminentemente práctico, dirigida a neurólogos generales y a otros grupos de especialistas (Neurocirugía, Neuropediatría, Neurorradiología, Medicina de Urgencias, Neurofisiología, Medicina Interna, Medicina de Familia) interesados por la epilepsia.

Queremos agradecer a todos los autores que han participado, así como al comité de redacción, el esfuerzo que han realizado. También a las compañías farmacéuticas Bial y Eisai y a la editorial Luzán 5 por su contribución al Programa de Formación Continuada en Neurología mediante la sponsorship y la edición de esta guía.

Esperamos que esta obra cumpla el objetivo marcado por el comité de redacción y por los diferentes autores participantes: mejorar nuestros conocimientos actuales sobre el diagnóstico y el tratamiento del paciente epiléptico.

A todos, nuestro más sincero agradecimiento.

José Ángel Mauri Llerda
Coordinador del Grupo de Epilepsia de la SEN

AUTORES

M.ª José Aguilar-Amat Prior

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Juan Álvarez-Linera Prado

Hospital Rúber Internacional. Madrid

Nuria Bargalló Alabart

Hospital Clínic. Barcelona

Juan Luis Becerra Cuñat

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Badalona (Barcelona)

Trinidad Blanco Hernández

Consortio Hospital General Universitario de
Valencia. Valencia

Dulce M.ª Campos Blanco

Hospital Clínic Universitario de Valladolid.
Valladolid

Francisco Cañadillas Hidalgo

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Mar Carreño Martínez

Hospital Clínic. Barcelona

Carlos Casas Fernández

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

Pilar de la Peña Mayor

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Antonio Jesús Donaire Pedraza

Hospital Clínic. Barcelona

Irene Escudero Martínez

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Mercè Falip Centellas

Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet
de Llobregat (Barcelona)

M.ª Isabel Forcadas Berdusán[†]

Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Alberto García Martínez

Hospital Universitario Central de Asturias.
Oviedo

Irene García Morales

Hospital Clínico Universitario San Carlos.
Madrid

Antonio Gil-Nagel Rein

Hospital Rúber Internacional. Madrid

Juan Gómez Alonso

Hospital Universitario Xeral-Cies. Vigo

José Luis Herranz Fernández

Universidad de Cantabria. Santander

Vicente Iváñez Mora

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Francisco Javier López González

Complejo Hospitalario Universitario de
Santiago. Santiago de Compostela

Francisco Javier López-Trigo Pichó

Consortio Hospital General Universitario.
Valencia

Mercedes Martín Moro

Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Meritxell Martínez Ferri

Hospital Universitario Mutua de Terrassa.
Barcelona

José Ángel Mauri Llerda

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza

Juan M.ª Mercadé Cerdá

Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Málaga

Albert Molins Albanell

Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona

M.^a Dolores Morales Martínez

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Jaime Parra Gómez

Hospital Nuestra Señora del Rosario. Madrid
Clínica La Zarzuela. Madrid

Juan José Poza Aldea

Hospital Universitario de Donostia.
San Sebastián

Rodrigo Rocamora Zúñiga

Hospital del Mar. Barcelona

Xiana Rodríguez Osorio

Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela

Juan Jesús Rodríguez Uranga

Instituto de Especialidades Neurológicas
(IENSA). Sevilla
Clínica Sagrado Corazón. Sevilla

Miguel Rufo Campos

Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla

Rosa Ana Saiz Díaz

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Xavier Salas Puig

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Jerónimo Sancho Rieger

Consortio Hospital General Universitario.
Valencia

Pedro Jesús Serrano Castro

Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

José Serratosa Fernández

Hospital Universitario Fundación Jiménez
Díaz. Madrid

Xavier Setoain Perego

Hospital Clínic. Barcelona

Carlos Tejero Juste

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza

Rafael Toledano Delgado

Hospital Rúber Internacional. Madrid

Manuel Toledo Argany

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Francisco Villalobos Chaves

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Vicente Villanueva Haba

Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Valencia

César Viteri Torres

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

PRÓLOGO	3
AUTORES	5
INTRODUCCIÓN	9

1. CONCEPTO Y DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA **15**

Coordinador: J. Sancho Rieger

1.1. Terminología de las crisis epilépticas y epilepsia. Semiología de las crisis epilépticas	17
R. A. Saiz Díaz y J. Sancho Rieger	
1.2. La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de la epilepsia en las distintas edades	29
C. Casas Fernández y P. J. Serrano Castro	
1.3. Métodos diagnósticos en epilepsia	39
J. M. ^a Mercadé Cerdá, J. Á. Mauri Llerda y F. J. López González	
1.4. Métodos diagnósticos en epilepsia: neurofisiología	47
T. Blanco Hernández, F. J. López-Trigo Pichó, M. ^a J. Aguilar-Amat Prior y V. Iváñez Mora	
1.5. Métodos diagnósticos en epilepsia: neuroimagen	58
J. Álvarez-Linera Prado, N. Bargalló Alabart y X. Setoain Perego	
Bibliografía	70

2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LA EPILEPSIA. TRATAMIENTO EN SITUACIONES DE URGENCIA **73**

Coordinador: J. M.^a Mercadé Cerdá

2.1. Principios farmacológicos del tratamiento antiepiléptico	75
J. L. Herranz Fernández y M. ^a I. Forcadas Berdusán†	
2.2. Modo de empleo de los fármacos antiepilépticos	85
R. Toledano Delgado y I. García Morales	
2.3. Fármacos antiepilépticos genéricos	91
F. Cañadillas Hidalgo y M. ^a D. Morales Martínez	
2.4. Urgencias en crisis epilépticas y epilepsia	96
J. M. ^a Mercadé Cerdá y M. Toledo Argany	
Bibliografía	106

3. TRATAMIENTO CRÓNICO DE LA EPILEPSIA CON FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS **109**

Coordinador: J. Á. Mauri Llerda

3.1. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto	111
M. Rufo Campos, J. Á. Mauri Llerda, J. M. ^a Mercadé Cerdá y C. Viteri Torres	
3.2. Tratamiento antiepiléptico crónico en la mujer en edad fértil	119
P. de la Peña Mayor y M. Martínez Ferri	

3.3. Tratamiento antiepiléptico crónico en los ancianos	129
J. J. Poza Aldea y J. Gómez Alonso	
3.4. Tratamiento antiepiléptico agudo y crónico en situaciones especiales	136
J. Á. Mauri Llerda y C. Tejero Juste	
Bibliografía	144
4. PRONÓSTICO DE LA EPILEPSIA	147
Coordinador: X. Salas Puig	
4.1. Historia natural de la epilepsia	149
J. L. Becerra Cuñat, J. M. Mercadé Cerdá y X. Salas Puig	
4.2. Eficacia de los fármacos antiepilépticos en el riesgo de recurrencia de una primera crisis epiléptica y la epilepsia	153
J. Parra Gómez y A. Molins Albanell	
4.3. Estilo de vida del paciente epiléptico. Muerte súbita en epilepsia. Epilepsias reflejas	158
D. M. ^a Campos Blanco y R. Rocamora Zúñiga	
4.4. Supresión del tratamiento antiepiléptico crónico	165
M. Falip Centellas y M. Martín Moro	
4.5. Alteraciones psicosociales y discapacidad en epilepsia	171
X. Rodríguez Osorio y A. García Martínez	
Bibliografía	180
5. CONCEPTO Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN LA EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS	183
Coordinador: F. J. López González	
5.1. Epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos. Politerapia racional	185
V. Villanueva Haba y A. J. Donaire Pedraza	
5.2. Cirugía de la epilepsia	194
M. Carreño Martínez y J. Serratos Fernández	
5.3. Estimulación del nervio vago. Dieta cetógena	202
F. J. López González, A. Gil-Nagel Rein y X. Rodríguez Osorio	
Bibliografía	209
EPÍLOGO	213
ANEXOS	215
I. Estratificación diagnóstica y terapéutica de la epilepsia	217
J. C. Sánchez Álvarez y J. J. Rodríguez Uranga	
II. Vademécum complementario de fármacos antiepilépticos	224
F. Villalobos Chaves e I. Escudero Martínez	
GLOSARIO	231
PALABRAS CLAVE	232

INTRODUCCIÓN

Las guías de práctica clínica (GPC) son documentos desarrollados sistemáticamente con el objeto de ayudar al clínico y a los pacientes en la toma de decisiones en situaciones clínicas concretas. Para conseguir dicho objetivo, cada documento debe compendiar las evidencias científicas actuales y extraer las recomendaciones para la práctica clínica habitual derivadas de las mismas. Una de las principales funciones de las GPC es disminuir la variabilidad de la práctica clínica a través de la homogeneización de la práctica médica.

Desde la Sociedad Española de Neurología (SEN) se establece la realización de una nueva Guía, con carácter de oficialidad. Su contenido, aprobado por el Comité Científico de la SEN, se fundamenta en las mejores evidencias científicas posibles y en la experiencia de los autores participantes sobre los aspectos diagnósticos, clasificatorios y terapéuticos y pronósticos concretos relacionados con la epilepsia. Se estructura mediante contenidos prácticos y conceptos que permitan diagnosticar y controlar las crisis epilépticas y la epilepsia generada por distintas causas, con los mejores criterios disponibles y con unas pautas que ayudarán a los lectores a resolver las situaciones que, de forma habitual, se presentan en la práctica clínica diaria, siempre con base en datos científicos indiscutibles y, donde estos no existan, con la plasmación de las diferentes opciones posibles y la opinión consensuada de los autores y editores.

Alcance y objetivos

Esta GPC se centra en la atención integral de personas afectadas por una epilepsia, como síntoma principal y predominante, con independencia de la edad de inicio, del ámbito sanitario (público o privado) y del asistencial (atención primaria o especializada). Algunas de las recomendaciones son también oportunas para distintas afectaciones neurológicas en las que las crisis epilépticas constituyen un síntoma accidental en el contexto de la enfermedad. Pretende mejorar el trabajo multidisciplinar entre los distintos niveles asistenciales y constituirse en herramienta, docente, formativa y divulgativa.

Destinatarios de la Guía

Neurólogos generales sin competencia especial en epilepsia, neuropediatras, neurofisiólogos, neurocirujanos, médicos internistas e intensivistas, médicos de Atención Primaria y de Urgencias y médicos en formación de cualquiera de estas especialidades.

Metodología

Los pasos que se han seguido son los siguientes:

1. Constitución del grupo de trabajo de las GPC de epilepsia de la SEN, coordinado por los editores e integrado por neurólogos del Grupo de Estudio de Epilepsia

- de la SEN, con la colaboración de neuropediatras, neurofisiólogos y neurorradiólogos, con el objetivo de obtener una visión más integral de la epilepsia.
2. Elaboración de un índice adaptado a nuestros objetivos y con un contenido fácil de manejar (eminentemente práctico y de manual reducido).
 3. Recomendaciones para la búsqueda y selección de la evidencia científica relevante.

Estas recomendaciones fueron:

- ▶ Búsqueda selectiva de las palabras clave en PubMed-MEDLINE, utilizando los filtros de evidencia científica para la selección de metaanálisis y ensayos clínicos controlados.
- ▶ Otros buscadores de evidencia:
 - Tripdatabase (www.tripdatabase.com).
 - Biblioteca Cochrane/Biblioteca Cochrane Plus (<http://www.update-software.com/Clibplus/Clibplus.asp>).
 - Sobre tratamiento: DARE (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>).
 - Sobre pronóstico o etiología: EMBASE (<http://www.embase.com>).
- ▶ Consulta de otras GPC o recomendaciones de sociedades científicas: American Academy of Neurology (AAN); National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING); International League Against Epilepsy (ILAE); European Federation Neurological Societies (EFNS); Guía Oficial para el Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia SEN 2008; Guía Andaluza de Epilepsia 2009.
- ▶ Para la clasificación de las evidencias científicas, seguiremos las indicaciones de la EFNS del año 2004. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol.* 2004; 11: 577-81.
- ▶ En el caso de estudios sobre pronóstico, se utilizará una versión modificada de la clasificación de evidencias propugnada por el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
- ▶ En el caso general de ausencia de evidencias científicas, hemos seguido las instrucciones generales de las GPC de otras sociedades científicas que entienden que la ausencia de prueba no debe ser considerada como prueba de falta de eficacia; en otras palabras, “la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia”. En estos supuestos le asignan un grado de recomendación de consenso de la propia sociedad científica. En nuestro caso, le asignaremos la recomendación de consenso del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN (GE-SEN).

Clasificación del nivel de evidencia para actuaciones terapéuticas

EVIDENCIAS

Nivel I	<ul style="list-style-type: none">• Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución ciega realizados sobre población representativa.• Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados en población representativa. <p>En ambos se requieren las siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none">a) Muestreo aleatorizado.b) Objetivos claramente definidos.c) Criterios de exclusión/inclusión claramente definidos.d) Adecuado control de pérdidas de seguimiento.e) Las características basales de los pacientes son explícitas en el texto y equivalentes entre los grupos o las diferencias han sido ajustadas estadísticamente.
Nivel II	<ul style="list-style-type: none">• Estudios de cohortes prospectivos en una población representativa con evolución ciega que reúne los criterios a-e.• Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución ciega realizados sobre población representativa que no cumple alguno de los criterios a-e.
Nivel III	<ul style="list-style-type: none">• Todos los demás estudios controlados en una población representativa en los que la evolución es independiente del tratamiento del paciente.
Nivel IV	<ul style="list-style-type: none">• Estudios no controlados, series de casos, casos aislados u opiniones de expertos.

GRADUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Grado A	Recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel I o dos estudios convincentes de Nivel II.
Grado B	Recomendación probablemente efectiva, ineficaz o peligrosa Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel II o varios estudios de Nivel III.
Grado C	Recomendación posiblemente efectiva, ineficaz o peligrosa Requiere al menos dos estudios concluyentes de Nivel III.
GE-SEN	Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz o peligrosa No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la GPC.

Clasificación del nivel de evidencia para estudios diagnósticos

EVIDENCIAS

Nivel I	<ul style="list-style-type: none">Estudios prospectivos que incluyan un amplio número de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada a través de las pruebas esenciales de diagnóstico, en los que los test son aplicados con evaluación ciega y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica.
Nivel II	<ul style="list-style-type: none">Estudios prospectivos que incluyan un número reducido de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada a través de las pruebas esenciales de diagnóstico, en los que los test son aplicados con evaluación ciega y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica.Estudios retrospectivos que incluyan un amplio número de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada a través de las pruebas esenciales y comparados con un amplio grupo de control, en los que los test son aplicados con evaluación ciega y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica.
Nivel III	<ul style="list-style-type: none">Estudios retrospectivos en los que los grupos de casos y controles son reducidos y los test son aplicados de manera ciega.
Nivel IV	<ul style="list-style-type: none">Diseños donde los test no son aplicados de manera ciega.Evidencias provenientes de opiniones de expertos o de series descriptivas de casos (sin controles).

GRADUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Grado A	Test útil o no útil Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel I o dos estudios convincentes de Nivel II.
Grado B	Test probablemente útil o no útil Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel II o varios estudios de Nivel III.
Grado C	Test posiblemente útil o no útil Requiere al menos dos estudios concluyentes de Nivel III.
GE-SEN	Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz o peligrosa No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la GPC.

Clasificación del nivel de evidencia para estudios pronósticos

EVIDENCIAS

Nivel I	<ul style="list-style-type: none">• Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes de inicio. Regla de decisión clínica validada en diferentes poblaciones.• Estudio de cohortes de inicio individual con $\geq 80\%$ de seguimiento. Regla de decisión clínica validada en una única población.• Series de casos todos o ninguno.
Nivel II	<ul style="list-style-type: none">• Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes retrospectivos o grupos de control no tratados en ensayos clínicos controlados aleatorizados.• Estudio de cohortes retrospectivo o seguimiento del grupo de pacientes de control no tratados en un ensayo clínico controlado aleatorizado.• Derivación de reglas de decisión clínica o validación en muestras fraccionadas.• Investigación de resultados finales.
Nivel III	<ul style="list-style-type: none">• No se considera Nivel III para artículos de pronóstico.
Nivel IV	<ul style="list-style-type: none">• Series de casos, estudios de cohortes de baja calidad.• Opinión de expertos sin abordaje crítico explícito o basada en la fisiología, en la investigación básica o en principios básicos.

GRADUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Grado A	Pronóstico definitivo Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel I o dos estudios convincentes de Nivel II.
Grado B	Pronóstico probable Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel II o varios estudios de Nivel III.
Grado C	No hay Grado C en estudios pronósticos
GE-SEN	Pronóstico posible No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es un pronóstico de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la GPC.

Herramientas de difusión de las Guías de Práctica Clínica de Epilepsia de la SEN

Se distribuirán por los siguientes medios y soportes:

- ▶ Edición impresa entre los socios de la SEN.
- ▶ Formato digital en la página web de la SEN.
- ▶ En la *Revista de Neurología*, publicación oficial de la SEN, se reproducirán aquellos capítulos o extractos de capítulos de especial relevancia clínica.
- ▶ Elaboración y edición de un manual de bolsillo que contenga las recomendaciones principales y aspectos prácticos más relevantes.

Actualización de la Guía de Práctica Clínica de Epilepsia de la SEN 2012

Será revisada en el año 2016, o con anterioridad podrá añadirse alguna puesta al día en formato digital en la página web de la SEN, y en la revista impresa del Grupo, en el supuesto de que conociéramos alguna evidencia nueva, de suficiente magnitud, que la justificase.

Juan M.^a Mercadé Cerdá

Coordinador General de la Guía
Vocal del Grupo de Epilepsia de la SEN

CONCEPTO Y DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

1

COORDINADOR
Jerónimo Sancho Rieger



1.1. TERMINOLOGÍA DE LAS CRISIS EPILEPTICAS Y EPILEPSIA. SEMIOLÓGÍA DE LAS CRISIS EPILEPTICAS

Rosa Ana Saiz Díaz
Jerónimo Sancho Rieger

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se utiliza la terminología más reciente, propuesta por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) (Comisión de clasificación y terminología), y la semiología localizadora con bases clínicas y de la monitorización vídeo-electroencefalográfica (MVEEG). En otros capítulos podrá encontrarse una terminología diferente, a partir de clasificaciones previas de la propia ILAE, que se utiliza habitualmente en la literatura científica, que servirá de base para la extracción de evidencias científicas y que los autores definirán explícitamente.

TERMINOLOGÍA

Crisis epiléptica

Es la presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro¹.

Epilepsia

Es una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales. La definición de epilepsia requiere la aparición de, al menos, una crisis epiléptica¹.

Crisis epilépticas generalizadas

Se originan en algún punto de redes de descarga rápida bilateral. Tales redes incluyen estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente incluyen la totalidad del córtex. Aunque en crisis aisladas el comienzo puede aparecer focalizado, la localización y lateralización no son consistentes de una crisis a otra. Las crisis generalizadas pueden ser asimétricas^{2,3}.



Crisis epilépticas focales (sustituye al término *parciales*)

Tienen su origen en redes limitadas a un hemisferio. La localización puede ser más o menos amplia. Las crisis focales pueden iniciarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de crisis, el comienzo ictal es consistente entre una crisis y otra, con patrones preferenciales de propagación que pueden afectar al hemisferio contralateral^{2,3}.

- ▶ **Epilepsias de causa genética** (sustituye a *idopáticas*): son epilepsias como consecuencia directa de una alteración genética conocida o presumida en las cuales las crisis epilépticas son los síntomas principales del trastorno. El conocimiento de la contribución genética puede derivar de estudios geneticomoleculares específicos que hayan sido correctamente replicados y que tengan un test diagnóstico (p. ej., SCN1 y síndrome de Dravet) o de estudios de familias apropiadamente diseñados que muestren el papel central del componente genético^{2,3}.
- ▶ **Epilepsias de causa estructural/metabólica** (sustituye a *epilepsia sintomática remota*): se producen como consecuencia de alteraciones estructurales o metabólicas que, en estudios apropiadamente designados, se ha demostrado que están asociadas a un incremento sustancial del riesgo de padecer epilepsia^{2,3}.
- ▶ **Epilepsias de causa desconocida**: designaría aquellas epilepsias en las que la naturaleza de la causa subyacente era hasta ahora desconocida^{2,3}.
- ▶ **Síndromes electroclínicos**: complejo de hallazgos clínicos, signos y síntomas que, en su conjunto, definen una alteración clínica específica y reconocible. El concepto debe restringirse a un grupo de entidades clínicas que son realmente identificadas por una agrupación de características clínicas^{2,3}.
- ▶ **Constelaciones epilépticas**: se trata de un número de entidades que no se consideran como síndromes electroclínicos en sentido estricto, pero que presentan características clínicas distintivas basándose en lesiones específicas u otras causas. Podrían tener implicaciones en el tratamiento, sobre todo quirúrgico. Se incluirían la epilepsia del lóbulo temporal mesial (con esclerosis de hipocampo), el hamartoma hipotalámico con crisis gelásticas, epilepsia con hemiconvulsión y hemiplejía y el síndrome de Rasmussen^{2,3}.
- ▶ **Encefalopatías epilépticas**: son aquellos trastornos en los que la actividad epiléptica por sí misma puede contribuir a que se produzcan severas alteraciones cognitivas y de comportamiento más allá de lo que cabría esperar de la patología subyacente sola (p. ej., malformación cortical), y que pueden empeorar a lo largo del tiempo^{2,3}.
- ▶ **Epilepsia refractaria**: tiene lugar cuando no se ha conseguido una evolución libre de crisis después de haber tomado dos fármacos antiepilépticos, en monoterapia o asociados, siempre que sean apropiados al tipo de epilepsia, administrados de forma adecuada y no retirados por intolerancia. Se denomina evolución libre de crisis a la ausencia de cualquier tipo de crisis durante un periodo mínimo superior a tres veces el tiempo entre crisis en el año previo al tratamiento o bien durante un año⁴.

- ▶ **Términos desaconsejados por la ILAE:** convulsiones febriles, crisis epilépticas parciales simples, complejas y secundariamente generalizadas, epilepsias idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas, epilepsias benignas y catastróficas^{2,3}.
- ▶ **Términos aconsejados por la ILAE:** epilepsia autolimitada (tendencia a resolverse espontáneamente con el tiempo), epilepsia farmacosenible (con alta probabilidad de ser controlada con medicación), evolucionando a crisis convulsiva bilateral (tónica, clónica o tónico-clónica)^{2,3}.

SEMIOLOGÍA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Las crisis son el síntoma fundamental de los pacientes con epilepsia y realizar un análisis detallado de su semiología resulta necesario para clasificar el síndrome epiléptico que presenta el paciente. Aunque la historia clínica sigue siendo el instrumento básico que nos lleva al diagnóstico de la epilepsia, a menudo los datos obtenidos sobre cómo son las crisis que presenta un sujeto son limitados, ya sea porque este tiene amnesia del evento, o solo un recuerdo parcial, o porque los testigos no son capaces de aportar detalles precisos. En este sentido, el desarrollo de la MVEEG ha supuesto un paso fundamental, permitiéndonos un análisis detallado de la semiología de las crisis y su correlación con los cambios EEG.

En la siguiente sección desarrollaremos de una forma esquemática la semiología más habitual de las crisis generalizadas y focales, en función de su región de origen, y cuáles son los signos localizadores y lateralizadores más habituales, así como su valor predictivo.

SEMIOLOGÍA DE LAS CRISIS GENERALIZADAS

Aunque existe cierta discusión en la dicotomía focal vs. generalizada, se considera importante, tanto por motivos de clasificación como de diagnósticos y terapéuticos, distinguir las crisis que empiezan en una parte de un hemisferio (focales) de las que parece que tienen un inicio bilateral o generalizadas. Las crisis generalizadas vienen definidas por los fenómenos motores observados además del patrón electroencefalográfico.

Crisis generalizada tónico-clónica (CGTC)

En ella podemos diferenciar varias fases:

- ▶ *Fase pretónico-clónica:* en ella es frecuente la aparición de mioclonías, simétricas o asimétricas, en los segundos previos y sobre todo en las formas idiopáticas. Asimismo, pueden aparecer signos de afectación predominante unilateral, como la desviación oculocefálica.



- ▶ **Fase tónico-clónica:** comienza con un espasmo flexor tónico y posteriormente tiene lugar una fase de extensión tónica con cierre brusco de la boca, espiración forzada por contracción tónica de musculatura abdominal (grito epiléptico), acompañada de apnea, cianosis y signos autonómicos. Después, se observa una fase vibratoria o de transición de la fase tónica a la clónica y, finalmente, la fase clónica, consistente en contracciones clónicas flexoras, simétricas y sincronas, masivas y repetidas que se hacen gradualmente más prolongadas con disminución progresiva de la fuerza, amplitud y frecuencia de las contracciones.
- ▶ **Fase postictal:** consiste en un periodo de estupor con hipotonía, sialorrea e incontinencia vesical hasta llegar a una recuperación gradual de la normalidad en 10-20 minutos.

Crisis tónica

Se produce por un aumento mantenido en la contracción muscular de segundos de duración (2-10), aunque ocasionalmente puede prolongarse unos minutos. Si hay una afectación axial generalizada, puede dar lugar a una caída. Es propia de epilepsias sintomáticas.

Crisis clónica

Es una contracción muscular repetitiva, regular y que afecta al mismo grupo muscular, prolongada en el tiempo. Puede asociar o no afectación de la conciencia y su mecanismo sería diferente a la fase clónica de una CGTC, siendo, en aquella, debida a una descarga excitatoria rítmica primaria.

Crisis de ausencia

Consiste en pérdidas de conciencia paroxísticas de inicio y final brusco, de segundos de duración, asociadas a salvas de descargas punta-onda generalizadas, bilaterales y sincronas en el EEG. La pérdida de conciencia se manifiesta como un paro en la actividad que se estaba realizando, sin aura, no se asocia a caída y puede acompañarse de fenómenos motores leves como automatismos, clonías, atonía o mioclonías. La recuperación es inmediata. Su definición implica que se trata de una crisis generalizada. Se ha denominado también crisis dialéptica típica.

Crisis de ausencia atípica

Está peor delimitada que la ausencia típica. Suele aparecer en síndromes epilépticos con retraso psicomotor importante asociado. El inicio clínico no es tan marcado como en las ausencias típicas. La pérdida de contacto puede ser menor, aunque también suele ser más prolongada (10 segundos-varios minutos). Asimismo, pueden asociar componentes atónicos, tónicos y automatismos.

Crisis de ausencia mioclónica

Es la crisis característica de la epilepsia con ausencias mioclónicas. Se produce una disminución de conciencia asociada a mioclonías rítmicas de hombros, brazos y piernas con contracción tónica predominante en hombros. Son frecuentes las mioclonías periorales, pero raras las palpebrales.

Crisis mioclónicas

Se debe a descargas corticales que producen contracciones involuntarias, únicas o múltiples, repentinas, breves (< 100 ms) de músculo(s) o grupo(s) muscular(es) de topografía variable (axial, proximal o distal). Pueden ser focales, segmentarias, multifocales o generalizadas. La intensidad es variable, desde casi imperceptibles a masivas, produciendo caídas y traumatismos. Las mioclonías generalizadas características de la epilepsia mioclónica juvenil consisten en mioclonías bilaterales, simétricas y sincronas con afectación predominante de hombros y brazos sin afectación del nivel de conciencia y que suceden habitualmente al despertar; también durante el sueño o con la relajación al final del día. Ejemplos de crisis mioclónicas focales son la mioclonía mandibular, que aparece en la epilepsia primaria de la lectura, o las mioclonías palpebrales, en el síndrome de Jeavons. El mioclono negativo se manifiesta como una interrupción brusca y breve de la actividad muscular; puede presentarse de forma casi inapreciable, como un temblor en las manos, cabeceos e inestabilidad, o puede ser muy severa, afectando a la marcha o llegando a ocasionar caídas. Se puede originar en diversas áreas corticales (premotora, motora, somato-sensitiva primaria, motora suplementaria).

Crisis mioclónica-astásica

Se caracteriza por mioclonías simétricas en miembros superiores (MMSS) de predominio proximal o más irregulares en musculatura facial, de intensidad variable, seguidas de un periodo de atonía más o menos pronunciado. Existe controversia acerca de si la fase de atonía es una crisis astática o atónica. Las últimas recomendaciones de la ILAE las llaman crisis mioclónico-atónicas².

Crisis atónica

Se produce como consecuencia de una disminución brusca del tono muscular en flexores y extensores del cuello, tronco y extremidades, sin ningún aparente evento previo mioclónico o tónico, de 1-2 segundos de duración. Un componente atónico puede aparecer en varios tipos de crisis, como tras ausencias típicas y atípicas o bien después de crisis mioclónicas o tónicas. La expresión clínica es variable, pudiendo ocasionar desde caídas sobre las nalgas, propulsión o retropulsión, hasta simples cabeceos. Existe afectación del nivel de conciencia con confusión posterior variable dependiendo de la duración (segundos-minutos).



Espasmos epilépticos

Son el tipo de crisis que definen el síndrome de West, aunque también pueden aparecer en otras encefalopatías epilépticas. Los espasmos epilépticos son contracciones tónicas en flexión, extensión o mixtas, bilaterales breves y bruscas que afectan a la musculatura axial y proximal en miembros, tanto de forma generalizada como focal. Las crisis más características se manifiestan con una flexión moderada, pero brusca y breve, de cuello, tronco y caderas, con abducción y elevación de MMSS (*tic de Salamm*); sin embargo, también pueden presentarse con una breve flexión de cuello o una mueca. La duración es de aproximadamente 1 segundo. Suele acompañarse después de una fase de falta de respuesta de 1-2 minutos que puede ser toda la sintomatología objetivable por el observador. Es muy habitual la presentación en clusters. La ILAE hace hincapié en que, con los actuales conocimientos, no se puede tomar una decisión acerca de si se trata de crisis generalizadas o focales, por lo que deben incluirse en el grupo de crisis de origen desconocido².

SEMIOLÓGIA DE LAS CRISIS FOCALES

Crisis temporales

La sintomatología ictal es útil para diferenciar las crisis temporales laterales o de inicio en la neocorteza –epilepsia temporal lateral (ETL)– de aquellas que comienzan en la zona mesial –epilepsia temporal medial (ETM)–. Dentro de los fenómenos premonitorios, las auras epigástricas y el miedo son más habituales en las ETM, mientras que las auras autonómicas, psíquicas, visuales, auditivas y vertiginosas aparecen con mayor frecuencia en ETL. Habitualmente, las crisis de la ETM son crisis de tipo parcial complejo en las que predomina una desconexión del medio acompañada de automatismos orales o manipulativos. La postura distónica de un miembro acompañada de automatismos orales es muy sugestiva de la ETM. Por el contrario, la aparición precoz de muecas o clonías faciales y actividad motora clónica contralateral sin automatismos orales es sugestiva de la epilepsia temporal neocortical (ETN). Las crisis neocorticales suelen presentar una semiología más heterogénea, su duración es menor, la desconexión del medio aparece de manera más precoz y con mayor frecuencia evolucionan a crisis con generalización tónico-clónica secundaria que las crisis de inicio en la región mesial.

Crisis frontales

Las crisis de inicio frontal son habitualmente más breves que las temporales, asocian menor grado de confusión postictal, predominan los fenómenos motores sobre los automatismos y estos son de diferente cualidad, más forzados. Suelen tener un inicio más abrupto y una generalización secundaria más frecuente. Los fenómenos afectivos, psíquicos o emocionales aparecen más raramente y los somatosensoriales son más

habituales (tabla I). Aunque las únicas crisis frontales claramente típicas son las crisis motoras clónicas por afectación de la corteza motora primaria, se pueden destacar algunos de los rasgos principales de las crisis originadas en otras zonas del lóbulo frontal:

- ▶ **Crisis frontopolares:** son las que con mayor frecuencia adoptan la semiología de una crisis tónico-clónica generalizada, por su rápida propagación contralateral. En ocasiones están precedidas de una versión oculocefálica y un pensamiento forzado.
- ▶ **Crisis orbitofrontales:** suelen imitar crisis de inicio temporal (con síntomas visceromotores y emocionales) con algún dato de semiología frontal como la versión forzada oculocefálica contralateral.
- ▶ **Crisis de la región dorsolateral:** se caracterizan por movimientos tónicos de las extremidades y, menos frecuentemente, movimientos clónicos asociados a desviación cefálica y ocular. Pueden asociar automatismos orales y manuales.

Tabla I. Principales diferencias entre crisis temporales y frontales

	Crisis frontales	Crisis temporales
Frecuencia	Alta; a veces, diaria	Menos frecuentes
Inicio	Abrupto, explosivo	Más lento
Progresión	Rápida	Más lenta
Duración	Breve	Más prolongada
Detención motora inicial	Poco frecuente	Frecuente
Automatismos	Poco frecuentes, violentos Bipedales, pélvicos	Habituales, prolongados Oromanuales
Posturas complejas	Precoces, frecuentes, prominentes	Tardías, poco frecuentes
Signos motores hipercinéticos	Habituales	Raros
Caídas	Frecuentes	No, salvo generalización
Síntomas somatosensoriales	Frecuentes	Raros
Lenguaje ictal	Vocalizaciones, gritos, gruñidos	Verbalización (no dominante)
Generalización secundaria	Habitual	Menor
Confusión postictal	No o breve	Frecuente, más prolongada
Disfasia postictal	No salvo opérculo dominante	Frecuente si hemisferio dominante
Activación por sueño	Típica	Menos frecuente
Cambios EEG ictal superficie	Menos frecuentes	Frecuentes



En ocasiones se inician con un pensamiento obsesivo (pensamiento forzado) que puede asociarse a una acción relacionada con dicho pensamiento (acto forzado). Sin embargo, carecen del componente emocional y de vivencia intensa de las crisis del lóbulo temporal.

- ▶ **Crisis de la zona premotora:** lo más habitual es que muestren una desviación oculocefálica acompañada de algún tipo de postura tónica asimétrica. Si esta desviación ocurre al inicio de la crisis, sin alteración del nivel de conciencia, tiene un valor lateralizador contralateral. Las crisis originadas en el área motora suplementaria suelen adoptar una postura característica o del esgrimista, con extensión de la extremidad superior contralateral y flexión de la ipsilateral. Otro dato habitual de las crisis originadas en zona premotora son los automatismos violentos, preferentemente proximales en miembros inferiores, como pélvicos, pedaleo o pataleo.
- ▶ **Crisis operculares:** se asocian con movimientos de masticación, salivación, sensaciones laríngeas y detención del lenguaje y afasia si son del hemisferio dominante. En la fase postictal también es típica la disfasia.
- ▶ **Crisis rolándicas:** las circunvoluciones precentrales y postcentrales se consideran como una unidad, ya que la mayoría de las crisis rolándicas combinan componentes motores y sensitivos. Lo habitual es que se produzca una marcha progresiva, con inicio distal, según la representación cortical de las áreas corporales, de síntomas sensitivos (parestesias, disestesias) y motores, en forma de clonías, sin alteración de la conciencia, y seguida de una paresia postcrítica.

Crisis del córtex posterior

Salvo las crisis parietales originadas en giro postcentral, que comparten semiología con las crisis rolándicas, las epilepsias parietales y occipitales comparten muchos datos. Sus crisis presentan una semiología muy cambiante, incluso en un mismo paciente. El aura es frecuente y suele ser el dato clave para su localización. Las más habituales consisten en síntomas somatosensitivos, visuales simples (áreas visuales primarias), como luces, destellos, colores simples, amaurosis o alucinaciones visuales complejas (áreas de asociación parietales y occipitales), como metamorfopsias, distorsiones de la imagen corporal y palinopsia. También las auras de tipo vertiginoso y auditivas elaboradas implican a áreas parietotemporales. Otros fenómenos posibles son el parpadeo unilateral, el nistagmo y la versión ocular, propios de áreas occipitales.

Las crisis parietales y occipitales, con mucha frecuencia, se propagan hacia los lóbulos temporal y frontal, por lo que la sintomatología que sigue al aura suele asemejarse a la de estas epilepsias: automatismos oromanuales, postura tónica, movimientos clónicos de extremidades, etc.

SIGNOS LOCALIZADORES Y LATERALIZADORES

El estudio de los pacientes mediante MVEEG nos ha permitido identificar un buen número de signos localizadores (información sobre el lóbulo de inicio o propagación de las crisis) y lateralizadores (sobre el hemisferio de inicio o propagación) de diferentes tipos de crisis que son de gran ayuda a la hora de determinar el tipo de epilepsia que presentan nuestros pacientes. **NE III**⁵⁻⁸.

En algunos casos, incluso si un signo en sí mismo tiene escaso valor localizador o lateralizador, la secuencia de sucesión de varios síntomas puede otorgarle un valor muy elevado, como es el caso de las crisis en las que predomina una desconexión del medio sin fenómenos motores acusados (crisis dialépticas). Por sí solas no son muy específicas, pueden aparecer en epilepsias focales temporales y extratemporales, también en epilepsias generalizadas, pero, cuando les sigue una fase de automatismos orales o gestuales, sugieren fuertemente que se trata de una crisis de inicio temporal. Otro ejemplo es la distonía unilateral del miembro superior. Esta aparece con mucha mayor frecuencia en ETM, pero, cuando se acompaña de automatismos unilaterales de la mano ipsilateral al foco, es un signo casi patognomónico de epilepsia temporal lateral.

Podemos agrupar dichos signos en función de las fases de la crisis en las que aparecen: auras, periodo crítico y fase postcrítica. A su vez, podrán ser de predominio motor, sensorial, autonómico o visual (tablas II, III y IV)⁵⁻⁸.

Conviene recordar que, en los niños, la semiología de las crisis es diferente a la de los adultos. Las manifestaciones motoras suelen ser prominentes, tanto más cuanto más pequeños son. Los automatismos típicos de la epilepsia temporal son más simples y poco elaborados, predominando los orales sobre los manuales. Hay menos signos localizadores o lateralizadores. Incluso niños muy pequeños con epilepsias focales pueden mostrar manifestaciones no focales, como ocurre con los espasmos epilépticos⁹.



Tabla II. Auras: signos y síntomas localizadores y lateralizadores

Aura	Localización	Lateralización	Síndrome
Epigástrica	Temporal mesial AMS	No	ETM
Somatosensitiva/ dolorosa	Corteza somatosensitiva primaria AMS	Contralateral	EP, ET EF
Visual simple	Corteza visual primaria	Contralateral*	EO
Visual compleja	Áreas temporo-occipitales	Contralateral*	EO, ET
Amaurosis	Corteza visual bilateral	No	EO
Auditiva	Corteza auditiva	Contralateral*	ET
Vertiginosa	Áreas parieto-temporo-occipitales	No	ET
Olfativa	Región orbitofrontal, amígdala, ínsula	No	ETM, EF
Gustativa	Opérculo parietal y temporal basal	No	ET
Autonómica	Ínsula, amígdala, cíngulo, AMS	No	ET, EF
Miedo	Amígdala, hipocampo, frontal mesial	No	EMT, EF
Psíquica	Uncus, corteza temporal	No	ETL
Déjà vu/Jamás vu			
Orgásmica	Sistema límbico	H. no dominante	ET

* Solo si la sintomatología es unilateral.

AMS: área motora suplementaria; ETM: epilepsia temporal medial; ET: epilepsia temporal;

EP: epilepsia parietal; EF: epilepsia frontal; EO: epilepsia occipital; ETL: epilepsia temporal lateral o neocortical.

H.: hemisferio.

Tabla III. Signos y síntomas localizadores y lateralizadores en la fase ictal

Signos	Localización	Lateralización	Síndrome
Motores			
Distonía unilateral	Temporal mesial y lateral	Contralateral	ETM, ETL
Paresia ictal	Corteza premotora	Contralateral	EF
Aut. manuales unilaterales	Temporal	Ipsilateral	ETM
Aut. orales con respuesta preservada	Temporal, cíngulo	H. no dominante	ET, EF
Versión cefálica/tronco	Temporal, frontal, AMS	Contralateral previo a CSG Ipsilateral tras CSG	ET, EF
Clonías unilaterales	Área motora primaria, temporal	Contralateral	EF, ET
Fin asimétrico de clonías en CSG		Ipsilateral	ET
Postura tónica asimétrica	AMS, frontal, temporal	Contralateral	EF, ET
Signo del 4 en CSG		Contralateral al miembro extendido	EF, ET
Muecas faciales	Amígdala, hipotálamo, frontal, ínsula	Contralateral	ET
Autonómicos			
Arritmias	Temporal	No	ET, EF
Escupir	Temporal	H. no dominante	ET
Náuseas-vómitos	Ínsula, temporal, occipital (niños)	H. no dominante	ET, EO
Piloerección	Temporal	Ipsilateral*	ET
Bostezo	Temporal	H. no dominante	ET
Urgencia urinaria	Temporal	H. no dominante	ET
Oculares/visuales			
Parpadeo unilateral	Occipital, temporal mesial	Ipsilateral	EO, ET
Nistagmo	Occipital	Contralateral	EO
Midriasis	Temporo-occipital	Ipsilateral*	EO, ET
Afectivos			
Crisis gelásticas	Hipotálamo, temporal-frontal mesial	No	Hamartoma hipotalámico
Sonrisa	Córtex parieto-temporo-occipital	H. no dominante	EP, EO
Aut. sexuales/genitales	Mesiotemporal, frontal	No	ETM, EF
Lenguaje			
Afasia	Temporal	H. dominante	ET
Vocalización	Frontal, temporal	No	EF, ET
Lenguaje crítico	Temporal	H. no dominante	ET

* Si la sintomatología es unilateral.

Aut.: automatismos; AMS: área motora suplementaria; ETM: epilepsia temporal medial; ET: epilepsia temporal; EP: epilepsia parietal; EF: epilepsia frontal; CSG: crisis secundariamente generalizada; EO: epilepsia occipital; ETL: epilepsia temporal lateral o neocortical; H.: hemisferio.



Tabla IV. Signos y síntomas lateralizadores y localizadores postictales

Aura	Localización	Lateralización	Síndrome
Frotar la nariz con una mano	Temporal	Ipsilateral	ET
Tos	Temporal	No	ET
Paresia	Frontal, temporal	Contralateral	EF, ET
Psicosis	Temporal, frontal	No	ET, EF
Afasia	Temporal	H. dominante	ET
Hemianopsia	Occipital	Contralateral	EO
Compulsión beber agua	Temporal	H. no dominante	ET
Cefalea (migrañosa)	Temporal	Ipsilateral	ET

ET: epilepsia temporal; EF: epilepsia frontal; EO: epilepsia occipital; H.: hemisferio.

1.2. LA HISTORIA CLÍNICA EN EPILEPSIA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPILEPSIA EN LAS DISTINTAS EDADES

Carlos Casas Fernández
Pedro Jesús Serrano Castro

CONCEPTO Y UTILIDAD DE LA HISTORIA CLÍNICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EPILEPSIA

La historia clínica (HC) es el documento médico-legal que surge de la relación establecida entre el médico y el paciente y en el que se recoge la información necesaria para el correcto desarrollo de la labor asistencial. Cuando nos enfrentamos a enfermedades que se manifiestan con episodios paroxísticos, la HC es el instrumento inicial que debe establecer el diagnóstico diferencial (DD) y guiar el proceso diagnóstico.

Aunque la HC ha sido avalada por su uso a lo largo de la historia de la Medicina, lo cierto es que no son muchos los estudios que se han propuesto evaluar su verdadera utilidad. Una revisión exhaustiva de la literatura revela la existencia de seis trabajos de cierta calidad científica que evalúan el valor de la HC para el diagnóstico de la epilepsia¹⁰⁻¹⁵; solo uno de ellos tuvo carácter prospectivo¹². La conclusión principal de todos estos estudios es que una HC correctamente realizada es un instrumento de utilidad para la correcta clasificación de los eventos paroxísticos, si bien las tasas de error diagnóstico obtenidas oscilan entre el 5 % y el 25 %¹⁰⁻¹⁵. **NE II.** Estudios dirigidos exclusivamente a determinados tipos de epilepsia (por ejemplo, epilepsia del lóbulo temporal)¹⁴ o categorizados en función del grado de formación del médico que realiza la historia (en concreto, neurólogos o neuropediatras) ofrecen los mejores resultados^{14,15}. **NE II.**

CARACTERÍSTICAS Y CONTENIDOS DE LA HISTORIA CLÍNICA EN EPILEPSIA

La HC del enfermo epiléptico debe satisfacer unos requisitos básicos, si bien la revisión de la literatura no da apoyo definitivo a un determinado modelo de HC, por lo que las evidencias en este aspecto emanan de las opiniones de los expertos. Resumimos a continuación las características que son citadas como estructura básica de la HC en la mayoría de los trabajos publicados:



Anamnesis

Su base reside en la realización de un interrogatorio médico exhaustivo dirigido a recoger información fidedigna y estructurada en los siguientes apartados:

Antecedentes personales

- ▶ Antecedentes obstétricos: patología durante el embarazo, distocias del parto y sufrimiento fetal, realizando la anamnesis sobre familiares con capacidad para informar.
- ▶ Hitos del desarrollo psicomotor y rendimiento escolar.
- ▶ Existencia o no de convulsiones febriles durante la primera infancia.
- ▶ Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos o infecciones del sistema nervioso central (SNC).
- ▶ Comorbilidades, con especial referencia a comorbilidad psiquiátrica, neurológica y afectaciones somáticas de hígado o riñón.
- ▶ Historial de fármacos antiepilépticos (FAE) previos y actuales. Esta información es de especial relevancia para clasificar el grado de refractariedad de la epilepsia según los criterios de la ILAE.

Antecedentes familiares

Con especial atención a los de epilepsia o enfermedades neurológicas en la familia.

Enfermedad actual

Debe establecer el DD (ver más adelante) y la posterior clasificación semiológica de los eventos. La mayor rentabilidad diagnóstica exige un profundo conocimiento de las manifestaciones clínicas de las crisis epilépticas (CE)¹⁶.

Ante la sospecha del origen epiléptico de los episodios, se debe indagar acerca de si existen precipitantes específicos (hora del día, relación con el sueño o el despertar, desencadenantes emocionales o actividad mental), así como la existencia de mioclonías o ausencias u otros datos que puedan tener valor en el diagnóstico sindrómico.

El análisis de las auras es de gran importancia por su posible valor localizador. En la tabla V, extraída de la Guía Andaluza de Epilepsia 2009, se resume el valor localizador de algunos eventos según estudios de MVEEG⁸.

Algunos datos semiológicos también han demostrado tener un valor pronóstico. En concreto, en el caso de la epilepsia del lóbulo temporal, una reciente publicación ha atribuido valor predictivo a la consignación de la existencia de actividad automática crítica¹⁷. El valor predictivo positivo (VPP) de este hallazgo de anamnesis aislado fue

Tabla V. Valor localizador de eventos semiológicos en crisis epilépticas

Evento	Valor localizador Frecuencia y valor predictivo positivo (VPP)
Automatismos	
Automatismos unilaterales de un miembro	Ipsilateral al foco epiléptico. VPP: 90 %
Clonías de párpados unilaterales	Ipsilateral al foco epiléptico. VPP: 83 %
Tos postictal	40 % CE del lóbulo temporal. 0 % pseudocrisis o CE frontales
Frotamiento de la nariz postictal	50 % CE del lóbulo temporal ipsilateral. 10 % CE frontales. VPP: 90 %
Automatismos bipedales	30 % CE del lóbulo frontal. 10 % CE del lóbulo temporal
Automatismos con respuesta externa preservada	CE del lóbulo temporal no dominante
Acto de escupir	Raro. CE del lóbulo temporal no dominante
CE gelásticas	Hipotalámicas. En ocasiones, CE mediales temporales o del cíngulo frontal
Eventos motores ictales	
Clonías focales	30 % hemicuerpo contralateral al foco. VPP > 95 %
Posturas distónicas unilaterales	67 % hemicuerpo contralateral al foco. VPP: 93 %
Posturas tónicas unilaterales	13 % hemicuerpo contralateral al foco. VPP: 85 %
Postura del "esgrimista"	3 % CE del lóbulo temporal contralateral. 25 % CE del lóbulo frontal (área motora suplementaria). VPP: 90 %
Parálisis ictal	5 % CE parciales. Localiza contralateral al foco epiléptico. VPP: 100 %
Parálisis postictal de Todd	13 % CE parciales. Localiza contralateral al foco epiléptico. VPP: 80-100 %
Fenómenos autonómicos	
Ictus emeticus	Raro. CE del lóbulo temporal no dominante
Urgencia urinaria ictal	2 % CE del lóbulo temporal no dominante
Piloerección ictal	CE del lóbulo temporal dominante
Lenguaje periictal	
Bloqueo del lenguaje	75 % CE del lóbulo temporal. VPP para hemisferio dominante: 67 %
Preservación ictal del lenguaje	15 %. VPP para hemisferio no dominante: 83 %
Disfasia postictal	90 %. Afectación del hemisferio dominante



del 62,3 % para la consideración de epilepsia refractaria (ER) según los criterios de la ILAE, si bien, añadiendo determinados resultados en pruebas de imagen y EEG, dicho VPP podía situarse por encima del 80 %¹⁷. **NE III.**

Una reciente publicación cegada demostró que la capacidad diagnóstica a través de la interpretación de datos semiológicos era considerablemente mayor entre neurólogos que en otros profesionales médicos¹⁸. **NE II.**

Exploración clínica

La exploración sistémica debe incluir de manera ineludible las siguientes actividades¹⁶:

- ▶ *Inspección general*: con un examen de la piel y de la constitución general, puesto que la epilepsia puede formar parte de numerosos síndromes neurocutáneos o dismórficos.
- ▶ *Exploración cardiovascular*: medición de la tensión arterial, anomalías del ritmo cardíaco o soplos cardiovasculares. Esta exploración resulta de especial interés en casos de diagnóstico diferencial con eventos de origen cardiogénico.
- ▶ *Examen del estado psíquico del paciente*: es fundamental para la detección del principal diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas (CE), como las pseudo-crisis de origen psicógeno (ver más adelante).

La exploración neurológica en el paciente epiléptico, por su parte, debe tener el objetivo principal de poner en evidencia, en caso de que existan, signos indicativos de hipertensión intracraneal, de disfunción neurológica focal, meníngea o en la esfera cognitiva, que orienten el diagnóstico a una epilepsia sintomática¹⁶. **NE IV.**

CONCEPTO DE TRASTORNO PAROXÍSTICO NO EPILÉPTICO (TPNE)

Se denomina *TPNE* o *pseudocrisis* a aquellos eventos paroxísticos de naturaleza no epiléptica cuya descripción clínica puede crear dudas sobre su etiología. No es infrecuente encontrar en la práctica clínica pacientes diagnosticados de epilepsia, incluso catalogada de refractaria, que en realidad nunca padecieron la enfermedad. En la edad infantil algunos trabajos sugieren que los TPNE del niño pueden llegar a alcanzar porcentajes próximos al 10 %¹⁹. Existe un trabajo prospectivo¹² que incluyó 241 pacientes de más de 5 años de edad, diagnosticados de epilepsia refractaria, de los cuales 49 (el 20 %) no sufrían la enfermedad.

El objetivo final de la HC de eventos paroxísticos es establecer un DD de los eventos epilépticos frente a los TPNE con los que pudiera confundirse. Dicho DD será diferente en función de la edad del paciente. Nuevamente nos encontramos en este tema con una escasez de estudios de suficiente nivel de evidencia, por lo que

la mayoría de las recomendaciones vendrán fundamentadas por series de casos u opiniones de expertos.

Parece haber consenso entre expertos en cuanto a la importancia de conocer con detalle la semiología de estos procesos para evitar el error, tanto en el caso de epilepsia generalizada idiopática (EGI) (tabla VI)²⁰ como de epilepsias con crisis psicógenas (tabla VII)²¹. **NE III.**

Es recomendable la clasificación de los TPNE en cinco grupos (tabla VIII)²². **NE IV.**

De especial interés resulta la correcta identificación de los TPNE de origen psicógeno. Existe una revisión sistemática que analiza la capacidad para distinguir crisis epilépticas (CE) de crisis no epilépticas de origen psicógeno basándose en datos recogidos por anamnesis²³. En la tabla IX se exponen los signos clínicos de mayor valor diagnóstico según dicha revisión²³. **NE II.**

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DE LOS TRASTORNOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS

La epilepsia puede aparecer en cualquier edad, adoptando unas características clínicas específicas dependiendo de la etapa madurativa en que aparezca, de ahí la existencia de diferentes síndromes epilépticos edad-dependientes, variando la manifestación clínica y del registro EEG en relación con el aumento de edad del niño, y, en consecuencia, con la etapa de maduración cerebral (proceso de mielinización,

Tabla VI. Alteraciones no epilépticas que imitan una epilepsia generalizada idiopática

Recién nacido y lactante	Mioclonía en sueño neonatal benigna Mioclonías benignas del lactante Eventos agudos de riesgo (amenazantes) vital Hyperekplexia Espasmos del sollozo (cianótico y pálido) Alteraciones metabólicas
Niños	Episodios de fijación de mirada Síncope Mioclonía hipnagónica
Adolescentes y adultos	Crisis psicógenas Síndrome de hiperventilación Narcolepsia Alteraciones reactivas causadas por drogas Síncope

**Tabla VII. Diagnóstico diferencial de los diferentes fenotipos epilépticos²¹**

Tipo de crisis	Diagnóstico diferencial
GENERALIZADAS	
Tónico-clónicas generalizadas	Síncope convulsivo. Crisis psicógenas. Hiperekplexia
Ausencias	Ensoñaciones. Crisis psicógenas
Clónicas	<i>Limb shaking</i>
Mioclónicas	Síncope con mioclonías. Mioclonías hipnagógicas. Encefalopatías con mioclonías. Mioclono esencial
Tónicas	Discinesias paroxísticas. Síndrome de Sandifer. Hiperekplexia. Espasmos del sollozo. <i>Drop-attack</i>
Atónicas	Síncope. Espasmos del sollozo. Cataplejía. <i>Drop-attack</i>
Espasmos epilépticos	Mioclono benigno del sueño. Estremecimientos. Cólico del lactante
PARCIALES	
Temporales	AIT afásicos. Síndromes confusionales. Despertares confusionales. Sonambulismo. Crisis psicógenas. Ataques de pánico. Narcolepsia con automatismos. Migrañas acompañadas. <i>Déjà vu</i> fisiológico. Alucinaciones auditivas. Amnesia global transitoria. Estereotipias
Frontales	Crisis psicógenas. Parasomnias. Discinesias paroxísticas. Ataques de pánico. Síncopes. <i>Limb shaking</i>
Occipitales	Migraña con aura. Síndrome de Charles Bonet. Alucinosis peduncular. AIT (amaurosis octal). Drogas alucinógenas. Alucinaciones hipnagógicas
Parietales	Migraña con aura sensitiva. AIT

Tabla VIII. Trastornos paroxísticos no epilépticos

- TPNE secundarios a hipoxia cerebral: crisis anóxicas
- TPNE secundarios a trastornos del comportamiento (origen psíquico)
- TPNE secundarios a trastornos del movimiento
- TPNE en relación con el sueño
- Otros TPNE
 - TPNE de causa sistémica
 - TPNE y migraña
 - Síndrome de muerte súbita abortada (ALTE)

Tabla IX. Signos clínicos útiles en la clasificación de eventos paroxísticos

	Sensibilidad/Especificidad	Nivel de evidencia
Larga duración	Datos no disponibles	II
Curso fluctuante	47-88 % / 96-100 %	
Movimientos asíncronos	9-96 % / 93-100 %	
Balanceo pélvico	1-44 % / 92-100 %	
Movimientos de la cabeza tipo No-No	15-63 % / 92-100 %	
Ojos cerrados	34-96 % / 74-100 %	
Grito ictal	4-37 % / 100 %	
Recuerdo del episodio	63-88 % / 90-96 %	
Dato clínico a favor de crisis epilépticas	Sensibilidad / Especificidad	
Crisis durante el sueño	31-59 % / 100 %	II
Confusión postictal	61-100 % / 84-88 %	
Respiración estertorosa	63-88 % / 90-96 %	

desarrollo de las sinapsis neuronales y la diferenciación neurometabólica neuronal). A partir de la adolescencia, todos estos parámetros son superponibles a lo que nos vamos a encontrar en el adulto¹⁹.

El correcto diagnóstico de los TPNE exige un adecuado conocimiento de su expresión clínica, obviedad que indica la necesidad de tener presentes los diferentes fenotipos clínicos existentes. No obstante, en ocasiones pueden aparecer dudas razonables, sin que los exámenes complementarios vayan a dilucidar el diagnóstico, al ser habitualmente normales las exploraciones neurofisiológicas y, específicamente, el EEG, aunque a veces el resultado puede ser engañosamente "patológico" y complicar la resolución diagnóstica e incluso condicionar el error del mismo. Únicamente hallaremos utilidad diagnóstica con la MVEEG, que nos permite recoger de forma simultánea las manifestaciones clínicas y del EEG y certificar que el TPNE no se acompaña de manifestaciones paroxísticas; en consecuencia, no existe una traducción epiléptica del mismo. Es, por tanto, la exploración prínceps ante cualquier proceso con dudoso significado epiléptico, siendo incluso aconsejable, en algunas ocasiones, aplicar métodos de provocación para obtener una mayor utilidad diagnóstica^{24,25}. **NE II.**

En cualquier caso, poder visionar las manifestaciones clínicas tiene gran importancia para poder orientar el diagnóstico, de ahí la utilidad de las videograbaciones caseras de los síntomas que pueden proporcionar los familiares²⁵. **NE IV.**



Se considera que son muchas las causas que justifican el elevado porcentaje de error con el diagnóstico de epilepsia en estos episodios paroxísticos, destacando entre los más frecuentes¹⁹: 1. Anamnesis inadecuada. 2. Sobrevaloración de la existencia de relajación esfinteriana y/o movimientos tónico-clónicos durante el TPNE. 3. Antecedentes familiares de epilepsia. 4. Antecedentes personales de crisis febriles. 5. Registro EEG con “anomalías” mal interpretadas. 6. Desconocimiento de muchos de los TPNE existentes.

Los cuatro eventos que con mayor frecuencia condicionan la necesidad de establecer el diagnóstico diferencial son el síncope, el accidente isquémico transitorio (AIT), la amnesia global transitoria (AGT) y el vértigo, que, al ser analizados frente a las crisis epilépticas, muestran unas diferencias muy orientativas²⁶ (tabla X). Asimismo, es de gran interés diferenciar los episodios paroxísticos de aparición en el sueño NREM de la epilepsia nocturna del lóbulo frontal²⁶, existiendo igualmente diferencias entre las parasomnias y los diferentes movimientos que pueden acaecer durante el sueño y deben ser distinguidos de las crisis epilépticas²⁷. Si nos centramos en la edad infantil, desde el periodo neonatal hasta la adolescencia, hallamos diferentes manifestaciones clínicas que se repiten con diferente frecuencia y que, en definitiva, constituyen los ya mencionados TPNE, teniendo una expresión clínica diferente en las distintas etapas madurativas²⁷, lo que permite que sean considerados como episodios “edad dependientes”, que es preciso conocer para orientar más acertadamente el diagnóstico.

La evidencia científica asociada a la semiología y los procedimientos diagnósticos en epilepsia, que pueden facilitar el diagnóstico de esta, se recoge en distintos temas de este capítulo 1.

Tabla X. Diagnóstico diferencial de los síncope, accidente isquémico transitorio, amnesia global transitoria y vértigo con las crisis epilépticas

	Crisis epiléptica	Síncope	Accidente isquémico transitorio	Amnesia global transitoria	Vértigo
Aura	Ocasional	Sensación de desvanecimiento. Visión borrosa. Signos autonómicos	No	No	No
Duración	1-2 min	Segundos a minutos	Minutos a horas	Horas	Minutos a días
Efecto postural	No	Sí, en el síncope vasovagal	Raramente (solo si existe mecanismo hemodinámico)	No	Variable (Sí, en el vértigo posicional paroxístico)
Síntomas	Variable (desconexión ambiental, automatismos, rigidez, sacudidas clónicas)	Pérdida de tono. Sacudidas mioclónicas (síncope convulsivo)	Déficit neurológico focal con un territorio vascular	Confusión o amnesia	Náuseas. Ataxia. Acúfenos
Pérdida urinaria	Variable	Variable	No	No	No
Latido cardiaco	Variable (más frecuente ↑ y menos ↓)	Irregular o descendiende, incluso asistolia	Variable (puede haber arritmia)	Normal	Variable
Síntomas posteriores	Somnolencia. Cefalea. Confusión	Alerta. No confusión	Alerta	Alerta	Alerta
EEG ictal	Patrón epileptiforme	Lentificación difusa	Lentificación focal	Lentificación sutil	Normal

RECOMENDACIONES – HISTORIA CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EPILEPSIA

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Los pacientes con eventos paroxísticos y sospecha de epilepsia deben ser evaluados por profesionales expertos en el diagnóstico de esta patología, preferentemente por neurólogos y/o neuropediatras.

B

La anamnesis de una probable crisis epiléptica debe incluir la recogida de datos motores, autonómicos o del lenguaje consignado en la tabla V por su valor localizador.

C



La exploración neurológica fuera del periodo periictal debe dirigirse a la búsqueda de signos indicativos de alteración neurológica que confirmen o descarten el diagnóstico de una epilepsia sintomática.	GE-SEN
En el caso de la epilepsia del lóbulo temporal, la anamnesis debe consignar la existencia o no de actividad automática crítica por su valor pronóstico (predictor de refractariedad).	C
Los pacientes con eventos paroxísticos no clasificables semiológicamente deben estudiarse con MVEEG.	B
En el caso de sospecha de TPNE, la anamnesis debe recoger los datos consignados en la tabla X, que orientan de forma fidedigna a conocer el posible origen psicógeno.	GE-SEN
Se debe utilizar un sistema de clasificación de los TPNE como el expuesto en las tablas VIII y IX.	GE-SEN

1.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EPILEPSIA

Juan M.^a Mercadé Cerdá
José Ángel Mauri Llerda
Francisco Javier López González

INTRODUCCIÓN

Los métodos diagnósticos son las pruebas complementarias que pueden contribuir a facilitar el DD en epilepsia, identificar las posibles causas etiológicas, los EA de los FAE o alguna morbilidad asociada.

Las fundamentales son las siguientes y su extensión depende de cada caso particular:

- ▶ Analítica general en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR).
- ▶ Electrocardiograma (ECG).
- ▶ Test genéticos.
- ▶ Estudios EEG/Vídeo EEG.
- ▶ Neuroimagen craneal.
- ▶ Test neuropsicológicos.

En los capítulos 1.4 y 1.5 se detallan los estudios de EEG y neuroimagen.

ANALÍTICA

Determinaciones analíticas generales

El estudio del laboratorio básico tanto en niños como en adultos debería incluir: hemograma; iones: sodio, potasio, calcio, magnesio; glucemia; función renal: urea, creatinina y perfil hepático. Las guías de práctica clínica (GPC) aconsejan realizarlo antes del inicio del tratamiento con FAE, si está indicado, y entre el primer y el sexto mes después de su inicio para valorar los EA de los FAE y no considerando necesaria su práctica de forma rutinaria, salvo justificación clínica^{16,28}. **NE IV**. En la tabla XI se detallan los posibles EA de los FAE detectables analíticamente.

En el estudio del paciente con epilepsia es fundamental descartar alteraciones metabólicas; son frecuentes en neonatos y ancianos.

**Tabla XI. Efectos adversos de los fármacos antiepilépticos detectables analíticamente y que aconsejan su cambio o retirada**

Cifras alarma	FAE más implicados
Leucopenia < 2.000 mm	CBZ
Neutropenia < 1.000 mm	CBZ
Trombopenia < 100.000 mm	VPA
Hiponatremia sintomática	CBZ, OXC, ESL
Hepatitis tóxica. Triple valor normal ez. hepáticos	FAE inductores enzimáticos
Hipometabolismo óseo (Vit. D; Ca; FA)	FAE inductores enzimáticos

Las crisis sintomáticas agudas ocurren en relación temporal con un insulto agudo del SNC, de origen metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o debido a una inflamación. Pueden presentarse de forma aislada, como crisis recurrentes o como EE (capítulo 2.4).

En la tabla XII vemos las recomendaciones de los valores de laboratorio necesarios para que estas crisis puedan ser definidas como de origen metabólico²⁹. **NE IV**.

Tabla XII. Recomendaciones de valores de laboratorio para la definición de crisis sintomáticas agudas de origen metabólico

Parámetro bioquímico	Valor
Glucosa sérica	< 36 mg/dl (2,0 mM) o > 450 mg/dl / 25 mM asociado a cetoacidosis
Na sérico	< 115 mg/dl (< 5 mM)
Ca sérico	< 5,0 mg/dl (< 1,2 mM)
Mg sérico	< 0,8 mg/dl (< 0,3 mM)
Nitrógeno ureico (BUN)	> 100 mg/dl (> 35,7 mM)
Creatinina	> 10,0 mg/dl (> 884 microM)

Desequilibrio iónico agudo

La frecuencia de CE en el desequilibrio iónico agudo es mayor en el caso de la hipo/hipernatremia; hipo/hipercalcemia e hipomagnesemia³⁰ (tabla XIII).

Tabla XIII. Frecuencia de crisis en el desequilibrio agudo iónico

Alteración electrolítica	Frecuencia en la práctica clínica	Frecuencia de crisis en el desequilibrio agudo
Hiponatremia	+++	++
Hipernatremia	++	++/+
Hipocalcemia	+	++/+
Hipercalcemia	++	+
Hipomagnesemia	++	++/+
Hipokalemia	+++	-
Hiperkalemia	++	-

- ▶ **Hiponatremia** (Na plasmático < 135 mEq/L): es la alteración hidroelectrolítica más frecuente en la práctica clínica (6 % de los pacientes hospitalizados; el 25 % tiene una hiponatremia severa [Na < 120]), los niños, ancianos y mujeres jóvenes son los más susceptibles.

 - Las CE aparecen cuando [Na] disminuye rápidamente a 115 mEq/L, habitualmente son TC generalizadas. Hay un incremento gradual del riesgo de CE al disminuir [Na].
 - Es un signo de gravedad (50 % de mortalidad).
 - Las CE son refractarias a los FAE hasta que se corrige el trastorno metabólico subyacente.
 - La presencia de CE en un paciente con hiponatremia requiere una rápida corrección de [Na] hasta 120-125 mEq/L.
- ▶ **Hipernatremia** ([Na] > 145 mEq/L): mientras la hiponatremia puede causar CE, la hipernatremia suele ser resultado de una CGTC.
- ▶ **Hipocalcemia** ([Ca] en plasma < 5,0 mg/dl): las CE aparecen en el 25 % de los casos y pueden presentarse como: CGTC, crisis parciales (CP) motoras (20 %), ausencias atípicas o EE no convulsivos. En la hipercalcemia ([Ca] en plasma > 14,0 mg/dl), son más frecuentes las alteraciones del estado mental que las CE.
- ▶ **Hipomagnesemia** ([Mg] en plasma < 1,6 mEq/L): las CE suelen aparecer en neonatos y en adultos con cifras < 0,8 mEq/L.

Glucemia

El cerebro es muy vulnerable a la falta de glucosa debido a su baja concentración (el 25 % de la plasmática) y a su elevado metabolismo. La hiperglucemia es mejor tolerada que la hipoglucemia, aunque también produce síntomas neurológicos debido a sus efectos osmóticos. El 7-20 % de los pacientes diabéticos puede tener CE. Los FAE, en esos casos, suelen ser ineficaces.



- ▶ **Hiperglicemia no cetósica (coma hiperosmolar)** ([glucosa] > 290 mg/dl; osmolaridad plasmática > 288 mM/L): el 20-30 % tiene CE (puede ser el primer síntoma) y suele ocurrir en mayores de 50 años. Las más frecuentes son las CP motoras, es habitual que comiencen como una epilepsia parcial continua. Las CE cesan tras corregir la hiperglucemia y la osmolaridad³¹.
- ▶ **Hiperglicemia cetósica** ([glucosa] > de 450 mg/dl + cetoacidosis): baja incidencia de CE. La hiperglucemia puede activar un área epileptógena en un área lesional silente o puede provocar una lesión isquémica aguda que ocasione CE.
- ▶ **Hipoglucemia** ([glucosa] < de 36 mg/dl): ocasiona CP o CGTC en el 7 % (nocturnas o a primera hora de la mañana). El hipocampo y el lóbulo temporal son muy sensibles a la hipoglucemia. Hay que realizar el DD con las manifestaciones autonómicas de la hipoglucemia. En la hipoglucemia autoinmune hay que pedir a.c. antiinsulina.

Encefalopatía urémica (uremia, creatinina)

Hay CE en el 30 % y suelen ser CGTC (también CP motoras). No hay correlación con la gravedad de la encefalopatía.

Fallo hepático (transaminasas, bilirrubina, coagulación, amonio)

Puede haber CE en el 2-33 % de los pacientes con encefalopatía hepática (estadios III y IV). Las CE ocurren cuando (amonio) > 124 mM/L (25 %).

Determinaciones analíticas específicas

Que permitan diagnosticar alteraciones endocrinas

Son: T3, T4, TSH

- ▶ **Tirotoxicosis:** < 1 %. Las CE pueden ser CP y CGTC. La corrección de la tirotoxicosis previene las crisis y normaliza el EEG.
- ▶ **Hipotiroidismo:** son infrecuentes. El 20 % de los pacientes en coma mixedematoso pueden tener CGTC o CPC o EE no convulsivo. Responden a la terapia sustitutiva.
- ▶ **Tiroiditis de Hashimoto** (a.c. antitiroideos: antiTPO, antitiroglobulina; LCR: proteínas, bandas oligoclonales): las CE pueden ser CGTC y CP, son independientes del grado de disfunción tiroidea.

Que permitan diagnosticar enfermedades autoinmunes

Debemos sospecharlo en aquellos pacientes con:

- ▶ Epilepsia temporal o extratemporal sin etiología clara, de inicio en la edad adulta.

- ▶ Patología autoinmune asociada (celiaquía, lupus, síndrome antifosfolípido 1.º; síndrome de Sjögren, hipotiroidismo primario).
- ▶ Epilepsia temporal con déficit de memoria superior a la esperada por la localización de la epilepsia.
- ▶ Patología psiquiátrica concomitante desde el inicio de la epilepsia.

Se debe determinar:

- ▶ **Estudio inmunológico básico/suero:** ANA clase IgG, + 1/160 (IEF), ENA (antiRo, antiLa, antiRNP, antiSM); antihistona; antiDNA + cualquier valor; anticardiolipina; perfil de celiacía; antitiroideos (antiTG, antiTPO); antiGAD; a.c. onconeuronales (Hu, Ri, CV2, MA2, amfifisina).
- ▶ **Estudio inmunológico básico/LCR:** bioquímica; BOC; IgG; albúmina; antiGAD³²; antiAMPA; antiGABA; antiNMDA; antiVGKC; a.c. onconeuronales (Hu, Ri, CV2, MA2, amfifisina).

En las tablas XIV y XV vemos los principales síndromes paraneoplásicos que se deben tener en cuenta en caso de sospecha de una encefalitis límbica³³.

Que permitan diagnosticar otras enfermedades

- ▶ Ácido láctico: sospecha de enfermedades mitocondriales.
- ▶ Vitamina B6: sospecha de déficit vitamínico B6.
- ▶ Serologías víricas y bacterianas: sospecha de enfermedades infecciosas.
- ▶ Cobre en orina y sérico, y ceruloplasmina: en el 6 % de los pacientes con enfermedad de Wilson puede haber CE, generalmente, al inicio del tratamiento quelante. Responden bien a los FAE.
- ▶ Porfobilinógeno (PBG) y ácido aminolevulínico (ALA) en orina: Hay CE en el 3,7 % de la porfiria aguda intermitente; algunos FAE pueden inducir CE (PB, PHT, CBZ, VPA, BZD y LTG).

Papel de la prolactina

No existe evidencia de que los niveles de prolactina sérica permitan diferenciar entre CE y trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE)²⁸. **NE III.**

Determinaciones en orina

Debe contemplarse el estudio bioquímico y la presencia de tóxicos, si hay sospecha.

Niveles de fármacos antiepilépticos

Su empleo se detalla en el capítulo 2.2.



**Tabla XIV. Síndromes neurológicos paraneoplásicos.
Anticuerpos onconeuronales bien caracterizados**

A.c.	Tumor predominante	SNP	A.c. + en pacientes sin cáncer (%)	Frecuencia en cáncer sin SNP (%)
Hu	SCLC	Encefalomiелitis DCP Encefalitis límbica Epilepsia parcial continua Encefalitis de tronco	2	16
CV2	SCLC, timoma	Encefalomiелitis Corea DCP Encefalitis límbica	4	9
Amffisina	Mama, SCLC	<i>Stiff-person</i> Mielopatía y mioclonus Encefalomiелitis	5	1
Ri	Mama, SCLC	Encefalitis de tronco Opsodonus-mioclonus	3	4
Yo	Ovario, mama	DCP	2	1
Ma2	Testicular	Encefalitis límbica Encefalitis de tronco	4	0

A.c.: anticuerpos onconeuronales; SNP: síndromes neurológicos paraneoplásicos; SCLC: cáncer de pulmón de células pequeñas; DCP: degeneración cerebelosa progresiva.

ELECTROCARDIOGRAMA

Un ECG de 12 canales debe realizarse en niños y en adultos, tanto en la sospecha de epilepsia como en caso de diagnóstico dudoso²⁸. **NE IV.**

TEST NEUROPSICOLÓGICOS²⁸

Los déficits neuropsicológicos se asocian con frecuencia a la epilepsia y/o a su tratamiento. La concienciación de estos problemas facilita la educación, la integración social y el empleo en los pacientes con epilepsia²⁸. **NE IV.**

Los test deben realizarse en cualquier edad para evaluar alteraciones cognitivas en particular en las áreas del lenguaje y de la memoria.

Los test neuropsicológicos están indicados²⁸: **NE IV**

**Tabla XV. Síndromes neurológicos paraneoplásicos.
Anticuerpos onconeuronales bien caracterizados**

A.c.	Tumor (%)	SNP	Pleocitosis en LCR (%) /síntesis intratecal	Comentarios
VGKC	SCLC, Timoma (31)	EL S. Morvan <i>CJ like syndrome</i>	41/no	Hombres; trastorno de conducta del sueño REM; hiponatremia CE distónicas facioabraquiales (50/d; previo a CE temporales o EL)
NMDA r	Teratoma ovárico (9-56)	Encefalitis con patología psiquiátrica al inicio seguido de crisis, catatonía, distonía, afasia e hipoventilación	91/sí	Mujeres. RM normal en el 45 %
AMPA r	SCLC, mama, timoma (70)	EL Psicosis atípica	90/sí	Mujeres/agudización frecuente (60 %)
GABAB r	SCLC (47)	EL	80/sí	Crisis (86 %)
Glicina r	Pulmón	Encefalomiелitis progresiva	?	Solo un paciente

SCLC: cáncer de pulmón de células pequeñas; EL: encefalitis límbica.

- ▶ En niños o adultos con dificultades educacionales o laborales.
- ▶ Cuando la resonancia magnética (RM) identifica anomalías en regiones cerebrales importantes desde el punto de vista cognitivo.
- ▶ Cuando un niño o un adulto aqueja problemas de memoria u otros déficits o declives cognitivos.

TEST GENÉTICOS¹⁶

En los últimos años se han detectado las alteraciones genéticas de un gran grupo de epilepsias genéticas, tanto parciales como generalizadas.

A día de hoy, los estudios genéticos que con mayor frecuencia pueden darse en la práctica clínica habitual solicitada por un neurólogo o neuropediatra están resumidos en la tabla XVI.

**Tabla XVI. Estudios genéticos disponibles en la práctica clínica habitual**

Enfermedad	Sustrato genético
Enfermedad de Vivo Epilepsia ausencia precoz	Mutación GLUT1/SLC2A1.
Enfermedad de Lafora	Mutaciones puntuales en el gen de la Laforina (locus 6q24) o NHLRC1 (locus 6p22.3).
Enfermedad de Unverricht-Lundborg	Mutaciones puntuales en el gen de la Cistatina-B (locus 21q22.3).
Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	Mutaciones puntuales en los genes CHRNA4 (locus 20q13.2-q13.3), CHRN2 (locus 1q21) y CHRNA2 (locus 8p21).
Esclerosis tuberosa	Mutaciones puntuales en los genes TSC-1 (locus 9p34), TSC-2 (locus 16p13) o translocaciones t (3;12) (p26.3;q23.3) o t (11q23.3;22q11.1).
MERFF	Mutaciones en genes mitocondriales.
Neurofibromatosis tipo I	Microdelección o microduplicación en el gen de la neurofibromina (locus 17q11.2).
Síndrome de Angelmann	Delecciones que afectan al cromosoma 15q11.2-q13 o mutaciones puntuales en el gen de la ubiquitina-proteína ligasa E3A.
Síndrome del cromosoma 20 en anillo	Aberración cromosómica del cromosoma 20 con morfología anillada y delección de ambas porciones teloméricas.
Síndrome del cromosoma X frágil	Expansión inestable de trinucleótidos CCG en el gen FMR1 (locus Xq27.3).

RECOMENDACIONES-PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: LABORATORIO, ELECTROCARDIOGRAMA, NEUROPSICOLÓGICAS Y GENÉTICAS**GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

Las pruebas diagnósticas (analítica básica y ECG) deben realizarse inicialmente en todos los pacientes con sospecha de epilepsia.	GE-SEN
La extensión o complejidad de las pruebas diagnósticas, descritas en este capítulo, deben individualizarse para cada paciente.	GE-SEN
No está indicada la repetición de estudios analíticos de rutina durante el seguimiento de los pacientes con epilepsia, salvo indicación clínica.	GE-SEN
El test de prolactina no es útil para diferenciar la CE de los TPNE.	C

1.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EPILEPSIA: NEUROFISIOLOGÍA

Trinidad Blanco Hernández
Francisco Javier López-Trigo Pichó
M.^a José Aguilar-Amat Prior
Vicente Iváñez Mora

INTRODUCCIÓN. CONCEPTO DE ELECTROENCEFALOGRAMA

El electroencefalograma (EEG) es el método diagnóstico que permite la evaluación de los potenciales eléctricos generados por la actividad cerebral. Se registran mediante electrodos situados bien sobre la superficie del cuero cabelludo (electrodos no invasivos) o a nivel cerebral profundo (invasivos), tanto en procesos agudos como crónicos, siendo una prueba repetible, accesible y económica. Es el método diagnóstico más útil para el estudio de la epilepsia y el más específico para estudiar el córtex epileptogénico.

El uso apropiado del EEG en el diagnóstico de las epilepsias tiene las siguientes finalidades:

- ▶ Apoyar el diagnóstico de epilepsia en pacientes con clínica sugestiva.
- ▶ Ayudar a precisar el tipo de crisis y el síndrome epiléptico específico.
- ▶ Ayudar a identificar posibles precipitantes de las crisis epilépticas.

No debe usarse para excluir el diagnóstico de epilepsia cuando la presentación clínica apoya el diagnóstico de paroxismo no epiléptico, ni su resultado negativo o normal debe excluir el diagnóstico de epilepsia²⁸. **NE III**.

La Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (1958) desarrolló el denominado Sistema Internacional 10-20, que permite una unificación en la terminología y la localización de dichos electrodos^{34,35} (tabla XVII).

Las técnicas de activación frecuentes en la práctica clínica habitual (HV, ELI, privación de sueño y sueño) aumentan la excitabilidad cortical^{16,36}. **NE I**.

En casos de la EGI, las técnicas de activación específicas (HV y ELI) son superiores a la reiteración de EEG basales para la detección de descargas epileptiformes interictales (DEI)¹⁶ (**NE III**) y tienen la capacidad de aumentar de forma significativa el registro de DEI en estas epilepsias³⁶. **NE III** (tabla XVIII).



Tabla XVII. Recomendaciones técnicas del electroencefalograma en epilepsia

Recomendaciones técnicas para un EEG basal

- Registros de 16 canales (mínimo 8 canales).
- Mínimo: 21 electrodos (sistema 10-20).
- Montajes: referenciales y bipolares.
- Disposición: longitudinal y transversal.
- Impedancias: inferior a 5 kohms.
- Filtros: 50-100 μ V.
- Sensibilidad: Baja frecuencia no $>$ 1 Hz y de alta frecuencia no $<$ 70Hz.
- Velocidad: 15-30 mm/s.
- Duración: 30 min (mínima 20 min).
- Reactividad: ojos abiertos/cerrados (OA/OC).

Las técnicas de sugestión se utilizan en casos de sospecha de trastornos paroxísicos no epilépticos o crisis psicógenas, pero pueden conllevar falsos positivos en algunos casos³⁷. **NE III.**

MODALIDADES DE REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO E INDICACIONES⁴⁰⁻⁴²

Los estudios EEG debe tener como finalidad el diagnóstico de la epilepsia o los síndromes epilépticos y su complejidad se basa en alcanzar este objetivo (tabla XIX).

PATRONES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS EPILEPTIFORMES INTERICTALES

El *gold standard* para el diagnóstico de la epilepsia es el registro de una crisis clínica con correlato EEG; sin embargo, la presencia de DEI, en un adecuado contexto clínico, es un marcador electrofisiológico de epilepsia, así como la detección de DEI en EEG basales sugiere mayor riesgo de recurrencia de una crisis epiléptica¹⁶. **NE II.**

Rara vez, el EEG de un individuo normal muestra DEI, y en ese caso la posibilidad de desarrollar una epilepsia es de entre un 2 % y un 3 %.

Las DEI más comunes son las puntas, ondas agudas y los complejos punta-onda, pudiendo ser focales o generalizados (fig. 1).

Determinadas DEI se asocian a crisis y síndromes epilépticos concretos (tabla XX).

Los registros realizados en el transcurso de las primeras 24 horas después de una crisis aumentan la probabilidad de detectar DEI¹⁶. **NE III.**

Tabla XVIII. Maniobras de activación recomendadas

	Recomendaciones técnicas	Utilidad diagnóstica
HV	<ul style="list-style-type: none"> • Duración estándar: 3 min + 2 min post-HV (5 min en sospecha de EGI). • Frecuencia: entre 18-24 rpm. • Mantener OC. • Realizar a mitad o final registro. • Continuar registro al menos 1 min después de acabar HV. • Contraindicaciones: <ul style="list-style-type: none"> – Hemorragia intracraneal reciente. – Enfermedad cardiopulmonar. – Anemia deprimada. – HTA no controlada. 	<ul style="list-style-type: none"> • E. con ausencias: 80 % PO 3Hz • Tiene más valor HV durante 5 min que registro continuo de 6 horas. NE III³⁶. • E. generalizadas sintomáticas (SLG): 40 % POLenta 2-2,5 Hz. • E. mioclónicas: brotes de punta y polipunta. No es el mejor método de activación (ELI). • E. focal: 6-9 % DEI y 4 % CE. • Hipoglucemia.-PO 3 Hz.
ELI	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar con luz ambiental mínima para ver al paciente. • Distancia del flash a 30 cm del paciente. • Secuencia de frecuencias de estimulación (+): 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 60, 50, 40, 30 y 25 Hz. • Duración: trenes de 10 s, con una frecuencia con intervalos mínimos de 7 s. • 1.º (+) con OA; tras 5 s OC. • Duración aprox.: 6 min. 	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta fotomiogénica o fotomioclónica: <ul style="list-style-type: none"> – 0,3 % sanos y 3 % epilépticos. • Respuesta fotoparoxística (RFP): <ul style="list-style-type: none"> – 30 % de pacientes con fotosensibilidad. – 30 % E. mioclónica juvenil. – 18 % E. ausencias de la infancia. – 15 % E. generalizadas idiopáticas. – 3 % E. parciales. • Respuesta a baja frecuencia (1-5 Hz) <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedades neurodegenerativas (epilepsias mioclónicas progresivas).
Privación de sueño		La combinación de registro de sueño tras privación parcial de sueño aumenta la rentabilidad diagnóstica entre un 30 % y un 70 %.
Tareas cognitivas ^{38,39}	Etiopatogenia: hiperexcitabilidad difusa cortical y subcortical (± genético). Cálculo matemático. Puzles (praxias): 30 min. Lectura/escritura: 30 min en voz alta y de redacción leído.	Pueden precipitar actividad PO generalizada; útil: DD entre EF y EGI. Epilepsias reflejas.

HV: hiperventilación; ELI: estimulación lumínica intermitente; DEI: descargas epilépticas interictales; PO: punta-onda; DD: diagnóstico diferencial.



Tabla XIX. Modalidades de registro electroencefalográfico e indicaciones

Modalidades de registro EEG	Indicaciones	Valor diagnóstico
<p>EEG DE RUTINA O DE CORTA DURACIÓN</p> <p>Registro de 20-30 min, en vigilia asociada a maniobras de activación.</p> <p>Fotoestimulación: Valoración de respuesta fotoparoxística. Condiciones más provocativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimulación binocular > monocular. • Frecuencias más estimuladoras: 15-25 Hz. <p>(+) en el momento de cerrar los ojos > OC > OA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar diagnóstico de epilepsia valorando los eventos paroxísticos intercríticos y/o críticos. • Determinar el tipo de epilepsia y de síndrome epiléptico en función de la clínica, DEI y crítica. • Valoración pronóstica de recurrencia de crisis. • Utilidad en el manejo terapéutico y retirada de la medicación. • Diagnóstico y valoración de la respuesta al tratamiento en EE. 	<ul style="list-style-type: none"> • Posibilidad de detectar actividad intercrítica en el 50 % de pacientes con epilepsia. • Riesgo de recurrencia a los 2 años: del 27 % si EEG normal; del 37 % si existen anomalías no epileptiformes; y del 58 % si existe actividad epileptiforme intercrítica. • EEG seriados: sensibilidad diagnóstica entre el 69 y el 77 %. • Tras un tercer EEG normal, es poco probable que los EEG-rutina adicionales sean de utilidad.
<p>EEG DE DURACIÓN INTERMEDIA: EEG sueño y vigilia</p>		
<p>EEG con polisomnografía (EEG + movimientos oculares + ECG + EMG + respiración torácica).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Siesta (vigilia + 2-3 horas de sueño, con o sin privación previa de sueño). • Nocturno (duración media de 8 horas). 	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración de pacientes con sospecha de epilepsia con EEG de rutina seriados dentro de la normalidad. • Valoración diagnóstica y control evolutivo en paciente con epilepsia durante la infancia. • Manejo terapéutico y retirada de medicación. • Epilepsias con patrón EEG típico en sueño: EPOCS, EPBI-R, SLK, S. West. ENADLF. 	<ul style="list-style-type: none"> • La combinación de registro EEG en vigilia y sueño mejora la rentabilidad diagnóstica hasta un 80 %. • Lo ideal es registro de sueño espontáneo. • La complementación de registros EEG basales con EEG de sueño aumenta de forma significativa la sensibilidad del EEG para la detección de DEI⁴⁰. NE IV.
<p>EEG DE DURACIÓN PROLONGADA</p>		
<p>EEG continuo durante varios días</p> <p>1. Registros ambulatorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Registro domiciliario permitiendo las tareas habituales del paciente. 	<p>1. Estudio de pacientes con epilepsia farmacorresistente y confirmación del diagnóstico de epilepsia frente a otros trastornos paroxísticos de origen no epiléptico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Permite entre 20-25 % pacientes con sospecha de epilepsia farmacorresistente cuyas crisis no son de origen epiléptico. • Mejoría del control de las crisis en el 60-70% de casos tras el diagnóstico correcto.

Modalidades de registro EEG	Indicaciones	Valor diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> Inconvenientes de mayores artefactos, menor proporción de registro interpretable, nula valoración clínica en caso de crisis. MVEEG prolongado (<i>gold standard</i>) Ventajas: registro supervisado por técnicos, posibilidad de modificación del tratamiento habitual, exploración clínica durante las crisis. 	<ol style="list-style-type: none"> Cuantificación de la crisis y valoración de la severidad clínica. Tipificación clínica y EEG de las crisis en pacientes con respuesta parcial o nula al tratamiento. Evaluación prequirúrgica para cirugía de la epilepsia. 	<ul style="list-style-type: none"> Método diagnóstico útil en la determinación de la zona epileptógena y de inicio de las crisis en pacientes candidatos para cirugía de la epilepsia^{16,28}. NE I. Útil como instrumento diagnóstico en pacientes con trastornos paroxísticos intermitentes difíciles de registrar y en casos con alta sospecha clínica de epileptogenicidad en la que no se evidencia actividad crítica o intercrítica con los registros EEG convencionales^{16,28}. NE II.
OTROS POSIBLES ESTUDIOS EEG PARA LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA		
<ol style="list-style-type: none"> Registros con electrodos invasivos (tiras, mantas subdurales) y/o semiinvasivos (electrodos epidurales, foramen oval): <ol style="list-style-type: none"> Electrodos profundos Especialmente ELT: <ul style="list-style-type: none"> Trayectoria desde cara lateral a estructuras mesiales: para distinguir origen mesial o temporal lateral de las crisis. Trayectoria desde la región occipital hasta estructuras mesiales: para distinguir patrones de extensión parieto-occipitales. Manta o tiras subdurales de electrodos <ul style="list-style-type: none"> Áreas frontales mesiales, frontobasales y parietales. Áreas temporales basales, mesiales y laterales. Electrodos del foramen oval Estudio de la circunvolución parahipocampal y epilepsia extratemporal para valorar extensión al lóbulo temporal. 	<p>En pacientes candidatos para cirugía de la epilepsia si existe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipótesis clara sobre una posible zona epileptogénica y si dicha hipótesis puede ser probada con la utilización de dichos electrodos. Una zona epileptogénica potencialmente resecable. Riesgo bajo de complicaciones frente a los beneficios esperables con su uso. 	<ul style="list-style-type: none"> Permiten distinguir epilepsia del lóbulo temporal de origen unilateral o bilateral en el 77 % de los casos. La presencia de DEI en el lóbulo contralateral reduce la posibilidad de quedar exento de crisis tras la cirugía. Posibilitan diferenciar un origen temporal o extratemporal de las crisis (especialmente entre temporal mesial y frontal ipsilateral). Valoración de pacientes con zonas epileptógenas en ambos hemisferios, aunque en estos casos el beneficio con la cirugía es menor.



Modalidades de registro EEG	Indicaciones	Valor diagnóstico
2. Electrocorticografía	<ul style="list-style-type: none">• Determinar el grado de resección sobre todo en epilepsia del lóbulo temporal.• Mapeo de áreas elocuentes próximas a la zona de resección.	La utilidad de resección de áreas con DEI no está bien estudiada, ya que dicha zona suele ser típicamente mucho más extensa que la zona de inicio de las crisis.

ECG: electrocardiograma; EMG: electromiograma; ELT: epilepsia del lóbulo temporal; EPOCS: epilepsia con punta-onda continua durante el sueño; ENADLF: epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal; EPBI-R: epilepsia parcial benigna de la infancia -rolándica-; SLK: síndrome de Landau-Kleffner.

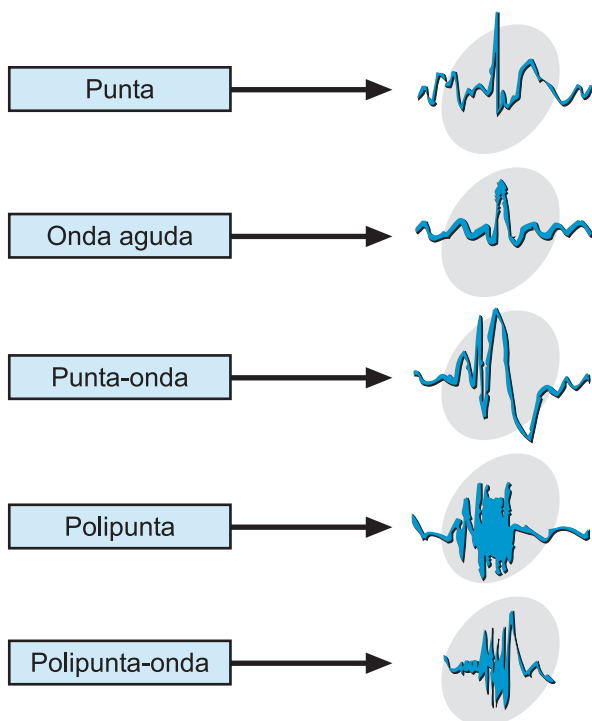


Figura 1. Distintos tipos de grafos elementos epileptiformes en EEG.

El consumo de FAE disminuye la probabilidad de detectar DEI¹⁶. **NE IV.**

Cuando el EEG de rutina no muestra DEI, la privación de sueño aumenta de manera significativa la oportunidad de recoger DEI, especialmente en la EGI³⁷. **NE III.**

Las DEI en el adulto son más frecuentes en las epilepsias temporales que en las epilepsias extratemporales⁴³. **NE IV.**

Tabla XX. Anomalías electroencefalográficas asociadas a síndromes epilépticos

EEG	Tipo de crisis clínicas	Síndrome epiléptico
PO a 3 Hz	Ausencias típicas	E. ausencias de la infancia E. ausencias juvenil E. con ausencias mioclónicas E. mioclónico-atónica E. sintomática del lóbulo frontal con ausencias
POL a 2Hz	Ausencias atípicas	Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) E. mioclónica severa E. parcial atípica de la infancia (Aicardi)
POR > 3Hz	Crisis mioclónica Crisis clónicas	E mioclónica benigna lactancia E. mioclónica severa E. mioclónico-atónica E. mioclónica juvenil E. mioclónica sintomática
PP y PPO	Crisis mioclónicas Crisis tónicas	E. mioclónicas E. con CGTC SLG (sueño)
Brote supresión	Espasmo tónico	Encefalopatías mioclónicas neonatales (Aicardi y Ohtahara) Síndrome hipóxico-isquémico neonatal severo
Hipsarritmia	Espasmo infantil	Síndrome de West

PO: punta-onda; POL: punta-onda lenta; POR: punta-onda rápida; PP: polipunta; PPO: polipunta-onda.

Existen variantes agudas fisiológicas en el EEG (tabla XXI) que deben diferenciarse de las DEI para evitar la interpretación errónea del registro EEG y la conclusión equívoca de diagnóstico de epilepsia.

EL PAPEL DEL ELECTROENCEFALOGRAMA EN LA CLASIFICACIÓN DEL TIPO DE EPILEPSIA Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS^{28,44}

Principalmente, la realización del EEG tiene las siguientes indicaciones:

- ▶ Tipificación de los eventos paroxísticos y su relación con las crisis epilépticas.
- ▶ Clasificación del tipo de epilepsia y síndromes epilépticos.
- ▶ El EEG intercrítico ayuda a la diferenciación entre epilepsias parciales (DEI focales) y generalizadas (DEI bilaterales); sin embargo, ambos trastornos pueden



Tabla XXI. Descargas epilépticas interictales variantes de la normalidad

	Actividad rítmica theta temporal durante somnolencia	Puntas	Puntas agudas pequeñas	Puntas positivas 14-6 Hz	Puntas y ondas a 6 Hz	SREDA
Frecuencia (Hz)	4-7	6-12	Esporádicas	14 y 6	5-7	5-6
Localización	Temporal	Temporal	Máx. frontal	Temporal posterolateral	Generalizadas	Generalizadas
Morfología	Rítmicas	Monofásicas	Amplitud < 50 µV Duración < 50 ms	Monofásicas	Difásicas	Inicio y final brusco
Nivel de conciencia	Despertar. Fase I sueño NREM	Despertar. Fase I	Vigilia relajada. Fase I-II	Despertar. Fase I-II	Fase I	Despertar. Fase I. HV
Edad	Adultos jóvenes	Adultos	Adultos	Adolescentes, adultos	Adolescentes, adultos	Ancianos
Duración	10 s	0,5-2 s	Descargas aisladas	< 1 s	< 1 s	40-80 s
Características y sinónimos	Variante psicomotora		Descargas benignas transitorias durante el sueño (BETS)	Pueden ser independientes complejos de 14 y de 6 Hz	Puntas y ondas "fantasma". Máximas a nivel occipital o frontal	Descargas EEG rítmicas subclínicas del adulto

SREDA: descargas rítmicas subclínicas del adulto.

solaparse, siendo difíciles de reconocer tanto desde el punto de vista clínico como electrográfico. En este sentido, las DEI focales pueden aparecer como descargas síncronas bilaterales y las DEI generalizadas pueden tener una expresión parcial (máxima en regiones frontales con cambios en la lateralización).

- ▶ Evaluación pronóstica.
- ▶ Valoración del EE.

EL ELECTROENCEFALOGRAMA EN LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

El rol del EEG en el seguimiento del tratamiento con FAE es incierto.

Existe una clara correlación entre el control clínico y la desaparición de las DEI en las ausencias típicas⁴². **NE IV**. Para otro tipo de epilepsias, esta relación no es tan evidente.

EL ELECTROENCEFALOGRAMA EN EL ESTADO EPILÉPTICO (capítulo 2.4)

- ▶ Es esencial para el correcto diagnóstico y manejo del EE, sobre todo en los EE no convulsivos, y permite el diagnóstico diferencial con pseudoestatus, donde el EEG será normal⁴².
- ▶ La MVEEG ayuda en el control y el seguimiento del tratamiento y aporta información pronóstica, ya que la persistencia de crisis electrográficas y/o actividades periódicas se asocia a un mal pronóstico⁴².
- ▶ La MVEEG en situaciones de estatus epiléptico, sobre todo por encima de los 60 minutos de duración, sirve para comprobar la efectividad del tratamiento y para identificar crisis epilépticas subclínicas y EE sutiles¹⁶. **NE III**.

ELECTROENCEFALOGRAMA URGENTE⁴²

Se debe realizar en las siguientes situaciones:

- ▶ Estados confusionales.
- ▶ Sospecha de estado de mal no convulsivo.
- ▶ Coma de origen desconocido.
- ▶ Crisis postraumáticas agudas.

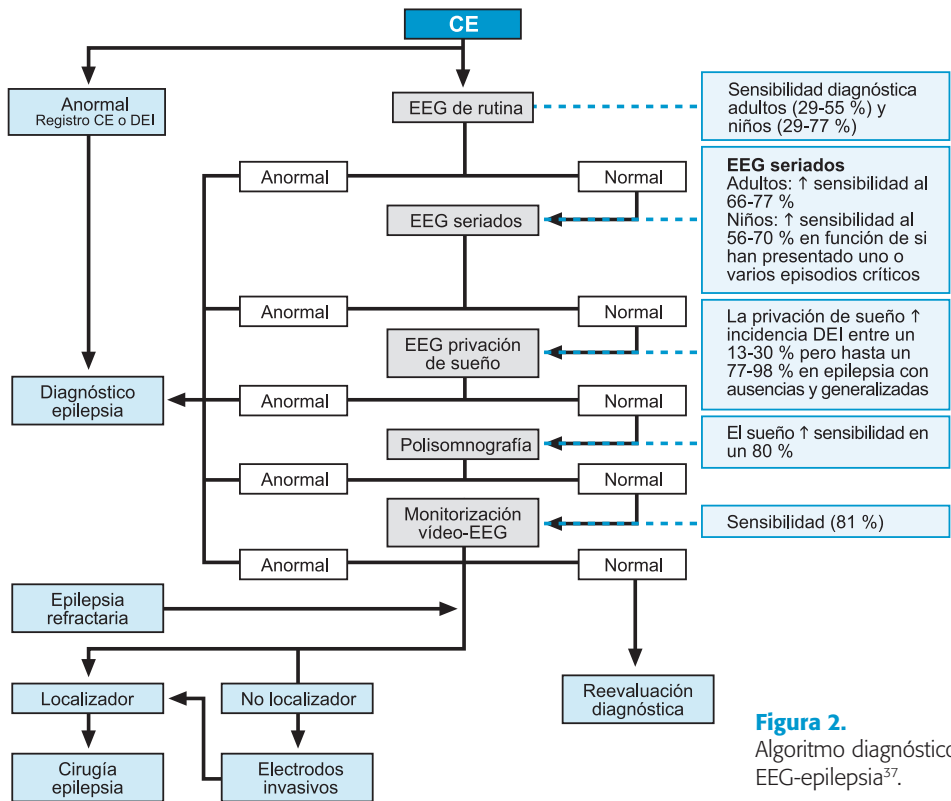


Figura 2. Algoritmo diagnóstico EEG-epilepsia³⁷.

RECOMENDACIONES - MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: ELECTROENCEFALOGRAMA, MONITORIZACIÓN VÍDEO-ENCEFALOGRÁFICA

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Los registros EEG deben ser realizados por personal técnico entrenado e interpretados por personal cualificado.	GE-SEN
El EEG solo debe realizarse para el apoyo diagnóstico de epilepsia en niños y adultos.	C
El EEG de rutina debe tener una duración mínima de 25-35 minutos y técnicas de activación básicas: a) ojos abiertos y cerrados; b) HV; y c) ELI.	C
No está recomendado por la baja rentabilidad diagnóstica realizar más de tres EEG de rutina en búsqueda de DEI.	C
Siempre debe realizarse HV ante la sospecha de crisis de ausencias, al ser el método diagnóstico neurofisiológico más rentable.	C

Es recomendable la realización de EEG postcríticos, dada su mayor rentabilidad diagnóstica.	C
El EEG en privación de sueño debe incluir un periodo de vigilia y otro de sueño espontáneo de al menos 40 minutos.	GE-SEN
Debe realizarse EEG en privación de sueño ante la sospecha de EGI en la que no se haya podido detectar DEI en dos registros de rutina.	GE-SEN
Está indicado realizar EEG de sueño en los siguientes síndromes epilépticos: s. West, EPBI-R, SLK, ENADLF y epilepsias que cursan con punta-onda continua durante el sueño, si el EEG estándar no ha sido diagnosticado.	GE-SEN
La MVEEG es un método diagnóstico altamente recomendable en pacientes con trastornos paroxísticos intermitentes difíciles de registrar, así como en los casos en los que el diagnóstico de epilepsia es dudoso, o en los que, existiendo alta sospecha de epileptogenicidad, no se encuentra evidencia de actividad crítica o intercrítica con el EEG basal.	B
La MVEEG es el método diagnóstico recomendable en los protocolos de estudio prequirúrgico de la epilepsia como método de localización del área epileptogénica.	A
El EEG continuo es un método recomendable en el seguimiento de los EE, sobre todo cuando superan los 60 minutos de duración.	GE-SEN
Las técnicas básicas de inducción de actividad epileptogénica, incluyendo la HV, la ELI, la privación de sueño y el sueño deben formar parte de toda MVEEG.	GE-SEN
Las técnicas de sugestión durante la MVEEG pueden utilizarse en casos de sospecha de TPNE o crisis psicógenas, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de falsos positivos.	C
La MVEEG en sueño es el método diagnóstico recomendado en el caso de sospecha de eventos no epilépticos que simulan CE nocturnas (despertares paroxísticos, trastornos del sueño, parasomnias o trastornos de conducta violenta durante el sueño).	A
El equipo responsable de la evaluación prequirúrgica debe decidir de manera multidisciplinar la indicación del registro con electrodos invasivos en cada caso individual.	GE-SEN

1.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EPILEPSIA: NEUROIMAGEN

Juan Álvarez-Linera Prado
Nuria Bargalló Alabart
Xavier Setoain Perego

INTRODUCCIÓN

Los estudios de neuroimagen proporcionan información de las posibles anomalías estructurales y funcionales (metabolismo, alteración del flujo cerebral...) relacionadas con el foco epileptogénico y también de la posible etiología subyacente de las CE.

La RM se ha incorporado en el concepto usado por la ILAE para definir las etiologías de la epilepsia (etiología estructural), y una propuesta reciente a la Comisión de Clasificación de la ILAE (2010) ha sugerido que la etiología estructural debe separarse del grupo de etiología metabólico y ha de quedar definida como anomalías positivas de neuroimagen sugerentes de etiología específica y/o con el apoyo del estudio histológico⁴⁵ (capítulo 1.1).

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 EGI o focal benigna de la infancia⁴⁶.

Los estudios epidemiológicos indican que las lesiones responsables para las CE se encuentran en el 20-25 % de los estudios de RM de pacientes con síndromes epilépticos no genéticos. Más del 90 % de pacientes con ER que reciben tratamiento quirúrgico presentan anomalías en RM⁴⁵.

En la literatura médica no hay estudios de neuroimagen randomizados, por lo que son bajos los niveles de evidencia. Encontramos estudios comparativos de neuroimagen con otras técnicas que se consideran de referencia, como los estudios de EEG, combinaciones de varios test o la cirugía... Por tanto, las recomendaciones de este capítulo se basarán en **NE III y IV**.

Aunque la información obtenida con la RM estructural es esencial para la evaluación de pacientes con ER, en aquellos casos en que no se detecten anomalías estructurales, sean dudosos o discordantes con otras pruebas clínicas, los estudios funcionales pueden contribuir a localizar el foco epileptogénico y, por tanto, también tienen un papel importante en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con ER.

NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

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 aún 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 normales⁴⁷⁻⁴⁹. **NE III.**

El campo magnético mínimo recomendable del escáner de RM debe ser de 1,5T, aunque los imanes de 3T detectan más lesiones en pacientes epilépticos (hasta el 40 % en caso de RM de 1,5T negativa), especialmente en el estudio de displasias corticales focales (DCF), pero hace falta más experiencia para definir su papel como alternativa a los imanes de 1,5T⁵⁰. **NE IV.**

En la tabla XXII se especifica el protocolo básico de RM cerebral en el estudio de la epilepsia⁴⁷⁻⁴⁹.

Tabla XXII. Protocolo básico de resonancia magnética cerebral en epilepsia

Localizadores

- Localizador sagital con secuencia rápida (15-30 s).

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 s; 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.



Indicaciones de estudios de neuroimagen estructural⁵¹⁻⁵⁷

En las tablas XXIII-XXVIII, se especifican los criterios de estudio de neuroimagen para la evaluación de distintas situaciones clínicas y basadas en los criterios apropiados de estudio por neuroimagen de las CE y de la epilepsia del Colegio Americano de Radiología⁵¹ (ACR), en las recomendaciones de la Comisión para Neuroimagen de la ILAE^{52,53}, y de los Subcomités de Estándares de Calidad de Neuroimagen en Epilepsia de la Academia Americana de Neurología y Sociedad Americana de Epilepsia (AAN-AES)^{54,55}.

Tabla XXIII. Recomendaciones de la ACR en diferentes situaciones clínicas

Situación clínica	RM sin contraste	RM con contraste	TC sin contraste	TC con contraste	PET-FDG	SPECT	RMf
Crisis refractarias	8	8	6	5	7	5	5
Crisis de inicio < 40 años	8	7	6	5	2	2	2
Crisis de inicio > 40 años	7	8	3	5	4	4	2
Crisis de inicio con déficit neurológico	8	8	7	6	3	3	2

Puntuaciones:

- 1-3: habitualmente inapropiado.
- 4-6: puede ser apropiado.
- 7-9: habitualmente apropiado.

Tabla XXIV. Recomendaciones de la ILAE para realizar una resonancia magnética

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

Tabla XXV. Cuándo realizar una tomografía computerizada cerebral

- Primera CE y sospecha de lesión intracraneal que pueda requerir 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.

Tabla XXVI. Recomendaciones de la AAN para realizar un estudio de imagen cerebral urgente en pacientes con una primera crisis epiléptica (TC/RM)

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

Tabla XXVII. Recomendaciones de la AAN para realizar un estudio de imagen cerebral urgente en pacientes con epilepsia conocida (TC/RM)

Se realiza de forma similar a como se indica en la tabla V y además:

- Cambio en la semiología.
- Cambio en la duración de las CE.
- Mayor frecuencia de las CE.
- Estado postcrítico prolongado.

Tabla XXVIII. Recomendaciones de la ACR en epilepsia pediátrica

- La imagen estructural, preferentemente la RM, está indicada siempre que las CE se acompañen de patología neurológica o de otros factores de riesgo.
- Las convulsiones febriles (CF) simples no requieren estudio de imagen, salvo que se sospeche infección o trauma.
- Las CE en relación con trauma agudo deben evaluarse inicialmente con TC, aunque las lesiones tardías se evalúan mejor con RM.

En caso de las CE que no responden adecuadamente al tratamiento, debe realizarse una RM que puede acompañarse de una imagen funcional (SPECT o PET).



Los estudios por neuroimagen no están recomendados en los pacientes con: EGI (ausencias típicas infantiles, epilepsia mioclónica juvenil); en las epilepsias parciales benignas de la infancia (centrotemporal o rolándica y occipital); convulsiones febriles típicas o constancia de etiología tóxico-metabólica.

Aunque la RM es, en general, la prueba más recomendada por las distintas sociedades científicas, la TC puede ser la técnica de elección en el paciente con sintomatología aguda cerebral que cursa con CE, y puede precisar tratamiento urgente (traumatismos craneoencefálicos, sangrado agudo, tumores, inmunosuprimidos, cáncer conocido, fiebre o cefalea persistente, estado mental alterado...) ⁵⁵, o cuando la realización de una RM está contraindicada: pacientes portadores de marcapasos cardiacos, clips quirúrgicos no compatibles, implantes cocleares, primer trimestre de gestación, etc.

La RM con contraste para magnético i.v. es útil en casos de adultos con CE de reciente aparición para valorar patologías neoplásicas, inflamatorias o infecciosas.

NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Estudios de resonancia magnética funcional (RMf)

La RMf es de gran utilidad y está indicada en los casos en los que es necesario realizar cirugía de la epilepsia ⁵⁸. Así pues, delante de una resección tumoral, la RMf nos ayudará a reconocer si existen áreas primarias involucradas y si hay riesgo de secuelas postquirúrgicas. En una revisión de la utilidad de los estudios de neuroimagen funcional en la planificación quirúrgica, los autores concluyen que, en los pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia, los estudios de RMf fueron determinantes para la viabilidad de la resección quirúrgica en un 70 % de los pacientes, ayudaron a la planificación quirúrgica en un 43 % de los casos y en un 52 % fueron decisivos para seleccionar a los pacientes que requerían un estudio de mapeo funcional invasivo durante la cirugía ⁵⁹. **NE III.**

Existen varios estudios que demuestran que los estudios de RMf para la lateralización del lenguaje pueden sustituir al test de Wada ⁶⁰.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN SIMPLE (SPECT) Y SISCOM

La SPECT detecta el flujo sanguíneo cerebral a través de agentes específicos y está indicado para apoyar la localización del foco epileptogénico, cuando se realiza en el periodo ictal o postictal y se compara con la SPECT interictal. En la SPECT ictal, la inyección del trazador se lleva a cabo durante la CE y las imágenes gammagráficas pueden adquirirse hasta dos horas después, una vez terminada la CE ⁶¹. La información obtenida se incluye dentro de la valoración prequirúrgica (tabla XXIX).

Tabla XXIX. Indicaciones de SPECT ictal y SISCOM

- Epilepsia extratemporal neocortical.
- Epilepsia parcial no lesional.
- Epilepsia temporal bilateral.
- Discordancia entre exploraciones (MVEEG, RM).
- Epilepsia lesional extensa, multilobar o bilateral: displasias corticales, síndromes neurocutáneos.
- Reparación de CE en pacientes previamente operados que presentan lesiones residuales no localizadoras.
- Previamente a la colocación de electrodos subdurales, para reducir la extensión del área a cubrir y evitar morbilidad.

Un metaanálisis (MA) concluyó que la capacidad para localizar la región epileptogénica del SPECT ictal es superior al 90 % en pacientes con CE del lóbulo temporal y su rentabilidad diagnóstica desciende en las CE extratemporales⁶². **NE III**.

El SISCOM (subtraction ictal SPECT co-registered to MRI) consiste en el corregistro entre la imagen estructural de RM y la imagen de sustracción entre la SPECT interictal y el ictal (con solo los cambios positivos de perfusión a favor del SPECT ictal). La adquisición de la SPECT no varía del protocolo habitual, mientras que la RM debe ser de alta resolución con una adquisición 3D gradiente eco potenciada en T1, con grosor de corte inferior a 2 mm, aporta resolución anatómica a la imagen de la SPECT y aumenta la sensibilidad y la especificidad de la SPECT y de la RM⁶³. **NE IV**.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La PET con deoxiglucosa marcada con flúor 18 (¹⁸F-FDG) permite únicamente el estudio interictal del paciente, demostrando una hipocaptación (área hipometabólica) por una disfunción cerebral en la región epileptógena. Su sensibilidad diagnóstica en la epilepsia del lóbulo temporal es del 86 % y del 67 % en la extratemporal⁶⁴.

La PET interictal con ¹⁸F-FDG y la SPECT ictal tienen una capacidad diagnóstica similar en la epilepsia del lóbulo temporal. Como la PET no requiere de ingreso hospitalario, MVEEG ni retirada de la medicación, como ocurre en el SPECT ictal, la PET es la exploración de imagen funcional más aconsejable en la epilepsia del lóbulo temporal.

En la epilepsia extratemporal, especialmente en la no lesional, la rentabilidad diagnóstica de la PET es inferior a la de la SPECT ictal, por lo que la SPECT parece la exploración funcional más aconsejable. Sin embargo, la realización de ambas técnicas en la epilepsia extratemporal no lesional es recomendable, ya que juntas pueden apoyar y redefinir el área de colocación de electrodos (tabla XXX).



Tabla XXX. Indicaciones de la tomografía por emisión de positrones en epilepsia

- Epilepsia no lesional (RM normal).
- Epilepsia multifocal en el EEG, donde la 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 epilépticos:
 - Espasmos infantiles.
 - Sturge-Weber.
 - Lennox-Gastaut.
 - Encefalitis de Rasmussen.

Los estudios de la PET deben realizarse en centros cualificados. Es recomendable la colaboración de todos los especialistas de imagen y es sumamente valioso reinterpretar los estudios de RM con posterioridad a la realización de la PET fusionada con la RM⁶⁵.

RECOMENDACIONES - ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
La RM es la prueba de imagen de elección en general con protocolo específico de epilepsia, aunque la TC es utilizada en situaciones de urgencia, como complemento a la RM o cuando no es posible realizar RM.	B
Los estudios de RMf están indicados en casos específicos y previos a la cirugía de la epilepsia, generalmente, para la localización del hemisferio dominante para el lenguaje.	C
Los estudios mediante SPECT y PET se deben utilizar en pacientes con ER, cuando los estudios de neuroimagen estructural no sean concluyentes y previos a la realización de registros invasivos.	C
La integración de los especialistas de imagen en el equipo de epilepsia es fundamental para aumentar el rendimiento diagnóstico de estas técnicas y con impacto en el pronóstico del paciente.	GE-SEN

ANEXO

Recomendaciones de pruebas de imagen en diferentes contextos clínicos

Adaptado de los criterios de la ACR (revisiones de 2009 y 2012) (ACR Appropriateness Criteria®).

Puntuaciones:

- ▶ 1-3: habitualmente inapropiado.
- ▶ 4-6: puede ser apropiado.
- ▶ 7-9: habitualmente apropiado.

Epilepsia refractaria: candidato quirúrgico		
Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	8	
RM con contraste	8	Sospecha de tumor o infección
PET-FDG	7	Planificación quirúrgica
SPECT	5	Confirmación de localización
RMf	6	Planificación quirúrgica
TC sin contraste	5	
TC con contraste	6	

Crisis de inicio no relacionada con trauma > 18 años		
Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	8	En situación de emergencia, la TC puede ser la indicación de elección
RM con contraste	7	Sospecha de tumor o infección
PET-FDG	4	
SPECT	4	
RMf	2	
TC sin contraste	5	
TC con contraste	6	



Crisis de inicio no relacionada con trauma. Déficit neurológico focal

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	8	En caso de contraindicación de contraste (gadolinio)
RM con contraste	8	En situación de emergencia, la TC puede ser la indicación de elección
PET-FDG	3	
SPECT	3	
RMf	2	
TC sin contraste	6	
TC con contraste	7	

Crisis epiléptica de inicio asociada a traumatismo agudo

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	7	En caso de contraindicación de contraste (gadolinio)
RM con contraste	8	
PET-FDG	4	
SPECT	4	
RMf	2	
TC sin contraste	9	
TC con contraste	3	

Crisis epiléptica de inicio asociada a traumatismo antiguo

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	8	En caso de contraindicación de contraste (gadolinio)
RM con contraste	8	
PET-FDG	5	
SPECT	2	
RMf	4	
TC sin contraste	6	
TC con contraste	7	

Crisis neonatales

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	5	Especialmente en EHI y MCD
RM con contraste	4	
PET-FDG	1	
SPECT	1	
TC sin contraste	3	
TC con contraste	3	
Ecografía T-F	9	

Crisis febriles

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	2	Principalmente en crisis febriles complejas
RM con contraste	2	
PET-FDG	1	
SPECT	1	
TC sin contraste	2	Principalmente en crisis febriles complejas
TC con contraste	2	

Crisis epilépticas postraumáticas (< 18 años)

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	5	Detección de restos hemáticos y/o gliosis no visible en TC
RM con contraste	3	
PET-FDG	1	
SPECT	1	
TC sin contraste	9	
TC con contraste	2	
Ecografía T-F	1	



Crisis parciales

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	9	
RM con contraste	7	
PET-FDG	5	En crisis recurrentes
SPECT	5	
TC sin contraste	3	En caso de contraindicación de RM
TC con contraste	5	
Ecografía T-F	1	

Crisis febriles

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	2	Principalmente en crisis febriles complejas
RM con contraste	2	
PET-FDG	1	
SPECT	1	
TC sin contraste	2	Principalmente en crisis febriles complejas
TC con contraste	2	

Crisis generalizadas de inicio sin otra alteración neurológica (< 18 años)

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	5	
RM con contraste	4	
PET-FDG	1	
SPECT	1	
TC sin contraste	4	En caso de contraindicación de RM
TC con contraste	2	
Ecografía T-F	1	

Crisis generalizadas de inicio con alteración neurológica asociada (< 18 años)

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	9	
RM con contraste	6	Sospecha de tumor o infección/inflamación
PET-FDG	2	
SPECT	2	
TC sin contraste	6	En caso de contraindicación de RM
TC con contraste	2	
Ecografía T-F	1	

Epilepsia refractaria

Prueba de imagen	Puntuación	Comentarios
RM sin contraste	9	
RM con contraste	6	Sospecha de tumor o infección/inflamación
PET-FDG	6	
SPECT	6	
TC sin contraste	5	En caso de contraindicación de RM
TC con contraste	2	
Ecografía T-F	1	



Bibliografía

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46: 470-2.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, Bruchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676-85.
3. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011; 52: 1058-62.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2009; 50: 1-9.
5. Stoyke C, Bilgin O, Noachtar S. Video atlas of lateralizing and localizing seizure phenomena. *Epileptic Disord*. 2011; 13: 113-24.
6. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15: 2-9.
7. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav*. 2011; 20: 160-6.
8. So EL. Value and limitations of seizure Semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23: 353-7.
9. Ray A, Kotagal P. Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology. *Epileptic Disord*. 2005; 7: 299-307.
10. Uldall P, Alving J, Hansen LK, Kibaek M, Buchholt J. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child* 2006; 91: 219-21.
11. van Donselaar CA, Stroink H, Arts WF; Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood. How confident are we of the diagnosis of epilepsy? *Epilepsia*. 2006; 47: 9-13.
12. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure*. 1998; 7: 403-6.
13. Leach JP, Lauder R, Nicolson A, Smith DF. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure*. 2005; 14: 514-20.
14. Henkel A, Noachtar S, Pfänder M, Lüders HO. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology*. 2002; 58: 271-6.
15. Deacon C, Wiebe S, Blume WT, McLachlan RS, Young GB, Matijevic S. Seizure identification by clinical description in temporal lobe epilepsy: how accurate are we? *Neurology*. 2003; 61: 1686-9.
16. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2009. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Madrid: EMISA; 2009.
17. Serrano Castro PJ, Payan Ortiz M, Quiroga Subirana P, Fernández Pérez J, Parrón Carreño T. Predictive model for refractoriness in Temporal Lobe Epilepsy based on clinical and diagnostic test data. *Epilepsy Res*. 2012; 101: 113-21.
18. Seneviratne U, Rajendran D, Brusco M, Phan TG. How good are we at diagnosing seizures based on semiology? *Epilepsia*. 2012; 53: 63-6.
19. Casas Fernández C. Diagnóstico diferencial con los trastornos paroxísticos no epilépticos. En: Evidencia científica en epilepsia. Manual de actuación. Ministerio de Sanidad y Consumo. Organización Médica Colegial. Madrid: IM&C; 2006; p. 23-32.
20. Fejerman N. Nonepileptic disorders imitating generalized idiopathic epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46: 80-3.
21. Crompton DE, Berkovic S. The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 370-8.
22. Casas Fernández C, Alarcón Martínez H, Escudero Rodríguez N. Trastornos paroxísticos no epilépticos en la infancia. En: Aula para el estudio de la Epilepsia. Drug Farma. 2007; p. 121-35.

23. Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 719-25.
24. Okubo Y, Matsuura M, Asai T, Asai K, Kato M, Kojima T, et al. Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. *Epilepsia*. 1994; 35: 832-4.
25. Lobello K, Morgenlander JC, Radtke RA, Bushnell CD. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: duration, effectiveness, and limitations. *Epilepsy Behav*. 2006; 8: 261-6.
26. Carreño Martínez M. Diagnóstico diferencial entre trastornos paroxísticos epilépticos y no epilépticos. En: Aula para el estudio de la Epilepsia. Drug Farma. 2007; p. 143-51.
27. Saiz Díaz RA. Diagnóstico diferencial en epilepsia. En: Carreño Martínez M, Casas Fernández C, Gil Nagel A, Salas Puig J, Serratos Fernández C, Villanueva Haba V (eds.). *Tratado de Epilepsia*. Madrid: Luzán 5. 2011; p. 285-99.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London, January 2012. En: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137/niceguidance>.
29. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51: 671-5.
30. Castilla Guerra L, Fernández Moreno MC, López Chozas JM, Fernández Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia*. 2006; 47: 1990-8.
31. Cokar O, Aydin B, Ozer F. Non-ketotic hyperglycaemia presenting as epilepsy partialis continua. *Seizure*. 2004; 13: 264-9.
32. Falip M, Carreño M, Miró J, Saiz A, Villanueva V, Quílez A, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 827-33.
33. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010; 257: 509-17.
34. American Electroencephalographic Society. Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2006; 46: 198-204.
35. American Electroencephalographic Society. Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23: 91-6.
36. Adans DJ, Lüders H. Hyperventilation and 6 hour EEG recording in evaluation of absence seizures. *Neurology*. 1981; 31: 1175-7.
37. Blanco T, Rubio P. Indicaciones del electroencefalograma en Epilepsia. En: Villanueva V, Sancho J. *Guía práctica de Epilepsia de la Comunidad Valenciana*. 2010; p. 17-30.
38. Piña-Astete L, Migliacci ML, Gómez MP, Campos E, García-Morales I, Toledano R, et al. Eficacia de la monitorización videoelectroencefalográfica prolongada con protocolo específico de activación cerebral en el diagnóstico diferencial de la epilepsia. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol*. 2011; 33: 5-9.
39. Zifkin B. Some lessons from reflex seizures. *Epilepsia*. 2010; 51: 43-4.
40. Noachtar S, Remi J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15: 22-33.
41. Worrell GA, Lagerlund TD, Buchhalter JR. Role and limitations of routine and ambulatory scalp electroencephalography in diagnosing and managing seizures. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 991-8.
42. Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol*. 1999; 110: 1671-97.
43. Nuwer MR, Comi G, Emerson R, Fuglsang-Frederiksen A, Guérit JM, Hinrichs H, et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999; 52: 11-4.
44. Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the Diagnosis of Epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47: 14-22.
45. Hauptman JS, Salamon N, Mathern GW. Neuroimaging in the definition and organization of the epilepsies: We're not there yet. *Epilepsia*. 2012; 53: 22-7.



46. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain*. 1997; 120: 339-77.
47. von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 643-7.
48. McBride MC, Bronstein KS, Bennett B, Erba G, Pilcher W, Berg MJ. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 1998; 55: 346-8.
49. Duncan JS. Neuroimaging for epilepsy: quality and not just quantity is important. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 612-3.
50. Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larsson PG, et al. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology*. 2005; 65: 1026-31.
51. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria®: Seizures and Epilepsy 2011 (<http://www.acr.org/~media/D2AA6A4CF758413F8D9EB42705F2CE18.pdf>).
52. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38: 1255-6.
53. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39: 1375-6.
54. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, et al. 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.
55. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. 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: 1772-80.
56. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile 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: 616-23.
57. Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2006; 67: 1542-50.
58. Bargalló Alabart N. Functional magnetic resonance: new applications in epilepsy. *Eur J Radiol*. 2008; 67: 401-8.
59. Lee CC, Ward HA, Sharbrough FW, Meyer FB, Marsh WR, Raffel C, et al. Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. *Am J Neuroradiol*. 1999; 20: 1511-9.
60. Benke T, Koylu B, Visani P, Karner E, Brenneis C, Bartha L, et al. Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia*. 2006; 47: 1308-19.
61. Setoain X, Pavia J, Seres E, García R, Carreño MM, Donaire A, et al. Validation of an automatic dose injection system for Ictal SPECT in epilepsy. *J Nucl Med*. 2012; 53: 324-9.
62. Devous MD Sr., Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 1998; 39: 285-93.
63. Kaiboriboon K, Lowe VJ, Chantarujikapong SI, Hogan RE. The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual- headed SPECT cameras in partial epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43: 408-14.
64. Casse R, Rowe CC, Newton M, Berlangieri SU, Scott AM. Positron emission tomography and epilepsy. *Mol Imaging Biol*. 2002; 4: 338-51.
65. Rubí S, Setoain X, Donaire A, Bargalló N, Sanmartí F, Carreño M, Rumià J, et al. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 2216-24.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LA EPILEPSIA. TRATAMIENTO EN SITUACIONES DE URGENCIA

2

COORDINADOR
Juan M.^a Mercadé Cerdá



2.1. PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

José Luis Herranz Fernández
† M.^a Isabel Forcadas Berdusán

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas (CE) y de la epilepsia se fundamenta en los principios farmacológicos que engloban los mecanismos de acción y farmacocinética de los fármacos antiepilepticos (FAE) y las interacciones entre ellos. Constituyen la base teórica de la elección de los FAE adecuados, según el tipo de CE, síndromes epilépticos, características demográficas y comorbilidad de los pacientes. Las evidencias científicas extraídas a través del método de elaboración de las guías de práctica clínica (GPC) proporcionan las recomendaciones pertinentes en estas situaciones y se recogen en sus apartados correspondientes.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS¹⁻³

Independientemente de la etiología concreta, la epileptogénesis tiene siempre tres elementos comunes: 1) la capacidad de determinadas neuronas de experimentar cambios paroxísticos de despolarización (*paroxysmal depolarization shifts*, PDS); 2) la disminución del tono inhibitorio gabérgico, que ocasiona una desinhibición; y 3) el incremento del tono excitador glutamérgico.

En el inicio de la descarga paroxística intervienen los canales de sodio dependientes de voltaje y los receptores glutamérgicos NMDA y kainato. La descarga se sincroniza y se mantiene gracias a los canales de calcio dependientes de voltaje y a los receptores glutamérgicos NMDA, AMPA y kainato. Y dicha descarga se propaga y amplifica hasta ocasionar la crisis epiléptica o se detiene y no tiene repercusión clínica, en este caso, gracias a la intervención de los canales de potasio dependientes de voltaje y de los receptores gabérgicos GABA-A y GABA-B.

Con esas premisas, los FAE tienen como mecanismo de acción: 1) la inhibición o bloqueo de los canales de sodio; 2) la inhibición o bloqueo de los canales de calcio; 3) la inhibición de los receptores glutamérgicos NMDA, AMPA y kainato; 4) la potenciación de los canales de potasio; y 5) la potenciación de los receptores gabérgicos GABA-A y GABA-B, a los cuales se ha incorporado un nuevo mecanismo con el



levetiracetam, que actúa sobre la proteína de la membrana de las vesículas sinápticas SV2A, favoreciendo la liberación de los neurotransmisores que están en su interior.

Se ha propuesto que los fármacos antiepilépticos se clasifiquen en función de sus mecanismos de acción en los siguientes grupos:

- ▶ Antiepilépticos que actúan principalmente sobre canales iónicos: CBZ, PHT, LTG, OXC, PGB, ESM, ZNS, RFM, LCM, ESL, RTG.
- ▶ Antiepilépticos que actúan principalmente potenciando el tono gabérgico: CLB, CZP, PB, TGB, VGB.
- ▶ Antiepilépticos que actúan a través de múltiples mecanismos de acción: FBM, GBP, TPM, VPA.
- ▶ Antiepilépticos que actúan por otros mecanismos: LEV.

Pero dicha clasificación es poco útil porque muchos antiepilépticos actúan por múltiples mecanismos de acción y, en ocasiones, no se sabe con seguridad cuál de ellos es el más relevante en su acción anticonvulsiva. Además, unos efectos pueden repercutir sobre otros; por ejemplo, un inhibidor de canales de sodio o de calcio puede reducir el tono glutamérgico al inhibir la liberación de glutámico. En la tabla I se resume la información actual sobre mecanismos de acción de los FAE de primera, segunda y tercera generación, diferenciando entre mecanismo principal y mecanismos secundarios o mecanismos potenciales.

FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIEPILÉPTICOS^{1,4-7}

Desde el punto de vista farmacocinético, las características del FAE ideal son: absorción rápida y completa por vía oral, poca o nula ligazón a las proteínas plasmáticas, no metabolización hepática, ausencia de metabolitos activos, ausencia de interacciones, cinética lineal (es decir, proporcionalidad entre la dosis administrada y la concentración plasmática alcanzada, con cualquier dosis), vida media de eliminación prolongada (que modula el número diario de dosis) y eliminación renal.

En la tabla II se recogen las características farmacocinéticas de los FAE de primera y de segunda generación, y en la tabla III, las de los FAE de tercera generación. Tomando como referencia las características referidas anteriormente, se pueden establecer cuatro grupos de FAE: 1) FAE con cinética ideal o muy próxima a la ideal: GBP, LEV, LCM, PGB, VGB; 2) FAE con cinética intermedia: ESL, ESM, LTG, OXC, RFM, RTG, TPM, ZNS; 3) FAE con cinética desfavorable: CBZ, PB, PRM, TGB, VPA; y 4) FAE con cinética muy desfavorable: PHT. Por tanto, los FAE de primera generación son, desde el punto de vista de su cinética, los más problemáticos.

Tabla I. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos

Mecanismo de acción	FAE de 1.ª generación	FAE de 2.ª generación	FAE de 3.ª generación
Inhibición del canal de sodio	CBZ, PHT, (ESM, VPA, BZD, PB)	LTG, OXC, TPM, ZNS, (GBP, FBM)	RFM, LCM, ESL
Inhibición de canales de calcio L	CBZ	TPM, FBM	
Inhibición de canales de calcio N y P/Q	(BZD, PB, PHT)	GBP, PGB, LTG, OXC, ZNS, (LEV)	
Inhibición de canales de calcio T talámicos	ESM, (VPA)	ZNS	
Activación de canales de potasio	(CBZ, ESM)	OXC, TPM	RTG
Facilitación gabérgica	BZD, PB, VPA, (PHT)	VGB, TGB, GBP, FBM, TPM, (LEV, ZNS)	Estiripentol
Inhibición glutamérgica	PB, CBZ, VPA, (PHT)	TPM, FBM, LTG, GBP, OXC, PGB, VGB, (LEV)	Perampanel
Fijación a SV2A		LEV	Brivaracetam

En negrita: mecanismo principal; no negrita: mecanismo secundario; entre paréntesis: mecanismo ligero, dudoso o solamente con altas concentraciones del FAE.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS ENTRE ANTIEPILEPTICOS⁴⁻⁷

Los FAE clásicos con metabolismo hepático (isoenzimas del citocromo P-450) son los que presentan mayor número de interacciones. Los FAE de segunda y tercera generación presentan menos o ninguna interacción con el resto de los FAE. Tomando como base sus características farmacocinéticas, en la tabla IV se recogen las interacciones farmacocinéticas entre los FAE.

REACCIONES ADVERSAS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS^{1,5,8-11}

Considerando que existe un notable grado de solapamiento entre los distintos FAE en lo que a su eficacia se refiere, el espectro de efectos indeseables, cuyo impacto clínico y frecuencia de presentación puede variar en función de las características del sujeto (edad, sexo, medicación concomitante y patología asociada, entre otros), a menudo es un factor determinante en la elección del fármaco.



Tabla I. Características farmacocinéticas de los antiepilépticos de 1.ª y de 2.ª generación

	1.ª generación										2.ª generación									
	CBZ	CLB	CZP	ESM	PB	PHT	PRM	VPA	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	ZNS				
Tipo de cinética	TD	L	L	L	L	DDC	L	DDD	DDD	L	L	L	L	L	L	L				
Vías de administración	O	O	O, i.v., r	O	O, i.v., im	O, i.v.	O	O, i.v., r	O	O, i.v.	O	O	O	O	O	O				
Absorción																				
f (%)	75-85	>90	>90	>90	>90	>95	85	>95	35-60	>90	>95	>90	>95	>95	>95	>95				
t_{max} (h)	4-12	1-4	1-4	1-4	1-4	3-12	2-6	1-8	2-3	1-3	1-3	1	1-2	1-4	4-7					
Distribución																				
Vd (L/kg)	0,9-1,4	0,7-2,2	1,5-4,4	0,7	0,6-1	0,6-1	0,6-1	0,1-0,3	0,7-1	0,5-0,7	1,0-1,3	0,6	1,0	0,6-1,0	1,2-1,8					
Unión a proteínas (%)	75	85	80-90	<5	50	90	<20	70-95	0	<5	55	0	96	<15	30-60					
Feto/madre libre	1,0			1,0	1,0	1,0		1,2-3,0	1,7-2,1	1,0	1,0	1,0		1,0	0,9					
Leche/plasma	0,1-0,3			0,8-1,0	0,3-0,5	0,1-0,6		0,01-0,1	0,7-1,3	0,8-3,1	0,4-0,8			0,7-1,1	0,9					
Mecanismo principal	Oxidación	Oxidación	Reducción	Oxidación	Oxid. + renal	Oxidación	Renal + oxid.	Oxid. + glucur.	Renal	Renal	Glucuronidación	Renal	Oxidación	Renal + oxid.	Acetil. + oxid. + glucur.					
Renal inalterado	<1			20	25	<5	40	<5	100	66	10	100	<2	60	30					
Metabolismo CYP (%)	65			65	30	90		10	No	?	?	No	>30	>15	50					
Metabolismo UGT (%)	15			No	No	No		50	No	No	70	No	No	?	?	?				

	1.ª generación										2.ª generación									
	CBZ	CLB	CZP	ESM	PB	PHT	PRM	VPA	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	ZNS				
Otros metabolitos	Poco			Poco	20 (glucosid.)	Poco		40 (-oxid.)	No	No	Poco	¿?	No	¿?	20 (acetil.)					
Metabolitos activos	Sí (epoxi CBZ)	Sí (desmetil CLB)	No	No	No	No	Sí (PB)	No	No	No	No	Sí (H)	No	No	No					
Metabolitos tóxicos						Arene-óxidos		2-en-VPA y 4-en-VPA												
Semivida (horas)	10-40	10-30	20-40	30-60	50-120	15-120	9-22	6-18	6-8	15-60	8-15 (H)	6	2-8	12-30	25-70					
Tss (días)	20-30		6	7	15-20	15-20		3	2	3-10	2 (H)	2	1-2	3-5	15					
N.º de tomas/día	2-3	2	2-3	2	1-2	2	2	2-3	2	1-2	2	2	3	2	2					
Interacciones farmacocinéticas																				
Influye	Sí	-	-	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No (H)	No	No	¿No?	No					
Es influida	Sí	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí (H)	No	Sí	Sí	Sí					
Intervalo óptimo (mg/l) (rango terapéutico)	4-8 (12)	-	0,02-0,1	40-80	20-30	10-20	20-30 de PB	50-100	10-30	5-10	10-25 (H)	3-8?	20-100?	2-5	10-30					

Tipo de cinética: L = lineal; DDC = dosis dependiente creciente; DDD = dosis dependiente decreciente; TD = tiempo dependiente. Absorción: f = fracción biodisponible; t_{max} = tiempo en que se alcanza la concentración máxima; la f de CBZ, ESM, PRM y TPM es difícil de valorar por la falta de preparados intravenosos; la f de la GBP disminuye con la dosis y con antiácidos; el t_{max} de CBZ y PHT se alarga notablemente a dosis altas y el del VPA es mayor en los preparados con cubierta entérica. Distribución: la fracción libre del VPA aumenta con la dosis. Eliminación: la semivida de la CBZ disminuye tras dosis múltiples por autoinducción; la semivida de la CBZ, VPA, FBM, LTG, HCBZ, TGB, TPM y ZSM se reduce en presencia de inductores y la de LTG se alarga en presencia de inhibidores; la semivida de la PHT aumenta con el nivel sérico; la eliminación renal de GBP, PGB y TPM está reducida en el anciano y en el enfermo renal.



Tabla III. Características farmacocinéticas de los fármacos antiepilépticos de 3.^a generación

	RFM	LCM	ESL	RTG
TIPO DE CINÉTICA	DDD	L	L	L
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	Oral	Oral Intravenosa	Oral	Oral
ABSORCIÓN				
Fracción disponible (%)	35	> 95	> 90	60
t _{máx} (horas)	4-6	1-2	2-3	0,5-2
DISTRIBUCIÓN				
Vd (L/kg)	0,7-1	0,6-0,7	2,7	2-3
Unión a proteínas (%)	35	90	30	45-80
Tiempo para equilibrio estable (días)	2-3	3-4	4-5	2-3
ELIMINACIÓN				
Mecanismo principal	Hidrólisis	Renal	Glucuronidación	Acetilación Glucuronidación
Renal inalterado (%)	4	66	70	50
Metabolismo CYP (%)	No	¿?	¿?	No
Metabolismo UGT (%)	No	No	30	¿?
Otros metabolismos	No	No	Poco	No
Metabolitos activos	No	No	Sí	No
Semivida (horas)	6-10	12-16	9-20	6-12
N.º tomas al día	2-3	2	1	3
INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS				
Influye	Sí	No	Sí	No
Es influida	Sí	No	Poco	Poco

Los estudios prospectivos sobre efectos adversos (EA) en pacientes con CE de comienzo y no provocadas, que recibieron o no (grupo control) tratamiento con FAE, no demuestran diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos siempre y cuando la dosis empleada del FAE en el grupo tratado fuera baja. Tampoco detectaron diferencias entre los FAE¹¹. **NE II.**

La mayoría de los EA de los FAE están relacionados con su *farmacología*, principalmente con su mecanismo de acción, y son dosis dependientes. Aparecen generalmente al inicio del tratamiento y con frecuencia se desarrolla tolerancia parcial a los mismos. Su presentación aumenta con los incrementos de dosis, titulación rápida o niveles altos de concentración séricos. Habitualmente no requieren más que una reducción o un ajuste de dosis, siendo excepcional la retirada del FAE. Dentro de este grupo son comunes a todos los FAE las reacciones que afectan al SNC (neurotoxicidad),

Tabla IV. Características farmacocinéticas de los antiepilépticos de 1.ª y de 2.ª generación

FAE AÑADIDO	FAE BASAL-EFECTOS SOBRE NIVEL SÉRICO ESTABLE																		
	PB	PRM	PHT	CBZ	ESM	VPA	VGB	LTG	GBP	TGB	TPM	OXC	LEV	PGB	ZNS	LCM	ESL	RTG	RFM
PB		φ	↑,↓	↓	↓	↓	φ	↓	φ	↓	↓	↓	φ	φ	↓	φ	↓	φ	↓
PRM	φ		↑,↓	↓	↓	↓	φ	↓	φ	↓	φ	φ	φ	φ	↓	φ	↓	φ	↓
PHT	↓,↑	↑		↓	↓	↓	φ	↓	φ	↓	↓	↓	φ	φ	↓	φ	↓	φ	↓
CBZ	↑,↓	↓	↑,↓		↓	↓	φ	↓	φ	↓	↓	↓	φ	φ	↓	φ	φ	φ	↓
ESM	φ	φ	φ	φ		φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ
VPA	↑	↑	↑,↓	↑	↑		φ	↑	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	↑
VGB	φ	φ	↓	φ	φ	φ		φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	↓
LTG	φ	φ	φ	↑	φ	↓	φ		φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ
GBP	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ		φ	φ	φ	φ	↓	φ	φ	φ	φ	φ
TGB	φ	φ	φ	φ	φ	↓	φ	φ	φ		φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ
TPM	φ	φ	↑	φ	φ	↓	φ	φ	φ	φ		φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ
OXC	↑	φ	↑	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ
LEV	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ		φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ
PGB	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ		φ	φ	φ	φ	φ
ZNS	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ		φ	φ	φ	φ
LCM	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ		φ	φ	φ
ESL	↑	φ	↑	φ	φ	φ	φ	↓	φ	φ	↓	φ	φ	φ	φ	φ		φ	φ
RTG	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ		φ
RFM	↑	↑	↑	↓	φ	φ	↓	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	

↑,↓ Aumenta o disminuye.
φ No interacción esperada por sus características farmacocinéticas.



fundamentalmente, la somnolencia o afectaciones cognitivas o conductuales. Lo más deletéreo suele ser la repercusión negativa de los FAE en las funciones cognitivas, efecto muy adverso en cualquier edad, pero especialmente durante la infancia, por su repercusión en los aprendizajes académicos, y en los ancianos, por su declive cognitivo asociado al envejecimiento. Pueden diferenciarse tres grupos de FAE: 1) FAE con riesgo elevado: CBZ, CLB, CZP, PB, PHT, PRM; 2) FAE con riesgo medio: TPM, ZNS, VPA; y 3) FAE con riesgo bajo: GBP, LEV, LTG, PGB, VGB. También están relacionados con los mecanismos de acción de los FAE algunos efectos crónicos, que se desarrollan de forma insidiosa y no son reversibles de forma rápida, tras la retirada del FAE (cambios de peso, osteomalacia, cosméticos...) ⁸⁻¹¹. **NE III.**

En términos generales, una de las mayores ventajas de los FAE de segunda generación radica en una menor capacidad neurotóxica que los clásicos ⁸⁻¹⁰. **NE II-III.**

Los EA *idiosincrásicos* son menos frecuentes que los anteriores y ocurren de forma impredecible; su patogénesis aparentemente no está relacionada con los mecanismos de acción del FAE, pero su morbilidad y mortalidad son superiores y obligan, generalmente, a la suspensión del FAE. Son causados por distintos mecanismos: citotoxicidad directa del FAE o sus metabolitos, reacciones de hipersensibilidad autoinmunes o interacción con órganos diana erróneos. Los factores de riesgo para este tipo de EA son: genéticos (familiares o raciales), de edad (edades extremas de la vida), farmacológicos (dosis de inicio y titulación), de comorbilidad asociada (enfermedades autoinmunes, metabólicas, daño cerebral). Entre los EA idiosincrásicos más frecuentes se encuentran las reacciones cutáneas, hematológicas, hepáticas y pancreáticas. El síndrome de hipersensibilidad a los FAE, que ocurre entre 1/1.000 a 1/10.000 de las exposiciones a distintos FAE (CBZ, LTG, OXC, PB y PHT), con tasas de sensibilidad cruzada que alcanzan hasta un 80 %, es la reacción cutánea idiosincrásica más grave que se presenta clínicamente con la triada de fiebre alta, rash y linfadenopatías y en la que se puede alcanzar el fracaso multisistémico (hepático en un 50 % de casos, esplénico, renal, cardíaco...) de graves consecuencias, alcanzando tasas de mortalidad con la afectación hepática de hasta un 50 % de casos. Además de la retirada inmediata del fármaco, se precisa tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas intravenosas. Los EA idiosincrásicos son más frecuentes entre los FAE clásicos y la LTG ¹⁰. **NE III-IV.**

En la tabla V se refieren los efectos adversos de los FAE relacionados con la farmacología y los efectos adversos idiosincrásicos.

Con los FAE de tercera generación no ha transcurrido suficiente tiempo desde su comercialización como para conocer en profundidad todos sus EA.

Los EA *teratógenos* se describen en el capítulo 3.3.

Tabla V. Efectos adversos de los fármacos antiepilépticos de 1.^a, 2.^a y 3.^a generación

	EA relacionados con la farmacología del FAE. Dosis relacionadas	EA idiosincrásicos. No dosis relacionadas
BZD	Sedación. Cognitivos. Depresión respiratoria (i.v.)	
CBZ	Exantema. Diplopía. Ataxia. Leucopenia. Hiponatremia. Aumento de peso	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia aplásica. Hepatotoxicidad. S. Hipersensibilidad. Pancreatitis
ESM	Hipo. Alteraciones gastrointestinales Alteraciones visuales	Agranulocitosis. Stevens-Johnson Anemia aplásica. S. Hipersensibilidad
Barbitúricos	Sedación. Hiperactividad con dosis bajas. Depresión respiratoria (i.v.)	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia megaloblástica. Hepatotoxicidad. S. Hipersensibilidad
PHT	Alteraciones cosméticas (hiperplasia gingival, hirsutismo). Exantema. Ataxia. Cognitivas. Depresión cardiorrespiratoria (i.v.)	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia aplásica. Hepatotoxicidad, S. Hipersensibilidad
VPA	Alteraciones gastrointestinales. Aumento de peso. Alteraciones endocrinas. Temblor. Alopecia. Trombocitopenia. Hiperamonemia. Cognitivos	Stevens-Johnson. S. Hipersensibilidad. Hepatotoxicidad. Pancreatitis
FBM	Insomnio. Pérdida de peso	Anemia aplásica. Agranulocitosis. Hepatotoxicidad. Stevens-Johnson. S. Hipersensibilidad
GBP	Hiperactividad. Cansancio. Aumento de peso. Agresividad	Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad
LEV	Somnolencia. Vértigo. Cefalea. Anorexia. Irritabilidad. Alteraciones afectivas*. Psicosis*	Hepatotoxicidad. Pancreatitis
LTG	Exantema. Ataxia. Vértigo. Diplopía. Cefalea. Alteraciones del sueño	Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad. Pancreatitis. Anemia aplásica. S. Hipersensibilidad
OXC	Somnolencia. Exantemas. Vértigo. Diplopía. Cefalea. Ataxia. Alteraciones gastrointestinales. Hiponatremia	Neutropenia. Hepatotoxicidad. S. Hipersensibilidad
PGB	Somnolencia. Cansancio. Aumento de peso	Edemas periféricos
TPM	Somnolencia. Fatiga. Anorexia. Pérdida de peso. Parestesias. Cognitivos. Disfasia. Nefrolitiasis. Hipohidrosis. Psicosis*. Glaucoma de ángulo cerrado*	Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad. Pancreatitis



2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LA EPILEPSIA.
TRATAMIENTO EN SITUACIONES DE URGENCIA

	EA relacionados con la farmacología del FAE. Dosis relacionadas	EA idiosincrásicos. No dosis relacionadas
TGB	Vértigo. Nerviosismo. Dolor abdominal. Somnolencia. Cefaleas. Alteraciones afectivas*. Psicosis*	Stevens-Johnson
VGB	Alteraciones de la conducta (irritabilidad, insomnio, hiperactividad). Aumento de peso. Psicosis*. Alteraciones afectivas*. Reducción periférica del campo visual*	Hepatotoxicidad. Pancreatitis
ZNS	Somnolencia. Fatiga. Pérdida de peso. Cognitivas. Nefrolitiasis. Hipohidrosis. Exantema. Parestesias. Psicosis*. Alteraciones afectivas*	Stevens-Johnson
ESL	Cefalea. Somnolencia. Mareo. Náuseas. Diplopía, ataxia. Exantema. Hiponatremia	
LCM	Mareos. Somnolencia. Cefalea. Gastrointestinales. Diplopía. Ataxia. Temblor. Nistagmo. Alteraciones afectivas*	
RTG	Somnolencia. Mareo. Fatiga. Confusión. Disartria. Visión borrosa. Exantema	Retención de orina. Infecciones de vías urinarias. Hematuria
RFM	Somnolencia. Vómitos. Anorexia. Fatiga	S. Hipersensibilidad

* Suelen precisar que se retire el FAE.
i.v. = intravenoso.

EFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS ANTIÉPILÉPTICOS

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

La titulación y la dosis de mantenimiento de los FAE deben ajustarse a la ficha técnica del medicamento.	B
Emplear preferentemente FAE de 2.ª o 3.ª generación (salvo los de alta toxicidad) cuando exista riesgo de EA.	C
La neurotoxicidad requiere una disminución de la dosis del FAE empleado.	C
Las reacciones idiosincrásicas graves requieren la retirada del FAE causante.	C
Las reacciones adversas graves de cualquier tipo deben comunicarse a los organismos de farmacovigilancia.	GE-SEN

2.2. MODO DE EMPLEO DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Rafael Toledano Delgado
Irene García Morales

TITULACIÓN, RANGO DE DOSIS Y NÚMERO DE TOMAS AL DÍA¹²⁻¹⁶

Cuando tenemos un paciente con el diagnóstico de epilepsia, se recomienda iniciar tratamiento para disminuir la probabilidad de recurrencia de las crisis, sabiendo que no disponemos todavía de ningún FAE con efecto antiepiléptico.

En general, el tratamiento se inicia con un solo FAE, manteniéndolo a las dosis mínimas eficaces. Hasta alcanzar esta dosis, se debe realizar un aumento progresivo, empezando con dosis bajas, incluso con menos cantidad que la recomendada en la mayoría de las fichas técnicas del producto. Esto contribuye a evitar fracasos con los FAE debido a EA evitables. En el anciano esto es especialmente importante, ya que el metabolismo se enlentece y se toleran peor las dosis elevadas. En el niño, la dosis se debe ajustar al peso.

Los estudios sobre efectividad de algunos FAE indican que la mitad de los pacientes que inician el tratamiento controlan sus crisis con monoterapia y con dosis bajas¹². **NE II.** A la luz de estos resultados, los autores recomiendan emplear dosis bajas al inicio y esperar la evolución, evitando así sobretratar a los pacientes y conseguir una mejor tolerancia y adherencia al tratamiento. En la tabla VI se exponen la pauta de inicio y las dosis de mantenimiento de todos los FAE con los que contamos en la actualidad en España, para su empleo en la práctica clínica.

MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS¹⁷⁻²⁰

Los niveles plasmáticos de los FAE intentan establecer un rango farmacológico con carácter numérico/estadístico donde es más probable que exista un mayor control de las crisis y un menor riesgo de toxicidad. El razonamiento de la monitorización de los niveles plasmáticos parte de la idea de que la respuesta clínica al tratamiento farmacológico estaría mejor correlacionada con la concentración plasmática del FAE que con la propia dosis. No obstante, y lejos de la realidad, cuando evaluamos a un paciente de forma particular, los niveles plasmáticos establecidos para un FAE no necesariamente representan el rango más óptimo para este paciente. En este sentido, es importante separar dos conceptos:



Tabla VI. Pauta de dosificación oral de fármacos antiepilépticos

FAE	Dosis de inicio	Ritmo de escalada	Dosis de mantenimiento	N.º tomas/día
CBZ	Niños: 4 mg/kg/día Adultos: 100-200 mg/día	Niños: 4 mg/kg/día/ semana Adultos: 200 mg/día/ semana	Niños: habitual 15-20 mg/kg/día (máximo 30 mg/kg/día) Adultos: 600-1.200 mg/día	2-3
CLB	Niños: 0,25 mg/kg/día Adultos: 10-15 mg/día	Niños: 0,25 mg/kg/ día/semana Adultos: 10 mg/día/ semana	Niños: 0,5-2 mg/ kg/día Adultos: 20-40 mg/ día	1-2
CZP	Niños: 0,025 mg/ kg/día Adultos: 1 mg/día	Niños: 0,025 mg/kg/ día cada 3-5 días Adultos: 0,5-1 mg/ día/semana	Niños: 0,1-0,3 mg/ kg/día Adultos: 1-4 mg/día	1-3
ESM	Niños: 10 mg/kg/día Adultos: 500 mg/día	Niños: 10 mg/kg/día semana Adultos: 250 mg/día/ semana	Niños: 20-40 mg/ kg/día Adultos: 500-2.000 mg/día	2-3
ESL	Adultos: 400 mg/día	Adultos: 400 mg/día/ semana	Adultos: 800-1.200 mg/día	1
GBP	Niños: 10 mg/kg/día Adultos: 300-900 mg/día	Niños: 10 mg/kg/día cada 3 días Adultos: 300 mg/ día/1-3 días	Niños: 30-45 mg/ kg/día Adultos: 1.200-3.600 mg/día	3
LCM	Adultos: 100 mg/día	Adultos: 100 mg/día/ semana	Adultos: 200-400 mg/día	2
LEV	Niños: 10-20 mg/ kg/día Adultos: 500 mg/día	Niños: 10-20 mg/kg/ día/1-2 semanas Adultos: 500-1.000/ día/semana	Niños: 30-60 mg/ kg/día Adultos: 1.000-3.000 mg/día	2
LTG	Niños: a) Monoterapia: 0,7 mg/kg/día b) Asociada a VPA: 0,15 mg/kg/día c) Asociada a inductores: 0,6 mg/kg/día	Niños: a) Monoterapia: 0,7 mg/kg/día/ semana b) Asociado a VPA: semanas 1 y 2: 0,15 mg/kg/día, semanas 3 y 4: 0,3 mg/kg/día, luego, incrementos de 0,3 mg/kg/día cada 1-2 semanas	Niños: a) Monoterapia: habitual 3-6 mg/ kg/día (máximo 10 mg/kg/día) b) Asociado a VPA: 1-5 mg/kg/día c) Asociado a inductores: 5-15 mg/kg/día	2-3

FAE	Dosis de inicio	Ritmo de escalada	Dosis de mantenimiento	N.º tomas/día
	Adultos: a) Monoterapia: 25 mg/día b) Asociada a VPA: 12,5 mg/día c) Asociada a inductores: 50 mg/día	c) Asociado a inductores: semanas 1 y 2: 0,6 mg/kg/día, semanas 3 y 4: 1,2 mg/kg/día, luego, aumentar 1,2 mg/kg/día cada 1-2 semanas Adultos: a) Monoterapia/y con inductores: 50 mg/día cada 1-2 semanas b) Asociado a VPA: 25 mg/día cada 1-2 semanas	Adultos: a) Monoterapia o asociado a VPA: 100-200 mg/día b) Asociado a inductores: 100-500 mg/día	
OXC	Niños: 8-10 mg/kg/día Adultos: 600 mg/día	Niños: 8-10 mg/kg/día/semana Adultos: 600 mg/día/semana	Niños: habitual 20-30 mg/kg/día, máximo 60 mg/kg/día Adultos: 900-2.400 mg/día	2
PB	Niños: 3-5 mg/kg/día Adultos: 50 mg/día	Niños: puede empezarse directamente con la dosis de mantenimiento Adultos: 30-50 mg/día/semana	Niños: 3-5 mg/kg/día Adultos: 50-200 mg/día	1-2
PGB	Adultos: 150 mg/día	Adultos: 150 mg/día/semana	Adultos: 300-600 mg/día	2
PHT	Niños: 5 mg/kg/día Adultos: 100-300 mg/día	Niños: 1-2 mg/kg/día/semana Adultos: 50-100 mg/día/semana	Niños: 5-6 mg/kg/día Adultos: 200-500 mg/día	1-3
PRM	Niños: 2,5 mg/kg/día Adultos: 125 mg/día	Niños: 2,5 mg/kg/día cada 3-4 días Adultos: 125 mg/día/semana	Niños: 10-25 mg/kg/día Adultos: 500-1.500 mg/día	2-3
RFM	Niños: < 30 kg: 200 mg/día > 30 kg: 400 mg/día Adultos: 400-800 mg/día	Niños: < 30 kg: 200 mg/día cada 2 días > 30 kg: 400 mg/día cada 2 días Adultos: 400-800 mg/día/2 días	Niños: < 30 kg: asociado a VPA: 600 mg/día no asociado a VPA: 1.000 mg/día 30-50 kg: 1.800 mg/día 50-70 kg: 2.400 mg/día Adultos: 1.800-3.200 mg/día (límite dosis inferior asociado a VPA)	2



FAE	Dosis de inicio	Ritmo de escalada	Dosis de mantenimiento	N.º tomas/día
RTG	Adultos: 300 mg/día	Adultos: 150 mg/día/ semana	Adultos: 900-1.200 mg/día	3
TGB	Adultos: 5-10 mg/día	Adultos: 5-10 mg/ día/semana	Adultos: a) No asociada a inductores: 15-30 mg/día b) Asociada a inductores: 30-50 mg/día	3
TPM	Niños: 1 mg/kg/día Adultos: 25-50 mg/día	Niños: 1 mg/kg/día/ semana Adultos: 25-50 mg/ día/semana	Niños: habitual 3-6 mg/kg/día, máximo 10 mg/kg/día Adultos: 200-500 mg/día	2
VGB	Niños: 40 mg/kg/día Adultos: 1.000 mg/día	Niños: 10 mg/kg/día/ semana Adultos: 500 mg/día/ semana	Niños: 50-200 mg/ kg/día Adultos: 1.000-3.000 mg/día	2
VPA	Niños: 10 mg/kg/día Adultos: 500 mg/día	Niños: 10 mg/kg/día cada 3-4 días Adultos: 250-500 mg/día/semana	Niños: habitual: 20-30 mg/kg/día, máximo 60 mg/kg/día Adultos: 1.000-3.000 mg/día	2-3 1-2 (crono)
ZNS	Niños: 2 mg/kg/día Adultos: 50-100 mg/ día	Niños: 2 mg/kg/día/ semana Adultos: 100 mg/día/ semana	Niños: 4-8 mg/kg/día Adultos: 300-500 mg/día	1-2

► **Rango farmacológico de referencia (niveles plasmáticos):** rango de concentración del FAE definido en el laboratorio que especifica tanto el límite inferior, por debajo del cual es improbable que observemos una respuesta clínica, como el límite superior, por encima del cual es muy probable que el paciente presente toxicidad. Los rangos de los niveles plasmáticos se basan en estudios de grupos concretos de pacientes o controles y no necesariamente representan la respuesta individual. Debido a que existe una gran variabilidad entre las personas y a que los estudios que intentan determinar los rangos para los FAE son limitados, muchos pacientes presentan una respuesta clínica positiva o toxicidad fuera de estos márgenes. No están mejor controlados los pacientes cuyo tratamiento se valora en función de los niveles plasmáticos. **NE II**^{17,19}. De igual forma, la determinación rutinaria de los niveles plasmáticos no se correlaciona necesariamente con un menor riesgo de efectos secundarios. **NE II**^{17,18}. Para la mayoría de nuevos FAE, se desconocen los niveles plasmáticos. En la tabla VII se detallan los niveles plasmáticos conocidos de los FAE.

Tabla VII. Niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos

FAE	Niveles plasmáticos (mg/l)	FAE	Niveles plasmáticos (mg/l)
Ácido valproico	50-100	Oxcarbazepina	3-35
Carbamazepina	4-12	Fenobarbital	10-40
Clobazam	0,03-0,3	Fenitoina	10-20
Clonazepam	0,02-0,07	Pregabalina	No establecido
A. eslicarbasepina	No establecido	Primidona	5-10
Etosuximida	40-100	Retigabina	No establecido
Felbamato	30-60	Rufinamida	No establecido
Gabapentina	2-20	Tiagabina	0,02-0,2
Lacosamida	No establecido	Topiramato	5-20
Lamotrigina	2,5-15	Vigabatrina	0,8-3,6
Levetiracetam	6-20	Zonisamida	10-40

- **Rango terapéutico (nivel terapéutico):** es el que se correlaciona con el control absoluto de las CE y sin EA, independientemente de los niveles plasmáticos. Este rango es personal para cada paciente. Para determinarlo, sería necesario realizar niveles plasmáticos seriados a lo largo del tiempo y observar en qué concentraciones plasmáticas se sitúa el FAE cuando el paciente se encuentra controlado y sin EA.

Momento adecuado de la determinación de los niveles plasmáticos

- Cuando se alcanza el equilibrio estable del metabolismo del FAE, que generalmente ocurre después de haber transcurrido 4-5 semividas del inicio del tratamiento o del cambio de dosis. Por ejemplo, en el caso de iniciar tratamiento con VPA, que tiene una semivida de 11-20 horas, habría que esperar alrededor de 4-5 días para tener unos niveles representativos. Para FAE con una semivida prolongada, como ZNS, ESM y PB, los niveles plasmáticos apenas fluctúan entre dosis, por lo que dichos niveles se pueden obtener antes de la siguiente toma. Para el resto de FAE con una semivida corta (≤ 12 horas), es preferible realizarlos a primera hora de la mañana, antes de recibir la primera dosis del día.
- La Subcomisión de Estrategias Terapéuticas de la ILAE establece una serie de situaciones clínicas donde están indicadas las determinaciones plasmáticas de los FAE²⁰ (tabla VIII).
- La correlación entre la respuesta clínica, los EA no idiosincrásicos y los niveles plasmáticos determina unas pautas de actuación clínica que se detallan en la tabla IX.



Tabla VIII. Situaciones clínicas donde puede estar indicada la determinación de niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos

1. Sospecha de incumplimiento del tratamiento farmacológico.
2. Sospecha de toxicidad por un FAE. Especialmente en pacientes en politerapia donde clínicamente es difícil determinar qué FAE es el responsable.
3. En pacientes con situaciones clínicas que pueden alterar la farmacocinética de los FAE favoreciendo su toxicidad o falta de eficacia (pacientes con enfermedades hepáticas o renales, neonatos, ancianos, embarazo o puerperio).
4. Las CE continúan pese a una dosis en la que es esperable una respuesta clínica adecuada.
5. En politerapia, cuando se asocia un nuevo FAE con riesgo elevado de interacción farmacocinética sobre los FAE previos o con ventana terapéutica estrecha.
6. Determinación del rango terapéutico individual en pacientes controlados. Se puede comparar en sucesivos controles si el paciente presenta EA inesperados o recurrencia de CE.

Tabla IX. Ajuste del fármaco antiepiléptico según el contexto clínico y los niveles plasmáticos

Respuesta clínica	Efectos adversos	Niveles plasmáticos FAE	Actuación clínica
Controlado	No	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Ninguna
Controlado	Sí	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Reducir dosis de FAE
Respuesta parcial	No	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Aumentar dosis de FAE
Respuesta parcial	Sí	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Cambio de FAE
No respuesta	Sí/No	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Cambio de FAE

RECOMENDACIONES SOBRE EL MODO DE EMPLEO DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS - NIVELES PLASMÁTICOS

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Se recomienda iniciar FAE en monoterapia, escalada lenta y hasta un rango de dosis medio-bajo.

B

La monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos no se correlaciona con un mejor control de las CE ni con menos EA.

B

Es desaconsejable repetir periódicamente los niveles plasmáticos de FAE en pacientes en los que están controladas sus CE y sin EA.

GE-SEN

Solo es recomendable la determinación de los niveles plasmáticos en situaciones clínicas concretas (tabla VIII).

GE-SEN

2.3. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS GENÉRICOS

Francisco Cañadillas Hidalgo
M.^a Dolores Morales Martínez

INTRODUCCIÓN

La European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA) conceptúa *fármaco genérico* (FG) como todo aquel fármaco que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, la misma forma farmacéutica y cuya bioequivalencia con el fármaco innovador (FI) de referencia haya sido demostrada por estudios de biodisponibilidad.

En nuestro país se los reconoce con las siglas EFG (correspondientes a “equivalente farmacéutico genérico”) y son autorizados (Ley 29/2006, de 26 de julio, BOE n.º 178) con la finalidad de que puedan intercambiarse con el FI, sin licencia de la compañía innovadora y una vez extinguido el tiempo de patente, a un precio considerablemente inferior al de marca, al no estar obligada la empresa que los comercializa a invertir en su investigación, desarrollo y promoción.

Los FAE con versiones genéricas (FG) disponibles en nuestro país son CBZ, GBP, LTG, LEV, TPM, OXC y VPA. La repercusión económica del cambio a FG es mayor con los nuevos FAE al ser más costosos que los clásicos. Tanto PHT como CBZ se ubican en el conjunto de “principios de precaución adicional”, cuya sustitución sin conocimiento del médico prescriptor se impide por su ceñido límite de acción.

CONCEPTOS DE BIOEQUIVALENCIA, BIODISPONIBILIDAD Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Dos productos son bioequivalentes si su biodisponibilidad, después de ser administrados a la misma dosis molar, es tan semejante que sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad son en esencia idénticos.

La biodisponibilidad es la velocidad a la que se absorbe una sustancia o su fracción activa y la magnitud de ella que llega a los receptores titulares en los que debe actuar. Como la mayoría de dichos elementos ejercen una acción sistémica, y teniendo en cuenta que es intercambiable su tasa en sangre con la existente en su diana de



intervención, se admite como biodisponibilidad la velocidad y cuantía con que alcanzan la circulación general.

Una equivalencia terapéutica entre medicamentos exige que se haya comprobado clínicamente su eficacia, seguridad y tolerabilidad, como lo hacen los FI para ser aprobados tras los ensayos pertinentes. Sin embargo, la EMEA, en consonancia con la Food and Drug Administration (FDA), asegura que, demostrándose bioequivalencia entre el FG y el FI, hay garantía suficiente de igualdad, con la condición de que este producto contenga excipientes inactivos estandarizados. No son, por tanto, necesarios ensayos convincentes en población humana.

DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA

La demostración de bioequivalencia entre el FI y el FG se lleva a cabo comparando esencialmente tres parámetros farmacocinéticos: el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC), indicativa de la cantidad absorbida, la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y el tiempo empleado en alcanzar esta ($T_{máx}$), que reflejan el grado y la velocidad de absorción. Este cálculo se efectúa después de administrar dosis únicas o repetidas, en idéntica cantidad molar del principio activo de las dos formulaciones, en distintos momentos, a un número "adecuado" (12-36) de individuos voluntarios sanos, generalmente, entre 21 y 35 años (18-55 años), dentro del 10 % de su peso ideal, y de analizar si los valores medios obtenidos a partir de sus niveles séricos son semejantes.

REQUISITOS DE LAS AGENCIAS REGULADORAS INTERNACIONALES PARA LA AUTORIZACIÓN DE FÁRMACOS GENÉRICOS

Las agencias reguladoras internacionales, a efectos de autorización, aceptan que dos formulaciones son bioequivalentes, y, por extensión, similares terapéuticamente, cuando el 90 % del intervalo de confianza (IC) de la relación entre FG y FI, para el AUC y la $C_{máx}$, queda dentro del rango ± 20 %, que, en datos transformados logarítmicamente con fines estadísticos, queda entre el 80 % y el 125 %. No debemos confundir biodisponibilidad con contenido de principio activo. Las variaciones permitidas de hasta el 40 % en realidad implican que la concentración media en sangre, después de la administración del FG, no difiere más de un 5-7 % de la observada con el FI²¹.

¿CONTAMOS CON EVIDENCIAS PARA INDICAR O RECHAZAR EL USO DE FÁRMACOS GENÉRICOS?

No existe ningún ensayo randomizado, doble ciego y controlado, con un número significativo de epilépticos, comparando los resultados de la sustitución de un FI por su FG ni

de FG entre sí, para poder extraer conclusiones sobre la relación beneficio/riesgo y coste/beneficio, en cerca de 30 años de historia, a pesar de las múltiples críticas manifestadas.

Hay **NE IV** de series retrospectivas cortas²²⁻²⁵ y opiniones de expertos que detectan un empeoramiento de las CE o toxicidad por los cambios de FI a FG, o un retorno a FI por estos motivos, siendo difícil de probar con certeza absoluta que la razón del problema fue el cambio (tabla X).

Tabla X. Tasas de retorno a fármaco innovador tras la introducción de su fármaco genérico

Referencia	FAE	Número de casos	% de retorno a FI
Andermann F, <i>et al.</i> Epilepsia. 2007	VPA	1.770	20,9
	CLB	1.483	27,1
	LTG	1.354	12,9
LeLorier J, <i>et al.</i> Neurology. 2008	CBZ	851	20,8
	CLB	1.060	44,1
	GBP	202	30,9
	LTG	671	27,5
LeLorier. <i>et al.</i> Curr Med Res Opin. 2008	FAE 2. ^a generación (TPM, LTG, GBP)	948	14,7
	FAE clásicos (VPA, CLB, CZP, CBZ)		19,2
Chaluvadi S, <i>et al.</i> Epilepsia. 2011	LEV	245	42,9

VENTAJAS E INCONVENIENTES QUE POSEEN LOS FÁRMACOS GENÉRICOS

En la tabla XI se muestran las principales ventajas, inconvenientes y recelos existentes ante los fármacos genéricos²⁶.

RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y LOS ORGANISMOS INTERNACIONALES

La Medical Products Agency (MPA; Läkemedelsverket) de Suecia especifica que LTG, CBZ, PHT, VPA y GBP no deben ser cambiadas por su versión genérica.

La Finnish National Agency for Medicines (Laakelaitos) no incluye los FAE en la relación de medicinas intercambiables con FG.



Tabla XI. Fármacos antiepilépticos genéricos¹²

Ventajas	Inconvenientes	Recelos
<ul style="list-style-type: none">• Menos costosos<ul style="list-style-type: none">- Sostenimiento del sistema- Países en vías de desarrollo- Sectores con bajo nivel adquisitivo• La unificación y universalización de nombres evita errores• Su denominación indica el compuesto químico (usados en los sistemas de enseñanza)• Su autorización ha obligado a abaratar los de marca• Estímulo para investigar e innovar con el fin de obtener nuevas patentes	<ul style="list-style-type: none">• Variaciones en biodisponibilidad, efecto terapéutico, seguridad y tolerabilidad con el original• Diferencias en manufactura y excipientes• La apariencia distinta con los de referencia y entre ellos (bioapariencia) conduce a confusiones, dudas, consultas accesorias, ansiedad e incumplimiento• Las fichas técnicas no coinciden por completo con el de marca (desconfianza)• Inseguridad en el suministro (contratos de 2, 5 y 10 años)• Freno a la investigación e innovación	<ul style="list-style-type: none">• Proliferación de empresas que los distribuyen, a veces desconocidas• Proceden de laboratorios ubicados en países con dudosa infraestructura, implicando menor calidad• Mismos fabricantes comercializan un fármaco original y su genérico a la vez• Prescripción inducida u obligada• Sustitución en los puntos de venta reiterados (incentivos, existencias, etc.)

En Dinamarca, todos los FAE, a excepción de las BZD, son designados “drogas de estrecho índice terapéutico” y sus FG han de demostrar biodisponibilidad con un margen de entre 90 % y 110 % (CI 90) para su aprobación.

The National Institute for Health and Clinical Excellence, en su GPC de epilepsia 2012, muestra una reserva total para recomendaciones generales hasta contar con evidencias suficientes disponibles. Afirma que la biodisponibilidad de los FAE debe permanecer constante siempre que sea posible. Considera preocupante que los FG no cuenten con estudios de biodisponibilidad entre ellos, así como los intercambios con FAE de estrecho índice terapéutico y/o baja solubilidad. Expone que un uso eficiente y coste-efectivo de los recursos sanitarios es mejor que prescribir la versión más barata del medicamento, porque los cambios en su biodisponibilidad pueden conducir a crisis con los gastos que de esta circunstancia se derivan¹⁹.

The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, en su GPC de epilepsia 2003, señala que las formulaciones genérica e innovadora de los FAE no son intercambiables²⁷.

Los capítulos italiano y alemán de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) contemplan la posibilidad de introducir un FAE de formulación genérica de inicio, ya sea en monoterapia o en asociación, manteniendo siempre el producto de la

misma empresa farmacéutica, y de no realizar cambios a FG en personas libres de CE o bien controlados con un FI²¹.

La Academia Americana de Neurología y el Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN, así como la Sociedad Andaluza de Epilepsia, en sus recomendaciones sobre el uso de FG, comparten las directrices de los capítulos de la ILAE referenciados^{26,28}.

RECOMENDACIONES - FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS GENÉRICOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
La modificación de FAE o formas farmacéuticas solo está justificada por ineficacia o EA, a juicio del neurólogo prescriptor.	GE-SEN
La no intercambiabilidad entre FI y FG es aconsejable en epilepsias de difícil control en niños, mujeres con posibilidad de embarazo, ancianos y en pacientes tratados en politerapia.	GE-SEN
No es aceptable intercambiar un FI o de marca por un FG, y viceversa, en un paciente libre de CE.	GE-SEN
Puede iniciarse un tratamiento con un FG, ya sea en monoterapia o en asociación.	GE-SEN
No es aconsejable intercambiar entre sí FG de distintas empresas farmacéuticas.	GE-SEN
Se deben explicar al paciente las normas de autorización del FG y el cambio de apariencia al ser prescrito, para mejorar el cumplimiento terapéutico y advertirle de la necesidad de no intercambiar FG de laboratorios diferentes.	GE-SEN
En caso de aparición de crisis o de efectos adversos, tras la introducción de un FG, se deben analizar exhaustivamente las razones del fracaso y comunicarlo a los organismos de farmacovigilancia.	GE-SEN
El farmacéutico y, menos aún, el auxiliar o técnico de farmacia no deben cambiar la prescripción de FI por FG sin la autorización expresa del neurólogo responsable y/o el consentimiento informado del paciente.	GE-SEN

2.4. URGENCIAS EN CRISIS EPILÉPTICAS Y EPILEPSIA

Juan M.^º Mercadé Cerdá
Manuel Toledo Argany

INTRODUCCIÓN

Las CE comprenden, aproximadamente, el 1 % de las consultas a las áreas de Urgencias. Sus motivos los podemos diferenciar en²⁹:

- ▶ Pacientes que asocian a su CE síntomas o signos de afectación aguda, sistémica o del sistema nervioso central (SNC). Constituyen las denominadas crisis sintomáticas agudas (CSA) y su tratamiento implica tanto el de la causa como el dirigido al control de las CE.
- ▶ Pacientes con una primera CE. En el 45 % de los casos no podemos determinar su causa.
- ▶ Pacientes con epilepsia conocida que presentan cambios desfavorables en su evolución, tanto a nivel de la frecuencia crítica como de la tolerancia a los FAE.
- ▶ Pacientes con CE en salvas o prolongadas que conforman distintos tipos de estados epilépticos (EE) y que, por su mal pronóstico, precisan tratamiento adecuado y urgente.

En todos los supuestos, la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias nos permitirán el diagnóstico diferencial (DD) entre CE y otros eventos paroxísticos, su clasificación y su posible tratamiento (capítulos 1.2).

Clasificación de las crisis epilépticas sintomáticas en función de su relación temporal con la causa

Las CE sintomáticas son aquellas que se presentan como consecuencia de una agresión cerebral. Dentro de ellas se distinguen dos tipos: las CSA y las crisis sintomáticas remotas (CSR). Las CSA, también denominadas *provocadas*, son aquellas que acontecen como consecuencia directa o en estrecha relación temporal con un factor precipitante: metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o inflamatorio, que causa una afectación aguda cerebral (tabla XII). En cambio, las CSR son las producidas por lesiones cerebrales estáticas o progresivas, preexistentes, y pueden presentarse de forma aislada o recurrir (epilepsia). Las CSA se encuadran en las condiciones que cursan con CE, pero que no conllevan un diagnóstico de epilepsia según la actual Clasificación Internacional de los Síndromes Epilépticos³⁰.

Tabla XII. Crisis epilépticas sintomáticas agudas

Etiología	Relación temporal	Notas y excepciones
Traumatismo craneal	Durante la primera semana	Incluye la cirugía intracraneal y hematomas subdurales (se acepta un intervalo más prolongado)
Enfermedad cerebrovascular	Durante la primera semana	
Tumor cerebral	CE como síntoma de presentación	
Infección neuromeningea: bacteriana o viral	Durante el curso de la infección	
Neurocisticercosis	Presencia de parásitos por neuroimagen	CE por granulomas calcificados son CSR
Malaria	Presencia de fiebre y parasitemia	
Tuberculoma cerebral	Durante el tratamiento	CE después del tratamiento eficaz son CSR
Absceso cerebral	Durante el tratamiento	CE después del tratamiento eficaz son CSR
Infección por HIV	Durante infección aguda o alteraciones metabólicas severas	CE en ausencia de infección oportunista del SNC o alteraciones metabólicas severas son CSR
Tóxica	Durante el tiempo de exposición	Alta: cocaína, anfetaminas, crack, inhalantes Baja: heroína y marihuana
Abstinencia	En el periodo inmediato de suspensión	
Metabólica	Durante el curso del trastorno	Niveles séricos propuestos para CSA <ul style="list-style-type: none"> • Glucosa < 36 o > 450 mg/dl con cetoacidosis • Na < 115 mg/dl • Ca < 5 mg/dl • Mg < 0,8 mg/dl • Cr > 10 mg
Fiebre	Durante la fiebre en niños y sin infección neuromeningea	
Enfermedades autoinmunes	Durante fase de activación	



Las CSA no precisan tratamiento antiepiléptico a largo plazo, aunque en ocasiones puede ser necesario un tratamiento a corto plazo, hasta que la situación aguda se resuelve. Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de las CSA son:

- ▶ Los FAE clásicos son eficaces para la prevención de las CSA por determinadas causas: (traumatismos craneoencefálicos o craneotomías, medios de contraste, malaria, abstinencia de alcohol...), pero no previenen las CSR ni la epilepsia futura por estas mismas causas^{31,32}. **NE I.**
- ▶ CBZ, PB, PHT y VPA son efectivos en la prevención primera y segunda de las CSA por traumatismos craneoencefálicos graves. PHT es eficaz para la prevención primera de CSA por craneotomía^{31,32}. **NE I.**
- ▶ Las BZD son eficaces para la prevención primera de las CSA relacionadas con la abstinencia de alcohol^{31,32}. **NE I.**
- ▶ Los pacientes con tumores cerebrales que reciban tratamiento antineoplásico, radioterápico o corticoideo deben evitar los FAE clásicos por sus interacciones o por sus EA idiosincrásicos³². **NE IV.**

Pacientes con una primera crisis generalizada tónico-clónica y cuya causa no podemos determinar

La mayoría de los pacientes que consultan en una urgencia presentan una CGTC (fig. 1).

- ▶ Se recomienda en las GPC no iniciar el tratamiento con FAE hasta la segunda CGTC de causa desconocida¹⁹. **NE I.**
- ▶ El tratamiento con FAE de la 1.ª CSR reduce el riesgo de recurrencia en el corto plazo de tiempo (semanas-meses, siguientes), pero no altera el pronóstico a largo plazo para la remisión de las CE³³. **NE I.**

Pacientes con epilepsia conocida que presentan cambios desfavorables en su evolución, tanto por la frecuencia crítica como por la tolerancia a los fármacos antiepilépticos

En la figura 2 se muestra el algoritmo de actuación en Urgencias ante este tipo de pacientes.

Pacientes con crisis epilépticas en salvas o prolongadas que conforman distintos tipos de estados epilépticos

El *estado epiléptico* es una crisis epiléptica de duración superior a 30 minutos o una serie de crisis epilépticas repetidas entre las cuales no se recupera el estado neurológico previo, durante un periodo superior a 30 minutos³⁴. Hay tantos EE como CE (fig. 3).

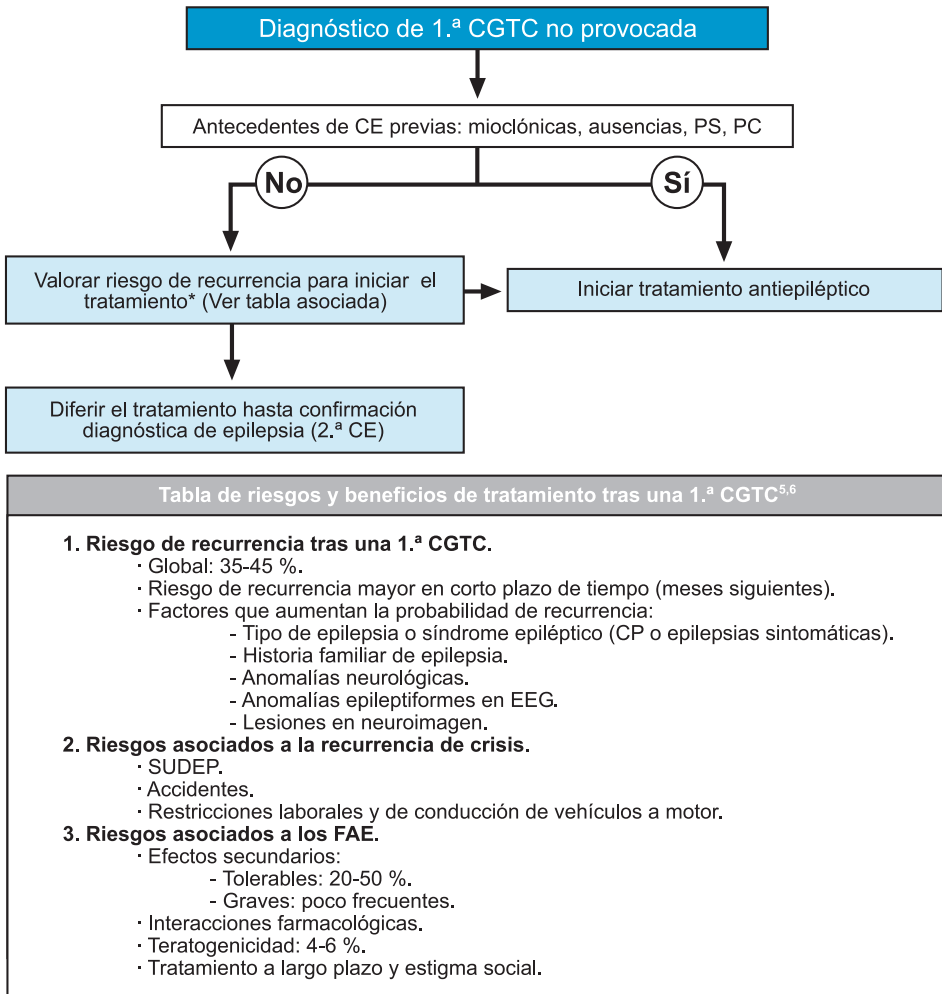


Figura 1. Algoritmo del diagnóstico/terapéutico después de una 1.ª CGTC.

La experiencia clínica y la monitorización vídeo-electroencefalográfica (MVEEG) evidencian que una convulsión de duración superior a 5 minutos se autoperpetúa y desemboca en un EE convulsivo con aumento de la mortalidad cuando su duración supera los 30 minutos. Por esto, se recogen en la bibliografía definiciones con fines terapéuticos prácticos^{19,35}.

► **Estado epiléptico convulsivo tónico-clónico:**

- Crisis convulsiva generalizada continua de duración superior o igual a 5 minutos.
- Dos o más crisis convulsivas generalizadas sin recuperación de la conciencia entre ellas.
- Crisis seriadas: tres o más crisis convulsivas generalizadas en una hora.

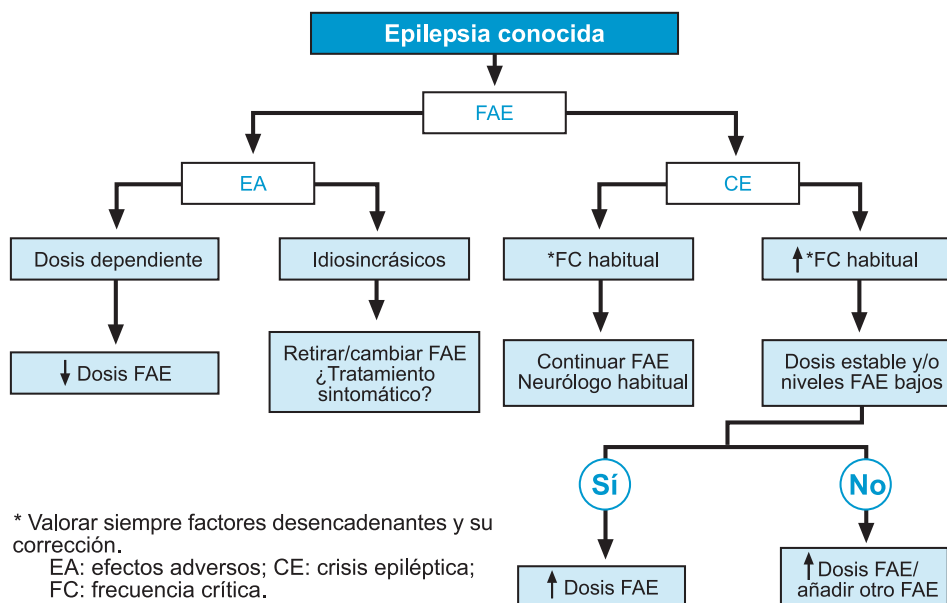


Figura 2. Algoritmo de actuación en pacientes con epilepsia conocida.

Según localización	Según actividad motora (más empleado)	
	Convulsivos	No convulsivos
Generalizados	Tónico-clónicos (TC) Tónicas Clónicas Miclónicas	Ausencias (típicas, atípicas y de novo) Sutiles postconvulsivos Pacientes en coma con EEG sugerente
Parciales	Parciales simples motoras	Parciales complejas Parciales simples no motoras
	2/3 convulsivos 70-75 % TC	1/3 no convulsivos

Figura 3. Clasificación de los estados epilépticos.

- ▶ Estado epiléptico refractario: EE continuo a pesar del empleo de dos FAE indicados, a dosis adecuadas.
- ▶ Estado epiléptico no convulsivo: trastorno prolongado (30-60 min) del nivel de conciencia asociado con descargas epileptiformes continuas en el EEG.

En cuanto a la etiología de los estados epilépticos, más de la mitad de los pacientes que presentan un EE no tiene antecedentes de CE. Más de la mitad de los EE se deben a procesos agudos, sistémicos o encefálicos (tabla XIII).

Tabla XIII. Etiología de los estados epilépticos	
Procesos agudos	Procesos crónicos
<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos metabólicos: (glucemia, electrolíticos, fallo heparotrenal...) • Ictus isquémicos o hemorrágicos • Infecciones del SNC (encefalitis, meningitis...) • Traumatismos cefálicos • Toxicidad/abstinencia de tóxicos y drogas • Hipoxia-anoxia cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia previa (genética, estructural-metabólica, indeterminada) • Incumplimiento tratamiento antiepiléptico • Gliosis cerebrales postraumáticas • Atrofias focales postictus • Lesiones intracraneales ocupantes de espacio (tumores, abscesos, malformaciones vasculares, hematomas subdurales...)

En la figura 4 se refleja la actuación clínica en un EE convulsivo.

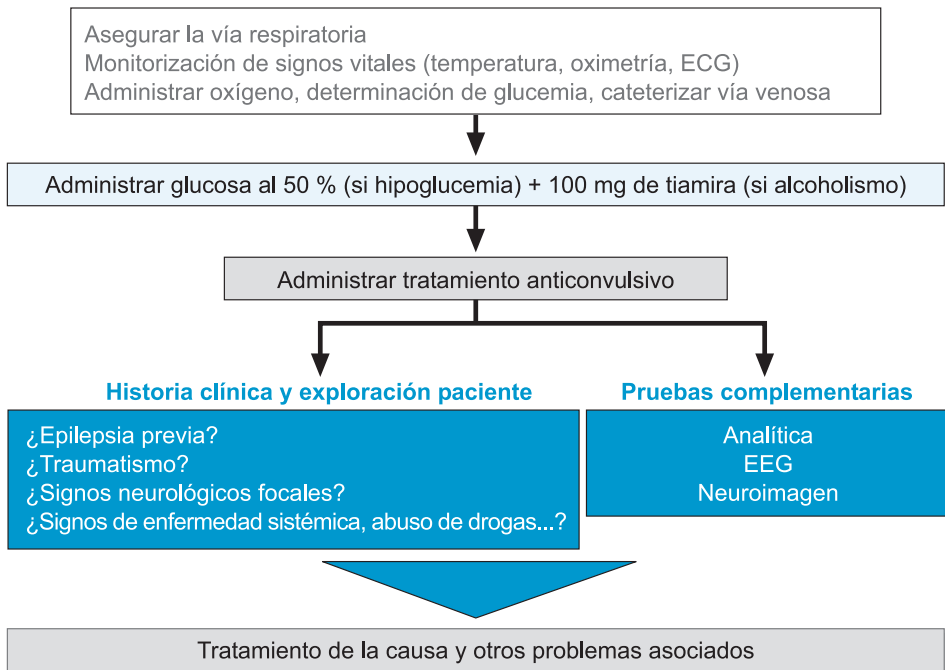


Figura 4. Actuación clínica en un estado epiléptico convulsivo.



TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO

Estado epiléptico convulsivo inicial

Las pautas de tratamiento serían las siguientes:

- ▶ LZP y DZP son eficaces en el tratamiento de los EE convulsivos³⁶. **NE I.**
- ▶ La mayoría de GPC aconsejan el empleo de LZP o DZP i.v. o DZP y MDZ por mucosas para el control inicial de todos los EE^{19,37}. **NE IV.**

MDZ no i.v. (bucal, nasal, IM y rectal) es igual de efectivo que DZP i.v. y MDZ bucal es superior a DZP rectal³⁸. **NE II.**

Las rutas de administración no i.v., con pautas más rápidas, casi alcanzan al mismo tiempo la concentración máxima del fármaco en sangre que por vía i.v. (tabla XIV).

Tabla XIV. Pautas de administración (i.v.) y farmacocinética de las BZD en los estados epilépticos convulsivos

Benzodiazepinas	Adultos Dosis inicial - Dosis máxima de choque	Velocidad máxima de administración	Tiempo de control de las CE	Duración -efecto
DZP	5-10 mg//20 mg	2-5 mg/min	1-3 min	10-30 min
CZP	1-2 mg//4 mg	0,2 mg/min	3-10 min	12 h
MDZ	1-5 mg	2 mg/min	1-1,5 min	10-30 min
LZP*	2-4 mg//10 mg	2 mg/min	6-10 min	12-24 h

Vías no i.v.: DZP rectal: 10-30 mg; MDZ oral/nasal: 5-10 mg. * No comercializado en España (i.v.).

Estado epiléptico convulsivo establecido

Si la pauta inicial con BZD no consigue el control del EE convulsivo, podemos elegir los siguientes FAE (tabla XV):

- ▶ DZP + PHT, PB y LZP (i.v.) son igual de eficaces en el control del EE convulsivo, a los 20 minutos de inicio de la perfusión y durante la primera hora³⁶. **NE I.**
- ▶ PHT = VPA y VPA = LEV (i.v.) en el control de EE a los 30 minutos y EA^{35,39}. **NE II.**

La mayoría de GPC recomienda el empleo de LZP (4 mg/i.v.) o de DZP (10 mg/i.v.) seguido de PHT (18 mg/kg/i.v.) o PB (20 mg/kg/i.v.). Si a los 10 minutos de la pri-

Tabla XV. Pautas de administración (i.v.) y farmacocinética de los fármacos antiepilépticos en los estados epilépticos convulsivos^{19,35,37}

F AE	Dosis inicial	Tiempo de control de las CE	Dosis de mantenimiento	Nivel FAE en SE
PHT	15-20 mg/kg (50 mg/min)	10-30 min	4-6 mg/kg/día (a las 12 h de dosis inicial)	25-40 µg/ml
VPA	25-45 mg/kg (4-6 mg/kg/min)	10-15 min	0,5-1 mg/kg/h (a la 1/2 h de dosis inicial)	50-150 µg/ml
PB	10-20 mg/kg (100 mg/min)	20-30 min	2-4 mg/kg/día (a las 12-24 h de dosis inicial)	15-40 µg/ml
LEV	20 mg/kg 250/3.000 mg/bolo	15 min	20-30 mg/kg/24 h (a las 12 h de dosis inicial)	25-60 mg/l
LCM	200-400 mg/bolo	3-5 min	200 mg/12 h (a las 12 h de dosis inicial)	Desconocido

mera dosis de BZD no se controla el EE, se administra una segunda dosis de la BZD empleada^{19,37}. **NE IV.**

El empleo de VPA, LEV o LCM suele indicarse en casos de contraindicación de la PHT o refractarios³⁵. **NE IV.**

Estado epiléptico refractario

No existe consenso en la definición de EE refractario. Se define en la literatura médica por su duración: superior a 60 minutos, o el fracaso de dos fármacos de primera línea empleados correctamente y a dosis adecuadas.

Los pasos terapéuticos en el EE refractario son:

1. Ingreso en UCI. Sostén de constantes vitales.
2. Coma farmacológico durante 24-48 horas. Mantener FAE empleados previamente. Retirada de fármacos inductores del coma en 12-24 horas. Monitorización mediante EEG.
3. Iniciar/continuar la administración de un FAE crónico.
4. Tratamiento causal y de las complicaciones.

No existe evidencia de superioridad de la inducción del coma anestésico con barbitúricos (tiopental) o no barbitúricos (propofol, midazolam)^{19,35,37} (tabla XVI). **NE IV.** Evitar propofol en niños, por su mayor propensión a desarrollar el síndrome por infusión de propofol (acidosis láctica, elevación de CK, hipertrigliceridemia...) ³⁵.



Tabla XVI. Pautas de administración (i.v.) y farmacocinética de los fármacos antiepilépticos en los estados epilépticos refractarios

Fármaco	Dosis inicial	Ritmo de infusión	Dosis de mantenimiento	Nivel en EE
Midazolam	0,2-0,3 mg/kg en bolo	4 mg/2 min	0,1-0,5 mg/kg/hora	0,2-1 µg/ml
Propofol	1-2 mg/kg en bolo	Lento	5-10 mg/kg/hora	-----
Tiopental	100-200 mg en bolo, seguido de 50 mg cada 2-3 minutos hasta control de CE	30 s	3-5 mg/kg/hora	25-50 µg/ml

Estado epiléptico no convulsivo

La sospecha es clínica y la confirmación la realiza el EEG.

No existen evidencias de alto nivel para la elección del tratamiento en cada tipo. En el caso de pacientes con cuadros confusionales prolongados, suele realizarse inicialmente con BZD, y preferentemente por vía oral¹⁹. En caso de pacientes en coma, la rapidez del tratamiento debe ser mayor por el mal pronóstico que conllevan³⁶ (tabla XVII).

Tabla XVII. Clasificación y tratamiento de los estados epilépticos no convulsivos

A. Cuadro confusional prolongado

- EE de AUSENCIAS (EA) (E. generalizadas idiopáticas, encefalopatías epilépticas o de comienzo tardío "de novo")
- EE PARCIAL COMPLEJO (EPC) Tratamiento (1 y 2)
 - Benzodiazepinas: mucosas o intravenosas. DZP, MDZ (mantenimiento o reinstauración de FAE oral)
 - Si no control: FAE 2.ª línea (PHT, PB, VPA, LTG, TPM, LEV, LCM). Elección según EA o EPC

B. Coma

- EE SUTIL a continuación de un EE convulsivo tónico-clónico
Tratamiento como un EE refractario. Coma anestésico: barbitúrico (pentotal) o no barbitúrico (midazolam, propofol)
- COMA EN PACIENTE CRÍTICO
Tratamiento de la(s) causa(s) + FAE no sedantes

RECOMENDACIONES - PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LAS CRISIS SINTOMÁTICAS AGUDAS**GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

La prevención 1.ª de las CSA con FAE solo está indicada en pacientes con TCE grave, craneotomías y en el síndrome de abstinencia por alcohol.	A
No emplear FAE en pacientes con tumores cerebrales, infecciones del SNC ni trastornos tóxicos o metabólicos agudos que no han presentado CE.	A
Se aconseja usar FAE de 2.ª generación sin metabolismo hepático en pacientes con CSA por tumores cerebrales durante la radioterapia o el tratamiento con corticoides o antineoplásicos.	GE-SEN
El tratamiento con FAE para la prevención 1.ª o 2.ª de CSA no debe superar el tiempo de resolución de su causa.	A

RECOMENDACIONES TRAS 1.ª CRISIS GENERALIZADA TÓNICO-CLÓNICA**GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

La instauración del tratamiento con FAE debe contemplar las preferencias del paciente, informado de sus beneficios y riesgos.	GE-SEN
Iniciar tratamiento con FAE, si hay antecedentes de otros tipos de CE.	B

RECOMENDACIONES - TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILÉPTICO**GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

EE convulsivo	El tratamiento farmacológico inicial de cualquier CE prolongada y del EE debe realizarse con BZD.	A
	PHT y PB (i.v.) deben emplearse si no hay control del EE con BZD.	A
	VPA y LEV (i.v.) deben emplearse en los EE si está contraindicada la PHT.	B
EE refractario	La elección de los fármacos inductores del coma anestésico en los EE refractarios debe basarse en la experiencia o los protocolos de la UCI correspondiente.	GE-SEN
EE no convulsivo	No es recomendable la terapia agresiva en pacientes sin coma profundo, por buen pronóstico.	GE-SEN



Bibliografía

1. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds.). *Farmacología Humana*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008; p. 579-605.
2. Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: $\alpha 2\sigma$, SV2A, and Kv7/KCNQ/M potassium channels. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008; 8: 345-52.
3. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy. Newly approved and developmental agents. *CNS Drugs*. 2011; 25: 89-197.
4. Herranz Fernández JL. Características farmacocinéticas de los antiepilépticos. *Neurol Supl*. 2005; 1: 10-6.
5. Serrano Castro PJ, Aguilar Castillo MJ. Fármacos antiepilépticos clásicos o de primera generación. En: Carreño M, Casas C, Gil-Nagel A, Salas J, Serratosa JM, Villanueva V, et al. (eds.). *Tratado de epilepsia*. Madrid: Luzán 5; 2011; p. 521-35.
6. Herranz Fernández JL. Fármacos antiepilépticos de segunda y tercera generación. Futuro de la farmacología de la epilepsia. En: Carreño M, Casas C, Gil-Nagel A, Salas J, Serratosa JM, Villanueva V, et al. (eds.). *Tratado de epilepsia*. Madrid: Luzán 5; 2011; p. 537-48.
7. Johannessen C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second –and third– generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10: 119-40.
8. Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, Mattson RH. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10: 885-91.
9. Kennedy GM, Lhatoo SD. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2008; 22: 739-60.
10. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007; 48: 1223-44.
11. Perucca P, Jacoby A, Marson AG, Baker GA, Lane S, Benn EKT, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures. A case-control study. *Neurology*. 2011; 76: 273-9.
12. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012; 75: 1548-54.
13. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007; 68: 402-8.
14. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 446-56.
15. Fattore C, Perucca E. Novel medications for epilepsy. *Drugs*. 2011; 71: 2151-78.
16. Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E. Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2008; 49: 1123-41.
17. Januzzi G, Cian P, Fattore C, Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41: 222-30.
18. Tomson T, Dahl M, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD002216.
19. NICE Clinical Guideline. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Update January 2012.
20. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. 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: 1239-76.

21. Perucca E, Albani F, Capotilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy Working Group on Generis Products of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*. 2006; 47: 16-20.
22. Krauss GL, Caffo B, Chang YT, Hendrix CW, Chuang K. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol*. 2011; 70: 221-8.
23. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Cíngaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*. 2008; 71: 525-30.
24. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005; 7: 98-105.
25. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: High switchback rates to branded compared with other drug classes. *Epilepsia*. 2007; 48: 464-9.
26. Cañadillas FM, Sánchez JC, Serrano PJ, Mercadé JM; en representación de la Sociedad Andaluza de Epilepsia. Consensus clinical practice guidelines of the Andalusian Epilepsy Society on prescribing generic antiepileptic drugs. *Rev Neurol*. 2009; 49: 41-7.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2003. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>.
28. Liow K, Barkley GL, Pollard JR. The American Academy of Neurology Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology*. 2007; 68: 1249-50.
29. Pagoda A, Gupta K. The emergency department evaluation of the adult patient who presents with a first-time seizure. *Emer Med Clin North Am*. 2011; 29: 41-9.
30. Thurman DJ, Beghi E, Begley ChE, Berg AT, Buchlater JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. ILAE Commission on Epidemiology. *Epilepsia*. 2011; 52: 2-26.
31. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*. 2001; 42: 515-24.
32. Mercadé Cerdá J, Gascón Jiménez FJ, Ramos Lizana J, Sánchez Álvarez JC, Serrano Castro P, Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre profilaxis y tratamiento de las crisis epilépticas sintomáticas agudas. *Rev Neurol*. 2009; 49: 270-6.
33. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia*. 2008; 49: 50-7.
34. ILAE. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*. 1993; 34: 592-6.
35. Foreman B, Hirsch L. Epilepsy Emergencies: Diagnosis and Management. *Neurol Clin*. 2012; 30: 11-41.
36. Treiman DM, Meyers PD, Walton N, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998; 17: 792-8.
37. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS Guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 348-55.
38. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010; 17: 575-82.
39. Liu X, Wu Y, Chen Z, Ma M, Su L. A systematic Review of randomized controlled trials on the therapeutic effect of intravenous sodium valproate in status epilepticus. *Int J Neurosc*. 2012; 122: 277-83.

TRATAMIENTO CRÓNICO DE LA EPILEPSIA CON FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

3

COORDINADOR
José Ángel Mauri Llerda



3.1. TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO EN LA INFANCIA Y EN EL ADULTO

Miguel Rufo Campos
José Ángel Mauri Llerda
Juan M.^a Mercadé Cerdá
César Viteri Torres

INTRODUCCIÓN

Una vez indicado el inicio del tratamiento antiepiléptico crónico, debemos seleccionar el fármaco antiepiléptico (FAE) más adecuado según el tipo de epilepsia y las características del paciente (edad, sexo, peso, comorbilidad...). Resulta fundamental la elección del primer FAE, pues deberá ser administrado habitualmente durante años. Aunque existen muy pocos estudios comparativos entre monoterapia y politerapia, la experiencia clínica muestra que el tratamiento con un solo FAE es efectivo para controlar las crisis epilépticas (CE) en la mayoría de los pacientes, facilita el cumplimiento y disminuye la posibilidad de efectos adversos (EA). En la medida de lo posible, la elección del FAE se llevará a cabo para el tratamiento del síndrome epiléptico, y, solo si este es desconocido, se hará de acuerdo con el tipo de CE.

En este capítulo se revisan las evidencias existentes en el tratamiento de inicio en monoterapia para los distintos tipos de CE y síndromes epilépticos, tanto en la infancia como en la edad adulta.

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO DE CRISIS EPILÉPTICAS DE TIPO PARCIAL (CP) EN NIÑOS Y ADULTOS¹⁻⁷

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

- ▶ ILAE. 2006. RS; FAE (CBZ, PHT, PB, PRM, VPA, VGB, CZP, GBP, LTG, OXC, TPM).
- ▶ Academia Americana de Neurología (AAN) y Sociedad Americana de Epilepsia. 2004. RS; FAE (GBP, LTG, TPM, OXC).
- ▶ SANAD: Standard and New Antiepileptic Drugs. 2007. ECA no ciego. FAE (CBZ, GBP, LTG, OXC, TPM).
- ▶ National Institute for Health and Clinical Excellence 2012. GPC de Epilepsia para niños y adultos.
- ▶ Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia. 2009.



La mayoría de los ensayos clínicos con FAE compara el fármaco probando con un fármaco clásico, que suele ser CBZ.

Posteriormente, LEV ha sido autorizado para su empleo en monoterapia en CP de adultos y ZNS ha recibido el informe favorable de la Agencia Europea del Medicamento para su utilización en monoterapia de inicio en el tratamiento de las CP⁷. **NE I**. Los FAE de última generación: LCM, ESL y RTG han mostrado su eficacia frente a placebo en epilepsias parciales refractarias como terapia añadida³. **NE I** (tabla I).

Tabla I. Evidencias sobre el tratamiento en crisis epilépticas parciales

	Nivel de evidencia
CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA y ZNS son eficaces para el tratamiento inicial en monoterapia.	I
CBZ y PHT tienen la misma eficacia que PB, pero son mejor toleradas.	I
No hay diferencias en eficacia o tolerabilidad entre PHT y CBZ o VPA.	I
CBZ es algo más eficaz que VPA y similar en tolerabilidad.	I
OXC es igual de eficaz, pero mejor tolerada que CBZ y PHT.	I
LTG es igual de eficaz, pero mejor tolerada que CBZ estándar.	I
LTG y OXC son más efectivas que CBZ, GBP y TPM.	(III-SANAD)
LTG y OXC tienen mejor relación coste-efectividad que CBZ, GBP y TPM.	(III-SANAD)
LEV presenta igual efectividad que CBZ de liberación retardada.	I
CLB, GBP, LTG, TGB, TPM, OXC, LEV, ZNS, PGB, LCM, ESL y RTG son eficaces en CP refractarias en terapia añadida.	I

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO DE CRISIS GENERALIZADAS EN NIÑOS Y ADULTOS^{1-3,5,6,8,9}

No se dispone de ensayos clínicos de óptima calidad metodológica sobre el tratamiento de las crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTC).

Revisamos las clasificaciones por NE de las siguientes sociedades científicas y/o demostradas por ECA (tabla II).

- ▶ ILAE. 2006. RS; FAE (CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA).
- ▶ AAN y Sociedad Americana de Epilepsia. 2004. RS; FAE (GBP, LTG, TPM, OXC).

- ▶ SANAD: Standard and New Antiepileptic Drugs. 2007. ECA no ciego. FAE (VPA, LTG, TPM).
- ▶ National Institute for Health and Clinical Excellence. 2012. GPC de Epilepsia para niños y adultos.
- ▶ Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia. 2009.

Tabla II. Evidencias sobre el tratamiento en crisis epilépticas generalizadas

	Nivel de evidencia
CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA son eficaces para el tratamiento de las CGTC.	I-II
ESM, LTG y VPA son eficaces para el tratamiento de las CE de ausencia. Se desconoce cuál de ellos es más eficaz.	III
ESM no es eficaz contra las CGTC.	IV
Para el tratamiento de las CE mioclónicas, pueden ser eficaces CZP, LTG, TPM, VPA y ZNS.	IV
Para el tratamiento de las CE mioclónicas, es eficaz LEV en terapia añadida.	I
Para el tratamiento de las epilepsias generalizadas con varios tipos de CE, VPA es más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM.	(III-SANAD)
CLB ha mostrado eficacia como terapia añadida en la ER generalizada.	I
CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB, PHT y LTG pueden empeorar las CE de ausencias y/o mioclónicas.	IV

RECOMENDACIONES - TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CRÓNICO DE LA EPILEPSIA PARCIAL Y GENERALIZADA

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, TPM, VPA y ZNS son eficaces y están indicados en el tratamiento en monoterapia de las CP.	A
LTG y OXC son la opción preferente en CP en niños y adultos.	B
LTG es la opción preferente en CP en mujeres en edad fértil.	C
VPA es el FAE de elección en todos los tipos de CE generalizadas. VPA no es la opción preferente en mujeres en edad fértil, tanto en monoterapia como en politerapia, y, en caso de no existir alternativas terapéuticas efectivas, se empleará la menor dosis efectiva por su relación dosis-riesgo teratogéno.	C



RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE EPILEPSIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA EN CRISIS EPILÉPTICAS FOCALES Y GENERALIZADAS

Las siguientes tablas muestran los FAE que se consideran indicados en cada tipo de CE y se han realizado según las evidencias científicas disponibles, las opiniones de expertos y miembros del Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN)¹⁰ y el consenso entre autores de esta Guía cuando las evidencias son insuficientes. Se ha considerado la efectividad (eficacia + tolerabilidad), la farmacocinética, su facilidad de uso, las interacciones, la experiencia a largo plazo y la indicación para su uso en monoterapia. De todas formas, la elección de un FAE debe ser individualizada en función del perfil del paciente, por lo que, en ocasiones, las opciones alternativas pueden ser la primera opción (tablas III y IV).

Tabla III. Recomendaciones del Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología acerca del fármaco antiepiléptico de inicio en crisis epilépticas de comienzo focal (CP y CGTC secundaria)

Grupo de pacientes	1.ª opción	2.ª opción	3.ª opción
Adultos en general	LEV LTG OXC	ZNS VPA CBZ TPM GBP	ESL PB RTG CLB PGB TGB LCM PHT VGB
Niños	LEV LTG OXC	CBZ GBP VPA	CLB PB PHT

Tabla IV. Recomendaciones del Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología acerca del fármaco antiepiléptico de inicio en crisis epilépticas generalizadas

Tipo de CE	1.ª opción	2.ª opción	3.ª opción
CGTC	VPA LTG	LEV TPM	ZNS CLB RFM
Ausencias	VPA ESM LTG	TPM CLB CLZ	LEV ZNS
Mioclónicas	VPA LEV	TPM LTG	CZP ZNS

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS

El diagnóstico de síndrome epiléptico proporciona más información que el tipo de CE para el tratamiento y el pronóstico de la epilepsia.

Evidencias sobre el tratamiento del síndrome de West (SW)^{6,11,12}

Se han realizado dos RS y ambas coinciden en que se desconoce cuál es el tratamiento más efectivo para los espasmos infantiles (tabla V).

Tabla V. Evidencias sobre el tratamiento del síndrome de West

	Nivel de evidencia
ACTH es eficaz para el tratamiento de los espasmos infantiles.	II
Los corticoides orales y VGB son eficaces en el tratamiento de los espasmos infantiles.	III
VGB es más efectiva que el tratamiento hormonal para el tratamiento de los espasmos infantiles en pacientes con esclerosis tuberosa.	IV
El tratamiento hormonal es más eficaz que VGB en los pacientes con SW criptogénico o sintomático (excluidos los pacientes con esclerosis tuberosa).	III

Evidencias sobre el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (SL-G)^{3,5,6}

Este síndrome suele ser refractario y se desconoce su tratamiento óptimo (tabla VI).

Tabla VI. Evidencias sobre el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut

	Nivel de evidencia
VPA es considerado el tratamiento de elección del SL-G.	IV
LTC, RFM, TPM, BZD y FBM son eficaces como terapia añadida para el tratamiento de las CE del SL-G.	I/II
RFM es eficaz en el tratamiento de las CGTC asociadas al SL-G.	I
CBZ, GBP, OXC, TGB, PGB y VGB empeoran las crisis tónicas o atónicas.	IV



Evidencias sobre el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas o inclasificables^{1,4,5}

Estas provienen del estudio SANAD⁴, que consideró a todas las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) o inclasificables como un único grupo, concluyendo que VPA es el tratamiento de elección frente a LTG y TPM. Cuando se valora la eficacia sobre CGTC, exclusivamente, otros FAE entran en consideración^{1,5} (tabla VII).

Tabla VII. Evidencias sobre el tratamiento de epilepsias generalizadas idiopáticas y crisis generalizadas tónico-clónicas

	Nivel de evidencia
VPA es el tratamiento de elección para la EGI o inclasificables.	III-SANAD
VPA, LTG, CBZ, OXC, PB, PHT y TPM son eficaces en el control de las CGTC.	III
VPA, TPM, LTG, LEV, CLB, CLZ y ZNS, en terapia añadida, son eficaces en EGI.	III

Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia de ausencias infantil y juvenil^{1,5,10,13}

En la siguiente tabla se muestran las evidencias sobre el tratamiento de este tipo de epilepsia (tabla VIII).

Tabla VIII. Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia de ausencias infantil y juvenil

	Nivel de evidencia
ESM, LTG y VPA son eficaces para el tratamiento de las ausencias. Se desconoce cuál de ellos es más eficaz.	III
ESM no es eficaz contra las CGTC.	IV
CBZ, OXC, PB, PHT, TGB, GBP, PGB y VGB pueden agravar las ausencias.	IV

Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)^{1,5,10}

En una revisión sistemática, solamente se encontraron estudios de clase IV. LEV ha mostrado eficacia en terapia asociada a crisis mioclónicas con **NE I**⁹ (tabla IX).

Tabla IX. Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil

	Nivel de evidencia
VPA, LTG, TPM, CZP y ZNS pueden ser eficaces para el tratamiento de la EMJ.	IV
LEV es eficaz como terapia asociada en la EMJ.	I
CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, TGB, PGB y VGB pueden precipitar o agravar las crisis mioclónicas.	IV

Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales. Síndrome de Panayiotopoulos o epilepsia occipital infantil de comienzo tardío^{1,5}

La tabla que se muestra a continuación expone las evidencias que se han recogido sobre su tratamiento (tabla X).

Tabla X. Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales

	Nivel de evidencia
CBZ, OXC, VPA, LTG y LEV son eficaces en el tratamiento de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales.	IV
CBZ y OXC pueden desenmascarar punta-onda continua durante el sueño lento.	IV

Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia mioclónica severa de la infancia (síndrome de Dravet)⁵

Esta tabla presenta las evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia mioclónica severa de la infancia (tabla XI).

**Tabla XI. Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia mioclónica severa de la infancia**

	Nivel de evidencia
VPA y TPM son los FAE de elección.	IV
CLB y stiripentol son útiles en terapia añadida.	II
LTG puede agravar las crisis mioclónicas.	IV

RECOMENDACIONES - TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS**GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

La elección del tratamiento con FAE debe basarse en el diagnóstico del síndrome epiléptico y, en su defecto, en el tipo o tipos de CE.	GE-SEN
El tratamiento de elección del SW secundario a esclerosis tuberosa es VGB.	GE-SEN
El tratamiento de elección del SW no asociado a esclerosis tuberosa es ACTH.	C
El tratamiento de elección en el SL-G es VPA.	GE-SEN
LTG, RFM y TPM son los FAE de elección en terapia añadida en el tratamiento del SL-G. RFM es muy eficaz en las CGTC asociadas a este síndrome.	A/B
El tratamiento de elección en las EGI globalmente consideradas es VPA.	C
El tratamiento de elección para la epilepsia de ausencias infantil y juvenil es VPA. Una buena alternativa, en especial en mujer en edad fértil, es LTG.	B
El tratamiento de elección para la EMJ es VPA.	C
Las epilepsias parciales benignas de la infancia, particularmente la epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales y la variante Panayiotopoulos de la epilepsia parcial benigna infantil con puntas occipitales, pueden no ser tratadas, si las CE son bien toleradas por el paciente y su familia.	GE-SEN
Como tratamiento inicial de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, síndrome de Panayiotopoulos o epilepsia occipital infantil de comienzo tardío, pueden emplearse CBZ, LTG, OXC y VPA.	GE-SEN
Para la epilepsia mioclónica severa de la infancia (síndrome de Dravet), el tratamiento de elección es VPA y TPM.	GE-SEN

3.2. TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO EN LA MUJER EN EDAD FÉRTIL

Pilar de la Peña Mayor
Meritxell Martínez Ferri

INTRODUCCIÓN

La mujer con epilepsia (MCE) requiere consideraciones especiales y estrategias de tratamiento específicas que tengan en cuenta no solo el control de las CE, sino también los efectos secundarios a corto y largo plazo de los FAE, el efecto de las hormonas sexuales sobre las CE y el impacto de la epilepsia y los FAE sobre el bienestar reproductivo y la calidad de vida de las pacientes. Estas consideraciones especiales alcanzan su máxima expresión durante el embarazo, en el que tanto las CE como el tratamiento con FAE pueden tener efectos nocivos sobre el feto.

EPILEPSIA, FERTILIDAD Y SEXUALIDAD

Las mujeres que padecen epilepsia tienen cifras de infertilidad y disfunción sexual algo más elevadas que la población general, como demuestran varios estudios poblacionales¹⁴. **NE III**. La etiología de la disfunción sexual en la MCE es multifactorial: aspectos psicosociales, alteraciones hormonales y en sistemas neuroendocrinos, la localización de la epilepsia y los FAE, que también pueden contribuir a alterar la función hormonal. Estas alteraciones son más frecuentes entre las MCE que sufren epilepsias temporales mal controladas, politerapia, síndrome del ovario poliquístico (SOP), tratamiento con FAE inductores enzimáticos y VPA^{14,15}.

La prevalencia del SOP es mayor en las MCE, aunque no tomen FAE, pero se eleva todavía más en el caso de ingerir VPA fundamentalmente si el inicio es por debajo de los 20 años. Se aconseja interrogar a las MCE sobre los ciclos menstruales, ganancia de peso, perímetro abdominal, hirsutismo y, en los casos necesarios, realizar estudios endocrino-ginecológicos^{16,17}.

En la tabla XII¹⁷⁻¹⁹ se recogen los problemas de fertilidad y sexualidad de la MCE.



Tabla XII. Epilepsia, fertilidad y sexualidad

- Mayores cifras de infertilidad y disfunción sexual en la MCE.
- La prevalencia de SOP en mujeres con epilepsia es mayor, aunque no tomen FAE. Aumenta si el tratamiento se lleva a cabo con VPA, fundamentalmente si su instauración es por debajo de los 20 años.
- Se debe preguntar de forma rutinaria a la MCE acerca de los ciclos menstruales, infertilidad, ganancia excesiva de peso, hirsutismo, galactorrea y alteraciones en las relaciones sexuales.
- En caso de detectar anomalías, debemos valorar la realización de determinaciones hormonales, ecografía pélvica y neuroimagen hipofisaria.
- Si la causa del problema se pone en relación con algún FAE, ha de plantearse una alternativa terapéutica con otros FAE.

EPILEPSIA CATAMENIAL

La epilepsia catamenial hace referencia a un aumento de crisis en momentos específicos del ciclo menstrual y obedece a los cambios hormonales que se producen durante el mismo. El efecto proconvulsivante de los estrógenos y el anticonvulsivante de la progesterona se ha demostrado tanto en humanos como en animales^{14,15,20}. Afecta aproximadamente a un tercio de las MCE en los estudios poblacionales²¹. **NE III.**

Existen tres patrones de aumento de las CE: el perimenstrual (C1: -3 a 3) es el más frecuente, durante la ovulación (C2: 10 a -13) y en la fase luteínica inadecuada con ciclos anovulatorios (C3: 10 a 3)¹⁴. Aproximadamente, un tercio de las MCE tiene el doble de crisis durante estos periodos del ciclo menstrual respecto al basal. Si se observa este patrón, se recogen en la bibliografía pautas de tratamiento elaboradas por expertos que aconsejan²¹: **NE IV**

- ▶ Aumentar la dosis de FAE durante los periodos C1 y C2.
- ▶ Emplear benzodiazepinas, especialmente clobazam en dosis de 10-30 mg/día perimenstrual.
- ▶ Acetazolamida 250 mg/día en los periodos C1 y C2.
- ▶ Terapia hormonal (progesterona) en los casos de ciclos patológicos C3, siempre bajo la supervisión del ginecólogo.

En la tabla XIII se recoge la influencia de las hormonas en las CE.

CONTRACEPCIÓN

No existen evidencias de que los anticonceptivos hormonales (ACO) combinados aumenten la frecuencia crítica²¹.

Tabla XIII. Influencia de las hormonas en las crisis. Epilepsia catamenial

- Importancia de la identificación de los tres patrones de epilepsia catamenial tanto para el diagnóstico como para posibles tratamientos.
- Identificación de nuevos mecanismos de acción de las hormonas esteroideas.
- Tratamientos:
 - Determinar niveles de FAE antes y durante la menstruación; si disminuyen, se debe aumentar la dosis en los periodos C1 y C2.
 - Acetazolamida 250 mg/día. Hasta 10-20 mg/kg/día en una o dos tomas en periodos C1 y C2 con suplemento de vitamina K.
 - Benzodiacepinas (clobazam: 10-30 mg/día) perimenstrual. Puede ser útil el diazepam rectal.
 - Anticonceptivos orales.
 - Terapia hormonal (progesterona) en ciclos anovulatorios en periodo C3.

Los FAE de metabolismo hepático que inducen el citocromo P-450, que es la vía metabólica principal de los ACO, ven disminuido su potencial de contracepción¹⁴. **NE III.**

En la tabla XIV se recogen los FAE que modifican o no la capacidad de contracepción de los ACO.

La AAN recomendó en 1998 utilizar un mínimo de 50 mg de etinilestradiol si se empleaban FAE inductores junto con ACO. Sin embargo, no existe ningún estudio que confirme que esta medida aumenta la eficacia de los ACO, así que, para mayor seguridad, se recomienda utilizar a la vez un método de barrera hasta comprobar que se

Tabla XIV. Efectos de los fármacos antiepilépticos en la concentración de anticonceptivos orales

Reducen la concentración Disminuyen eficacia	Aumentan o no modifican la concentración No alteran eficacia
CBZ	VPA
PB	BDZ
PHT	GBP
PRM	LTG*
OXC > 1.000 mg	TGB
TPM > 200 mg	VGB
RFM	FBM
ESL	ZNS
	LEV
	PGB
	LCM
	RTG

* LTG disminuye el 20 % los niveles de levonorgestrel, aunque no se han comunicado casos de ovulación por dicho motivo al utilizar ACO combinados.



ha suprimido la ovulación⁵. **NE II.** Los parches transdérmicos y los anillos vaginales tienen el mismo problema que los ACO y no se deben utilizar con FAE inductores a menos que se utilice otro método contraceptivo adicional⁵. **NE III.**

La Medroxyprogesterona i.m. puede ser útil en casos concretos, pero su administración debe hacerse a intervalos más cortos; 8-10 semanas frente a lo habitual, que son 12 semanas^{14,19}.

El DIU Mirena que está impregnado con progesterona, como tiene un efecto local, no se ve afectado por los FAE inductores y puede ser una buena opción para las multiparas e incluso para nulíparas y adolescentes^{14,19}.

La píldora del día después también se ve afectada por los FAE inductores y la paciente debe avisar al farmacéutico y al médico para que prescriba como mínimo dos dosis de 1,5 mg de Levonorgestrel en un intervalo de 12 horas^{5,14,19}. **NE IV.**

La principal vía de metabolización de la LTG es la glucuronoconjugación y esta vía se ve incrementada por los estrógenos de los ACO. Estudios randomizados frente a placebo han demostrado interacciones entre ACO y LTG: los ACO disminuyen los niveles de LTG; la suspensión de ACO produce un aumento de los niveles de LTG¹⁴. **NE II.** Si la paciente requiere dosis altas de LTG, se pueden producir EA en el periodo libre de ACO. Para estos casos, se propone administrar los ACO de forma continuada durante tres ciclos consecutivos o utilizar ACO solo con progestágenos. Hay que tener en cuenta que la LTG puede reducir hasta un 20 % los niveles de Levonorgestrel, por lo que en estos casos, y aun cuando no existen estudios que lo sustenten, es preferible doblar la dosis de ACO con solo progestágenos¹⁹. Por último, cabe señalar que, cuando se utiliza LTG en biterapia junto a VPA, no es necesario ajustar las dosis de LTG ni con los ACO ni durante el embarazo¹⁴. El VPA y la OXC que utilizan la vía de la glucuronidación pueden modificar sus niveles plasmáticos cuando se administran los ACO, por lo que es recomendable la monitorización de los mismos¹⁴.

EMBARAZO

La MCE que desee quedarse embarazada debe ser informada de forma apropiada de todo lo concerniente al futuro embarazo, incluyendo ventajas e inconvenientes de la toma de FAE, su teratogénesis, genética de su epilepsia, pruebas de diagnóstico prenatal y sus consecuencias, suplementos de ácido fólico y otras vitaminas, parto y lactancia. No obstante, teniendo en cuenta que más de un 40 % de los embarazos en MCE no están programados, es preferible abordar todos estos aspectos en las visitas iniciales de toda mujer en edad fértil en tratamiento con FAE.

La mayoría de las MCE tiene un embarazo, un parto y una descendencia normales. La frecuencia de las CE no cambia generalmente durante el embarazo, parto o puerperio en las MCE⁵. **NE II**.

En una minoría de ellas se produce un incremento de la frecuencia crítica (15-37 %)⁵, **NE II**, y entre las razones se incluyen: incumplimiento terapéutico, cambios farmacocinéticos de los FAE y privación de sueño. La probabilidad de continuar libre de crisis durante el embarazo viene determinada por el hecho de si lo estaba en los 9-12 meses previos al mismo²². **NE II**.

Los estudios prospectivos de cohortes muestran que entre un 1 % y un 2 % de las MCE presentan CGTC durante el parto y el puerperio inmediato⁵. **NE III**. El estado epiléptico (EE) durante el embarazo ocurre en el 1,8 % y las CE durante el parto, en el 3,5 % de las pacientes²⁰. No existen evidencias de que las CPS, las ausencias y las mioclonías tengan efectos adversos sobre el embarazo o el desarrollo fetal.

La mayoría de las MCE tienen un embarazo normal, pero pueden sufrir un riesgo mayor de complicaciones⁵. **NE II**. Una revisión basada en evidencias de la AAN (2009) detectó que no existe un riesgo sustancialmente aumentado (superior a dos veces el esperado) de parto prematuro, cesárea, preeclampsia²², **NE II**, y se desconoce la relación con abortos espontáneos y complicaciones hemorrágicas^{22,23}. No existen evidencias que apoyen el aumento de complicaciones hemorrágicas durante el parto y en el recién nacido de MCE. La mayoría de guías de práctica clínica (GPC) aconseja administrar 1 mg de vitamina K al recién nacido de las mujeres en tratamiento con FAE inductores²³. **NE IV**. Las recomendaciones sobre el parto y puerperio se contemplan en la tabla XV²⁴.

Los niveles plasmáticos de los FAE pueden cambiar en el transcurso del embarazo. Hay un aumento de aclaramiento de PHT, CBZ y LTG con una gran variabilidad interindividual^{5,23}, **NE II**, por lo que se aconseja la monitorización de los niveles plasmáticos (mínimo trimestral e idealmente la fracción libre en los fármacos ligados a proteínas). También, si es posible, hay que controlar los niveles de LEV y OXC y adecuar la dosis a los niveles basales²³. **NE IV**.

Tabla XV. Recomendaciones para el parto y el puerperio en la mujer con epilepsia

- Recomendación de parto vaginal.
- Se considerará cesárea si existe alto riesgo de CGTC (1-3 %), si hay CPC prolongadas o frecuentes que dificulten la colaboración de la mujer.
- Se puede suministrar anestesia epidural.
- No está contraindicado el uso de prostaglandinas.
- Niveles a las 2-3 semanas postparto, si se han cambiado la dosis durante embarazo (si PRM, OXC y LTG, monitorizar inmediatamente) para ajustar dosis, sobre todo si hay lactancia materna.
- Consejos higiénicos sobre el sueño.



MALFORMACIONES FETALES

La exposición a los FAE durante el embarazo se asocia a un aumento del riesgo de malformaciones congénitas (MC) y puede tener un efecto adverso sobre el crecimiento fetal y el desarrollo cognitivo.

La ingesta preconcepcional y durante el embarazo de ácido fólico probablemente reduce la posibilidad de MC en mujeres con FAE^{5,23}. **NE III.**

Las MC más comunes asociadas al uso de FAE son las malformaciones cardíacas (defectos septales), hendiduras faciales (labio leporino), las del aparato genitourinario (hipospadias, agenesias renales), las esqueléticas (agenesias, hipoplasia de falanges) y los defectos del tubo neural (espina bífida). La mayoría de ellas se producen en el primer trimestre del embarazo¹⁹.

El VPA, tanto en monoterapia como en politerapia, es el FAE con mayor riesgo potencial de teratogénesis malformativas y cognitivas^{25,26}. **NE II.** Existe un riesgo demostrado para MC dosis-respuesta para CBZ, VPA, PB y LTG^{25,27}. **NE II.** La tabla XVI muestra el porcentaje de malformaciones de los FAE en monoterapia en el registro EURAP a junio de 2010²⁷.

Si, a pesar de ello, la paciente precisa VPA, intentaremos que la dosis sea la mínima (< 800 mg) y en varias tomas. El VPA a dosis inferiores a 700 mg tiene un riesgo similar al de CBZ a dosis de 400-1.000 mg, al de PB < 150 mg y al de LTG > 300 mg²⁷. **NE III.**

El diagnóstico prenatal de las MC se realiza entre la semana 14.^a y 16.^a mediante la determinación de la alfa-fetoproteína sérica y la realización de una ecografía estructural. La amniocentesis se reserva únicamente para las pacientes en las que las pruebas anteriores no han sido concluyentes, dado su potencial riesgo de desencadenar un aborto (0,5 %).

El mayor riesgo de desarrollo de trastornos cognitivos en los hijos de MCE se ha ligado al tratamiento con VPA, PB, politerapia y/o haber presentado cinco o más CGTC durante el embarazo¹⁹. Los resultados del estudio prospectivo en curso siguen mostrando un mayor riesgo con VPA respecto a otras monoterapias, pero la diferencia en el corte realizado a los seis años es inferior a la detectada a los tres años. Existe un efecto dosis-riesgo y en los resultados puede influir el tratamiento con ácido fólico preconcepcional²⁸. **NE III.**

Teratogenicidad de los nuevos fármacos antiepilépticos

De los FAE más recientes, e incluso de los que llevan más de 10 años en el mercado, no existen por ahora datos fiables. Las publicaciones al respecto son escasas y el número de pacientes en monoterapia es bajo en su mayoría. En general, se acepta

Tabla XVI. Número de embarazos prospectivos con los diferentes fármacos antiepilépticos en monoterapia, porcentaje de malformaciones detectadas hasta el año del parto

FAE	Número de embarazos	Malformaciones	
		N (%)	95 % IC
AZM	1	0 (0,0)	
CBZ	1.402	79 (5,6)	(4,5-7,0)
CLB	9	0 (0,0)	
CZP	36	0 (0,0)	
ESM	8	0 (0,0)	
FBM	3	0 (0,0)	
GBP	23	0 (0,0)	
LTG	1.280	37 (2,9)	(2,1-4,0)
LEV	126	2 (1,6)	(0,4-5,6)
OXC	184	6 (3,3)	(1,5-6,9)
PB	217	16 (7,4)	(4,6-11,6)
PHT	103	6 (5,8)	(2,7-12,1)
PGB	1	0 (0,0)	
PRM	34	2 (5,9)	(1,6-19,1)
Sulthiame	1	0 (0,0)	
TPM	73	5 (6,8)	(3,0-15,1)
VPA	1.010	98 (9,7)	(8,0-11,7)
VGB	4	0 (0,0)	
ZNS	3	0 (0,0)	
TOTAL	4.540	251 (3,3)	(2,2-5,0)

Registro EURAP 2010²⁷

el hecho de que son necesarias al menos 500 exposiciones a un FAE en monoterapia o en politerapia específica para determinar diferencias en la ocurrencia de MC. Un mayor número de casos es necesario para determinar diferencias en relación con malformaciones concretas, como son el paladar hendido, las comunicaciones inter-ventriculares o para aquellas aún menos comunes como la anencefalia.

La FDA, en 2011, cambió la categoría del TPM del grupo C al D al encontrar el registro norteamericano un riesgo de MC del 3,8 % (11/289 monoterapias) con una



prevalencia de paladar hendido del 1,4 %. Respecto a LEV, tenemos datos de cuatro registros de MC: el de Reino Unido con un caso/238 monoterapias; EURAP, 1,6 % (2/126 monoterapias); el registro norteamericano, 2,4 % (11/450 monoterapias); y el registro de la propia compañía (UCB) con un 7,5 % (26/297), aunque con inclusión y metodología diferentes a las de otros registros^{19,29}. Con OXC existen 248 casos publicados de los cuales hay seis con MC (2,4 %). Con GBP, ZNS, PGB, LCM, ESL, RTG, etc., el número de pacientes es todavía es muy escaso.

PUERPERIO Y LACTANCIA

Los niveles de la mayoría de los FAE aumentan progresivamente en el postparto alcanzando el nivel máximo en la 10.^a semana del puerperio. LTG lo hace antes alcanzando niveles máximos a las 2-3 semanas después del parto.

La lactancia materna ofrece muchos beneficios para la salud del niño (protección inmunológica contra gastroenteritis, otitis, infecciones respiratorias y alergias) y de la madre, además de promover la unión psicoafectiva entre madre e hijo. El uso de FAE no debe ser una razón para prohibir o desaconsejar la lactancia^{19,23}. **NE IV**. Se deben adoptar precauciones especiales con el niño para evitar posibles traumatismos (tabla XVII).

Los FAE de primera generación PTH, PB, CBZ y VPA no penetran en la leche materna en niveles clínicamente importantes, y sí lo hacen, sin embargo, GBP, LTG y TPM²³. **NE II y III**. En el caso de PB, PRM o BZD, el recién nacido puede presentar somnolencia y también dificultad para succionar o irritabilidad, por lo que hay que tener un control estricto de los EA. La experiencia con los nuevos FAE es limitada.

En la tabla XVIII se recoge la información general para la MCE durante la preconcepción, el embarazo, el parto y el puerperio.

Tabla XVII. Consejos para las mujeres con epilepsia durante el puerperio y la lactancia

- Tomar la medicación a pesar de los cambios en la rutina.
- Descansar cuando el niño descansa.
- Cambiar por biberón alguna toma nocturna.
- No dormir con el bebé en la cama (sobre todo si no hay control de las CE).
- Cambiarlo en sitio seguro.
- No bañarlo sola.
- Transportarle de forma segura (sujeto con cinturón, arnés, etc.).

Tabla XVIII. Consejos para la mujer con epilepsia durante la preconcepción, el embarazo, el parto y el puerperio

Tiempo del embarazo	Recomendación o medida que se debe adoptar
Al planear el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • Información y asesoramiento del embarazo, riesgo de las CE durante el mismo y teratogénesis.
Antes de los seis meses	<ul style="list-style-type: none"> • Modificaciones factibles de tratamiento, tratando de alcanzar la de la concepción monoterapia, con la menor dosis posible.
Desde tres meses antes y durante todo el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • Suplemento de ácido fólico.
Antes de la concepción	<ul style="list-style-type: none"> • Dosificación de nivel plasmático si existe un mal control de la epilepsia o hay tratamiento con PHT, CBZ, LTG y OXC.
Durante todo el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • Control obstétrico (embarazo de alto riesgo) y neurológico frecuentes. • No retirar-sustituir FAE, salvo en casos muy concretos. • Control, trimestral al menos, de niveles plasmáticos si existe un mal control o hay tratamiento con PHT, CBZ, LTG y OXC y, si posible, LEV. • Ajuste de dosis si es necesario.
Final del 1.º trimestre y 2.º trimestre del embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía estructural (semanas 14.ª-16.ª) y dosificación de alfa-fetoproteína sérica. • La ecografía/doppler de alta resolución debería repetirse en torno a la semana 20.ª de embarazo. • Se realizarán otros controles según evolución clínica.
Parto	<ul style="list-style-type: none"> • Si hay CE, tratar con BZD sin/con otro FAE (evitar PHT). • Administrar 1 mg i.m. de vitamina K al recién nacido. • Si hay eclampsia: sulfato de magnesio i.v. (4-6 g en bolo, 1-3g/h mantenimiento).
Puerperio	<ul style="list-style-type: none"> • Reajuste de dosis de FAE, si ha habido cambios durante el embarazo. • Higiene del sueño.
Lactancia	<ul style="list-style-type: none"> • Aconsejar lactancia materna. • Si hay tratamiento con FAE sedantes, vigilar estrechamente la aparición de EA.

RECOMENDACIONES - MUJER EN EDAD FÉRTIL**GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

Se deben monitorizar las irregularidades menstruales y endocrinas, especialmente en mujeres con sobrepeso y/o tratadas con VPA.

C

Para el diagnóstico de epilepsia catamenial, es necesario el registro de CE durante varios ciclos menstruales y demostrar el cúmulo de estas en determinadas fases del ciclo menstrual.

C



El tratamiento de la epilepsia catamenial se recoge en la tabla II.	GE-SEN
Debe aumentarse la dosis de ACO en las MCE y el tratamiento con FAE inductores enzimáticos, y, hasta confirmar la anovulación, utilizar un método de barrera. También ha de aumentarse la dosis de la píldora del día después en MCE en tratamiento con FAE inductores enzimáticos.	B
En las mujeres tratadas con LTG, la concentración sérica de este FAE y su eficacia pueden disminuir al asociar ACO en una cuantía no predecible. Igualmente, el nivel de LTG y su posible toxicidad pueden incrementarse al suspender los ACO.	B
La MCE activa que esté planeando un embarazo debe tomar ácido fólico desde antes de la concepción y prolongarlo durante todo el embarazo.	C
Los ajustes de FAE han de realizarse siempre que sea posible antes de la concepción.	GE-SEN
El VPA, tanto en monoterapia como en politerapia, debe evitarse en la mujer en edad fértil, por su potencial teratógeno malformativo y cognitivo, si existen alternativas terapéuticas efectivas.	B
Emplear la menor dosis efectiva de CBZ, VPA, PB y LTG, por su relación dosis-respuesta teratógena.	B
El embarazo en la MCE y en tratamiento con FAE debe considerarse de alto riesgo por las posibles complicaciones tanto para la madre como para el feto y han de realizarse seguimientos obstétricos y neurológicos frecuentes.	GE-SEN
Se debe colaborar con los Registros de Embarazo Nacionales-Internacionales en funcionamiento para ampliar los conocimientos sobre la teratogenicidad de los FAE, especialmente de los nuevos.	GE-SEN
Todos los recién nacidos deben recibir 1 mg i.m. de vitamina K en el momento de nacer, como prevención de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.	GE-SEN
No se desaconseja la lactancia materna. Si la MCE sigue tratamiento con FAE sedantes, vigilar estrechamente la aparición de EA.	GE-SEN

3.3. TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO EN LOS ANCIANOS

Juan José Poza Aldea
Juan Gómez Alonso

INTRODUCCIÓN

La *epilepsia* es una patología muy frecuente en los individuos de edad avanzada cuya etiología, presentación clínica y pronóstico difieren de las de los pacientes más jóvenes. Su incidencia, prevalencia y morbimortalidad son más elevadas que las de cualquier otro grupo de edad. Este segmento está muy poco representado en los ECA que han llevado a la aprobación de los distintos FAE. La elevada comorbilidad, la frecuencia de polifarmacia y el mayor riesgo de efectos secundarios y de mortalidad por causas intercurrentes en estos pacientes son, entre otros, los motivos de su exclusión casi sistemática de los ensayos clínicos.

CARACTERÍSTICAS DE LA EPILEPSIA EN LOS ANCIANOS³⁰

Llevando a cabo una comparación con otras edades, las CE y la epilepsia en el anciano difieren en la forma de presentación, el diagnóstico y el pronóstico en los siguientes aspectos:

- ▶ Etiología: lo más frecuente son las CE sintomáticas agudas y remotas, destacando la enfermedad cerebrovascular (40-50 %), seguida de la patología degenerativa cerebral, tumores primarios y metastásicos, traumatismos craneoencefálicos e infecciones del sistema nervioso central (SNC).
- ▶ Tipos de CE: predominan las CP, especialmente las CPC (38 %). La localización más frecuente del foco epiléptico es frontal, acorde con la localización predominante de los ictus. La semiología de la CE varía sobre todo en:
 - Las auras y los automatismos son raros, y, cuando ocurren, son poco específicos.
 - Hay una mayor incidencia de síntomas motores y sensitivos que de síntomas psíquicos. A veces, las CE se manifiestan como episodios de confusión prolongados, enlentecimiento mental, lapsus de memoria, conducta extraña, periodos recurrentes de hiporreactividad y otros síntomas poco definidos que pueden ser la única expresión crítica.
 - En ocasiones, pueden tener una semiología de características sincopales.



- Las secundarias son menos habituales que en adultos, pero pueden ocasionar importantes traumatismos.
- La duración de la postcrisis puede ser muy dilatada. La parálisis de Todd prolongada es muy prevalente en CE de origen vascular.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS³⁰

Las CE y la epilepsia en el anciano están infradiagnosticadas, ya que su precisión diagnóstica en ocasiones es difícil por la inconcreción de la sintomatología, la dificultad en la recogida de datos y el enmascaramiento de la fenomenología crítica por la enfermedad causal o coincidente (capítulo 1.2).

Es importante incluir un estudio analítico completo para descartar complicaciones tóxico-metabólicas y un electrocardiograma (ECG) para valorar alteraciones capaces de provocar en ambos casos crisis sintomáticas agudas (CSA) (capítulo 1.3).

El estudio EEG, al igual que en cualquier otro enfermo con sospecha de epilepsia, es fundamental. Sin embargo, su interpretación a estas edades es más complicada por la frecuencia con que aparecen modificaciones inespecíficas que no llevan necesariamente aparejada una implicación patológica (tabla XIX). Por este motivo, solo un EEG crítico con manifestaciones epilépticas claras tiene valor diagnóstico definitivo (capítulo 1.4).

Tabla XIX. Modificaciones del electroencefalograma en el anciano sin significación patológica

- Disminución de la frecuencia del ritmo alfa.
- Enlentecimientos focales intermitentes:
 - Actividad theta temporal (más frecuentemente en el lado izquierdo).
 - Actividad delta frontal rítmica intermitente (FIRDA).
- Actividades agudas no epilépticas:
 - Puntas hechizadas (*wicket spikes*).
 - *Small Sharp Spikes*.
 - Puntas esporádicas benignas del sueño (BETS).
 - Descargas rítmicas subclínicas del adulto (SREDA).

En cuanto a las técnicas de neuroimagen, la resonancia magnética (RM) es la técnica de elección por su mayor sensibilidad diagnóstica. La tomografía computerizada (TC) solo se utilizará en situaciones de urgencia o cuando la realización de una RM esté contraindicada (capítulo 1.5).

PECULIARIDADES TERAPÉUTICAS^{7,10,31-38}

Los pacientes ancianos sufren cambios fisiológicos inherentes a esta edad.

La tabla XX recoge las principales modificaciones metabólicas y los FAE que se ven implicados. Debido a estas modificaciones metabólicas que ocurren con la edad, al iniciar un tratamiento antiepiléptico en un paciente de estas características, es recomendable hacerlo con una titulación más lenta y con un objetivo de dosis un 20-30 % inferior al que nos fijaríamos en una persona joven, para minimizar los EA (capítulo 2.2). En la tabla XXI se recogen los EA que consideramos de especial relevancia por las características de estos pacientes y los FAE más y menos implicados en su aparición.

Tabla XX. Modificaciones farmacocinéticas en el anciano

Alteración	Causa	FAE cuyo metabolismo puede verse modificado*
Disminución de la absorción	Atrofia de la mucosa gástrica. Disminución de la movilidad Gastrointestinal	PHT, GBP CBZ, VPA
Alteración del volumen de distribución	Disminución del agua corporal total. Aumento de la grasa corporal. Descenso de la masa muscular. Disminución de la unión a proteínas	BZD, PHT, VPA, CBZ, TGB OXC, LTG
Disminución de la eliminación	Disminución del metabolismo hepático (CYP450 > glucuronidación)	BZD, PB, PHT, CBZ, VPA, LTG, TGB TPM, OXC, ZNS
	Disminución del filtrado glomerular (10 % por década a partir de los 40)	LEV, GBP, PGB, LCM, ESL, RTG
Competición farmacocinética	Polifarmacia	PB, PHT, CBZ, VPA LTG, OXC, TPM, ZNS, ESL

* En las filas con dos líneas, la superior recoge los FAE que inducen el efecto metabólico con más frecuencia e intensidad y la inferior, aquellos en los que la asociación es menor.

Elección de fármacos antiepilépticos

Son escasos los estudios de FAE realizados en la población mayor de 65 años con evidencia alta.

Las recomendaciones sobre el tratamiento de las CE en los ancianos se basan en los mismos criterios que para la población general (capítulos 2.2, 2.4, 3.1 y 3.4).

**Tabla XXI. Efectos adversos de especial relevancia en el anciano**

Efecto secundario	FAE más implicados*	FAE más seguros
Trastorno cognitivo	PB, PRM, BDZ, VPA, TPM PHT, CBZ, PGB	LTG, LEV, OXC, GBP, LCM, ESL
Depresión	LEV, TPM, ZNS, TGB	VPA, LTG, OXC, GBP, PGB, LCM, ESL
Osteoporosis	PB, PHT, CBZ, VPA TPM, CLB	LTG, LEV, LCM
Aumento de peso	VPA, CBZ, GBP, PGB, BDZ	PHT, LTG, LEV, LCM, OXC, ESL
Pérdida de peso	TPM, ZNS	PHT, LTG, LEV, LCM, OXC, ESL
Hiponatremia	OXC, CBZ, PHT, ESL	
Hipercolesterolemia	PHT, CBZ	LEV, LTG
Bloqueo AV	PHT, CBZ, OXC, LTG, ESL, LCM	LEV, VPA
Reacciones alérgicas	PHT, CBZ, LTG OXC, ESL, ZNS	LEV, VPA, GBP, PGB, TGB
Retención urinaria	RTG CBZ	
Trastornos extrapiramidales	VPA	ZNS
Anemia megaloblástica	PB, PHT	
Polineuropatía	PHT	

* En las filas con dos líneas, la superior recoge los FAE que inducen el efecto secundario con más frecuencia e intensidad y la inferior, aquellos en los que la asociación es menor.

Valoran la eficacia y la tolerancia de CBZ frente a LTG y GBP. La eficacia es similar, pero la tolerancia es mejor para LTG y GBP, y sin diferencias entre estos dos últimos³¹⁻³³. **NE I**. En la tabla XXII se detallan los distintos estudios realizados en ancianos, valorando sus tasas de retención, con distintos FAE.

La elección del fármaco en los ancianos va a depender fundamentalmente de su perfil farmacocinético, de la posibilidad de provocar efectos secundarios que tienen una especial repercusión en los ancianos y de la posible morbilidad asociada.

A la vista de estas características, se recogen en la literatura series de casos, opiniones y consensos de expertos en epilepsia^{10,34-38}. **NE IV**. Los FAE recomendados por un perfil más favorable en el anciano serían el LEV, sin metabolismo hepático y posibilidad de interacciones, seguido de LTG, cuyo metabolismo hepático y su unión a proteínas aumenta ligeramente el riesgo de interacciones medicamentosas y de reacciones

Tabla XXII. Estudios comparativos con fármacos antiepilépticos realizados en ancianos

Autor	Año	Tipo de estudio*	N	FAE	Duración (meses)	Retención (%)	Dosis (mg/d)
NIVEL DE EVIDENCIA I							
Brodie	1999	RC	150	LTG, CBZ	6	LTG 71 > CBZ 42	LTG 100 CBZ 400
Rowan	2005	RC	593	LTG, GBP, CBZ	12	LTG 66 > GBP 41 > CBZ 36	LTG 150 GBP 1.500 CBZ 600
Saetre	2007	RC	185	LTG, CBZ	12	LTG 73 = CBZ 67	LTG 100 CBZ 400
NIVEL DE EVIDENCIA II							
Nieto-B	2001	RC	49	LTG, CBZ	6	LTG 20 = CBZ 50	No especificada
NIVEL DE EVIDENCIA IV							
Groselj	2005	Retrospectivo	43	TPM	7	79	100
García-Escrivá	2007	Abierto	25	LEV	6	76	
Stefan	2008	Abierto	107	TPM	9	61	100
Arif	2010	Abierto	417	LTG, LEV, VPA, ZNS, GBP, PHT, TPM, CBZ, OXC	12	LTG 79 = LEV 73 = VPA 70 = ZNS 68 > GBP 59 = PHT 59 = TPM 56 = CBZ 48 > OXC 24	

* RC: randomizado, controlado.

alérgicas graves, evitables con una titulación lenta. La ZNS, que, tras demostrar su no inferioridad respecto a CBZ en el tratamiento de crisis parciales⁷, **NE I**, en una población amplia que incluyó pacientes de hasta 75 años, pronto obtendrá la indicación en monoterapia, completará el grupo de nuevos FAE, que, por su farmacocinética más favorable que la de los FAE clásicos y el hecho de no agravar ningún tipo de CE, terminarán imponiéndose en el tratamiento de la epilepsia en la población anciana. La GBP puede ser un fármaco útil en la epilepsia del anciano, aunque no de primera elección.

La figura 1 recoge un algoritmo de manejo de la epilepsia en el anciano.

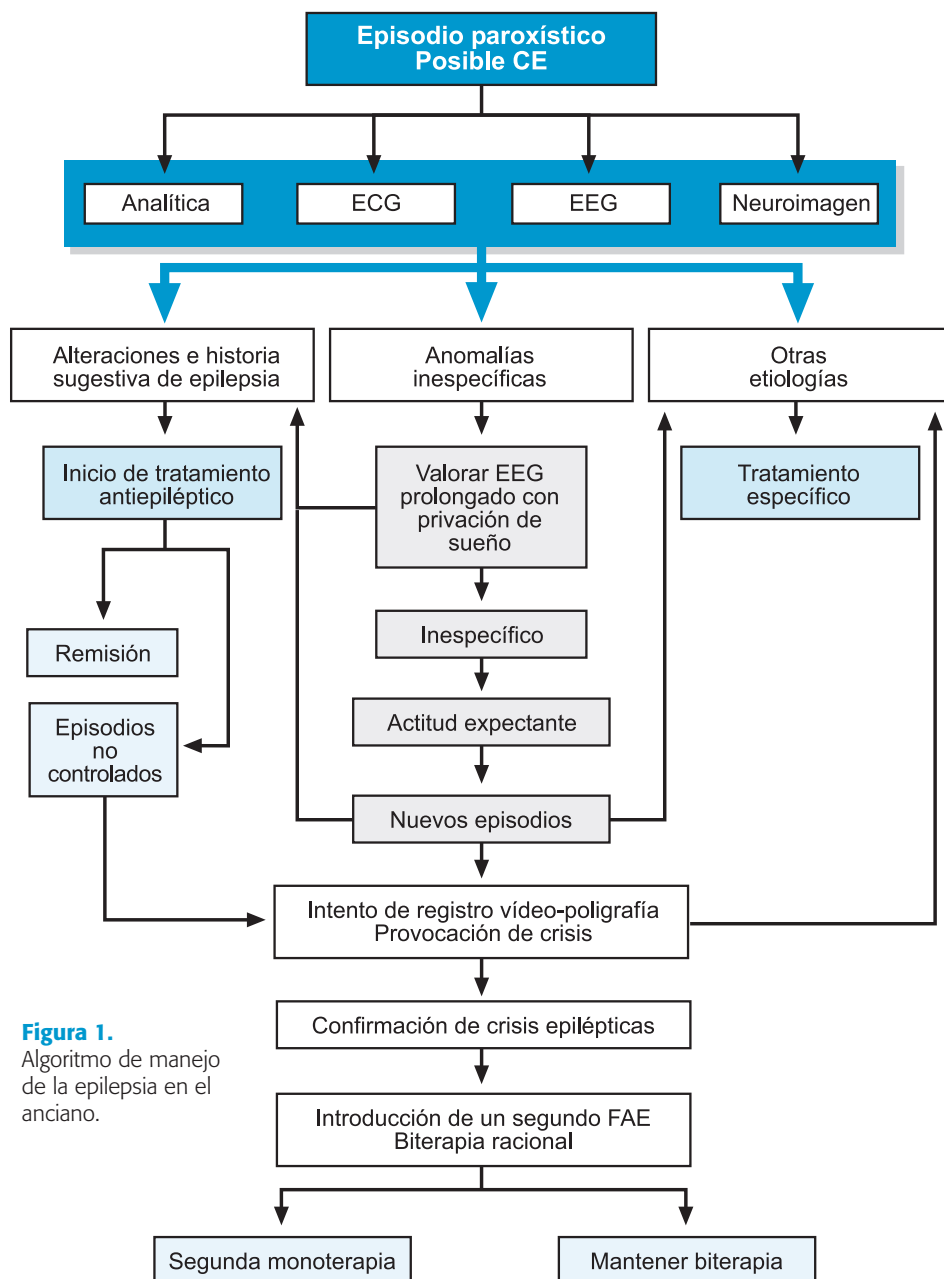


Figura 1. Algoritmo de manejo de la epilepsia en el anciano.

RECOMENDACIONES - TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO EN LOS ANCIANOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Las recomendaciones sobre la elección del tratamiento y del control regular de su efectividad es similar en el anciano y en la población general.	A
La mayoría de las CE de los ancianos son de etiología sintomática, con gran tendencia a la recurrencia, por lo que se debe proponer el tratamiento antiepiléptico desde la primera CE.	GE-SEN
Se deben valorar las características farmacocinéticas de los FAE, la comorbilidad y la polifarmacia en los pacientes ancianos con epilepsia.	GE-SEN
La titulación y dosis de mantenimiento de los FAE empleados en los ancianos debe ser inferior a la población general con epilepsia.	GE-SEN
LEV y LTG son los FAE de elección en la epilepsia del anciano.	A
ZNS y GBP son alternativas terapéuticas útiles en la epilepsia del anciano.	GE-SEN
Aunque se trata de epilepsias fácilmente controlables, es recomendable mantener el tratamiento de forma indefinida por la tendencia recurrente de las CE.	GE-SEN

3.4. TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO AGUDO Y CRÓNICO EN SITUACIONES ESPECIALES

José Ángel Mauri Llerda
Carlos Tejero Juste

INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos detectan un mayor número de patologías concomitantes entre la población con epilepsia. El tipo de morbilidad asociada es un factor importante para decidir el tratamiento más oportuno tanto para las CSA como para las CSR.

El tratamiento de las CE concurrentes con otras enfermedades sin relación causal con la epilepsia precisa algunas consideraciones^{39,40}:

- ▶ La frecuencia de las crisis puede cambiar debido a las enfermedades concurrentes o a las medicaciones empleadas.
- ▶ El metabolismo de los FAE puede alterarse por las enfermedades o por las interacciones con las medicaciones utilizadas.
- ▶ Los FAE pueden exacerbar las enfermedades médicas debido a posibles EA.
- ▶ 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.

No se han realizado ensayos clínicos controlados y aleatorizados diseñados específicamente para este tipo de situaciones clínicas. La mayor parte de la información disponible proviene de series de casos y análisis retrospectivos u opiniones de expertos o de recomendaciones en distintas GPC^{39,40}. **NE IV.**

EPILEPSIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR⁴⁰

- ▶ Las enfermedades cardiovasculares pueden provocar crisis por diversos mecanismos (embolismo, hemorragia cerebral, encefalopatía anóxica tras parada cardíaca o encefalopatía hipertensiva).
- ▶ Precauciones en el tratamiento agudo de las crisis:
 - La PHT en infusión en pacientes con patología cardíaca puede provocar arritmias o hipotensión y está contraindicada en pacientes con enfermedad miocárdica grave, bradicardia sinusal y bloqueos auriculoventriculares de segundo

y tercer grado; en estos casos, la alternativa por vía intravenosa serán VPA y LEV (para dosis y velocidades de infusión de estos FAE, ver capítulo 2.4).

- ▶ Las carboxamidas (CBZ, OXC y ESL), PHT, LCM y RTG se han relacionado también con la aparición de arritmias sintomáticas, habitualmente en pacientes con cardiopatías previas, por lo que deben utilizarse con precaución en estas situaciones.
- ▶ Los FAE inductores enzimáticos (PHT, CBZ y barbitúricos) son los que presentan mayor número de interacciones con los otros de uso común en las cardiopatías.
- ▶ En la tabla XXIII se indican las precauciones en el manejo de los FAE junto con fármacos de empleo habitual en cardiopatías.

Tabla XXIII. Consideraciones en el empleo de fármacos antiepilépticos asociados a fármacos de uso común en cardiopatías

Antiagregantes	<ul style="list-style-type: none"> • Salicilatos: aumentan la fracción libre de VPA. • Ticlopidina: aumenta los niveles de CBZ y PHT.
Antiarrítmicos	<ul style="list-style-type: none"> • Los FAE inductores enzimáticos aumentan el metabolismo de los antiarrítmicos y puede ser necesario aumentar sus dosis. • Diltiazem y verapamil: aumentan los niveles de CBZ. • Amiodarona: aumenta los niveles de PHT.
Anticoagulantes orales (ACO)	<ul style="list-style-type: none"> • Los FAE inductores enzimáticos disminuyen el efecto anticoagulante de los ACO. • Interacción compleja con PHT: PHT aumenta el efecto de ACO al inicio y luego lo disminuye. Los ACO pueden aumentar los niveles de PHT. Es necesario ajustar las dosis de ambos si se usan juntos.
Antihipertensivos	<ul style="list-style-type: none"> • Los FAE inductores enzimáticos aumentan el metabolismo de beta-bloqueantes y de las dihidropiridinas antagonistas del calcio. • PHT reduce hasta un 63 % el metabolito activo de losartán. • VPA aumenta un 50 % los niveles de nimodipino.
Digoxina	<ul style="list-style-type: none"> • PHT disminuye los niveles de digoxina de forma significativa.
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> • PHT disminuye la respuesta diurética de furosemida. • Empleo con precaución junto a CBZ, OXC y ESL por riesgo de hiponatremia.
Hipolipemiantes	<ul style="list-style-type: none"> • Los FAE inductores enzimáticos en general estimulan el metabolismo de estos fármacos.

EPILEPSIA Y ENFERMEDAD RESPIRATORIA

- ▶ La teofilina, incluso en niveles no tóxicos, puede producir CE, y los FAE inductores enzimáticos pueden disminuir sus niveles plasmáticos.
- ▶ El uso de PB, BZD y PHT puede producir depresión respiratoria, por lo que debe evitarse en estos pacientes, y en especial la administración i.v.



EPILEPSIA Y ENFERMEDADES DEL TRACTO DIGESTIVO

- ▶ Los antiácidos (hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato cálcico) disminuyen la absorción intestinal de PHT, PB, CBZ y GBP. Cuando sean necesarios, las tomas deben administrarse dos horas antes o dos después de la toma de estos fármacos.
- ▶ La cimetidina y el omeprazol pueden aumentar los niveles de PHT y CBZ.

EPILEPSIA Y ENFERMEDADES ENDOCRINAS³⁹⁻⁴²

- ▶ Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo, la descompensación diabética hiperosmolar no cetósica o la hipoglucemia pueden dar lugar a crisis epilépticas agudas sintomáticas (CEAS).
- ▶ Los FAE inductores enzimáticos, especialmente, PHT, pueden producir osteopenia por aceleración del catabolismo de la vitamina D y aumento del recambio óseo. El VPA también puede interferir con la función osteoblástica.
- ▶ Ciertos FAE se asocian a ganancia de peso: CBZ, CLB, GBP, PGB, VPA, y otros, a disminución de peso: TPM, ZNS.

EPILEPSIA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA⁴¹⁻⁴³

- ▶ El FAE de elección en enfermedad hepática debería tener las siguientes propiedades:
 - Carecer de metabolismo hepático.
 - Escasa unión a las proteínas plasmáticas (la hipoalbuminemia aumenta la fracción libre de FAE en el caso de unión de forma marcada de este a las proteínas).
- ▶ Los FAE más indicados serían: GBP, TPM, LEV, OXC, VGB, PGB y LCM.
- ▶ Los FAE contraindicados serían:
 - PB, BZD (riesgo de encefalopatía hepática), PHT y VPA y LTG por su marcada unión a las proteínas plasmáticas y hepatotoxicidad directa.
- ▶ Porfirias:
 - Emplear FAE que no interfieran en la síntesis de porfirinas: GBP, PGB, LEV. En situaciones agudas puede emplearse sulfato de magnesio o BZD, aunque estas últimas pueden empeorar los síntomas de la porfiria.

EPILEPSIA Y ENFERMEDAD RENAL⁴²⁻⁴⁴

- ▶ Los FAE no metabolizados y excretados por los riñones tienen una tasa de eliminación más lenta y una vida media más larga en caso de insuficiencia renal, por lo que deben ajustarse sus dosis y el intervalo entre tomas.

- ▶ Elección de los FAE:
 - Los que se excretan por biotransformación hepática: VPA, LTG, TGB y BZD.
 - Se utilizarán con precaución PB, CBZ y OXC por su tendencia a acumularse. La PHT tiene un margen terapéutico en insuficiencia renal más estrecho, por lo que resulta siempre importante monitorizar los niveles de fármaco libre. La ZNS, debido a su metabolismo, tanto hepático como renal, requerirá un ajuste de dosis en la insuficiencia renal moderada a severa.
- ▶ FAE contraindicados o que requieren un importante ajuste de dosis: GBP, VGB y PGB, LEV, LCM, ESL, RTG.
- ▶ Hemodiálisis:
 - A mayor unión a las proteínas plasmáticas, menor posibilidad de que un FAE pueda dializarse.
 - FAE que requieren administración suplementaria tras hemodiálisis por su baja unión a proteínas: GBP, VGB TPM, LEV, PB, PRM, PGB, LCM, ESL y RTGT.
 - FAE con información insuficiente: LTG, OXC y ZNS.

EPILEPSIA Y TRASPLANTES (HEPÁTICO, RENAL, CARDIACO, MÉDULA ÓSEA)⁴⁵

- ▶ Las CE son frecuentes en el paciente trasplantado (3-11,5 % en trasplante de médula ósea, 1,5 a 5 % en trasplante renal, 6-25 % en trasplante hepático, 2-15 % en trasplante cardíaco). Son más habituales en los niños y su etiología es multifactorial.
- ▶ Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, OKT3; pueden ocasionar crisis sintomáticas agudas, incluso en niveles terapéuticos, por inhibición del GABA.
- ▶ FAE inductores enzimáticos: disminuyen los niveles de inmunosupresores, por lo que no son adecuados.
- ▶ Ciclosporina: alta unión a proteínas con el riesgo potencial de aumento de la fracción libre de FAE que se unen marcadamente a estas (inductores enzimáticos).
- ▶ El busulfán solo o asociado a citoxan puede producir crisis epilépticas en los pacientes en los que se administra después de un trasplante de médula ósea.

EPILEPSIA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS³⁹⁻⁴²

- ▶ La fiebre aumenta la eliminación de PB, PHT y CBZ.
- ▶ Algunos grupos antimicrobianos son capaces de provocar crisis epilépticas (penicilina, cefalosporinas, quinolonas, antimaláricos, tuberculostáticos, antifúngicos, ácido nalidíxico, isoniacida), al igual que algunos fármacos simpatomiméticos o antihistamínicos empleados como tratamiento sintomático en procesos gripales (fenilpropanolamina, difenhidramina).
- ▶ Los antitérmicos más empleados (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno) elevan los niveles de PHT, VPA, CBZ por desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas.

**Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)⁴⁶**

- ▶ Las CE pueden ser secundarias a infecciones oportunistas o presentarse de forma directa con la infección por VIH.
- ▶ Los antirretrovirales pueden aumentar los niveles de PHT, VPA y LTG por desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas y/o inhibición del metabolismo hepático.
- ▶ Los FAE inductores enzimáticos disminuyen la efectividad de los antirretrovirales.
- ▶ Los FAE de elección en estos pacientes serán: LEV, GBP, PGB, LCM y RTG.

A continuación, en la tabla XXIV, se muestran las interacciones entre los FAE y otros fármacos antiinfecciosos.

Tabla XXIV. Interacciones de los fármacos antiepilépticos con fármacos antiinfecciosos

Fármaco	Resultado de la interacción
Eritromicina	↑ CBZ
Isoniacida	↑ CBZ, PHT, VPA, ESM, PRM
Cloranfenicol	↑ PHT, FB
Sulfonamidas	↑ PHT
Fluconazol	↑ CBZ, PHT
Metronidazol	↑ ↓ CBZ, ↓ PB y PTH
Carbapenem	↓ VPA
Rifampicina	↓ VPA, PHT, CBZ, LTG, ESM
Albendazol	↓ = CBZ, PB, PHT
Ciprofloxacino	↑ ↓ PHT
Claritromicina	↑ CBZ
Doxiciclina	↓ CBZ, PB, PHT
INNTI (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa)	↑ ↓ PHT, CBZ, PB = ↑ LTG, VPA
IP (inhibidores de la proteasa)	↑ ↓ PHT, CBZ, PB = ↑ LTG, VPA
INTI (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa)	=
Ketoconazol	↑ CBZ, PHT
Praziquantel	↓ = CBZ, PB, PHT

Concentración plasmática: ↑ aumenta; ↓ descende; = no se modifica.

EPILEPSIA, DISCAPACIDAD MENTAL Y DETERIORO COGNITIVO^{39,40}

- ▶ Alrededor del 15 % de los pacientes con enfermedades degenerativas del sistema nervioso, principalmente, las demencias, presentan CE.
- ▶ Los criterios fundamentales para el manejo terapéutico de la epilepsia en este grupo de pacientes serán:
 - Emplear el menor número y dosis de FAE.
 - Evitar FAE con efectos sedantes o sobre la función cognitiva o el comportamiento: PB, BZD, CBZ, PHT, PRM y TPM.
 - Utilizar FAE sin efectos cognitivos: LTG, GBP, LEV, OXC, VPA, LCM, ESL y RTG. OXC y VPA deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro cognitivo.
 - Evitar FAE que puedan provocar trastornos de conducta: LEV, TPM y ZNS.

EPILEPSIA Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS^{39,40}

- ▶ Efecto potencial epileptogénico de antidepresivos y antipsicóticos.
- ▶ Posible influencia de los FAE en los síntomas psiquiátricos.
- ▶ Interacciones farmacológicas: los FAE inductores enzimáticos pueden disminuir los niveles plasmáticos de fármacos psicotrópicos (neurolepticos y antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina).
- ▶ Para ver los FAE recomendados y desaconsejados, puede consultarse la tabla XXV.

Tabla XXV. Tratamiento de la epilepsia asociada a enfermedad psiquiátrica

	Tratamiento antiepileptico	
	Recomendado	Desaconsejado
Depresión	CBZ, ESL, GBP, LTG, OXC, PGB, VPA	PB, PHT, PRM, TGB, TPM
Ansiedad	BZD, GBP, PGB, VPA	LEV
Psicosis	LTG, OXC, VPA, ZNS	ESM, LEV, TPM, VGB

EPILEPSIA E INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS³⁹

- ▶ La eficacia de los FAE puede alterarse durante las intervenciones por varios motivos: limitación de la administración oral, alteración de la farmacocinética por interacciones con otros fármacos o complicaciones sistémicas de la cirugía.
- ▶ Pacientes que tomaban FAE por vía oral y que disponen de presentación parenteral (PHT, VPA, PB, BZD, LEV, LCM) deben cambiar la forma de administración hasta que toleren la vía oral.



- ▶ **Pacientes con FAE sin presentación parenteral:** 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, sustituir el FAE habitual por otro por vía parenteral, administrando antes de la cirugía una dosis de carga i.v., para seguir con dosis de mantenimiento hasta que pueda administrarse por vía oral.

En la tabla XXVI se recoge un resumen de los fármacos antiepilepticos de elección en diversas enfermedades.

Tabla XXVI. Antiepilepticos de elección en diversas enfermedades			
	Preferentemente indicados	Uso con precaución	Desaconsejados
Insuficiencia hepática	TPM, VGB, GBP, LEV, PGB, OXC, LCM	PHT, TGB, ESM, PB, PRM, ZNS, BZD, RTG, CBZ, ESL	VPA, LTG
Insuficiencia renal	TGB, VPA, LTG, BZD, PHT, ESM	LEV, LCM, RTG, CBZ, OXC, PB, PRM, TPM, ZNS, ESL	VGB, GBP, PGB
Cardiopatía	VPA, TGB, LTG, GBP, VGB, LEV, TPM, ZNS	CBZ, OXC, ESL, LCM, PGB, RTG	PHT
Porfiria	VGB, PGB, LEV, GBP	BZD, OXC	CBZ, ESL, VPA, PRM, PB, DPH, LTG, TGB, TPM, ZNS, LCM, RTG
Discapacidad mental. Deterioro cognitivo	GBP, LEV, LTG, LCM, ESL, RTG	PGB, ZNS, VPA, OXC	BZD, CBZ, PB, PHT, PRM, TPM
Neuropatía	GBP, LEV, LTG, OXC, PGB, TPM, VPA, ZNS, LCM, ESL, RTG	CBZ, PHT	BZD, PB, PRM
Infección por VIH (con TARGA)	GBP, PGB, TPM, LEV, LCM, ESL, RTG	BZD, LTG, OXC, VPA, ZNS	CBZ, PB, PHT, PRM
Psiquiatría	BZD, CBZ, OXC, ESL, LTG, VPA		PHT, PB, PRM, TGB, TPM, LEV

TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.

RECOMENDACIONES - TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN PACIENTES CON OTRAS ENFERMEDADES**GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

En pacientes con arritmias cardíacas, los FAE de elección por vía parenteral son: BZD, VPA y LEV, y deben evitarse PHT y LCM.	GE-SEN
En pacientes con cardiopatía, los FAE indicados son: GBP, LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS, TGB y VGB.	GE-SEN
En pacientes con insuficiencia respiratoria, deben evitarse por vía parenteral los FAE depresores respiratorios: barbitúricos y BZD. Su alternativa son: LEV, VPA y LCM.	GE-SEN
En pacientes con osteopenia e hipotiroidismo, deben evitarse los FAE inductores enzimáticos.	GE-SEN
En los pacientes obesos no se recomiendan CBZ, GBP, PGB, VPA y BZD. Los FAE más aconsejables son TPM y ZNS.	GE-SEN
En el tratamiento crónico de los pacientes con insuficiencia hepática, los FAE más indicados son TPM, GBP, LEV, PGB, OXC, LCM y RTG. No se recomienda el uso de LTG, VPA y PB.	GE-SEN
GBP, PGB, LEV y VGB son FAE de elección en la porfiria.	GE-SEN
Los FAE más recomendables en insuficiencia renal y en hemodiálisis son BZD, CBZ, PHT, TGB, VPA y LTG. No se recomienda el uso de VGB, GBP y PGB.	GE-SEN
En pacientes con infección VIH en tratamiento con terapia antirretroviral, los FAE más recomendables son GBP, PGB, TPM, LEV, LCM, ESL y RTG, y no se aconseja el uso de FAE inductores enzimáticos.	GE-SEN
En pacientes con discapacidad mental y deterioro cognitivo, son de elección: LTG, GBP, LEV, OXC, ESL, LCM, RTG, PGB y VPA.	GE-SEN
Los FAE recomendados en los trastornos psiquiátricos son: BZD, CBZ, OXC, ESL, LTG y VPA.	GE-SEN



Bibliografía

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47: 1094-120.
2. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004; 62: 1252-60.
3. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004; 62: 1261-73.
4. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1000-15.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London, January 2012. En: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137/niceguidance>.
6. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2009: Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Madrid: EMISA; 2009.
7. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi I. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non inferiority trial. *The Lancet Neurology*. 2012; 11: 579-88. www.thelancet.com/neurology; vol 11. Julio 2012.
8. Marson AG, Al Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1016-26.
9. Noachtar S, Andermann E, Meyvish P, Andermann F, Gough WB, Shiemann-Delgado J, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*. 2008; 70: 607-16.
10. Villanueva V, Sánchez Álvarez JC, Peña P, Puig JS, Caballero Martínez F, Gil Nagel A. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav*. 2010; 19: 332-42.
11. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004; 62: 1668-81.
12. Hancock E, Osborne J, Milner P. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD001770.
13. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure*. 2005; 14: 1179-22.
14. Pennell PB. Hormonal Aspects of epilepsy. *Neurol Clin*. 2009; 27: 941-65.
15. Pack AM. Implications of hormonal and neuroendocrine changes associated with seizures and antiepileptic drugs: A clinical perspective. *Epilepsia*. 2010; 51: 150-3.

16. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology*. 2006; 66: 23-8.
17. Morrell M, Hayes FJ, Sluss M, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol*. 2008; 64: 200-11.
18. Forcadas MI, Peña Mayor P, Salas Puig X. Special situations in Epilepsy. *The Neurologist*. 2007; 13: 1-10.
19. Mauri Llerda JA, Martínez Ferri M. Tratamiento antiepiléptico en poblaciones especiales: anciano y mujer. Cap. 35. *Tratado de Epilepsia*. Luzán 5. 2011: 595-608.
20. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006; 66: 354-60.
21. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy. *Pathophysiology, diagnosis, and management*. *Neurology*. 2003; 61: 2-15.
22. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73: 126-32.
23. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (and evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73: 142-9.
24. Aguglia U, Barboni G, Battino D, Cavazzuti GB, Citernesi A, Coruso R, et al. Italian consensus conference on Epilepsy and Pregnancy, Labor and puerperium. *Epilepsia*. 2009; 50: 7-23.
25. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73: 133-41.
26. Martínez Ferri M, Peña Mayor P, Pérez López-Fraile I, Castro Vilanova MD, Escartín Siquier A, Martín Moro M, et al. en representación del registro EURAP España. Malformaciones y muerte fetal en el registro español de fármacos antiepilépticos y embarazo: resultados a los 6 años. *Neurología*. 2009; 24: 360-5.
27. Tomson T, Battino D, Bonizoni E, Craig J, Sabers A, Peruca E, for the EURAP Study Group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from de EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology*. 2011; 10: 609-17.
28. Meador KJ, Baker G, Browning N, Cohen MJ, Brombley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Cognitive Outcomes at Age of 6 Years. In the 64th American Academy of Neurology Annual Meeting. April 2012; New Orleans.
29. Hernández Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012; 78: 1692-9.
30. Leppik IE. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2006; 47: 65-70.
31. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, 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: 81-7.
32. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 64: 1868-73.



33. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2007; 48: 1292-302.
34. Groseelj J, Guerrini R, Van Oene J, Lahaye M, Schreiner A, Schwalen S. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005; 112: 144-50.
35. Stefan H, Hubbertz L, Peglau I, Berrouschot J, Kasper B, Schreiner A, et al. Epilepsy outcomes in elderly treated with topiramate. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118: 164-74.
36. García Escrivá A, López Hernández N. Uso de levetiracetam en monoterapia en crisis postictus de la población anciana. *Rev Neurol*. 2007; 45: 523-5.
37. Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, Whalen M, Sims J, Resor SR Jr, et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol*. 2010; 67: 408-15.
38. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*. 2005; 7: 1-64.
39. Mauri Llerda JA. Tratamiento del epiléptico en situaciones especiales. *Rev Neurol*. 2004; 38: 156-61.
40. Ruiz Jiménez J, Sánchez Álvarez JC, Cañadillas Hidalgo F, Serrano Castro P (on behalf of the Andalusian Epilepsy Society). Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010; 19: 375-82.
41. Aminoff MJ, Parent JM. Comorbidity in adults. En: Engel J Jr, Pedley TA (eds.). *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia: 2008; 2007-19.
42. Singh G. Management of Medical Comorbidity Associated with Epilepsy. En: Shorvon S, Perucca E, Engel J (eds.). *The Treatment of Epilepsy*. 3.ª ed. Oxford, Wiley-Blackwell. 2009; 259-72.
43. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure*. 2006; 15: 156-64.
44. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, Berns JS. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Seminars in Dialysis*. 2006; 19: 408-16.
45. Chabolla DR, Wszolek ZK. Pharmacological management of seizures in organ transplant. *Neurology*. 2006; 67: 34-8.
46. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Evidence based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS. *Neurology*. 2012; 78: 139-45.

PRONÓSTICO DE LA EPILEPSIA

4

COORDINADOR
Xavier Salas Puig



4.1. HISTORIA NATURAL DE LA EPILEPSIA

Juan Luis Becerra Cuñat
Juan M.^a Mercadé Cerdá
Xavier Salas Puig

INTRODUCCIÓN

El pronóstico en la epilepsia, una vez diagnosticada, implica la probabilidad de alcanzar la remisión de las crisis epilépticas (CE), espontánea o bajo tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), la probabilidad de mantener esta remisión de manera prolongada, incluso tras la retirada de los mismos, o la falta de control de las CE a pesar de su tratamiento oportuno. Otros aspectos acerca del pronóstico de la epilepsia son el riesgo de comorbilidad o fallecimiento relacionado con dicha enfermedad.

La revisión bibliográfica del pronóstico de la epilepsia contempla cinco puntos específicos:

- ▶ Historia natural de la epilepsia.
- ▶ Eficacia de los FAE sobre el riesgo de recurrencia de una primera CE y la epilepsia (capítulo 4.2).
- ▶ Epilepsia farmacorresistente (capítulo 5.1).
- ▶ Muerte relacionada con la epilepsia (capítulo 4.3).
- ▶ Supresión del tratamiento antiepiléptico crónico (capítulo 4.4).

En este capítulo, fundamentalmente, se tratará el primer punto y los factores pronósticos que ayuden a predecir el curso de la epilepsia en un paciente concreto.

HISTORIA NATURAL DE LA EPILEPSIA. PROBABILIDAD DE REMISIÓN

El tradicional punto de vista de que la epilepsia era una condición en la que el pronóstico invariablemente es malo, porque como mínimo comporta un tratamiento crónico, ha cambiado en las últimas dos décadas. Anteriormente, se pensaba que la remisión espontánea era tan extraña que no podía anticiparse razonablemente en ningún caso (Gowers, 1881), o que la epilepsia es un padecimiento crónico caracterizado por la repetición de CE (Rodin, 1968). Estas concepciones estaban basadas en la experiencia clínica hospitalaria de sus autores. Los estudios epidemiológicos poblacionales han demostrado que esta visión es excesivamente pesimista¹.



La historia natural de la epilepsia sin tratamiento puede deducirse de los estudios poblacionales (“puerta-puerta”), con menor seguridad diagnóstica, basados en datos semiológicos exclusivamente y realizados en países pobres y con reducido acceso al tratamiento farmacológico. La posibilidad de remisión prolongada sin tratamiento en alguno de estos países alcanza cifras del 41-46 %^{2,3}. Un estudio finlandés con pocos casos de pacientes sin tratamiento, pero de largo seguimiento, detectó tasas de remisión del 42-52 % a los 10 y 20 años, respectivamente, del inicio de la epilepsia⁴. Las tasas de remisión espontánea en los estudios poblacionales alcanzan cifras de alrededor del 30-50 %²⁻⁴. **NE I.**

La prevalencia en los países pobres es similar a la de los países ricos. Podría explicarse por una mayor mortalidad de la epilepsia o una menor esperanza de vida en los países pobres que no disponen de FAE. Estos datos no los corrobora un estudio de la OMS realizado en una zona rural de China³ (esperanza de vida: 71,2 años en 2001). Otras cifras de prevalencia similar entre los países sin claras diferencias en la mortalidad podrían estar relacionadas con la remisión espontánea, en algunos casos, de la epilepsia³. **NE I.**

En los países desarrollados, los estudios epidemiológicos, tanto hospitalarios como poblacionales, por cuestiones éticas (eficacia demostrada de los FAE en el control de las CE), contemplan tasas de remisión de CE tratadas con FAE.

Los estudios epidemiológicos observacionales, tanto prospectivos como retrospectivos en pacientes de todas las edades, detectaron remisiones prolongadas entre un 60-76 %^{3,5-7}. **NE I.** Y la mitad de pacientes que no son tratados con FAE tras una primera crisis generalizada tónico-clónica (CGTC) nunca experimentan otra⁷. **NE I.**

En las epilepsias de inicio en la infancia, los estudios hospitalarios también demuestran remisiones prolongadas. Entre el 68-93 %, según duración del tiempo de remisión evaluado^{8,9}. **NE I.** Más de la mitad de los pacientes tratados con FAE alcanzan periodos prolongados sin CE³⁻⁹. **NE I.**

EVIDENCIAS SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LA EPILEPSIA: ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
La mayoría de los pacientes con epilepsia y de todas las edades entran en fases de remisiones prolongadas o permanentes.	I
Los FAE no influyen sobre el curso de la epilepsia; suprimen las CE en la mayoría de los casos.	I
Los FAE no influyen en la recurrencia de una primera CGTC.	I
El retraso en el inicio del tratamiento con FAE no empeora el pronóstico de la epilepsia a largo plazo.	I

FACTORES PRONÓSTICO

Estos datos sugieren que, a nivel poblacional, el pronóstico de los pacientes al inicio de su epilepsia puede categorizarse en tres grupos: remisión sin tratamiento, remisión con tratamiento o con CE persistentes a pesar del tratamiento³ (fig. 1).

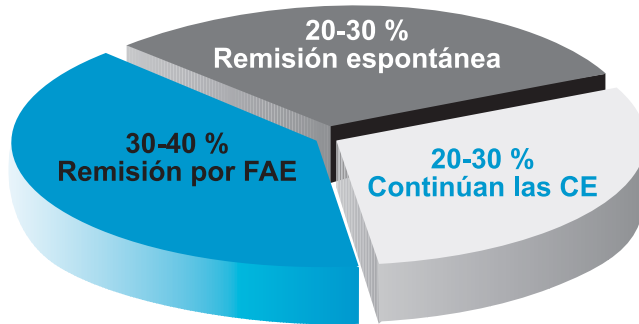


Figura 1.
Distribución poblacional según pronóstico de la epilepsia.

Los distintos estudios epidemiológicos aportan como factores del mal pronóstico para la remisión de las CE^{6,8-10}: **NE I** y **II**.

- ▶ Número de CE antes y después (precozes) del inicio del tratamiento con FAE.
- ▶ Crisis parciales (CP).
- ▶ Etiología sintomática.
- ▶ Probabilidad más elevada de muerte relacionada con la epilepsia en los pacientes sin control de sus CE (capítulo 4.3).

Desde el punto de vista de los datos epidemiológicos, algunos autores clasifican el pronóstico de una epilepsia de nuevo diagnóstico en tres grupos sindrómicos que reflejan el proceso neurobiológico subyacente^{3,5}. **NE IV** (tabla I). En la práctica, cada uno de los grupos puede subdividirse. En el primer grupo, aunque muchos de los pacientes entran en remisión espontánea, algunos necesitan tratamiento por un corto espacio de tiempo con FAE y habitualmente la respuesta se obtiene con el primero de los FAE ensayados. Los pacientes del segundo grupo pueden subdividirse entre los que se mantienen en monoterapia y los que precisan politerapia. Debe enfatizarse que, a nivel individual, la historia natural de la epilepsia puede ser altamente variable, dependiendo de la clasificación sindrómica y de la etiología. Un ejemplo es la epilepsia del lóbulo temporal asociada a esclerosis hipocámpal, para la cual hay experiencia suficiente como para determinar que su curso en muchos pacientes es impredecible, desde un buen control permanente a una remisión inicial y evolucionar posteriormente a una epilepsia farmacorresistente (ER)³.

**Tabla I. Pronóstico sindrómico de la epilepsia**

Grupo I	Pronóstico excelente	20-30 % pacientes	Sin tratamiento con FAE, la mayoría; ni hay CE	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis neonatales benignas • Epilepsias parciales benignas de la infancia • Ausencias infantiles • CE en condiciones específicas
Grupo II	Pronóstico bueno	30-40 % pacientes	Tratamiento continuado con FAE.	<ul style="list-style-type: none"> • Mayoría de epilepsias parciales, criptogénicas o sintomáticas • Epilepsia mioclónica juvenil
Grupo III	Pronóstico malo	20-30 % pacientes	No hay control de las CE a pesar del tratamiento con FAE	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia mioclónica progresiva. • S. West, S. Lennox-Gastaut, S. Sturge Weber, esclerosis tuberosa, epilepsia parcial continua • Epilepsias sintomáticas [epilepsia temporal media (ETM), displasias corticales, lesiones encefálicas estructurales] o criptogénicas

EVIDENCIAS DE FACTORES PRONÓSTICO**GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

El número de CE antes y después del inicio del tratamiento, las CP y las sintomáticas presentan un peor pronóstico para remisiones espontáneas o prolongadas.

I

En niños, la etiología sintomática remota aumenta la probabilidad de presentar una epilepsia de difícil control. En los adultos, la etiología sintomática no implica peor pronóstico que la etiología idiopática-criptogénica.

I**RECOMENDACIONES - HISTORIA NATURAL DE LA EPILEPSIA Y FACTORES PRONÓSTICO****GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

Para minimizar las repercusiones psicosociales del diagnóstico de epilepsia, es necesario informar a los pacientes del buen pronóstico general de la enfermedad en cuanto al control de las CE.

GE-SEN

La decisión sobre la duración del tratamiento con FAE debe basarse en los criterios pronósticos y la clasificación sindrómica.

GE-SEN

4.2. EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN EL RIESGO DE RECURRENCIA DE UNA PRIMERA CRISIS EPILÉPTICA Y LA EPILEPSIA

Jaime Parra Gómez
Albert Molins Albanell

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con FAE, tanto en niños como en adultos, es recomendable después de una segunda CE no provocada. Tras una primera CE, la decisión de iniciar o no el tratamiento con FAE es más compleja y contempla los riesgos de una recurrencia, los factores pronósticos que la facilitan y las ventajas o inconvenientes del tratamiento con FAE. En esta situación, la decisión que se debe tomar ha de consensuarse con el paciente, sus familiares o sus cuidadores.

RIESGO DE RECURRENCIA TRAS UNA PRIMERA CRISIS EPILÉPTICA NO PROVOCADA

Un metaanálisis (MA) de estudios observacionales detectó que el riesgo de recurrencia a los dos años de una primera CE, en los estudios prospectivos, fue del 36 %, y del 47 % en los estudios retrospectivos¹¹. **NE I y II.**

En un estudio observacional randomizado europeo tras una primera CE (Multicentre trial for Early Epilepsy and Single Seizure: MESS), el riesgo de recurrencia en población adulta y pediátrica no tratada fue de un 39 % y un 51 % a los 2 y 5 años¹², respectivamente. **NE I.**

En dos estudios pediátricos de cohortes prospectivos, que incluían a algunos pacientes con tratamiento, la proporción de recurrencias a los dos y cinco años fue de un 37 % y un 42 % en uno y del 57 % y 64 % en el otro^{13,14}. **NE I.**

El conjunto de los estudios observacionales estima riesgo de recurrencia a los dos años del 40 % entre los pacientes no tratados. Y entre el 80 % y el 90 % de los que presentan una recurrencia lo hacen a los dos años siguientes de la primera CE¹⁵.

El riesgo de recurrencia inmediato tras una primera CE es mayor en los primeros años entre los pacientes no tratados.



RIESGO DE RECURRENCIA TRAS MÁS DE UNA CRISIS EPILÉPTICA NO PROVOCADA

En el estudio realizado por el MESS, el riesgo de recurrencia tras dos o más CE no tratadas fue del 61 % a los dos años y del 69 % a los cinco, significativamente mayor que en pacientes con una sola CE¹².

Otro estudio con población pediátrica mostró una mayor probabilidad de recurrencia al año, tras tres CE, que a los dos (61 % vs. 57 %) ¹⁶. Este estudio tiene un sesgo importante y es el de poseer un elevado número de pacientes tratados.

El riesgo global de CE subsiguiente en los distintos estudios observacionales entre los pacientes no tratados alcanza el 70 %.

El mayor número de CE en el momento del diagnóstico favorece las recurrencias^{12,16}. **NE I y II.**

FACTORES PRONÓSTICO QUE FAVORECEN LA REPETICIÓN DE CRISIS EPILÉPTICAS

Los factores asociados con un alto riesgo de recurrencia incluyen: el tipo y número de CE, etiología sintomática, alteraciones en la exploración neurológica, CP, presencia de anomalías epileptiformes en el electroencefalograma (EEG) y estructurales en la neuroimagen; estos son factores pronóstico detectados en la mayoría de estudios clínicos^{15,17}. **NE II.** En la tabla II se recoge la gradación del índice pronóstico de recurrencia del estudio MESS.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Los ensayos controlados aleatorios (ECA) han demostrado que los pacientes que inician el tratamiento con FAE tras la primera CE reducen el riesgo de recurrencia en un 34 % de media, pero que no cambian el pronóstico a largo plazo de la epilepsia^{7,11,12,15}. **NE I.**

En la tabla III se muestra el riesgo de recurrencia del estudio MESS, con y sin tratamiento con FAE, según la gradación pronóstica.

El estudio FIRST con población de todas las edades valoró la repercusión del tratamiento inmediato o diferido tras una primera CGTC. Los resultados fueron más modestos que en el estudio MESS. A los dos años, los pacientes tratados inmediatamente presentaban menos CE que en el grupo diferido (32 % vs. 39 %). No existieron dife-

Tabla II. Gradación del índice pronóstico de recurrencia según el estudio MESS

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

Tabla III. Riesgo de recurrencia del estudio MESS

	Tratamiento	Probabilidad de recurrencia a 1 año	Probabilidad de recurrencia a 3 años	Probabilidad de recurrencia a 5 años
Riesgo bajo	Inicial	26 %	35 %	39%
	Tardío	19 %	28 %	30 %
Riesgo medio	Inicial	24 %	35 %	39 %
	Tardío	35 %	50 %	56 %
Riesgo alto	Inicial	36 %	46 %	50 %
	Tardío	59 %	67 %	73 %

rencias, sin embargo, en la proporción de pacientes que conseguían una remisión de dos años (60 % vs. 68 %) durante el periodo de seguimiento⁷. **NE II.**

Extensiones del estudio MESS valoraron la calidad de vida de los pacientes en función del número de CE. Mostraron mejores perfiles los pacientes con una única CE que en los que persistían las CE¹⁸. **NE III.**

El tratamiento inicial con FAE no modifica el riesgo de recurrencias futuras, pero sí disminuye su precocidad inmediata o próxima tras una primera CE^{7,11-14}. **NE I.**



FACTORES QUE DETERMINAN EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

El tratamiento tras la primera CE debe tener en cuenta varios riesgos¹⁹:

- ▶ No ser efectivo en la prevención de su recurrencia.
- ▶ La afectación psicológica y social y las limitaciones legales del paciente.
- ▶ Los posibles efectos adversos (EA) de los FAE: neurotóxicos, idiosincrásicos, teratógenos o crónicos.

Que deben superponerse a los beneficios del tratamiento:

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

La Academia Americana de Neurología (AAN) expone que el tratamiento con FAE no está indicado para la prevención del desarrollo de una epilepsia y que el tratamiento con FAE tras una primera CE debe sopesar los beneficios de la reducción del riesgo de una segunda CE con los riesgos farmacológicos y psicosociales¹¹. **NE IV**.

La mayoría de los autores recomienda el inicio del tratamiento^{15,20}: **NE IV**

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

En la figura 2 se establece una pauta de actuación según las evidencias y recomendaciones recogidas en el texto.

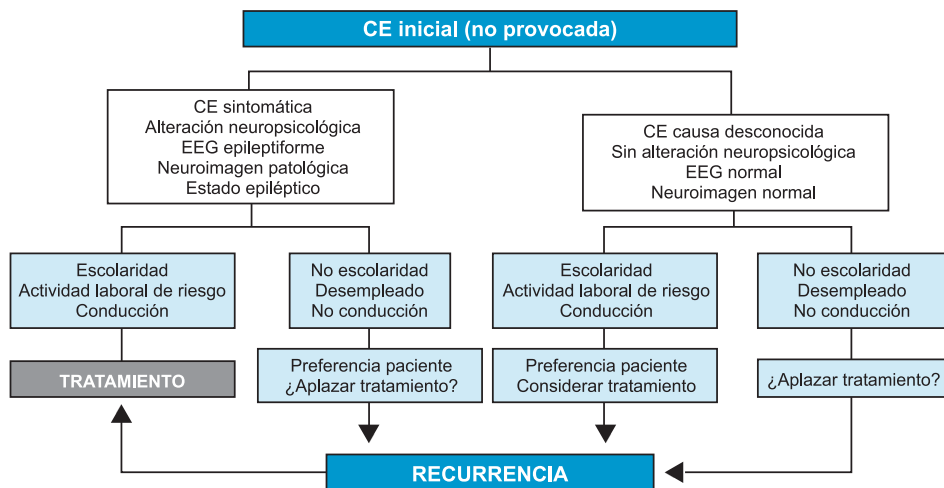


Figura 2. Iniciación del tratamiento con fármacos antiepilépticos.

RECOMENDACIONES - INICIO DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTEPILEPTICOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
El inicio del tratamiento con FAE debe ser consensuado con el paciente y/o su familia, que deben estar informados de los beneficios y los riesgos.	GE-SEN
Debe iniciarse el tratamiento con FAE después de dos CE no provocadas.	A
Debe iniciarse el tratamiento con FAE después de una primera CE, si el riesgo de recurrencia es medio o alto, y se desaconseja a los pacientes con bajo riesgo (tabla I, según modelo MESS).	B
Debe aconsejarse el inicio del tratamiento con FAE después de una primera CE en determinadas situaciones: EE, CGTC en el embarazo, ancianos, discapacitados, pacientes VIH+.	GE-SEN

4.3. ESTILO DE VIDA DEL PACIENTE EPIiléPTICO. MUERTE SÚBITA EN EPILEPSIA. EPILEPSIAS REFLEJAS

Dulce M.^a Campos Blanco
Rodrigo Rocamora Zúñiga

ESTILO DE VIDA EN EL PACIENTE EPIiléPTICO. CUMPLIMIENTO TERAPéUTICO

La mayoría de los pacientes con epilepsia puede llevar una vida normal, pero deben adaptar sus hábitos a ciertas normas recomendadas. El abordaje terapéutico, además del uso de FAE, debe contemplar recomendaciones para evitar factores desencadenantes de CE (tabla IV)^{21,22}. Asimismo, se debe informar al paciente de cuáles son las limitaciones legales existentes en relación con la epilepsia (capítulo 4.5).

Actividades desaconsejadas a pacientes con epilepsia

- ▶ *Deportivas*: se ha demostrado que el ejercicio físico puede disminuir la frecuencia de las crisis y mejorar la salud cardiovascular y psicológica en estos pacientes; sin embargo, algunas prácticas deportivas están desaconsejadas (tabla V).
- ▶ *Manejo de armas de fuego*²³: en España, en virtud del Real Decreto 2487/1998, el diagnóstico de epilepsia excluye definitivamente la concesión de permiso de armas en cualquiera de sus variantes. En este caso, la legislación no hace ninguna salvedad en función de las características de las crisis ni del periodo libre de crisis, por lo tanto, todas aquellas profesiones que impliquen el uso de armas de fuego no serán aptas para pacientes con epilepsia, según la legislación española. Tampoco estos pacientes están capacitados, desde el punto de vista legal, para el deporte de la caza.

Respecto a las profesiones desaconsejables y la conducción de vehículos, remitimos al lector al capítulo 4.5.

Riesgos domésticos

En la vivienda habitual, los mayores riesgos surgen en la cocina, en el baño o en una escalera. Estos riesgos pueden disminuirse con algunas medidas sencillas: muebles sin aristas, camas bajas, sistemas de seguridad para el agua caliente, protección de las placas de cocina, evitar las puertas de cristal en casa y en los baños o puertas que abran hacia fuera para no bloquear la salida en caso de quedarse apoyado sobre ella

Tabla IV. Posibles factores precipitantes de las crisis epilépticas^{21,22}

Alcohol	La ingestión importante de alcohol en un bebedor ocasional puede descompensar la epilepsia y está desaconsejada. El consumo menor de 25-30 g de alcohol por semana no se acompaña de una peor evolución de la epilepsia; por lo tanto, un vaso de vino o cerveza ocasional está permitido. NE II.
Cafeína	El café y el té en dosis moderadas están permitidos. Se ha descrito aumento de la frecuencia de crisis o inicio de crisis convulsivas tras grandes ingestas de café o té.
Drogas ilícitas	Las crisis epilépticas aparecen en, aproximadamente, el 3 % de los pacientes adictos a la cocaína, independiente de su vía de administración. Se han descrito casos aislados en pacientes consumidores de anfetaminas o heroína.
Fármacos (capítulos 3.4 y 4.5)	Algunos fármacos se han relacionado con la aparición de CE por su tendencia a la disminución del umbral convulsivo. Los más importantes son: <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: anfotericina, cefalosporinas, imipenem, penicilinas, quinolonas. • Antidepresivos tricíclicos. Bupropion. • Neurolépticos: clorpromazina, clozapina.
Alteraciones del sueño	Una medida importante en pacientes con epilepsia es mantener una higiene del sueño adecuada y horarios regulares para dormir y despertar. En caso de traspasar, se recomienda prolongar el tiempo de sueño por la mañana. No es adecuado interrumpir el sueño matinal para la toma de la primera dosis de medicación.
Estrés emocional	Aunque la asociación entre estrés emocional y CE es difícil de probar por la dificultad en la cuantificación de aquel, varias publicaciones basadas en encuestas a pacientes con epilepsia incorporan el estrés como uno de los desencadenantes de las crisis en alrededor de un 30 % de los casos.
Televisión y videojuegos	Los videojuegos son un factor bien conocido como posible desencadenante de CE en pacientes con epilepsia. Sin embargo, esto ocurre en muy pocos casos, solo en epilepsias fotosensibles y epilepsias reflejas. Las medidas legales establecidas para la comercialización de videojuegos hacen que la posibilidad de que los videojuegos o la televisión desencadenen una CE sea muy remota. Los estudios al respecto recomiendan mantener una distancia de al menos dos metros entre la pantalla y el paciente (difícil de cumplir en videojuegos) y oclusión monocular con la palma de la mano cuando la pantalla se desestabiliza.
Fiebre	Es un desencadenante de crisis sintomáticas agudas (CSA) y facilitador de CE en pacientes con epilepsia y de predominio en la infancia.

Tabla V. Epilepsia y deporte

Se recomienda evitar	Precisan precauciones o supervisión	
Buceo	Esquí acuático	Vela
Parapente	Natación	Ciclismo
Alpinismo	Remo	Patinaje
Carreras de coches o motos	Surf	Hípica
Boxeo		Gimnasia



tras una crisis. En el caso del cuidado de bebés, se aconseja, a la hora de tomarlos en brazos, colocarse en el suelo rodeado de cojines o un entorno blando.

Cumplimiento terapéutico²⁴

Distintos estudios muestran que la adherencia al tratamiento en pacientes con epilepsia está alrededor del 60 %. Esta adherencia se relacionó positivamente con la edad y la mayor duración de la enfermedad, pero no con el hecho de estar en monoterapia o politerapia. La falta de cumplimiento terapéutico se asoció con un riesgo tres veces mayor de mortalidad en comparación con la adhesión al tratamiento. Los periodos de falta de adherencia también se asociaron con una incidencia significativamente mayor de visitas a urgencias, ingresos hospitalarios, accidentes de tráfico y fracturas. Estos hallazgos sugieren que la falta de adherencia al tratamiento puede tener consecuencias graves para los pacientes; por tanto, es importante insistir en la necesidad del cumplimiento terapéutico en las sucesivas visitas médicas a los pacientes²⁴. **NE III.**

RECOMENDACIONES DE ESTILO DE VIDA	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Debe evitarse la fiebre alta o prolongada, sobre todo en la infancia, por la posibilidad de desencadenar CE.	GE-SEN
Puede permitirse la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol comprendidas entre 25-30 g de alcohol por semana.	B
El café y el té están permitidos en cantidades moderadas.	GE-SEN
Se recomienda un tiempo de sueño suficiente con horarios regulares, especialmente en epilepsias generalizadas primarias.	GE-SEN
Los pacientes con epilepsia deben evitar factores estresantes psicológicos y estímulos reflejos.	GE-SEN
Se informará al paciente con epilepsia sobre las limitaciones legales existentes respecto a la conducción de vehículos, el manejo de armas de fuego y las restricciones profesionales.	GE-SEN
Se informará, asimismo, sobre los deportes desaconsejados y la forma de evitar riesgos en el ámbito doméstico.	GE-SEN
Debe aconsejarse el correcto cumplimiento terapéutico a los pacientes con epilepsia para evitar accidentes y demandas de asistencia sanitaria innecesarias.	C

MUERTE SÚBITA EN EPILEPSIA

La epilepsia no siempre está asociada con un aumento de la morbilidad. Sin embargo, en el caso de la ER, este riesgo es siempre elevado. En epilepsia crónica, la principal causa de mortalidad es la muerte súbita en epilepsia (MSE)²⁵.

Definición de muerte súbita en epilepsia

La MSE se define como el fallecimiento súbito, inesperado, observado o no, no traumático ni causado por ahogamiento en un paciente con epilepsia con o sin evidencia de CE, aunque se excluye el estado de mal epiléptico, en el que la autopsia no revela una causa estructural o toxicológica de la muerte.

Clasificación de la muerte súbita en epilepsia

Cuando el fallecimiento cumple con la definición anterior, la MSE se clasifica como definitiva, probable o posible (tabla VI).

Tabla VI. Clasificación de la muerte súbita por epilepsia

Definitiva	Si se dispone de autopsia.
Probable	En ausencia de autopsia, si no existe otra causa potencial de muerte.
Posible	La MSE no puede ser descartada porque la información sobre las circunstancias de fallecimiento sea limitada o porque haya otra causa potencial de muerte.

Incidencia de la muerte súbita en epilepsia

La incidencia de MSE varía entre 0,09 por 1.000 en estudios poblacionales de pacientes recientemente diagnosticados y 9 por 1.000 en candidatos a cirugía de la epilepsia, es decir, resistentes al tratamiento farmacológico. Para aquellos con epilepsia severa, se puede estimar una incidencia de fallecimiento de 1:200 pacientes por año; el riesgo para una población de epilépticos basal es de 1:500 a 1:1.000 por año, mientras que para una epilepsia idiopática el riesgo es de menos de 1:1.000 e irrelevante para una epilepsia en remisión²⁶. **NE III.**

Factores relacionados con la muerte súbita en epilepsia

El reporte SUDEP (acrónimo inglés de MSE) realizado en Reino Unido reveló que el 39 % de las muertes en adultos con epilepsia y el 59 % en niños habrían sido potencialmente evitables. Las principales deficiencias encontradas fueron, entre otras,



falta de acceso a especialistas, inadecuado tratamiento farmacológico y carencia de exámenes diagnósticos adecuados. Uno de los resultados preocupantes fue que en solo el 1 % de las historias clínicas de pacientes adultos quedó reflejado que la MSE había sido discutida o informada²⁷. **NE III.**

Población de riesgo para la muerte súbita en epilepsia

En epilepsia crónica, el riesgo de mortalidad aumenta 4,5 veces en relación con lo esperado para la edad y el sexo; más de la mitad de los casos son atribuibles a la MSE. En grupos de riesgo, como pacientes jóvenes con epilepsias de difícil control o con retraso, la mortalidad aumenta hasta 15,9 veces. El riesgo de MSE aumenta 23 veces comparado con pacientes controlados y parece estar directamente relacionado con la farmacoresistencia. La probabilidad de sufrir MSE es 40 veces mayor en pacientes que continúan con CE. Se ha demostrado que la eliminación de CE después de cirugía de la epilepsia normaliza el riesgo de MSE al rango de la población sana.

El análisis de los estudios caso-control revela que el paciente prototipo de riesgo para MSE es uno con epilepsia de inicio en etapas tempranas de la vida con alta frecuencia de CGTC, en politerapia con FAE y con epilepsia de duración prolongada y de etiología sintomática²⁷. **NE III.** En la tabla VII se describen los distintos factores asociados a la MSE, recogidos en la literatura²⁸.

Tabla VII. Riesgo de muerte súbita por epilepsia

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1. Edad temprana. | 5. Crisis nocturnas. |
| 2. CGTC. | 6. Crisis no observadas. |
| 3. Epilepsia de difícil control. | 7. Falta de adherencia al tratamiento farmacológico. |
| 4. Retraso mental. | |

RECOMENDACIONES RELACIONADAS CON LA MUERTE SÚBITA POR EPILEPSIA²⁸

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

La información sobre la MSE debe ser incluida en la literatura sobre epilepsia para demostrar por qué es importante la prevención de CE. La información adaptada sobre MSE debe ser parte de la información médica otorgada a niños (padres), jóvenes y adultos con epilepsia, así como a sus familias y cuidadores.

C

- El riesgo de MSE debe ser reducido mediante:
- Optimización del control de crisis.
 - Ser consciente del riesgo potencial de las CE nocturnas.

C

Si familiares o cuidadores se han visto afectados por MSE, los profesionales de la salud deben tomar contacto con ellos, ofrecerles condolencias y la posibilidad de discutir el fallecimiento, así como invitarles a participar en grupos de apoyo para la MSE.

C

Los pacientes con riesgo de MSE pueden obtener información de familiares afectados.

C

EPILEPSIAS REFLEJAS²⁹⁻³⁴

Definiciones de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE):

- ▶ **Epilepsias reflejas:** son síndromes epilépticos en los cuales todas las crisis son provocadas por estímulos sensoriales (o cognitivos).
- ▶ **Crisis reflejas:** ocurren en síndromes epilépticos focales o generalizados y se asocian con CE espontáneas.

Clasificación sindrómica de las epilepsias reflejas:

- ▶ Epilepsia del lóbulo occipital idiopática fotosensitiva.
- ▶ Otras epilepsias visuales sensitivas.
- ▶ Epilepsia de sobresalto (*startle epilepsy*).
- ▶ Epilepsia primaria de la lectura.
- ▶ Epilepsia musicogénica.

Clasificación de crisis reflejas según los estímulos:

- ▶ Estímulos luminosos: luz parpadeante, patrones visuales, crisis inducidas por la televisión y los videojuegos.
- ▶ Actividades complejas no visuales: pensamiento, praxis, lectura, música, comer.
- ▶ Estímulos somatosensoriales: sobresalto (*startle*), agua caliente, tacto.

En la tabla VIII se describe la clasificación de las epilepsias reflejas según el estímulo desencadenante, el tipo de crisis y su tratamiento.

RECOMENDACIONES EN EPILEPSIAS REFLEJAS

GRADOS DE
RECOMENDACIÓN

Deben evitarse los estímulos reflejos que las provocan y solo asociar tratamiento en los casos que se especifican en la tabla VIII.

GE-SEN



4. PRONÓSTICO DE LA EPILEPSIA

Tabla VIII. Epilepsias reflejas

Epilepsia	Clasificación	Estímulo	Tipo de crisis	Tratamiento
Occipital idiopática fotosensible	Idiopática focal relacionada con la edad. Inicio entre 15 meses-19 años	Estímulos visuales, televisión, ordenador o videojuegos	Alucinaciones visuales simples o visión borrosa o ceguera. Ocasionalmente, se acompañan de vómitos, desviación oculocéfálica y alteración de la conciencia, y, en ocasiones, de CGTC. La cefalea puede ocurrir como fenómeno postictal o aparecer durante las crisis (DD con migraña).	Evitar el estímulo luminoso; mirar una televisión de pantalla pequeña al menos a dos metros de distancia, en habitación iluminada. Utilizar mando a distancia y no acercarse a la pantalla en caso de interferencia. Tapar un ojo si es necesario aproximarse a la pantalla o ante la exposición a luces parpadeantes. Limitar el tiempo de uso de videojuegos y ordenador. Evitar discotecas o lugares con luces parpadeantes. Utilizar gafas de sol en días soleados. FAE: VPA, LEV, LTC.
Fotosensible pura	Idiopática generalizada	Estímulos visuales, televisión, ordenador o videojuegos	No suelen tener crisis espontáneas. CGTC (80 %); más rara vez: ausencias, mioclonías.	Evitar el estímulo luminoso; mirar una televisión de pantalla pequeña al menos a dos metros de distancia, en habitación iluminada. Utilizar mando a distancia y no acercarse a la pantalla en caso de interferencia. Tapar un ojo si es necesario aproximarse a la pantalla o ante la exposición a luces parpadeantes. Limitar el tiempo de uso de videojuegos y ordenador. Evitar discotecas o lugares con luces parpadeantes. Utilizar gafas de sol en días soleados. FAE: VPA, LEV, LTC.
De sobresalto	Sintomática focal	Ruido o estímulo somatosensorial inesperado	Breves, tónicas, generalizadas, pero asimétricas, con extensión de los brazos y rigidez axial. Suelen producirse episodios diarios y en la mayoría de casos se acompaña de CE no provocadas.	Típicamente farmacorresistente. Se utilizan: CBZ, LTC, CLB, CLN, cirugía de la epilepsia paliativa para evitar caídas. DD: hiperekplexia, en la que la respuesta de sobresalto no se acompaña de manifestaciones en el EEG.
Primaria de la lectura	Idiopática focal relacionada con la edad	Lectura	Mioclonías mandibulares; alexia y dislexia ictales; CGTC; raramente: mioclonías generalizadas y ausencias.	Ninguno, si solo hay mioclonías mandibulares. Con otros tipos de CE: VPA, LTC, BZD.
Inducida por lenguaje	Idiopática focal relacionada con la edad	Escribir, leer y hablar	Mioclonías mandibulares; alexia y dislexia ictales; CGTC; raramente: mioclonías generalizadas y ausencias.	Ninguno, si solo hay mioclonías mandibulares. Con otros tipos de CE: VPA, LTC, BZD.
Musicogénica	Focal sintomática o genética	Música, a veces de tipo específico. En ocasiones, crisis espontáneas	CPS, CPC.	Evitar estímulo auditivo específico; FAE para CP; eventualmente, quirúrgico en casos sintomáticos.

4.4. SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO

Mercè Falip Centellas
Mercedes Martín Moro

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente, dos terceras partes de los pacientes con epilepsia tratada con FAE entran en un periodo prolongado de remisión de sus CE. La decisión de retirar los FAE en estos pacientes comporta un conjunto de consideraciones similar al contemplado para iniciar el tratamiento con FAE después de una primera CE.

La decisión de retirar los FAE en pacientes libres de CE por un periodo de tiempo determinado se basa en estudios pronósticos antiguos y sin la base de conocimientos sobre epileptología ni la disponibilidad de FAE actuales. Por tanto, la mayoría de recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) que se basan en estos estudios tiene una antigüedad de más de 10 años³⁵.

RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA RETIRADA DE LA MEDICACIÓN ANTIEPILÉPTICA

La continuidad del tratamiento en los pacientes libres de CE no garantiza que sigan libres de las crisis³⁶. **NE I.** Además, sufren los efectos tóxicos del tratamiento crónico con FAE, que incluyen efectos sistémicos, cognitivos y del comportamiento, particularmente pronunciados en la infancia. En la mujer en edad reproductiva, estos efectos pueden alterar la efectividad de los anticonceptivos orales y tienen un riesgo teratogénico. En los adultos, la consecuencia de una recidiva de CE puede acarrear el riesgo de un traumatismo severo, la pérdida del carné de conducir o de su trabajo^{37,38}. **NE II.**

RECIDIVA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

El riesgo de recurrencia de las CE en pacientes de todas las edades es mayor durante uno o dos años después de la retirada del tratamiento antiepiléptico, y es mayor comparativamente respecto a los pacientes que continúan en tratamiento^{36,39-43}. **NE I y II.**



En la tabla IX se recogen los resultados comparativos entre pacientes con y sin retirada de FAE de ECA en población adulta, tras un periodo libre de CE.

Tabla IX. Estudios aleatorizados y controlados sobre la retirada del tratamiento antiepiléptico en población adulta

	N.º de pacientes	Recurrencia tratados	Recurrencia no tratados	Duración retirada tratamiento	Nivel de evidencia
Lossius M, <i>et al.</i> ; 2008 ⁴⁰	160	7 %*	15 %*		I
Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group; 1991 ³⁶	1.013	22 %**	41 %**	6 meses	II
Specchio L, <i>et al.</i> ; 2002 ⁴¹	330	28 %**	40 %**	3 meses	II
Aktekin B, <i>et al.</i> ; 2006 ⁴²	49	--	52 %***	12 meses	II

* Recurrencia al año de seguimiento.

** Recurrencia a los dos años de seguimiento.

*** Recurrencia a los tres años de seguimiento.

En la tabla X se describen los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de sufrir una recidiva tras la retirada de la medicación antiepiléptica en la población infantil y adulta. Globalmente, los pacientes libres de CE de 2 a 6 años que inician su epilepsia en la edad infantil con un tipo único de crisis: focal o generalizada, con exploración neurológica normal, coeficiente intelectual normal y normalización del EEG, son los que presentan mayor probabilidad tras la retirada del tratamiento antiepiléptico de no presentar recidivas^{36,39,42,44}. **NE II**. En pacientes en monoterapia con CBZ, previa a la retirada, y exploración neurológica normal constituyeron factores de buen pronóstico para no recidivas⁴⁰. **NE II**.

Los factores pronósticos más influyentes para valorar el riesgo de recidiva de las CE son la etiología y el síndrome epiléptico⁴²⁻⁴⁴. **NE II** (tabla XI).

RECIDIVA EN FORMA DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Una consideración importante antes de retirar los FAE es si la reinstauración del tratamiento podrá restablecer el control de las CE en pacientes con recidiva. Los ECA

Tabla X. Factores que aumentan el riesgo de recidiva en adultos/niños tras la retirada de los fármacos antiepilépticos

Aumenta el riesgo en adultos	Aumenta el riesgo en niños
Periodo libre de CE de corta duración antes de la retirada de los FAE	
Exploración neurológica patológica	Exploración neurológica patológica
CI < 70	Problemas de aprendizaje
Varios tipos de CE	Varios tipos de CE
CP/CGTC prolongadas	CP/CGTC prolongadas
Epilepsia activa de larga duración	
EEG patológico	EEG patológico
Empeoramiento del EEG tras la retirada del FAE	EEG patológico tras la retirada de los FAE
Edad de inicio temprana	Inicio de epilepsia en la adolescencia
Síndrome epiléptico (ver tabla XI)	Síndrome epiléptico (ver tabla XI)
Politerapia	
Lesión de hipocampo en RM	
	Etiología sintomática

no evidencian que la retirada de los FAE modifique el pronóstico a largo plazo de la epilepsia. Si las CE recurren después de la retirada de los FAE, la reinstauración del tratamiento tiene un buen pronóstico, alcanzando el 90 % de los pacientes otros dos años de remisión⁴⁵. **NE I**. Este riesgo parece menor en niños, en los que solo el 1 % tuvo ER tras la retirada del tratamiento. Sin embargo, en los adultos, el riesgo de recidiva en forma de ER llega al 19 %. Los principales factores de riesgo para sufrir una ER después de la retirada de los FAE, en pacientes libres de CE, son tener una epilepsia focal sintomática y una exploración neurológica patológica⁴⁵⁻⁴⁷. **NE I**.

Por esto, la mayoría de autores aconseja no retirar los FAE en pacientes libres de CE, excepto en aquellos con síndrome epiléptico idiopático de la infancia o pacientes con escasa frecuencia crítica.

RETIRADA DEL TRATAMIENTO TRAS CIRUGÍA CURATIVA DE LA EPILEPSIA

Se recomienda retirar los FAE tras uno o dos años libres de CE después de la cirugía de la epilepsia. En la tabla XII se describen los factores de buen y mal pronóstico asociados a la retirada del tratamiento tras cirugía de la epilepsia⁴⁸. **NE II**.

**Tabla XI. Pronóstico a largo plazo según el síndrome epiléptico (basado en estudios de series de casos)**

Síndrome epiléptico	% probabilidad de remisión/posibilidad de retirada del tratamiento
Epilepsia familiar benigna neonatal	100 % En algunos casos excepcionales, persistencia de crisis
Síndrome de Ohtahara	0 % Puede evolucionar a SW
Síndrome de West (SW)	0 % 60-80 % epilepsia activa 60-70 % evolucionan a SL-G
Epilepsia benigna de la lactancia	90 %
Síndrome de Dravet	0 %
Epilepsia occipital de la infancia de inicio precoz	100 % remisión < 3 % evolución atípica
Epilepsia mioclónico-astática	88 %
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	98 % libres de crisis sin tratamiento De 2-4 años desde el inicio
Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío	50-60 % a los 2-4 años del inicio
Síndrome de Lennox-Gastaut (SL-G)	0 % 76,4 % epilepsia activa
Síndrome de Landau-Kleffner Estado de mal eléctrico durante el sueño lento	40-50 % Persistencia de déficits cognitivos
Epilepsia de ausencias infantil	65 % remisión 44 % evolucionan a EMJ
Epilepsia de ausencias juvenil	< 10 %
Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)	< 10 %
Epilepsias solo con crisis tónico-clónicas	75 % remisión y sin tratamiento en un estudio
Epilepsias reflejas Lectura/escritura Fotosensibilidad	0 % < 40 % de los pacientes (puede desaparecer con el tratamiento)

Tabla XII. Factores que modifican el pronóstico de recidiva tras la retirada de medicación antiepiléptica después de cirugía resectiva

Buen pronóstico	Mal pronóstico
Cirugía a una edad temprana	
	Historia de CGTC
	Larga duración de la epilepsia
Esclerosis de hipocampo	Normalidad de la anatomía patológica
Lobectomía temporal anterior	Resecciones neocorticales
	AEI en EEG postcirugía

AEI: actividad epileptiforme intercrítica.

RECOMENDACIONES PARA LA RETIRADA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Las GPC continúan recomendando que cualquier decisión sobre la retirada de los FAE deba contemplar las preferencias del paciente debidamente informado sobre los riesgos y beneficios de esta decisión³⁵. La AAN³⁵ (1996), en una revisión sistematizada (RS) de 17 estudios, acabó recomendando la retirada de los FAE en las siguientes circunstancias:

- ▶ Libre de CE de 2-5 años, con tratamiento con FAE.
- ▶ CP o CGTC primaria o secundaria.
- ▶ Examen neurológico/CI normales.
- ▶ EEG normalizado con tratamiento.

Si se cumplían los anteriores requisitos, podía esperarse una retirada de FAE sin recidiva de CE en un 69 % de los niños y un 61 % de los adultos.

La tabla XIII destaca los factores que se deben considerar para la retirada de los FAE en pacientes libres de CE extraídos de RS de la literatura⁴⁴.

Se desconoce cuál debe ser la duración óptima del periodo de retirada de FAE, según la conclusión de una RS⁴⁹. La mayoría de las GPC recomienda la retirada de los FAE entre dos y tres meses y en un periodo mayor, al menos seis meses, cuando se trata de benzodiazepinas o barbitúricos.

En la figura 3 se muestra el algoritmo de actuación según las evidencias y recomendaciones recogidas en el capítulo.

Tabla XIII. Criterios que se deben considerar para la retirada de fármacos antiepilépticos en pacientes libres de crisis epilépticas

Factores contra la retirada	Factores a favor de la retirada
<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia de inicio en la adolescencia • Epilepsia de inicio en la edad adulta • Epilepsia parcial • Epilepsia mioclónica juvenil • Patología neurológica subyacente • EEG patológico en niños • Necesidad de permiso de conducción • Profesión de riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia de inicio en la infancia • EGI • Epilepsia benigna con puntas centrotemporales • EEG normal en niños • Mujer con deseo de embarazo • Morbilidad asociada y otros tratamientos

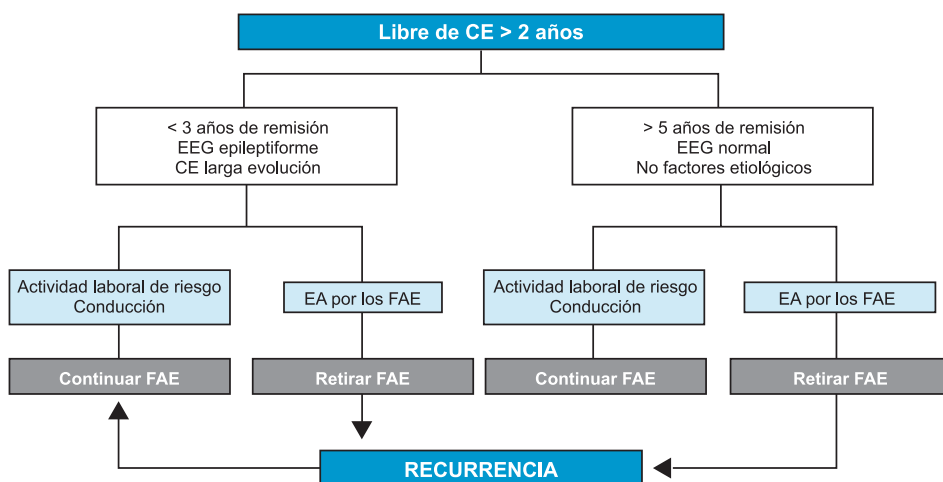


Figura 3. Retirada de fármacos antiepilépticos en población adulta.

RECOMENDACIONES PARA LA RETIRADA DEL TRATAMIENTO	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
La decisión de suspender el tratamiento con FAE debe consensuarse entre el médico y el paciente o familiares, después de proporcionar información sobre los riesgos y beneficios de la supresión del tratamiento.	GE-SEN
Los factores de riesgo señalados en las tablas X, XI y XIII deben contemplarse en la toma de decisión respecto a la retirada de FAE en pacientes libres de CE por un periodo mínimo de dos años.	B
En pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia, pueden retirarse los FAE tras un periodo de un año libre de CE contemplando los factores expuestos en la tabla XII.	B
Se recomienda no retirar de forma brusca ningún FAE.	GE-SEN

4.5. ALTERACIONES PSICOSOCIALES Y DISCAPACIDAD EN EPILEPSIA

Xiana Rodríguez Osorio
Alberto García Martínez

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS⁵⁰⁻⁵²

Los pacientes con epilepsia presentan una mayor incidencia y prevalencia de morbilidad psiquiátrica que la población general⁵⁰. Las alteraciones psiquiátricas aparecen en el 20-25 % de los pacientes con epilepsia y su prevalencia es mayor en los pacientes con un control de crisis más difícil. Su diagnóstico precoz y un manejo terapéutico adecuado tendrán como resultado un mejor control de la epilepsia, con menos EA, mayor calidad de vida, reducción del coste económico asociado y un mejor pronóstico a largo plazo.

Los trastornos psiquiátricos pueden presentarse como patología concomitante con la epilepsia o en estrecha relación temporal con las CE (tabla XIV).

Entre sus manifestaciones más frecuentes están los trastornos del estado de ánimo o los psicóticos. También hay que considerar aspectos como el riesgo de suicidio en estos pacientes, las alteraciones cognitivas (episódicas o persistentes), los trastornos relacionados con los FAE y la presencia de crisis psicógenas o trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE). El tratamiento con FAE de las CE asociadas a trastornos psiquiátricos se desarrolla en el capítulo 3.4.

La mayoría de psicofármacos puede presentar interacciones con los FAE, en especial con los de primera generación y/o metabolismo hepático. En caso de toxicidad, es aconsejable la determinación de niveles de los fármacos empleados.

La cirugía de la epilepsia en pacientes con alteraciones psiquiátricas es fuente de controversia. Se recomienda realizar una evaluación psiquiátrica previa a todos aquellos candidatos a esta cirugía. Las evaluaciones neuropsicológicas se centran en riesgos cognitivos y complementan las evaluaciones psiquiátricas, pero no las deberían sustituir. Las complicaciones psiquiátricas se pueden presentar como exacerbaciones o recurrencias de morbilidad psiquiátrica prequirúrgica y son infrecuentes las apariciones de trastornos psiquiátricos de “novo” tras la cirugía de la epilepsia.

**Tabla XIV. Relación temporal de presentación de los trastornos psiquiátricos**

Preictal	Ictal	Postictal	Interictal
De 3 días a horas antes de una CE (presentación, máximo en las 24 horas previas).	Durante la CE	Desde la recuperación completa hasta 5 días después	En el periodo basal (morbilidad asociada)

TIPO DE TRASTORNO PSIQUIÁTRICO - RECOMENDACIÓN TERAPÉUTICA		GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Depresión	ISRS (1 episodio: 6 meses; \geq 2 episodios: 2 años).	GE -SEN
Ansiedad	ISRS. Evitar técnicas de hiperventilación en ataques de pánico.	GE-SEN
Psicosis	Neurolépticos recomendados: haloperidol, risperidona, olanzapina y quetiapina. Desaconsejados: clorpromacina y clozapina.	GE-SEN
	En psicosis ictales, además, optimización de FAE.	GE-SEN
TPNE	Psicoterapia. Supresión de FAE.	GE-SEN
TPNE y epilepsia	ISRS. Reducir dosis de FAE. Evitar politerapia.	GE-SEN
Alteraciones conductuales por FAE	Optimizar elección y dosis de FAE y evitar retiradas bruscas de FAE estabilizadores de ánimo.	GE-SEN
Riesgo de suicidio	Evitar FAE con efecto negativo sobre el estado de ánimo: barbitúricos, gabaérgicos, TPM, LEV.	GE-SEN

TPNE: trastornos paroxísticos no epilépticos; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

DERECHOS LABORALES^{53,54}

Es habitual que la epilepsia provoque conductas de rechazo en el ámbito social y laboral, con actitudes discriminatorias y estigmatización. Los índices de empleo indican que los pacientes con epilepsia tienen una mayor tasa de desempleo que la población general, y más si se trata de pacientes con epilepsia refractaria. Las principales causas de desempleo en el paciente con epilepsia son el bajo nivel

educativo, los déficits neuropsicológicos, el aislamiento social y las actitudes negativas del entorno sociofamiliar y de los empresarios.

Los derechos laborales del paciente con epilepsia se apoyan en dos pilares básicos: por una parte, la capacidad de la mayoría de ellos para realizar un trabajo normal (un 75 % puede desarrollar una actividad laboral normal para la mayoría de las profesiones) y, por otra, las leyes para garantizar el derecho al trabajo de los pacientes con epilepsia. La Ley de Prevención de Riesgos Laborales 31/1995 establece:

- ▶ El trabajador no debe ser discriminado salvo que exista una normativa específica para la profesión que lo impida (tabla XV).
- ▶ Los empresarios han de garantizar la protección de los trabajadores, por lo que no podrán ser empleados en puestos de trabajo que pongan al paciente o a los demás en situación de peligro.
- ▶ Los trabajadores tendrán que comunicar cualquier enfermedad que conlleve un riesgo para su seguridad o la de los demás.

Para luchar contra este tipo de discriminaciones, es fundamental educar a la población general, a los empresarios y al personal sanitario, facilitando información sobre la epilepsia que evite conductas de rechazo por desconocimiento y miedo.

Tabla XV. Limitaciones profesionales

Profesiones no permitidas	Profesiones no aconsejadas
Profesiones que impliquen tenencia/empleo de armas de fuego (militares, cuerpos de seguridad).	Conducción habitual de vehículos o conductor de transporte público.
Pilotaje de aeronaves y helicópteros.	Control o empleo de maquinaria peligrosa.
Responsabilidad en circulación aérea, marítima o ferroviaria.	Manejo de sustancias tóxicas o inflamables.
Buceadores profesionales.	Profesiones con vigilancia nocturna o turnos que conlleven cambios en el ritmo de sueño.
	Trabajos en altura, emplazamientos laborales aislados o proximidad a depósitos de agua no protegidos.
	Entrenadores de deportes de riesgo.



CARNÉ DE CONDUCIR⁵⁵

Normativa fijada en el Boletín Oficial del Estado (BOE) n.º 220/2010

Existen dos categorías de permisos de conducción. El grupo 1 incluye vehículos de motor de dos ruedas y turismos para uso particular con la posibilidad de utilizar un remolque que no sobrepase los 750 kg (AM, A1, A2, A, B, B + E, LCC). En condiciones normales, la validez del permiso de este grupo es de 10 años. El grupo 2 lo forman conductores profesionales dedicados al transporte de personas y mercancías (BTP, C1, C1 + E, C, C + E, D1, D1 + E, D, D + E). La validez de expedición es de 5 años. Los criterios actuales de aptitud para obtener o prorrogar la licencia y las adaptaciones, restricciones y limitaciones en personas, vehículos, o de circulación, en relación con la epilepsia se exponen en la tabla XVI.

El informe

El neurólogo deberá emitir informe sobre el estado actual del paciente con epilepsia para su presentación en los centros de reconocimiento médico de conductores con el objeto de que valoren su aptitud para obtener o prorrogar permiso o licencia de conducción de vehículos a motor. En este informe deben constar las características clínicas (diagnóstico, tipo y frecuencia de crisis, presencia de lesiones cerebrales estructurales), terapéuticas (cumplimiento del tratamiento, posibles efectos secundarios que interfieren con la conducción) y, en su caso, trazado EEG.

RECONOCIMIENTO DE DISCAPACIDAD⁵⁶⁻⁵⁹

Concepto de discapacidad

“Restricción o ausencia de capacidad para realizar una actividad en la forma o dentro del margen que se considera normal para un ser humano, incluyendo los factores sociales complementarios que dificultan la integración social”.

Real Decreto 1977/1999 (BOE n.º 22, de 26 de enero de 2000)

Regula el reconocimiento del grado de discapacidad, establece los baremos aplicables, determina los órganos competentes para realizar el reconocimiento y el procedimiento que se ha de seguir. Modificado por el BOE n.º 62, de 13 de marzo de 2000, y por el BOE n.º 311, de 26 de diciembre de 2009.

Baremos

- **Anexo I.** Apartado A: valora, en porcentaje, las limitaciones en la actividad debidas a deficiencias permanentes. Apartado B: evalúa las circunstancias personales

Tabla XVI. Criterios de aptitud para obtener o prorrogar la licencia de conducción de vehículos de motor (BOE n.º 220/2010)

Sistema nervioso y muscular: no deben existir enfermedades del sistema nervioso y muscular que produzcan pérdida o disminución grave de las funciones motoras, sensoriales o de coordinación que incidan involuntariamente en el control del vehículo. Se define la epilepsia como la presentación de dos o más crisis epilépticas en un plazo menor de cinco años. Por crisis epiléptica provocada se entiende la que tiene un factor causante identificable y evitable.

Exploración (1)	Criterios de aptitud para obtener o prorrogar permiso o licencia de conducción ordinarios		Adaptaciones, restricciones y otras limitaciones en personas, vehículos o de circulación en permiso o licencia sujetos a condiciones restrictivas
9.2. Epilepsias y crisis convulsivas de otras etiologías	Grupo 1: AM, A1, A2, A, B, B + E y LCC (art. 45.1a) (2)	Grupo 2: BTP, C1, C1 + E, C, C + E, D1, D1 + E, D, D + E (art. 45.1b) y 2) (3)	Grupo 1 (4) Grupo 2 (5)
	No se permiten cuando hayan aparecido crisis epilépticas convulsivas o crisis con pérdida de conciencia durante el último año.	Solo se permiten cuando no han precisado tratamiento ni se han producido crisis durante los diez últimos años.	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 diez últimos años, no existe ninguna patología cerebral relevante ni actividad epileptiforme en el EEG. El periodo de vigencia del permiso será de dos años como máximo.
	En el caso de crisis convulsivas o pérdida de conciencia durante el sueño, se deberá constatar que, al menos, ha transcurrido un año	Solo se permiten cuando no han precisado tratamiento ni se han producido crisis durante los diez últimos años.	Los afectados de epilepsias deberán aportar informe favorable de un neurólogo en el que se acredite que no han precisado



4. PRONÓSTICO DE LA EPILEPSIA

Exploración (1)	Criterios de aptitud para obtener o prorrogar permiso o licencia de conducción ordinarios	Adaptaciones, restricciones y otras limitaciones en personas, vehículos o de circulación en permiso o licencia sujetos a condiciones restrictivas
	solo con estas crisis y solo durante el sueño.	favorable de un neurólogo 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 ausencia de este tipo de crisis durante los tres últimos años, el periodo de vigencia será de cinco años como máximo.
	En el caso de crisis epilépticas repetidas sin influencia sobre la conciencia o sobre la capacidad de actuar, se deberá constatar que, al menos, ha transcurrido un año solo con este tipo de crisis.	Deberá aportarse informe favorable de un neurólogo en que se haga constar el diagnóstico, el cumplimiento del tratamiento, en su caso, la frecuencia de las crisis y que el tratamiento farmacológico prescrito no impide la conducción. El periodo de vigencia del permiso será de dos años como máximo.
	En el caso de crisis epiléptica provocada debido a un factor causante identificable se deberá aportar un informe neurológico favorable en el que conste además un periodo libre de crisis de, al menos, seis meses. Se tendrán en cuenta otros apartados de este Anexo.	Deberá aportarse informe favorable de un neurólogo en que haga constar el diagnóstico, la no existencia de otro tipo de crisis y que no ha precisado tratamiento durante el último año. El periodo de vigencia del permiso será de un año como máximo.
	En el caso de crisis epiléptica provocada, debida a un factor causante identificable, se deberá aportar un informe neurológico favorable que acredite un periodo libre de crisis de, al menos, un año e incluya valoración electroencefalográfica. Se tendrán en cuenta otros apartados de este Anexo. En caso de lesiones estructurales cerebrales con riesgo aumentado, para el inicio de crisis epilépticas,	No se admiten. No se admiten.

Exploración (1)	Criterios de aptitud para obtener o prorrogar permiso o licencia de conducción ordinarios	Adaptaciones, restricciones y otras limitaciones en personas, vehículos o de circulación en permiso o licencia sujetos a condiciones restrictivas
<p>En el caso de primera crisis o única no provocada, se deberá acreditar un período libre de crisis de, al menos, seis meses mediante informe neurológico</p>	<p>deberá valorarse su magnitud mediante informe neurológico.</p> <p>En el caso de primera crisis o única no provocada, se deberá acreditar un periodo libre de crisis de, al menos, cinco años y sin fármacos antiepilépticos mediante informe neurológico. A criterio neurológico y si se reúnen buenos indicadores de pronóstico se podrá reducir el periodo libre de crisis exigido.</p>	<p>No se admiten.</p>
<p>En el caso de otras pérdidas de conciencia se deberán evaluar en función del riesgo de recurrencia y de la exposición al riesgo.</p>	<p>En el caso de otras pérdidas de conciencia se deberán evaluar en función del riesgo de recurrencia y de la exposición al riesgo.</p>	<p>No se admiten.</p>
<p>Si se produce una crisis convulsiva o con pérdida de conciencia durante un cambio o retirada de medicación se deberá acreditar 1 año libre de crisis una vez restablecido el tratamiento antiepiléptico. A criterio neurológico se podrá impedir la conducción desde el inicio de la retirada del tratamiento y durante el plazo de 6 meses tras el cese del mismo.</p>	<p>No se admite la mediación antiepiléptica.</p>	<p>No se admiten.</p>



y sociales que pueden influir en sentido negativo según una escala de 0 a 15. El grado de discapacidad se obtiene sumando la puntuación de ambos apartados. Para ello, el porcentaje del apartado A debe ser igual o superior a 25 %. Se considera discapacitada la persona que alcanza el 33 %.

- ▶ **Anexo II.** Barema la necesidad del concurso de otra persona para realizar las actividades básicas de la vida diaria.
- ▶ **Anexo III.** Considera las dificultades para utilizar los transportes colectivos.

Evaluación de la discapacidad en epilepsia

La calificación del grado de discapacidad en epilepsia se recoge en el mismo Real Decreto 1977/1999 y viene incluida en una tabla asociada a las alteraciones episódicas del nivel de vigilia, de alerta y del sueño, no existiendo, pues, un capítulo específico dedicado a la epilepsia. Recoge, asimismo, los criterios generales de valoración de la discapacidad en epilepsia (tabla XVII) y los criterios para la asignación del grado de discapacidad originado por las alteraciones crónicas de la epilepsia (tabla XVIII). Al porcentaje atribuido a la enfermedad podrá añadirse el correspondiente a los factores sociales complementarios relativos, entre otros, a su entorno familiar y situación laboral y educativa, que dificultan su integración social.

El equipo de valoración emitirá una propuesta de dictamen que debe contener el diagnóstico, el tipo y el grado de discapacidad, y, en su caso, la necesidad de ayuda de otra persona, así como la existencia de dificultades para utilizar el transporte público. Si se prevé una mejoría, debe fijarse el plazo de revisión.

Tabla XVII. Criterios generales de valoración de la discapacidad por epilepsia

- Pacientes con CE repetidas a pesar del tratamiento correcto y durante más de un año.
- Con una correcta dosificación de FAE, mediante la determinación de sus niveles plasmáticos, que deberán encontrarse en rangos terapéuticos.
- Tipo y número de CE. Las crisis generalizadas (mioclónicas, tónicas, tónico-clónicas y atónicas) y las CPC son más discapacitantes que las crisis generalizadas tipo ausencias y las CPS.
- Las epilepsias aparecidas en la infancia tienen tendencia a estabilizarse con la edad; en estos casos, se realizarán revisiones cada cinco años.

Tabla XVIII. Criterios para la asignación del grado de discapacidad originado por las alteraciones crónicas de la epilepsia

- Clase 1: 0 %: grado de discapacidad nulo.
Paciente con epilepsia correctamente tratado. Se incluirá el paciente libre de CE con o sin tratamiento.
- Clase 2: 1-24 %: grado de discapacidad leve.
Paciente con epilepsia correctamente tratado y que presenta menos de un episodio mensual. En este apartado se hace mención expresa de las ausencias y de las CPS, en las que la frecuencia podrá ser superior a una al día y tendrán una valoración máxima del 24 % de discapacidad.
- Clase 3: 25-49 %: grado de discapacidad moderado.
Paciente con epilepsia (excepto ausencias y CPS) correctamente tratado que presenta de 1 a 3 episodios mensuales.
- Clase 4: 50-70 %: grado de discapacidad grave.
Paciente con epilepsia (excepto ausencias y CPS) correctamente tratado que presenta cuatro o más episodios mensuales.
- Clase 5: 75 %: grado de discapacidad muy grave.
Paciente cuyas CE, aunque correctamente tratadas, precisan para sus cuidados básicos de la ayuda de otra persona.

RECOMENDACIONES SOCIALES Y LABORALES	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Se debe informar y asesorar de forma adecuada al paciente con epilepsia sobre las limitaciones legales de las profesiones restringidas por su condición.	GE-SEN
Se debe informar y asesorar de forma adecuada al paciente con epilepsia sobre los criterios legales que limitan la conducción de vehículos.	GE-SEN
El neurólogo debe emitir los informes preceptivos sobre la situación clínica de los pacientes con epilepsia para su presentación en los organismos competentes con el objeto del reconocimiento de sus derechos o aptitudes.	GE-SEN



Bibliografía

1. Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20: 208-12.
2. Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JW, Suárez J, et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador: prevalence and incidence and regional variation. *Brain*. 1992; 115: 771-82.
3. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1376-81.
4. Keränen T, Riekkinen PJ. Remission of seizures in untreated epilepsy. *BMJ*. 1993; 307: 483.
5. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993; 34: 1007-16.
6. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997; 38: 31-46.
7. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology*. 1993; 43: 478-83.
8. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*. 2009; 132: 989-98.
9. Ramos J, Cassinello E, Vázquez M, Carrasco M, Muñoz A, Martín M. Remisión a largo plazo de la epilepsia en la infancia: estudio prospectivo. *Rev Neurol*. 2002; 34: 824-9.
10. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15 year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010; 51: 1189-97.
11. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia*. 2008; 49: 50-7.
12. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 2007-13.
13. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996; 98: 216-25.
14. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Carrasco Marina LI, Vázquez López M, Martín González M, Muñoz Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia*. 2000; 41: 1005-13.
15. Marson AG. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia*. 2008; 49: 3-6.
16. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol*. 2000; 48: 140-7.
17. Rogers JK, Hutton J, Marson AG, Chadwick DW. Assessing the risk of subsequent tonic-clonic seizures in patients with a history of simple or complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83: 803-9.
18. Jacoby A, Lane S, Marson A, Baker GA. Relationship of clinical and quality of life trajectories following the onset of seizures: findings from the UK MESS Study. *Epilepsia*. 2011; 52: 965-74.
19. Perucca E. The treatment of the first seizures: The risks. *Epilepsia*. 2008; 49: 29-34.
20. Stephen LJ, Brodie MJ. Special problems: Adults and elderly. *Epilepsia*. 2008; 49: 45-9.
21. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav*. 2005; 6: 85-9.

22. Höppener RJ, Kuyer A, van der Lugt PJ. Epilepsy and alcohol: the influence of social alcohol intake on seizures and treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 1983; 24: 459-71.
23. BOE n.º 289, de 3 de diciembre de 1998: 39719.
24. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*. 2008; 71: 1572-8.
25. Lewis G (ed.). *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005. The Seventh Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. London: CEMACH; 2007.
26. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 1021-31.
27. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011; 52: 1150-9.
28. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2012; 344: 281.
29. Parra J. Controversies and problems in the diagnosis of benign occipital epilepsies in infancy, childhood and adolescence. *Rev Neurol*. 2006; 43: 51-6.
30. Fernández S, Donaire A, Maestro I, Seres E, Setoain X, Bargalló N, et al. Functional neuroimaging in startle epilepsy: Involvement of a mesial frontoparietal network. *Epilepsia*. 2011; 52: 1725-32.
31. Op de beeck M, Legros B, Gaspard N, Bourguignon M, Jurysta F, Van Bogaert P, et al. Supplementary motor cortex involvement in reading epilepsy revealed by magnetic source imaging. *Epilepsia*. 2011; 52: 31-4.
32. Tayah TF, Abou-Khalil B, Gilliam FG, Knowlton RC, Wushensky CA, Gallagher MJ. Musicogenic seizures can arise from multiple temporal lobe foci: intracranial EEG analyses of three patients. *Epilepsia*. 2006; 47: 1402-6.
33. Maguire MJ. Music and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 2012; 53: 947-61.
34. Covanis A, Katsalouli M. Levetiracetam monotherapy in generalized epilepsy and photosensitivity in children and young adults. *American Epilepsy Society Proceedings*. *Epilepsia*. 2004; 45: 139.
35. American Academy of Neurology. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients-summary statement. *Neurology*. 1996; 47: 600-2.
36. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group: Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet*. 1991; 337: 1175-80.
37. Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L. Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia*. 2006; 47: 2038-45.
38. Hessen E, Lossius MI, Gjerstad L. Improvement in verbal memory after withdrawal of carbamazepine and valproate in patients with well-controlled epilepsy: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand*. 2011; 123: 385-9.
39. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*. 1994; 44: 601-8.
40. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbrandsen P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study. *Epilepsia*. 2008; 3: 455-63.
41. Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure-free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 22-5.
42. Aktekin B, Dogan EA, Oguz Y, Senol Y. Withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients free of seizures for 4 years: a prospective study. *Epilepsy Behav*. 2006; 8: 616-9.
43. Ramos Linaza J, Aguirre Rodríguez J, Aguilera López P, Cassinello García E. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010; 14: 116-24.



44. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs*. 2004; 18: 201-12.
45. Chadwick D, Taylor J, Johnson T; on behalf of the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. *Epilepsia*. 1996; 37: 1043-50.
46. Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology*. 2005; 64: 973-5.
47. Schmidt D, Loscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111: 291-30.
48. Kerling F, Pauli E, Lorber B, Blümcke I, Buchfelder M, Stefan H. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: How safe is it? *Epilepsy Behav*. 2009; 15: 476-80.
49. Ranganathan LN, Ranganathan S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane database syst rev*. 2006; 19: CD005003.
50. LaFrance WC Jr, Kanner IS, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol*. 2008; 83: 347-83.
51. Kerr MP, Mensah S, Besag F, De Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 2133-8.
52. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurology*. 2006; 5: 399-405.
53. Boletín Oficial del Estado n.º 269, de 10 de noviembre de 1995: 32590-611.
54. The Employment Commission of the International Bureau for Epilepsy. Employing people with epilepsy: principles for good practice. *Epilepsia*. 1989; 30: 411-2.
55. Boletín Oficial del Estado n.º 220, de 10 de septiembre de 2010: 77421-7.
56. Jiménez MT, González P, Martín JM. La clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la salud (CIF) 2001. *Rev Esp Salud Pública*. 2002; 76: 271-9.
57. Boletín Oficial del Estado n.º 22, de 26 de enero de 2000: 3317-410.
58. Boletín Oficial del Estado n.º 62, de 13 de marzo de 2000: 10297-304.
59. Boletín Oficial del Estado n.º 311, de 26 de diciembre de 2009: 110413-5.

CONCEPTO Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN LA EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

5

COORDINADOR

Francisco Javier López González



5.1. EPILEPSIA REFRACTARIA A FÁRMACOS ANTEPILEPÍTICOS. POLITERAPIA RACIONAL

Vicente Villanueva Haba
Antonio Jesús Donaire Pedraza

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente, una cuarta parte de los pacientes padece una epilepsia farmacorresistente (ER). Los pacientes con esta característica ven aumentado el riesgo de muerte prematura, traumatismos, alteraciones psicosociales y una calidad de vida reducida.

Aunque la ER puede remitir en el tiempo (a razón de un 4 % por año entre los adultos y un porcentaje mayor entre los niños), la reaparición de las crisis epilépticas (CE) es frecuente, sugiriendo un curso fluctuante¹. Su identificación es de suma importancia para optimizar, dentro de lo posible, el tratamiento farmacológico, y, si existe indicación, propiciar la cirugía u otras alternativas terapéuticas no farmacológicas.

DEFINICIÓN

La Comisión de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) para Estrategias Terapéuticas definió como ER a fármacos antiepilepticos (FAE) "aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de FAE, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis", es decir, que no presenta CE durante un periodo, como mínimo, triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento o 12 meses, lo que sea mayor¹.

Para valorar si un ensayo terapéutico es "adecuado", condición necesaria para poder definir al paciente como resistente a los FAE, se han de valorar los aspectos recogidos en la tabla I y que deben recogerse en su historial clínico².

FACTORES PRONÓSTICOS DEL DESARROLLO DE UNA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Existen diversos factores que tienen valor pronóstico en las epilepsias y que permiten sospechar de forma precoz qué pacientes con epilepsia pueden evolucionar con



Tabla I. Aspectos que se deben tener en cuenta para considerar un ensayo terapéutico como adecuado

Aspectos que se deben valorar	Descripción
Perfil apropiado	Tipo de epilepsia, tipo de CE y perfil del paciente.
Modo de aplicación	Formulación, dosis, intervalo de dosis y cumplimiento terapéutico. Valorar si se realizó una escalada de dosis con el fin de encontrar una dosis clínicamente efectiva.
Tiempo de exposición	Seguimiento del paciente durante un periodo mínimo de tiempo para determinar si el FAE ha sido útil o no en el control de las CE.
Eficacia-toxicidad	Registro adecuado de frecuencia de las CE y de los EA ocurridos durante el ensayo terapéutico.
Interrupción	Causas de retirada del FAE, si se produce.

mayor probabilidad a una epilepsia resistente al tratamiento médico en el curso de la enfermedad. Estos factores son múltiples, y muchos de ellos están relacionados entre sí³⁻⁷. **NE I**. Los más importantes quedan reflejados en la tabla II.

CAUSAS DE ERROR EN LA CONSIDERACIÓN DE LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Es aconsejable que aquellos pacientes con una ER sean evaluados en una unidad o centro especializado, para excluir las diferentes causas de pseudofarmacorresistencia, así como para valorar las mejores opciones terapéuticas en el paciente con ER⁸.

Los principales aspectos que se han de valorar para evitar diagnosticar de forma errónea a un paciente con ER implicarán:

- ▶ Asegurar el diagnóstico de epilepsia frente a otros eventos paroxísticos de origen no epiléptico. En este sentido, la realización de la monitorización vídeo-electroencefalográfica (MVEEG) resulta fundamental en la caracterización de los episodios. Así, hasta un 20-25 % de los pacientes que son remitidos a un centro especializado en ER no tienen epilepsia. Las entidades que con más frecuencia se confunden con CE y en las que cabe plantearse el diagnóstico diferencial con epilepsia son: síncope, eventos paroxísticos de origen psicógeno (pseudocrisis), trastornos del sueño, patología vascular cerebral, amnesia global transitoria, migraña, movimientos anormales, obstrucción de LCR, vértigo, tumor carcinóide, feocromocitoma, administración exógena de benzodiazepinas y estupor idiopático recurrente (capítulo 1.2).

Tabla II. Factores asociados a mal pronóstico para el desarrollo de una epilepsia farmacorresistente

Estudio	Factores asociados a mal pronóstico	Nivel de evidencia
Niños, prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio < 1 año. • Etiología remota sintomática. • Retraso mental o global del desarrollo. • Neuroimagen patológica. • Frecuencia de crisis alta previa al diagnóstico de ER. • > 5 crisis antes del diagnóstico. 	I ³
Niños, prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis semanales durante el primer año de tratamiento. • Crisis semanales previamente al inicio del tratamiento. • Epilepsia sintomática remota. 	I ^{4,5}
> 15 años, transversal	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso mental. • Alteración psiquiátrica. • Epilepsia focal. • Edad de inicio menor. 	I ⁶
Adultos, prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Etiología conocida. • Crisis con afectación de conciencia precoz. • Múltiples tipos de crisis. • Crisis tónico-acinéticas. • Anomalías en EEG. 	I ⁷

- ▶ **Caracterización inadecuada del tipo de epilepsia, que no permita optimizar el tratamiento con FAE que recibe el paciente.** Es importante diagnosticar al paciente de la forma más precisa posible, pues el tratamiento se decide en función del tipo de CE y del tipo de epilepsia. No todos los tipos de epilepsia responden al mismo FAE; de hecho, existen FAE eficaces en cierto tipo de CE que agravan otros. Así pues, tanto el error diagnóstico en el tipo de epilepsia como la selección inadecuada de un FAE para un determinado tipo de CE pueden dar lugar a una mala respuesta terapéutica, con la persistencia de las CE e incluso aumentando su frecuencia o provocando nuevos tipos de CE, que dan lugar a la falsa impresión de que el paciente padece una ER⁹. En la tabla III se resumen los principales agravamientos de algunos tipos de CE derivados del empleo de determinados FAE.
- ▶ **Empleo de FAE a dosis insuficiente o no alcanzar la dosis máxima tolerada.**
- ▶ **Presencia de algunos factores que dificultan el control de las CE:** privación de sueño, presencia de enfermedades intercurrentes, consumo de alcohol u otras drogas, cambios hormonales o interacciones farmacológicas o el incumplimiento de la medicación (puede llegar al 25 %)¹⁰.



Tabla III. Fármacos antiepilépticos que inducen un aumento de la frecuencia de las crisis o agravan un determinado tipo de epilepsia

Tipo de crisis/ Síndrome	CBZ	OXC	PHT	PGB	LTG	VPA	GBP	VGB	TGB	BZD
Ausencias	↑↑↑	↑	↑↑↑			↑	↑	↑↑	↑	
Mioclónías	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑		↑	↑	↑	
Epilepsia mioclónica juvenil	↑↑	↑	↑↑		↑					
Síndrome de Lennox-Gastaut	↑↑	↑	↑↑		↑		↑	↑↑		↑↑
Epilepsia rolándica (BECTS)	↑↑				↑	↑				
Síndrome de Dravet	↑				↑↑			↑		
Síndrome de Landau-Kleffner	↑		↑							
Punta-onda continua durante el sueño	↑		↑							

Potencial para la agravación: ↑ limitada; ↑↑ moderada; ↑↑↑ significativa; BECTS: epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales. No se dispone de información suficiente de los últimos FAE: LCM, ESL, RTG.

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE. POLITERAPIA RACIONAL (capítulo 2.1)

En general, en los pacientes con ER se emplea una terapia combinada de FAE. Es aconsejable aplicar los principios de la llamada politerapia racional en lugar de una politerapia indiscriminada¹¹. La politerapia racional tratará de buscar combinaciones que aumenten la eficacia (efecto supraditivo) y minimicen los efectos adversos (EA) (efecto infraditivo). Sus principios se pueden sintetizar en los siguientes apartados:

1. Combinar FAE con base en su espectro de actividad y mecanismo de acción. En este sentido, resultará razonable combinar FAE con diferentes mecanismos de acción en la diana y con un espectro de acción que pueda resultar complementario para tratar de cubrir todos los tipos de CE del paciente.
2. Se han de buscar las combinaciones que obtengan las interacciones más favorables, basándose en dos aspectos:

- ▶ **Farmacocinéticas:** son aquellas que condicionan el efecto de un fármaco en relación con la disposición de otro fármaco, incluyendo absorción, metabolismo, unión a proteínas y excreción (se basan en los efectos derivados de cambios en las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el organismo con base en las interacciones descritas).
- ▶ **Farmacodinámicas:** son aquellas que ocurren cuando dos fármacos actúan en el mismo receptor. Se clasifican en aditivas, sinérgicas o antagonicas y pueden ser beneficiosas o provocar una mayor toxicidad, y sin cambios en sus concentraciones séricas (se basan en el efecto sobre la misma diana terapéutica, independientemente de las concentraciones en el organismo).

Desde el punto de vista puramente farmacocinético, aquellos FAE con menos interacciones entre sí son los que resultarán especialmente útiles en terapia combinada, de manera que esa combinación de los mismos no produzca una disminución en la eficacia o un aumento en la toxicidad con base en la interferencia a su disponibilidad (absorción, metabolismo...). La mayoría de los FAE de segunda y tercera generación tendrá un perfil más adecuado.

En relación con las interacciones farmacodinámicas, se buscarán combinaciones que potencien la eficacia y minimicen los efectos secundarios. En este sentido, se sintetizan algunos aspectos de las combinaciones más útiles en la tabla IV, de las combinaciones que se han de vigilar en la tabla V y de las asociaciones no recomendables en la tabla VI. La mayoría de estos datos procede de estudios abiertos, no randomizados, casos aislados, análisis de ensayos clínicos *post hoc* e incluso planteamientos teóricos no demostrados¹²⁻¹⁶. **NE IV**.

3. Evitar FAE con un perfil de toxicidad superponible y asociar aquellos con un perfil de toxicidad complementario (p. ej., combinar FAE con distinto efecto sobre el peso corporal). Siempre se intentará individualizar la combinación de FAE y su potencial toxicidad a las características del paciente, en relación con su edad, género, condición física y comorbilidad.

4. Ajustar las dosis de los FAE de manera que permitan optimizar la eficacia, pero sin aumentar los EA.

5. Respecto al número de FAE, el empleo de combinaciones de más de dos FAE suele presentar un mayor riesgo por el aumento de EA que una mejoría real en el control de las CE. Este planteamiento será especialmente apropiado para algunas poblaciones más susceptibles a los FAE, como los ancianos o los pacientes polimedcados. No obstante, este principio puede no ser aplicable en algunos pacientes (capítulos 3.3 y 3.4).

6. Individualizar el tratamiento al tipo de CE, el tipo de epilepsia y hasta el síndrome epiléptico, pues la elección de los FAE será diferente en cada caso. Cabe mencionar

**Tabla IV. Asociaciones de fármacos antiepilépticos potencialmente útiles que se han de considerar en politerapia racional**

	Tipo de epilepsia	Mecanismo de acción	Efectos secundarios/ Interacciones
VPA + ESM	<ul style="list-style-type: none">• Ausencias infantiles	ESM: inhibe canales de calcio T en el tálamo. VPA: reducción en la liberación de gammahidroxibutirato	
VPA + LTG	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia con ausencias• Epilepsia mioclónica juvenil• Epilepsia focal	Interacción farmacocinética: el VPA aumenta entre 2 y 3 veces los niveles de LTG. Interacción farmacodinámica	Aumenta el riesgo de rash cutáneo por LTG
LCM + FAE no bloqueantes de Na⁺	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia focal	Interacción farmacodinámica	
CBZ/OXC/ ESL + VPA	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia focal• Epilepsia focal secundariamente generalizada	Múltiples mecanismos de acción	CBZ reduce niveles séricos de VPA. VPA aumenta la fracción libre de CBZ. VPA puede aumentar niveles epoxi-CBZ. OXC induce menos metabolismo de VPA. OXC y ESL no se metabolizan a epoxi-CBZ
CBZ/OXC/ PHT/ESL + GBP/LEV/ PGB/LCM/ RTG/ZNS	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia focal	Múltiples mecanismos de acción	Ausencia de interacciones
LTG/VPA + GBP/LEV/ PGB/TPM/ ZNS/LCM/ RTG	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia focal• Síndrome de Lennox-Gastaut (LTG + TPM)	Múltiples mecanismos de acción	
CBZ/PHT + TGB/TPM	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia focal	Múltiples mecanismos de acción	CBZ/PHT inducen metabolismo de TPM. CBZ/PHT aumentan toxicidad de TGB.

Tabla V. Asociaciones de fármacos antiepilépticos que se deben vigilar en politerapia racional

	Tipo de epilepsia	Mecanismo de acción	Efectos secundarios/ Interacciones
PB/PRM + CBZ/PHT/ VPA	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia focal • Epilepsia focal secundariamente generalizada 	Múltiples mecanismos de acción	PB/PRM: efectos sedantes y cognitivos. PB/PRM: inductor metabólico. PB/PRM: crisis generalizadas por privación.
CBZ/OXC/ PHT + LTG	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia focal 	Múltiples mecanismos de acción	Efectos secundarios coincidentes y aditivos. PHT/CBZ: inducen metabolismo LTG
PHT + VPA	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia focal 	Múltiples mecanismos de acción	PHT induce metabolismo de VPA. VPA aumenta concentración libre PHT
CBZ/PHT + TGB/TPM	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia focal 	Múltiples mecanismos de acción	CBZ/PHT inducen metabolismo TPM. CBZ/PHT aumentan toxicidad de TGB

un apartado todavía poco real, como es la elección de FAE en función de la etiología o incluso el gen que produce la epilepsia, aunque puede ser aplicable en algunos casos, por ejemplo, evitar el empleo de FAE que bloqueen los canales de sodio en aquellos pacientes con mutaciones en el canal del sodio SCN1A, como son los pacientes con síndrome de Dravet.

NÚMERO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS QUE SE DEBE PROBAR EN UNA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE CARENTE DE OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

Es contradictorio. La mayoría de los autores aconseja probar todos los nuevos FAE que sucesivamente se comercialicen, siempre que no obtengamos el control de la ER y que estén indicados para el tipo de CE o epilepsia del paciente.

Una revisión sistematizada (RS) y un metaanálisis (MA) sobre la eficacia de todos los nuevos FAE en terapia añadida en los pacientes con ER (niños y adultos), restado el efecto placebo, objetiva el control absoluto de las CE en un 6 % y una reducción de la frecuencia crítica en un 21 % de los pacientes¹⁷. **NE I.**

**Tabla VI. Asociaciones de fármacos antiepilépticos no recomendables que se deben considerar en politerapia racional**

	Tipo de epilepsia	Mecanismo de acción	Efectos secundarios/ Interacciones
PB/PRM + CZP/CLB	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia focal• Epilepsia generalizada	Mecanismos de acción similares	Efectos sedantes y cognitivos. Crisis generalizadas por privación. PB/PRM: inductor metabólico
PB/PRM + LTG/TGB/TPM	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia focal	Múltiples mecanismos de acción	PB/PRM: inductor metabólico. PB/PRM: efectos sedantes y cognitivos. PB/PRM: crisis generalizadas por privación. PB/PRM: potencia efectos neuropsicológicos de LTG, TGB, TPM
CBZ + PHT	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia focal• Epilepsia focal secundariamente generalizada	Mecanismos de acción similares	Aumenta el riesgo de efectos secundarios motores: diplopía y ataxia. PHT: induce metabolismo de CBZ y aumenta niveles de epoxi-CBZ. CBZ: puede aumentar o disminuir niveles de PHT
OXC + ESL	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsia focal secundariamente generalizada	Mecanismos de acción similares	Aumento de toxicidad por sobreexposición a metabolitos activos

Estudios poblacionales de pacientes con epilepsia, aparentemente ER, han alcanzado cifras de remisiones prolongadas con sucesivos cambios de medicación de entre un 8 % y un 28 %, cuya variabilidad puede atribuirse al tipo y diseño de los estudios y a que la remisión esté relacionada con el menor número de FAE empleados anteriormente^{18,19}. **NE III.**

RECOMENDACIONES - EPILEPSIA REFRACTARIA	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
En todo paciente con supuesta ER se debe descartar un error diagnóstico o un tratamiento inadecuado.	C
A los pacientes con sospecha de ER se les debe remitir a una unidad médico-quirúrgica de epilepsia para una valoración adecuada.	GE-SEN
La MVEEG es la prueba básica y generalmente definitiva para diferenciar las CE de otros episodios paroxísticos no epilépticos, que debe realizarse a todo paciente con sospecha de ER.	C
A todo paciente con ER, sin otras alternativas terapéuticas no farmacológicas, deben ofertársele otros FAE indicados no ensayados.	C
Al asociar un FAE, debe tenerse en cuenta el tipo de CE y síndrome epiléptico, las características del paciente y las de los FAE que se han de combinar (tablas IV, V y VI).	C

5.2. CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Mar Carreño Martínez
José Serratosa Fernández

CONCEPTO

La cirugía de la epilepsia se entiende como la cirugía cuyo objetivo es una eliminación o una disminución de las CE. El objetivo fundamental será la resección de la zona epileptógena sin producir déficits al paciente (cirugía resectiva). En el caso de que no sea posible una cirugía resectiva, se recurrirá a procedimientos de desconexión, de cirugía paliativa o a sistemas de estimulación vagal o cerebral^{20,21}.

INDICACIÓN Y CONTRAINDICACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El planteamiento del tratamiento quirúrgico se debe realizar basándose en dos aspectos:

1. El paciente ha de padecer una ER²²:

- ▶ Presencia de CE que interfieren en la vida diaria del paciente. Se ha de valorar también la interferencia producida por los efectos secundarios derivados de los FAE, especialmente en el caso de los niños²³.
- ▶ Las CE persisten tras la utilización adecuada de al menos dos FAE, en monoterapia o en combinación (capítulo 5.1).
- ▶ Evolución durante un periodo de tiempo razonable, probablemente de al menos dos años. En el caso de epilepsia que pueda amenazar la vida y en el de niños, el periodo puede ser menor de dos años.

2. Epilepsia tratable quirúrgicamente:

- ▶ El paciente presenta uno de los “síndromes remediables quirúrgicamente” (definidos por historia natural conocida, evaluación prequirúrgica no invasiva, habitualmente mal control farmacológico y buenos resultados con cirugía), en cuyo caso se puede plantear una cirugía más precoz.
- ▶ La evaluación prequirúrgica muestra que la cirugía puede mejorar la epilepsia del paciente con secuelas aceptables, teniendo en cuenta la situación basal y la gravedad de las CE.

Las contraindicaciones potenciales a la cirugía habrán de valorarse e individualizarse en función del paciente. Hay que considerar:

- ▶ **Edad:** no existe contraindicación formal y se habrá de valorar especialmente la relación beneficio/riesgo en pacientes de edad avanzada.
- ▶ **Causa de la epilepsia:** no son candidatos aquellos pacientes en los que la etiología de la epilepsia es una enfermedad neurológica progresiva, excepto en el caso de la encefalitis de Rasmussen.
- ▶ **Enfermedades médicas concomitantes:** pueden contraindicar la cirugía si comprometen el pronóstico vital o funcional.
- ▶ **Enfermedades psiquiátricas concomitantes:** contraindican la cirugía únicamente si pueden comprometer el resultado de la cirugía o el seguimiento posterior.
- ▶ **Coeficiente intelectual (CI):** un CI inferior a 70, que se ha identificado como un factor de peor pronóstico en el control de CE tras cirugía resectiva, no se considera una contraindicación para ello.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre un 30 % y un 40 % de las personas con epilepsia continúa teniendo CE a pesar del tratamiento farmacológico (capítulo 5.1).

Dichos pacientes serán subsidiarios de evaluación prequirúrgica y deber ser remitidos a una unidad especializada en ER que posea formación y experiencia en cirugía de la epilepsia. Alrededor del 5 % de los pacientes con epilepsia podría beneficiarse del tratamiento quirúrgico²⁴.

SELECCIÓN DEL CANDIDATO QUIRÚRGICO

La cirugía de la epilepsia actual requiere de un equipo multidisciplinario de especialistas con una formación específica en la materia, de su colaboración en una misma unidad y de los medios tecnológicos necesarios²⁵ (tabla VII).

No hay un acuerdo unánime acerca de qué tipo y cantidad de información se debe obtener antes de indicar un tipo concreto de intervención quirúrgica de entre las distintas opciones empleadas. La evaluación prequirúrgica de los pacientes comprenderá estudios encaminados a identificar la localización y extensión de la zona epileptógena y a valorar el posible impacto de la cirugía sobre las funciones neurológicas, cognitivas y el estado emocional del paciente²⁶.



Tabla VII. Equipo multidisciplinario de una unidad de cirugía de la epilepsia

Equipo multidisciplinario	Funciones
Epileptólogos	Coordinación del grupo Evaluación global del paciente Responsabilidad de la Unidad de Vídeo-EEG
Neurólogos y/o neuropediatras	Selección clínica de pacientes Seguimiento postquirúrgico
Neurocirujanos	Evaluación clínica prequirúrgica Coordinación y realización de los procedimientos quirúrgicos Seguimiento postquirúrgico
Especialistas en neuroimagen	Realización de estudios de RM Realización de estudios SPECT y PET
Neuropsicólogos	Realización de evaluación neuropsicológica prequirúrgica y postquirúrgica Predicción de posibles secuelas cognitivas de la cirugía Participación en estudios de RM funcional y test de Wada
Psiquiatras	Evaluación prequirúrgica y postquirúrgica del paciente
Enfermeras con formación específica en epilepsia o Técnicos en EEG	Control técnico y de enfermería en la Unidad de Vídeo-EEG
Otros especialistas:	
Neuropatólogo	
Anestesiista con experiencia en técnicas que permiten el mapeo intraoperatorio	
Intensivistas con experiencia en cuidados postoperatorios neuroquirúrgicos	

Como norma general, se realizará una serie de procedimientos básicos previos a la indicación quirúrgica en todos los pacientes, y, posteriormente, si es necesario, se llevarán a cabo otros más específicos (tablas VIII y IX).

Es deseable que la decisión final del tratamiento quirúrgico se tome en una sesión multidisciplinar con todos los miembros del equipo.

Tabla VIII. Procedimientos básicos para evaluar a un paciente en cirugía de la epilepsia

Procedimientos	Objetivos
Evaluación clínica detallada	Confirmar el diagnóstico de epilepsia, su resistencia a FAE y la posibilidad de realizar una evaluación prequirúrgica.
MVEEG con electrodos de superficie	Confirmar el diagnóstico de epilepsia mediante el registro de las CE habituales del paciente y localizar la zona epileptógena.
Estudio de RM con protocolos específicos de epilepsia	Identificar anomalías estructurales responsables de las CE.
Evaluación neuropsicológica	Ayudar a lateralizar y localizar el área epileptógena y la situación cognitiva prequirúrgica para evaluar posibles secuelas (memoria).
Evaluación psiquiátrica	Evaluación de la calidad de vida, expectativas del paciente sobre la cirugía, patología psiquiátrica prequirúrgica, tratamiento de la misma y valoración de posibles riesgos psiquiátricos postquirúrgicos.

Tabla IX. Procedimientos especiales para evaluar a un paciente en cirugía de la epilepsia

Procedimientos	Objetivos
RM funcional	Lateralización del lenguaje y evaluación de la reserva funcional de memoria.
Prueba de Wada	Lateralización del lenguaje y evaluación de la reserva funcional de memoria. <ul style="list-style-type: none"> • Activación bilateral de lenguaje o memoria en la RM funcional (si se planea resección hipocampal izquierda o neocórtex próximo a zonas del lenguaje). • En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con hipocampo no atrófico y sin déficits de memoria.
SPECT cerebral crítico, SISCOM, PET, RM con espectroscopia, magnetoencefalografía	Detectar alteraciones funcionales para localizar el área epileptógena, cuando otras exploraciones no son concluyentes.
Potenciales evocados, electrocorticografía intraoperatoria	Delimitar mejor y con mayor seguridad la zona que se ha de resear durante el acto operatorio.
Estudio con electrodos invasivos (subdurales o profundos) o semiinvasivos (electrodos de foramen oval o epidurales)	<ul style="list-style-type: none"> • Si la evaluación con EEG de superficie y otras técnicas no ha permitido localizar el área epileptógena, pero existe una hipótesis firme sobre su posible localización. • Si hay discrepancias entre las diversas pruebas realizadas, que señalan varias zonas como posibles responsables de la generación de CE. • Si existe riesgo de resección de áreas elocuentes (lenguaje, área motora).



EPILEPSIAS TRATABLES MEDIANTE CIRUGÍA

Epilepsias tratables mediante técnicas resectivas o de desconexión

Cirugía curativa

El objetivo de esta cirugía es hacer desaparecer las CE.

Los síndromes tratables quirúrgicamente son:

► **Epilepsia del lóbulo temporal medial secundaria a esclerosis del hipocampo.**

La intervención indicada es la amigdalohipocampectomía, generalmente acompañada de una lobectomía temporal anterior.

Hasta las dos terceras partes de los pacientes suelen quedar libres de CE. En el único ensayo clínico aleatorizado (ECA) semicontrolado realizado en pacientes con epilepsia temporal cuyas CE no se controlaban adecuadamente con FAE, la lobectomía temporal anterior y el tratamiento posterior con FAE fueron superiores al tratamiento médico para suprimir las CE^{27,28}. **NE I.**

No parecen existir diferencias en el resultado de la cirugía cuando se compara la lobectomía temporal anterior con la amigdalohipocampectomía selectiva, pues no hay estudios aleatorizados que comparen ambos procedimientos. No obstante, sí se ha observado en un ECA que la resección completa del hipocampo se asocia a una mejor respuesta en el control de las CE que la resección parcial, sin objetivarse un peor rendimiento neuropsicológico postquirúrgico²⁹. **NE II.** Se ha observado que no existen diferencias en cuanto a la nominación ni en cuanto al resultado de la cirugía con respecto a la resección o no del girus temporal superior³⁰. **NE II.**

Los pacientes son remitidos tarde para una valoración quirúrgica. Se ha visto en un reciente estudio que la cirugía precoz es más eficaz que los FAE en pacientes con ER³¹. **NE II.** Un análisis de decisión que utilizó datos publicados sobre frecuencia de las CE y calidad de vida mostró que la resección en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente proporciona mejoras sustanciales en la esperanza de vida (cinco años) comparado con el tratamiento médico³².

► **Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita.** La intervención indicada es la lesionectomía. La resonancia magnética (RM) suele ser suficiente para guiar la cirugía y es habitual que la zona epileptógena se sitúe en proximidad inmediata a la lesión estructural. Los estudios invasivos son necesarios habitualmente para definir los límites de la zona epileptógena. Los porcentajes de pacientes libres de CE en series lesionales a nivel temporal son similares a los de la epilepsia del lóbulo temporal medial secundaria a esclerosis del hipocampo y ligeramente inferiores en las lesionectomías extratemporales³³.

► **Síndromes de epilepsia hemisféricos.** Destacan la hemimegalencefalia, el síndrome de Sturge-Weber, el síndrome de Rasmussen y otras epilepsias catastróficas unilaterales en las que estaría indicada una técnica de desconexión en alguna

de sus variedades (hemisferectomía funcional o hemisferotomía)³⁴. **NE III.** En estos pacientes se debe valorar el riesgo de la cirugía frente a los efectos devastadores de las crisis continuadas y las posibles mejoras cognitivas postoperatorias en pacientes que quedan libres de CE.

Los resultados son buenos y hasta un 60-80 % de los pacientes quedan libres de CE, dependiendo de la patología subyacente, aunque las secuelas, como pueden ser la hemiparesia y la hemianopsia, pueden mejorar parcialmente con el tiempo²⁶. Salvo raras excepciones, esta intervención quirúrgica se realiza únicamente en pacientes con hemiparesia preexistente y sin función útil de la mano contralateral al hemisferio afectado.

- ▶ Otros síndromes tratables quirúrgicamente con peores resultados son las **epilepsias neocorticales sin lesión única circunscrita**. En estas, la intervención quirúrgica consiste en una resección de la zona neocortical identificada como el área de inicio de las CE. Se puede realizar en pacientes con patología dual, lesiones mal circunscritas e incluso en pacientes sin lesión en las pruebas de neuroimagen (epilepsia no lesional). El pronóstico es mejor en epilepsia temporal que en extratemporal³⁵. Respecto a las epilepsias no lesionales, la cirugía se basa en el resultado de las pruebas funcionales (EEG, SPECT y PET), que sirve en muchos pacientes de guía para colocar los electrodos intracraneales que confirmarán el área de inicio de las CE. Si la epilepsia es temporal, los pacientes libres de CE pueden alcanzar el 60 %³⁶, reduciéndose al 35 % si el origen es extratemporal³⁷.

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^{35,37}. **NE IV.**

En la tabla X, vemos los datos de pronóstico en los distintos procedimientos quirúrgicos.

Cirugía paliativa

Son procedimientos encaminados a buscar la mejoría en las CE:

- ▶ **Resecciones subpiales múltiples:** técnica prácticamente abandonada 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. Los resultados de las mejores series, con un seguimiento de cuatro años, muestran un 55 % de pacientes libres de CE, con un 4 % de déficits permanentes²⁶.
- ▶ **Callosotomía:** sección parcial o total del cuerpo caloso. Se puede plantear su empleo en pacientes que presenten CE con caídas, lográndose la mejoría en el 70 % de los intervenidos²⁶.

**Tabla X. Resultados de la cirugía de la epilepsia. Pacientes libres de crisis epilépticas**

Procedimiento	Pacientes libres de CE
Síndromes tratables quirúrgicamente	
Epilepsia temporal medial (amigdalohipocampectomía sin/con lobectomía temporal anterior)	70-80 % ^{27,28}
Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita (lesionectomías) <ul style="list-style-type: none">• Temporales• Extratemporales	70-80 % ³³ 60-70 % ³³
Hemisferectomía funcional	60-80 % ²⁶
Otros síndromes tratables quirúrgicamente con peores resultados	
Epilepsias neocorticales con lesión única no circunscrita (resección cortical) <ul style="list-style-type: none">• Temporal• Frontal• Parietal• Occipital	66 % ³⁵ 27-34 % ³⁵ 46 % ³⁵ 46 % ³⁵
Epilepsia no lesional <ul style="list-style-type: none">• Temporal• Extratemporal	60 % ³⁶ 35 % ³⁷

Técnicas no resectivas

Radiocirugía gamma

Consiste en la destrucción diferida de un pequeño volumen de tejido cerebral, aplicando una dosis alta de radiación (partículas gamma emitidas por cobalto radiactivo), de forma estereotáctica, en una única sesión, con una irradiación mínima en la zona circundante. Se utiliza para evitar los riesgos inherentes a los procesos quirúrgicos estándares en epilepsia temporal medial, hamartomas hipotalámicos y cavernomas, con resultados similares al de la cirugía de resección, pero con eficacia al cabo de varios meses.

Estimulación del nervio vago

Esta técnica está indicada como terapia alternativa en pacientes con ER (capítulo 5.3).

Estimulación cerebral profunda

Está basada en el posible papel regulador que juegan en la génesis y transmisión de las CE las estructuras subcorticales. Se han utilizado como dianas el cerebelo, núcleos talámicos y subtalámicos, caudado, núcleo hipotalámico y sustancia nigra. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio SANTE, con estimulación bilateral del núcleo anterior del tálamo, en el que se han visto buenos resultados en el seguimiento a los dos años en pacientes con ER de muy difícil control, con una disminución de la frecuencia de CE del 56 % y una reducción del 50 % de CE en el 54 % de los pacientes³⁸. **NE II.**

RECOMENDACIONES - CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
En epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente, la cirugía de la epilepsia ha demostrado ser más eficaz que continuar con el tratamiento médico en cuanto a pacientes libres de CE y calidad de vida.	A
La resección completa del hipocampo se asocia a un mejor resultado que la resección parcial en el control de las CE, sin objetivarse un peor rendimiento neuropsicológico postquirúrgico.	B
Es recomendable la cirugía de la epilepsia para los candidatos idóneos en localizaciones de origen diferentes del lóbulo temporal.	GE-SEN
La hemisferectomía funcional o alguna de sus variantes se indica en los síndromes convulsivos hemisféricos unilaterales refractarios a los FAE.	C
La estimulación bilateral del núcleo anterior del tálamo podría ser una alternativa terapéutica en pacientes con ER no candidatos a cirugía resectiva.	B

5.3. ESTIMULACIÓN DEL NERVI VAGO. DIETA CETÓGENA

Francisco Javier López González
Antonio Gil-Nagel Rein
Xiana Rodríguez Osorio

ESTIMULACIÓN DEL NERVI VAGO (ENV)

El efecto de la ENV sobre el sistema nervioso central (SNC) produciendo cambios en su actividad eléctrica se conoce desde mediados del siglo XX. En 1997 fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), tras la realización de dos ECA, para pacientes mayores de 12 años con epilepsia refractaria de inicio focal, como tratamiento coadyuvante y no candidatos a cirugía resectiva^{39,40}.

Mecanismo de acción

La estimulación se efectúa en la porción cervical del nervio vago izquierdo.

- ▶ Cerca del 80 % de las fibras de este nervio son aferentes y proceden del corazón, los pulmones, la aorta y el tracto gastrointestinal.
- ▶ Las fibras eferentes (20 %) inervan a estas estructuras y a la musculatura estriada de la laringe y de la faringe. Son las que condicionan la mayoría de los efectos secundarios de la estimulación y las contraindicaciones para su implantación.

Por la actividad de sus fibras aferentes se explica el posible mecanismo de acción del estimulador vagal, que se proyecta hacia el tronco cerebral (con especial importancia a la altura del núcleo del tracto solitario) y el encéfalo, estimulando al tálamo y a la amígdala, y con múltiples conexiones por todo el córtex cerebral. Se piensa que los estímulos eléctricos podrían inhibir la sincronización en distintos núcleos que deben descargar al unísono para que la actividad eléctrica cerebral normal se convierta en una CE⁴¹.

La elección del lado izquierdo se basa en la distinta inervación de las estructuras cardíacas por las fibras eferentes del nervio vago (el derecho se dirige al nodo sinusal y el izquierdo estimula al nodo aurículo-ventricular), intentando evitar así alteraciones graves en la conducción cardíaca.

Eficacia

En un reciente MA, donde se revisan todos los estudios publicados en la literatura con **NE I, II y III**, fueron analizados 3.321 pacientes de 74 estudios a los que se les implantó un estimulador vagal (995 prospectivos y 2.366 retrospectivos), encontrando que la media de reducción de CE era del 44,6 % con un seguimiento medio de 10 meses (3 meses-5 años) y con una diferencia significativa a partir del primer año después de la cirugía (36,2 % en < 1 año, frente al 51 % en > 1 año, $p < 0,001$). El 50,6 % de los pacientes tuvo una reducción de CE mayor al 50 % (clases I-III de Engel), con un 4,6 % de pacientes libres de CE. El 74,6 % experimentó una mejoría en el número de CE, frente al 25,4 % que no la tuvo⁴². **NE I**.

Cuando se analiza la edad, se evidencia que la reducción de CE en los pacientes menores de 18 años es de 53,3 %, con diferencias significativas con respecto a los pacientes adultos (49,5 % de reducción de crisis). En los menores de seis años, la reducción de CE es más marcada (62,0 %).

Por lo que respecta a la etiología, el análisis de 517 pacientes demuestra que, en el grupo de epilepsia postraumática y en el de pacientes con esclerosis tuberosa, la respuesta es mejor. En el análisis de 93 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, la reducción de CE es del 47,8 %⁴².

Recientemente, se ha descrito su eficacia y tolerabilidad en pacientes con encefalopatías epilépticas distintas del síndrome de Lennox-Gastaut, como es el caso del síndrome de Dravet, y pacientes con síndrome mioclónico-astático⁴³. **NE IV**.

Tras la aprobación inicial, su uso se ha ampliado más allá de las indicaciones primeras: en epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI)⁴⁴, y se ha comprobado su seguridad en otros grupos de población (pacientes ancianos)⁴⁵ **NE IV**, y en pacientes con estados epilépticos (EE) de repetición⁴⁶. **NE IV**.

Implantación quirúrgica

Se realiza una incisión en la región cervical lateral izquierda a una distancia de 4 cm del borde superior de la clavícula. Con ello se expone el nervio vago izquierdo a lo largo de 3 cm para la colocación de los electrodos y del anclaje.

El generador se ubica en una bolsa subcutánea emplazada en la región infraclavicular izquierda tras una incisión en la línea axilar anterior, y se conecta con los electrodos a través de un cable tunelizado desde la región cervical a la región torácica.

Las contraindicaciones absolutas y relativas para este tipo de cirugía las vemos en la tabla XI.

**Tabla XI. Contraindicaciones del marcapasos vagal**

Contraindicaciones absolutas	<ul style="list-style-type: none">• Parálisis de cuerda vocal derecha• Vagotomía bilateral o cervical izquierda• Arritmias cardíacas graves
Contraindicaciones relativas	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica• Síndrome de apnea obstructiva del sueño• Dificultades para la deglución• Profesionales "de la voz"

Complicaciones

- ▶ Complicaciones directamente relacionadas con la cirugía: infecciones locales (3 %), hemorragias en la herida quirúrgica, asistolias, a pesar de la implantación en el nervio vago izquierdo (1/1.000) o parálisis aguda de cuerda vocal.
- ▶ Los efectos secundarios de la ENV suelen ser dependientes de la intensidad de la estimulación y fácilmente controlables con los ajustes de esta. Los más frecuentes son disfonía, tos, dolor cervical, molestias faríngeas o incluso disnea. Con menor frecuencia aparecen hipo, cefalea, náuseas, dificultad para la deglución, diarrea, retención urinaria, tortícolis por espasmo del músculo esternocleidomastoideo, afectación frénica o dolor amigdalar.

Manejo práctico

- ▶ El generador se activa a las dos semanas tras la implantación para permitir la curación de la herida. El sistema dispone de un mando transcutáneo para el ajuste de los parámetros.
- ▶ De forma habitual, la corriente de salida se ajusta a los parámetros estándar con intensidad inicial de 0,25 mA (imán a 0,5 mA), frecuencia de señal de 30 Herzios, 500 milisegundos de ancho de pulso, a 30 segundos (") en "on" (emisión del estímulo) y 5 minutos (') en "off" (periodo de descanso entre estímulos sucesivos)⁴⁷.
- ▶ En las siguientes revisiones se incrementa la intensidad del estímulo a intervalos de 0,25 mA hasta alcanzar eficacia (reducción \geq 50 % en la frecuencia de CE), intensidad máxima (3 mA) o efectos secundarios no tolerables. La mayoría de estos mejora con la modificación de los parámetros de estimulación:
 - Reducción del ancho de pulso de 500 μ s a 250 μ s.
 - Reducción de la frecuencia desde 30 Hz a 20 Hz.
 - Reducción de la intensidad de estimulación.
- ▶ Cuando se alcancen intensidades máximas y no se consiga alcanzar la eficacia adecuada o cuando no se pueda incrementar por aparecer efectos secundarios, se puede cambiar a un ciclo intermedio o rápido de estimulación (con una reducción tanto de los periodos "on" como "off" y de la intensidad del estímulo), mejorando así la tolerancia, pero sin llegar a sobrepasar el 50 % del ciclo de trabajo (fig. 1).

OFF (')	0,2	0,3	0,5	0,8	1,1	1,8	3	5	10
ON (")	7	14	21	30	60				
7	58 %	44 %	30 %	20 %	15 %	10 %	6 %	4 %	2 %
14	69 %	56 %	41 %	29 %	23 %	15 %	9 %	6 %	3 %
21	76 %	64 %	49 %	36 %	29 %	19 %	12 %	8 %	4 %
30	81 %	71 %	57 %	44 %	35 %	25 %	16 %	10 %	5 %
60	89 %	82 %	71 %	59 %	51 %	38 %	27 %	18 %	10 %

Figura 1. Pasos para incrementar el ritmo de trabajo con el marcapasos vagal. Tras un ciclo de trabajo inicial con un "on" de 30" y un "off" de 5', el siguiente paso sería pasar a un "off" de 3', luego de 1,8' y de 1,1'. El siguiente paso al rebajar el "off" a 0,8' sería rebajar el "on" a 21", luego a 14" con un "off" de 0,5' y, por último, un "on" de 7" con un "off" de 0,3', nunca sobrepasando el 50 % del ciclo de trabajo (celdas en azul).

Los ciclos rápidos mantienen la eficacia de la estimulación estándar. En un estudio donde se comparan tres ciclos: uno rápido (7" "on"; 18" "off"), uno intermedio (30" "on"; 30" "off") y uno estándar (30" "on"; 3' "off"), encontramos que los tres son bien tolerados e igual de efectivos en cuanto a reducción de crisis y tasa de respondedores del 50 %, aunque el grupo con ciclo normal tenía mayor tasa de respondedores del 75 %⁴⁸. Es posible que los ciclos rápidos no confieran ventajas inicialmente, pero pueden ser eficaces tardíamente en no respondedores⁴⁴.

DIETA CETÓGENA (DC)

La DC se ha utilizado como tratamiento antiepiléptico desde 1921. Con la aparición de los FAE, su uso fue disminuyendo, pero en las dos últimas décadas se ha vuelto a emplear de nuevo. Se basa en sustituir los hidratos de carbono (HC) de la dieta por lípidos. El metabolismo de los ácidos grasos genera cuerpos cetónicos (CC) (beta-hidroxibutirato, acetoacetato y acetona en menor medida), que serán la fuente de energía para el cerebro.

Mecanismo de acción

Se han sugerido diversos mecanismos por los que la DC tiene efectos en el control de las CE; así, se ha postulado que favorece la síntesis de glutamina (precursora de un neurotransmisor inhibitorio como es el ácido gamma-aminobutírico) y también se cree que los CC, al ser estructuralmente similares al GABA, tendrían una acción



directa anticonvulsiva. La inhibición de los canales iónicos o la estabilización de la membrana neuronal (al alterar el pH, se disminuiría la excitabilidad neuronal) son otros de los posibles mecanismos implicados.

Tipos de dietas cetógenas

Existen diferentes tipos (tabla XII); en la clásica, el 90 % de las calorías proviene de las grasas [la proporción grasas/HC + proteínas es de 4/1 con un elevado porcentaje de ácidos grasos de cadena larga (AGCL)], se tolera peor que la dieta 3/1 (proporción grasas/HC + proteínas de 3/1). En la dieta de triglicéridos de cadena media (TCM), se añade este suplemento, que aporta gran cantidad de CC, lo que permite una mayor entrada de proteínas (10 %) e HC (20 %), pero conlleva una peor tolerancia (diarreas muy frecuentes). Con la dieta combinada se evita el exceso de aceite rico en TCM, mejorando la tolerabilidad.

Tabla XII. Composición de las distintas variantes de dieta cetógena

	Grasas	TCM	Proteínas	Carbohidratos
Clásica 3 a 1	87 %		13 %	Entre ambas
Clásica 4 a 1	90 %		10 %	Entre ambas
TCM	10 %	60 %	10 %	20 %
Combinada	40 %	30 %	10 %	20 %

La dieta de Atkins está basada en la restricción de HC, pero no de las proteínas ni del aporte calórico. La dieta modificada de Atkins restringe el aporte de glucosa a 10 g al día en niños y a 15 g en adultos. El 65 % del aporte calórico lo proporcionan los lípidos. Esta dieta estaría indicada en pacientes con dificultades para cumplir las pautas tan estrictas de las DC. Su eficacia es similar a la de estas.

Para iniciar la DC, es necesaria la hospitalización; su instauración es gradual durante tres días. Se precisa de la colaboración del endocrinólogo en el seguimiento del paciente.

Eficacia

Se ha visto un efecto favorable en la ER en niños, aunque la mayoría de los estudios publicados no son ni aleatorizados ni controlados, y predominan los estudios retrospectivos de observación; aproximadamente, el 50 % tiene una reducción del 50 % de sus CE a los 3-6 meses. En un MA (revisión Cochrane), concluye que los resultados son beneficiosos, por lo que consideran la DC como una opción más en el tratamiento de las ER⁴⁹. **NE I.**

El primer ECA se realizó en 145 niños de entre 2 y 16 años, durante los tres primeros meses tras el inicio de la DC, y se encontró que el grupo de DC presentaba una reducción de más del 50 % de CE en el 38 % de los pacientes frente al 6 % en el grupo placebo. Un 7 % del grupo de DC quedó libre de CE frente a ninguno del grupo placebo. No se encontraron diferencias entre los diferentes tipos de CE (generalizada vs. focal)⁵⁰. **NE II.**

En cuanto a los subgrupos etiológicos, la DC es el tratamiento de elección en el déficit del complejo piruvato deshidrogenasa y en el déficit de transportador de glucosa (GLUT-1). En ambos, el defecto enzimático ocasiona una alteración a nivel del metabolismo cerebral; la DC debe introducirse precozmente para permitir que el cerebro utilice los CC como fuente energética⁵¹. **NE III.**

Existe más experiencia en las epilepsias catastróficas de la infancia, especialmente en el síndrome de Lennox-Gastaut, en el que sería especialmente eficaz para reducir las crisis mioclónicas y las atónicas, pudiendo llegar hasta a un 16 % de pacientes libres de CE⁵². **NE III.**

Otros autores han encontrado efectos positivos en diversos síndromes como el de West, Doose, Dravet, Rett, pacientes con esclerosis tuberosa, enfermedades mitocondriales, ceroido-lipofuscinosis y FIRES (síndrome epiléptico relacionado con infección febril)⁵³.

En adultos, los datos existentes indican que su eficacia puede ser similar a la de los pacientes pediátricos. Se han comunicado datos de eficacia en EE no convulsivos prolongados.

En la tabla XIII vemos las recomendaciones actuales para su utilización en pacientes con ER.

Tabla XIII. Indicaciones de la dieta cetógena en la epilepsia refractaria

Tratamiento de elección	Déficit de transportador de glucosa cerebral (GLUT-1) Déficit del complejo piruvato deshidrogenasa
Tratamiento probablemente útil	Síndrome de Doose Síndrome de Dravet Síndrome de Lennox-Gastaut Espasmos infantiles Esclerosis tuberosa Síndrome de Rett
Tratamiento en estudio	Punta-onda continua del sueño Estado de mal epiléptico



Efectos secundarios

Los más frecuentes, que se inician ya con la introducción de la DC, son gastrointestinales (vómitos, diarrea, hemorragias digestivas) y cálculos renales. También hay alteraciones bioquímicas (hipoglucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipertransaminemia, hiperproteinemia, hipomagnesemia, hiponatremia y acidosis metabólica)⁵¹.

A largo plazo también puede condicionar un retraso en el desarrollo, fallo hepático, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, osteopenia, déficits vitamínicos, cardiomiopatía, alargamiento del QT, neuropatía óptica y alteraciones en los ganglios basales.

Hay una serie de patologías en las que la introducción de la DC está contraindicada: acidosis metabólica, deshidratación, litiasis renal, cardiomiopatía, hepatitis, pancreatitis y problemas gastrointestinales. Hay que tener precaución cuando se utilice con FAE que producen acidosis metabólica, como ocurre con la zonisamida, topiramato o acetazolamida.

Las Guías NICE de febrero de 2012 recomiendan que se considere el envío de niños y adultos jóvenes con ER a un centro terciario de epilepsia infantil para evaluar el uso de DC⁵⁴.

RECOMENDACIONES - ESTIMULACIÓN VAGAL/DIETA CETÓGENA	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
El marcapasos vagal es una alternativa terapéutica eficaz en niños con ER no subsidiaria de cirugía resectiva.	A
El marcapasos vagal es una alternativa terapéutica eficaz en adultos con ER no subsidiaria de cirugía resectiva.	A
Utilización de la DC en ER en niños.	A
DC como primera línea de terapia en déficit de transportador de glucosa cerebral (GLUT-1).	B
DC como primera línea de terapia en déficit del complejo piruvato deshidrogenasa.	B
Los pacientes que puedan beneficiarse de ENV y DC deben derivarse al nivel asistencial adecuado.	GE-SEN

Bibliografía

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-77.
2. Carreño M, Aparicio J, Sierra A, Aceituno A, Pintor L, Bargalló N, et al. Are patients referred for presurgical evaluation drug resistant according to the new consensus definition? A study in a tertiary center. *Epilepsy Res*. 2012; 98: 277-80.
3. Ramos Lizana J, Aguilera López P, Aguirre Rodríguez J, Cassinello García E. Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy: risk for development of refractory epilepsy. *Seizure*. 2009; 18: 620-4.
4. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*. 2009; 132: 989-98.
5. Sillanpää M, Schmidt D. Is incident drug-resistance of childhood-onset epilepsy reversible? A long-term follow-up study. *Brain*. 2012; 135: 2256-62.
6. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008; 49: 1230-8.
7. Gilioli I, Vignoli A, Visani E, Casazza M, Canafoglia L, Chiesa V, et al. Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of "new" antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2012; 53: 733-40.
8. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 919-26.
9. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 2005; 33: 227-34.
10. Faught RE, Weiner JR, Guérin A, Cunningham MC, Duh MS. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia*. 2009; 50: 501-9.
11. French J, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009; 50: 63-8.
12. Rowan AJ, Meijer JW, de Beer-Pawlikowski N, van der Geest P, Meinardi H. Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol*. 1983; 40: 797-802.
13. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*. 1999; 40: 1141-6.
14. Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, Palau J, García M, Villarroja T, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav*. 2012; 23: 298-304.
15. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy. When and what to use? *Drugs*. 2006; 66: 1817-29.
16. Armijo JA, Herranz JL. Rational combination therapy in epilepsy. III. Possible associations between antiepileptic drugs. *Rev Neurol*. 2007; 45: 236-44.
17. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010; 51: 7-26.
18. Neligan A, Bell GS, Elsayed M, Sander JW, Shorvon SD. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83: 810-3.
19. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007; 62: 375-81.



20. Binnie CD, Polkey CE, International League Against Epilepsy. Comisión on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: Recommended Standards. *Epilepsia*. 2000; 41: 1346-9.
21. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery-European standards. European Federation of Neurological Societies Task Force. *Eur J Neurol*. 2000; 7: 119-22.
22. Sánchez Álvarez JC, Serrano Castro P, Cañadillas Hidalgo F. Refractory epilepsy in adults. *Rev Neurol*. 2002; 35: 931-53.
23. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006; 47: 952-9.
24. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001; 124: 1683-700.
25. Gumnit RJ, Walczak TS. National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for essential services, personnel and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. *Epilepsia*. 2001; 42: 804-14.
26. 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. *Neurocirugía*. 2009; 20: 329-34.
27. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. 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 the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003; 60: 538-47.
28. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 311-8.
29. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery*. 1995; 37: 982-90.
30. 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: 1070-6.
31. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. for the early randomized surgical epilepsy trial (ERSET) study group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy. A randomized trial. *JAMA*. 2012; 307: 922-30.
32. Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA*. 2008; 300: 2497-505.
33. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A, et al. Epilepsy surgery in France. *Neurochirurgie*. 2008; 54: 453-65.
34. Cook SW, Nguyen ST, Hu B, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, et al. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *J Neurosurg*. 2004; 100: 125-41.
35. Téllez Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-Term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005; 128: 1188-98.
36. Bell ML, Rao S, So EL, Trenerry M, Kazemi N, Matt Stead S, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*. 2009; 50: 2053-60.
37. Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, Cascino GD, So E, Britton JW, et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. *J Neurosurg*. 2009; 110: 1147-52.
38. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al; and the SANTE study group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51: 899-908.

39. Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*. 1994; 35: 616-26.
40. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998; 51: 48-55.
41. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2002; 59: 3-14.
42. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011; 115: 1248-55.
43. Cersósimo RO, Bartuluchi M, De los Santos C, Bonvehi I, Pomata H, Caraballo RH. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. *Childs Nerv Syst*. 2011; 27: 787-92.
44. Kostov H, Larsson PG, Roste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand*. 2007; 115: 55-8.
45. Gallo BV. Epilepsy, surgery, and the elderly. *Epilepsy Res*. 2006; 68: 83-6.
46. Sierra-Marcos A, Maestro I, Rodríguez-Osorio X, Miró J, Donaire A, Aparicio J, et al. Successful outcome of episodes of status epilepticus after vagus nerve stimulation: a multicenter study. *European Journal of Neurology*. 2012; 19: 1219-23.
47. Tecoma ES, Iragui VJ. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: what have we learned? *Epilepsy Behav*. 2006; 8: 127-36.
48. DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology*. 2005; 65: 317-9.
49. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3: CD001903.
50. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 500-6.
51. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia*. 2009; 50: 304-17.
52. Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, Reisig W, Rubenstein JE, Kossoff EH. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54: 464-8.
53. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res*. 2012; 100: 252-7.
54. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137 [online]. Available: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf>.

Aunque los libros se copian a los libros, las guías de práctica clínica (GPC) solo se pueden elaborar a través de revisiones bibliográficas. Hemos intentado resumir y actualizar los contenidos y las recomendaciones de las principales GPC y de las Sociedades Científicas en Epilepsia. Esperamos que esta GPC en epilepsia sea útil, en su práctica clínica, para todos los destinatarios.

ANEXOS



ANEXO I. ESTRATIFICACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DE LA EPILEPSIA

Juan Carlos Sánchez Álvarez
Juan Jesús Rodríguez Uranga

ESTRATIFICACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DE LA EPILEPSIA

La atención al paciente con epilepsia en los países desarrollados es proporcionada en primera instancia de forma habitual en los servicios de urgencias cuando se presenta la primera crisis epiléptica (CE), y en ocasiones se realiza una valoración por los médicos de atención primaria, especialistas en medicina interna, pediatras y neurocirujanos. En la mayoría de ocasiones, estos profesionales remiten al paciente con epilepsia al neurólogo o neuropediatra, para conseguir el diagnóstico de precisión del tipo de CE, síndrome y etiología, instaurar el tratamiento idóneo y seguirlo evolutivamente en colaboración con el médico de atención primaria. En una gran proporción se consigue controlar la epilepsia de los pacientes permaneciendo en este nivel asistencial sanitario.

Sin embargo, en un número variable de pacientes, pueden existir dudas diagnósticas, continuar padeciendo CE o precisar de alguna actuación concreta, por lo que deben ser evaluados de una forma más pormenorizada por especialistas en esta patología. La instauración de una atención especializada mediante una buena estratificación en niveles asistenciales interconectados entre sí es muy deseable por su alto nivel de coste-efectividad.

UNIDADES CLÍNICAS DE EPILEPSIA Y NIVELES DE CAPACITACIÓN

Se entiende como unidad clínica de epilepsia (UCE) al conjunto de médicos y otros profesionales sanitarios con especial entrenamiento y experiencia en epilepsia, que, actuando en colaboración, tienen como objetivo primario el diagnóstico, el tratamiento y el apoyo al paciente con epilepsia. Se incluyen los diferentes medios y el equipamiento diagnóstico y terapéutico, o bien tener un acceso facilitado a los mismos. Aunque el paciente con epilepsia refractaria (ER¹) (capítulo 5.1) es el candidato ideal para ser atendido en una UCE, también en estas se puede proporcionar atención si se precisa al paciente con epilepsia controlada, en su inicio o en alguna fase de su evolución. Recientemente, se han establecido los servicios esenciales, recursos humanos e infraestructura y los niveles de competencia que deben tener las



UCE en sus diferentes niveles asistenciales^{2,3}. En la actualidad, pueden considerarse cuatro niveles de atención especializada en epilepsia: la consulta específica de epilepsia dentro de una unidad de neurología o neuropediatría, la UCE médica, la UCE médico-quirúrgica básica y la UCE médico-quirúrgica de referencia. Estos niveles asistenciales deben estar estrechamente interconectados entre sí (fig. 1).

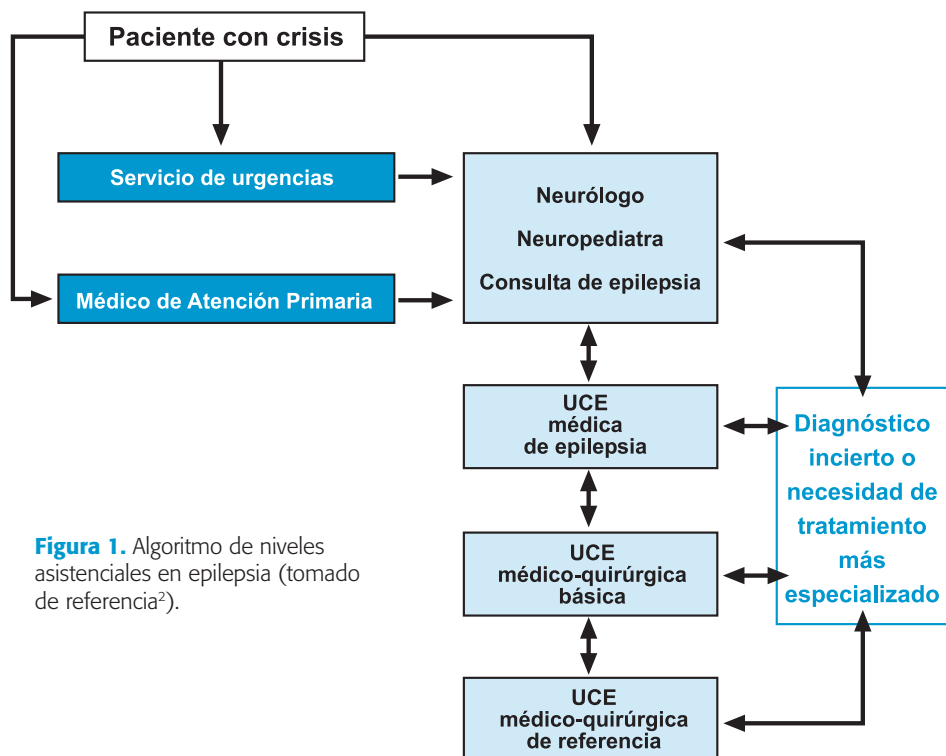


Figura 1. Algoritmo de niveles asistenciales en epilepsia (tomado de referencia²).

Primer nivel asistencial: consulta específica de epilepsia

Con respecto a anteriores revisiones sobre el tema realizadas en nuestro país^{4,5}, la consulta específica de epilepsia constituía por sí sola un nivel de actuación.

El primer nivel de atención al paciente con epilepsia está formado por el neurólogo general o el neuropediatra, en estrecha relación con el médico de atención primaria. Es el nivel de inicio en la evaluación del paciente con epilepsia mediante la clínica, la neurofisiología y la imagen cerebral básicas y en el inicio del tratamiento. En este nivel se pueden llevar a cabo consultas con el experto en epilepsia o remitir al paciente a la consulta específica de epilepsia, en aquellos centros en los que sea factible, para

una mejor aproximación diagnóstica y una correcta selección del tratamiento. La consulta de epilepsia está imbricada entre el primer y el segundo nivel asistencial y, en aquellos centros que no cuenten con ella, debería estar facilitada la remisión de pacientes que lo necesiten a niveles asistenciales más especializados.

Más de la mitad de los pacientes con epilepsia pueden ser atendidos correctamente en este nivel asistencial, dado su correcto diagnóstico y control de las CE. La consulta específica de epilepsia ha de estar a cargo de un neurólogo o neuropediatra con al menos dos años de experiencia en epilepsia, debería tener una frecuencia de consulta monográfica al menos semanal y evaluar a un mínimo de 40 pacientes nuevos con epilepsia al año³. Las funciones de esta consulta quedan reflejadas en la tabla I.

Tabla I. Funciones de la consulta específica de epilepsia

- Evaluación diagnóstica y terapéutica precisa de pacientes remitidos desde servicios de urgencias, atención primaria u otros servicios de atención especializada y dentro del propio servicio de neurología o neuropediatría.
- Remitir a los pacientes que lo necesiten a un nivel más especializado (UCE médica o médico-quirúrgica) para realizar una MVEEG prolongada en pacientes con sospecha de error diagnóstico o con posibilidad de ser susceptibles de evaluación quirúrgica.
- Seguimiento y optimización terapéutica de aquellos pacientes en los que se ha confirmado el diagnóstico de epilepsia y se han descartado otras medidas terapéuticas en pacientes con ER en un nivel más especializado (tratamiento quirúrgico, ENV).

Segundo nivel asistencial: unidad clínica de epilepsia médica (monitorización de vídeo-electroencefalograma)

Constituye un continuo desde la consulta específica de epilepsia, siendo su diferencia fundamental la disponibilidad de monitorización de vídeo-electroencefalograma (MVEEG) prolongada con registro de CE. Existe un amplio cúmulo de evidencias que asegura que la MVEEG es de gran importancia para documentar la correlación electroclínica en los pacientes con CE, para diferenciarla de otros eventos paroxísticos no epilépticos, para filiar el tipo de epilepsia que padece un paciente y en el estudio de un paciente subsidiario de cirugía de la epilepsia. Asimismo, existen unos estándares, tanto de equipamiento necesario, de protocolos de adquisición y transferencia de datos y de seguridad para el paciente como de su uso efectivo y eficiente, que deben estar implementados en todo centro que realice MVEEG prolongada con registro de CE⁶.



Desde el primer nivel, deben remitirse a la UCE médica aquellos pacientes con:

- ▶ Diagnóstico incierto.
- ▶ CE no controladas en un plazo aproximado de un año.
- ▶ Crisis sintomáticas agudas (CSA) de cualquier causa en un plazo precoz.
- ▶ Recidiva de CE tardías recurrentes.
- ▶ Aparición de efectos adversos (EA) a los fármacos antiepilépticos (FAE) utilizados.

Sería recomendable, además, que la UCE médica contase con medios propios o posibilidades de referir a otros centros para:

- ▶ Estudios de farmacocinética de los FAE.
- ▶ Imagen cerebral estructural y funcional con protocolos específicos para epilepsia.
- ▶ Estudios genéticos.
- ▶ Valoración neuropsicológica y cognitiva.
- ▶ Valoración y tratamiento de poblaciones especiales (embarazo, ancianos, comorbilidades).
- ▶ Valoración y tratamiento de eventos paroxísticos no epilépticos.
- ▶ Aplicación de la dieta cetógena en los pacientes subsidiarios.

Las UCE deben estar coordinadas por un “epileptólogo”, que es un neurólogo o neuropediatra interesado en el estudio de las epilepsias y con experiencia suficiente (al menos de tres años) en el diagnóstico, el tratamiento y los cuidados de las personas con epilepsia. En ellas, se debería estudiar un mínimo de 80 pacientes con epilepsia nuevos y realizar un mínimo de 40 MVEEG prolongadas al año³. Las funciones de las UCE médicas quedan reflejadas en la tabla II.

Tabla II. Funciones de la unidad clínica de epilepsia médica

- Evaluación diagnóstica y terapéutica de pacientes remitidos desde servicios de urgencias, atención primaria u otros médicos de atención especializada o consultas de epilepsia.
- MVEEG prolongada de pacientes con sospecha de eventos paroxísticos no epilépticos.
- MVEEG prolongada de pacientes con epilepsia en los que se precise una filiación diagnóstica de precisión de las CE.
- MVEEG prolongada de pacientes con ER.
- Evaluación y seguimiento terapéutico de pacientes con epilepsia pertenecientes a poblaciones especiales o con comorbilidades.
- Participación en ensayos clínicos de nuevos FAE.
- Remisión a UCE médico-quirúrgica de pacientes susceptibles de cirugía de la epilepsia.
- Seguimiento y optimización terapéutica de aquellos pacientes en los que se ha confirmado el diagnóstico de epilepsia y se han descartado otras medidas terapéuticas en un nivel más especializado (tratamiento quirúrgico, ENV).

Tercer nivel asistencial: unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica básica

En este nivel se debe aportar tratamiento médico y psicológico al paciente con ER, y, en caso de estar indicada, una cirugía básica de epilepsia. Sería conveniente que la UCE médico-quirúrgica básica contase, además de con los mismos medios que la UCE médica, con los necesarios para llevar a cabo los estudios prequirúrgicos y las distintas técnicas quirúrgicas.

Estas UCE deben estar interconectadas de forma estrecha con las UCE médico-quirúrgicas de referencia, con el objeto de remitir aquellos pacientes con necesidad de estudio prequirúrgico o de una cirugía más sofisticada. Se recomienda que toda UCE médico-quirúrgica básica cuente al menos con un neurólogo o neuropediatra epileptólogo que actúe como coordinador, un neurorradiólogo con experiencia en epilepsia y un neurocirujano con experiencia en cirugía de la epilepsia; deben estudiar un mínimo de 100 pacientes con epilepsia nuevos, realizar un mínimo de 60 MVEEG prolongadas y un mínimo de 12 cirugías de la epilepsia al año³. Las funciones de la UCE médico-quirúrgica básica quedan reflejadas en la tabla III.

Tabla III. Funciones de la unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica básica

- Las mismas que la UCE médica.
- MVEEG prolongada con electrodos no invasivos, salvo electrodos esfenoideales, en candidatos a cirugía de la epilepsia.
- Evaluación, instauración y seguimiento de pacientes subsidiarios de ENV.
- Cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal, lesionectomías en el lóbulo temporal y extratemporal en zonas cerebrales no elocuentes, y algunas técnicas básicas de desconexión que no requieran de gran complejidad.
- Remisión de pacientes subsidiarios de estudios con electrodos invasivos o cirugía más sofisticada a UCE médico-quirúrgicas de referencia.
- Seguimiento y optimización terapéutica de aquellos pacientes en los que se ha confirmado el diagnóstico de epilepsia y se han descartado otras formas terapéuticas de cirugía en una UCE médico-quirúrgica de referencia.

Cuarto nivel asistencial: unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica de referencia

En ellas se debe ofertar cualquier tipo de actuación médica, psicológica y ha de practicarse todo tipo de cirugía de la epilepsia, incluidas las que precisen de estudio prequirúrgico invasivo (electrodos subdurales, profundos y epidurales, estimulación eléctrica cortical). Dado que los pacientes pediátricos quirúrgicos tienen procesos subyacentes que difieren de los del adulto y se requiere un manejo diferente, sería conveniente que estos pacientes fueran concentrados en UCE pediátricas de referencia específica.



Recientemente, ha sido revisada la acreditación de UCE médico-quirúrgica de referencia por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud Español. En este documento de acreditación se revisan los requerimientos de equipamiento específico necesario, los indicadores de resultados, considerándose que el número de cirugías mínimas que debe realizarse ha de ser de 15-20 anuales y se establece que el personal específico de la UCE médico-quirúrgica de referencia debe contar, entre otros, con dos neurólogos, dos neurocirujanos, dos neurofisiólogos, atención continuada diaria de neurología y neurocirugía y que todos los facultativos deben tener una experiencia superior a tres años en evaluación y tratamiento médico-quirúrgico de pacientes con epilepsia refractaria (ER), tanto en edad pediátrica como en adultos⁷.

En la UCE médico-quirúrgica de referencia es donde se debe dar una atención multidisciplinaria completa a los pacientes con ER. Estas UCE deberían estudiar un mínimo de 100 pacientes con epilepsia nuevos, realizar un mínimo de 60 MVEEG prolongadas y practicar 15-20 cirugías de la epilepsia al año, incluyendo todo tipo de actuación³. Las funciones de la UCE médico-quirúrgica de referencia quedan reflejadas en la tabla IV.

Tabla IV. Funciones de la unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica de referencia

- Las mismas que la UCE médico-quirúrgica básica.
- MVEEG prolongada con electrodos invasivos (intracraneales) en candidatos a cirugía de la epilepsia.
- Estimulación eléctrica cortical para el estudio y posible cirugía en zonas cerebrales elocuentes.
- Todo tipo de técnica de cirugía de resección de epilepsia del lóbulo temporal y extratemporal.
- Todo tipo de técnica de desconexión cerebral (hemisferectomía o variantes, técnicas de desconexión interhemisféricas y secciones subpiales).
- Evaluación prequirúrgica y cirugía en la edad pediátrica.

NECESIDAD DE LAS UNIDADES CLÍNICAS DE EPILEPSIA

Probablemente, más de la mitad de los pacientes con epilepsia pueden ser evaluados y tratados con éxito por neurólogos no especializados en epilepsias. Aquellos pacientes que lo precisen por motivos variados, especialmente los que padezcan ER, deben ser remitidos a una UCE para que se les practique una MVEEG, que constituye la técnica "estándar-oro" en su manejo apropiado. Además, un número apreciable de pacientes con ER puede beneficiarse de cirugía de la epilepsia. En un reciente consenso de neurólogos españoles sobre la actuación diagnóstica y terapéutica en ER, se alcanzó un alto acuerdo sobre la importancia del especialista en epilepsia y de la consulta específica de epilepsia, a la que debe ser remitido el paciente con ER, el paciente con dudas diagnósticas o el paciente que no responde en primera instancia al tratamiento

establecido. También se obtuvo consenso en la necesidad de que todo paciente con ER sea evaluado en una UCE, estando justificadas las UCE médicas sin actividad quirúrgica y la subdivisión de UCE médico-quirúrgicas en básicas y de referencia⁸.

La puesta en marcha de UCE estratificadas muy probablemente mejorará la eficiencia del cuidado global de la población epiléptica y se traducirá en una mayor calidad de vida de los pacientes con epilepsia, a pesar de no existir evidencias científicas de alta calidad que lo demuestren, por no haber sido estudiado de forma dirigida⁹. No obstante, sí se ha demostrado la efectividad de determinados procedimientos realizados en las distintas UCE, como la MVEEG⁶ y la cirugía para la ER del lóbulo temporal¹⁰.

Las diferentes UCE deben estar interconectadas entre sí y cooperar con protocolos consensuados entre ellas, para evitar estudios y tratamientos innecesarios o reiterativos, y además ha de existir un flujo bidireccional de pacientes.

Bibliografía

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-77.
2. Labiner DM, Bagic AI, Herman ST, Fountain NB, Walczak TS, Gumnit RJ. Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers-revised 2010 guidelines. *Epilepsia*. 2010; 51: 2322-33.
3. Sánchez Álvarez JC, Gil Nagel A, Casas Fernández C, Mauri Llerda JA, Salas Puig J, Sancho Rieger J, et al. Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos: recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica en España. *Neurología*. 2011 [Epub ahead of print].
4. Sánchez Álvarez JC. Grupo Andaluz Interdisciplinario contra la Epilepsia. Unidades clínicas de epilepsia. *Rev Neurol*. 2003; 37: 790-6.
5. Peña P, Saiz RA, Pérez Sempere A, Sancho J, Cobaleda S, Padró LI. Calidad asistencial en epilepsia. Situación de la asistencia a los pacientes epilépticos en España. *Neurología*. 2005; 20: 332-40.
6. Velis D, Plouin P, Gotman J, da Silva FL. ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48: 379-84.
7. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.msc.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/039-EpilepsiaRefractaria.pdf>.
8. Sánchez Álvarez JC, Mauri Llerda JA, Gil Nagel A, Casas Fernández C, Salas Puig J, Lahuerta J, et al. Consenso de las recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica sobre epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos en España (Consenso RATE-España). *Neurología*. 2012; 27: 481-90.
9. Bradley P, Lindsay B. WITHDRAWN: Epilepsy clinics versus general neurology or medical clinics. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008: CD001910.
10. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. 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 the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003; 60: 538-47.

ANEXO II. VADEMÉCUM COMPLEMENTARIO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Francisco Villalobos Chaves
Irene Escudero Martínez

En la tabla de las páginas siguientes se especifican los principales fármacos antiepilépticos (FAE), sus presentaciones farmacéuticas, la dosis habitual, las indicaciones en epilepsia, las contraindicaciones de empleo y las interacciones principales con otros fármacos. Dicha información completa el capítulo 2.2 y su fuente es la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: Medimecum (www.medimecum.com).

ANEXO II. VADEMÉCUM COMPLEMENTARIO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

FAE	Presentaciones	Dosis habitual	Indicaciones	Contraindicaciones	Interacciones con fármacos no antiepilépticos
Acetazolamida AZM	Comp. 250 mg.	Niños: 125-150 mg/día. Adultos: 250-1.000 mg/día.	Ausencias típicas.	Alergia a AZM. Depresión. Acidosis hiperclorémica. Alergia a sulfamidas. Enf. Addison. Embarazo. Insuficiencia hepática o renal grave. Hipo Na, Hipo K. Glaucoma ángulo cerrado no congestivo.	Salicilatos. Eritromicina. Litio. Anfetaminas.
Ácido Valproico VPA	Sol. 200 mg/ml. Vial 400 mg. Comp. 200 mg. Comp. 500 mg. Comp. recub. 300 mg. Comp. recub. 500 mg.	Niños: 30 mg/kg/día. Adultos: 20-30 mg/kg/día. Formulación crono misma dosis.	CGTC 1.ª y 2.ª. CP, tónicas, atónicas, mioclónicas, ausencias, EE.	Hipersensibilidad a VPA. Hepatitis. Porfiria hepática. Hepatopatía. Trastorno del metabolismo de aminoácidos ramificados. Gestación. FDA: D.	Aciclovir. Amitriptilina. AAS. Quimioterápicos. Eritromicina. Metotrexato. Antiácidos.
Carbamazepina GBZ	Comp. 200 mg. Comp. 400 mg.	Niños: 10-35 mg/kg/día. Adultos: 200-1.600 mg/día.	CP. CGTC 1.ª y 2.ª.	Alteraciones conducción A-V. Tratamiento con IMAO/2 semanas previas. Gestación. FDA: D.	Anticoagulantes orales. Anticonceptivos. AAS. Sales de litio. Haloperidol. Hidroclorotiazida. Fluoxetina. Opiáceos. Antivirales. Antagonistas Ca.



FAE	Presentaciones	Dosis habitual	Indicaciones	Contraindicaciones	Interacciones con fármacos no antiepilépticos
Globazam CLB	Comp. 10 mg. Comp. 20 mg.	Niños: 0,5-2 mg/kg/día. Adultos: 20-40 mg/día.	CGTC. CP.	Alergia a CLB o BZD. Insuficiencia respiratoria. Miastenia gravis. Dependencia alcohol o drogas. Glaucoma ángulo estrecho. Insuficiencia hepática grave. 1.º T. de gestación.	Betabloqueantes. Antidepresivos tricíclicos (ATD). IMAO. Fluoxetina. Haloperidol. Clozapina. Anti-H2.
Clonazepam CZP	Amp. 1 mg/ml. Comp. 0,5 mg. Comp. 2 mg. Gotas 2,5 mg/ml.	Niños: 25-250 µg/kg/día. Adultos: 2-8 mg/día.	CGTC. CP. Ausencias atípicas, crisis tónicas y atónicas en la infancia. EE.	Alergia a CZP. Insuficiencia respiratoria. Miastenia gravis. Dependencia alcohol o drogas. Gestación. FDA: D.	Amiodarona. Hipnóticos. Antipsicóticos. Analgésicos.
Eslicarbazepina ESL	Comp. 800 mg.	Adultos: 400-1.200 mg/día.	En terapia añadida: CP, sin/con generalización 2.º.	< 18 años. Hipersensibilidad a derivados de carboxamidas. Alteraciones conducción A-V de 2.º-3.º grado. Gestación: no datos.	Anticonceptivos. IMAO. Anticoagulantes orales. Simvastatina.
Etosuximida ESM	Cap. 250 mg. Jarabe 250 mg/5 ml.	Niños: 500-1.500 mg/día. Adultos: 500-2.000 mg/día.	Ausencias típicas, atípicas, mioclónicas, atónicas y tónicas en la infancia.	Miastenia gravis. Porfiria. Gestación. FDA: C.	Isoniazida.

FAE	Presentaciones	Dosis habitual	Indicaciones	Contraindicaciones	Interacciones principales con fármacos no antiepilépticos
Fenitoína PHT	Cap. 100 mg. Comp. 100 mg. Suspensión 30 mg/5 ml. Amp. 100-250 mg.	Niños: 5-10 mg/kg/día. Adultos: 200-300 mg/día.	CP, CGTC, atónicas y tónicas en la infancia. EE.	Alergia al compuesto. Bradicardia sinusal. Bloqueos AV. Gestación. FDA: D.	Anticoagulantes orales. Anticonceptivos. Digoxina. Diuréticos. Corticoides. Quimioterápicos. Anti-H2. Levodopa. Metadona. Salicilatos.
Fenobarbital PB	Comp. 15 mg. Comp. 50 mg. Comp. 100 mg. Amp. 200 mg.	Niños: 3-5 mg/kg/día. Adultos: 60-250 mg/día.	CP, CGTC. Atónicas, mioclónicas. Convulsiones neonatales. 2.ª elección en EE.	Ancianos. Insuficiencia respiratoria. Porfiria. Gestación. FDA: D.	Anticonceptivos. Anticoagulantes orales. Antidepresivos tricíclicos.
Gabapentina GBP	Cap. 100 mg. Cap. 300 mg. Cap. 400 mg. Comp. recub. 600 mg. Comp. recub. 800 mg.	Niños > 6 años: 25-50 mg/kg/día. Adultos: 900-3.600 mg/día.	CP, sin/con generalización 2.ª.	Alergia al fármaco. Lactancia. Gestación. FDA: C.	Antiácidos. Morfina.
Lacosamida LCM	Comp. recub. 50 mg. Comp. recub. 100 mg. Comp. recub. 150 mg. Comp. recub. 200 mg. Vial 10 mg/ml.	Adultos: 200-400 mg/día.	En terapia añadida: CP, sin/con generalización 2.ª.	< 16 años. Alergia al fármaco. Alergia a compuestos de lecitina de soja. Bloqueo AV. Gestación. FDA: C.	Antiarrítmicos clase I.



FAE	Presentaciones	Dosis habitual	Indicaciones	Contraindicaciones	Interacciones con fármacos no antiepilépticos
Lamotrigina LTC	Comp. dispers. 2 mg. Comp. dispers. 5 mg. Comp. dispers. 25 mg. Comp. dispers. 50 mg. Comp. dispers. 100 mg. Comp. dispers. 200 mg.	Niños: - Monoterapia o con VPA: 1-5 mg/kg/día; máx.: 200 mg/día. - Sin VPA: 5-15 mg/kg/día; máx.: 400 mg/día. Adultos: - Monoterapia o con VPA: 100-200 mg/día; máx.: 500 mg/día. - Sin VPA: 200-400 mg/día; máx.: 700 mg/día.	CP, CGTC, 1. ^a y 2. ^a . S. Lennox-Gastaut.	Hipersensibilidad al fármaco. Gestación. FDA: C.	Anticonceptivos.
Levetiracetam LEV	Comp. recub. 250 mg. Comp. recub. 500 mg. Comp. recub. 1 g. Sol. 100 mg/ml. Vial 100 mg/ml. Sobres 250 mg. Sobres 500 mg. Sobres 750 mg. Sobres 1.000 mg.	Niños: 7-30 mg/kg/día. Adultos: 500-3.000 mg/día.	CP. EMJ mioclónicas. CGTC 1. ^a y 2. ^a .	Alergia al fármaco. Gestación. FDA: C.	Probenecid.
Oxcarbazepina OXC	Comp. recub. 300 mg. Comp. recub. 600 mg. Susp. 300 mg/5 ml.	Niños > 6 años: 8-46 mg/kg/día. Adultos: 600-2.400 mg/día.	CP sin/con generalización 2. ^a .	Alergia al fármaco. Alteraciones conducción A-V. Tratamiento IMAO/2 semanas previas. Gestación. FDA: C.	Anticonceptivos. Diuréticos.

FAE	Presentaciones	Dosis habitual	Indicaciones	Contraindicaciones	Interacciones principales con fármacos no antiépilepticos
Pregabalina PGB	Cap. 25 mg. Cap. 75 mg. Cap. 150 mg. Cap. 300 mg.	Adultos: 150-600 mg/día.	En terapia añadida: CP sin/con generalización 2. ^a	Alergia al fármaco. Lactancia. Gestación. FDA: C.	Opioides.
Primidona PRM	Comp. 250 mg.	Niños: 10-25 mg/kg/día. Adultos: 250-1.500 mg/día.	CP, CGTC. Atónicas. Mioclónicas.	Ancianos. Insuficiencia respiratoria. Porfiria. Gestación. FDA: D.	Anticoagulantes. Anticonceptivos. Corticoides. Isoniazida. Metilfenidato. Antidepresivos tricíclicos.
Retigabina RTG	Comp. recub. 50 mg. Comp. recub. 100 mg. Comp. recub. 200 mg. Comp. recub. 300 mg. Comp. recub. 400 mg.	Adultos: 600-1.200 mg/día.	En terapia añadida: CP sin/con generalización 2. ^a	< 18 años. Alergia al fármaco. Gestación FDA: C.	Anestésicos. Digoxina.
Rufinamida RFM	Comp. recub. 100 mg. Comp. recub. 200 mg. Comp. recub. 400 mg.	Niños: 200-3.600 mg/día. (si VPA: máx.: 600 mg/día). Adultos: 1.800-3.200 mg/día.	En terapia añadida: S. Lennox-Gastaut.	Alergia a RFM o derivados. Lactancia. Gestación FDA: C.	Anticonceptivos.
Tiagabina TGB	Comp. recub. 5 mg. Comp. recub. 10 mg. Comp. recub. 15 mg.	Adultos y niños > 12 años: 15-50 mg/día.	En terapia añadida: CP sin/con generalización 2. ^a	Alergia al fármaco. < 12 años. Insuficiencia hepática severa. Gestación FDA: C.	Cimetidina.



FAE	Presentaciones	Dosis habitual	Indicaciones	Contraindicaciones	Interacciones con fármacos no antiepilépticos
Topiramato TPM	Comp. recub. 25 mg. Comp. recub. 50 mg. Comp. recub. 100 mg. Comp. recub. 200 mg.	Niños > 2 años: 5-9 mg/kg/día. Adultos: 200-500 mg/día.	CP. CGTC 1.ª y 2.ª. S. Lennox-Gastaut.	Alergia al fármaco. Gestación FDA: C.	Antidiabéticos orales. Digoxina. Anticonceptivos. Amitriplina. Hidroclorotiazida. Litio.
Vigabatrina VGB	Sobres 500 mg. Comp. recub. 500 mg.	Niños: 150-200 mg/kg/día. Adultos: 1.000-3.000 mg/día.	S. West (en monoterapia). CP con/sin generalización 2.ª (en terapia añadida).	Hipersensibilidad al fármaco. Gestación. FDA: C.	
Zonisamida ZNS	Cap. 25 mg. Cap. 50 mg. Cap. 100 mg.	Adultos: 300-500 mg/día.	En terapia añadida (próxima monoterapia): CP sin/con generalización 2.ª	Alergia al fármaco o a sulfonamidas. Gestación. FDA: C.	Rifampicina.

CP: crisis parciales; CGCT: crisis generalizadas tónico-clónicas; EMI: epilepsia mioclónica juvenil; FDA: Administración Sanitaria Norteamericana.
Gestación. FDA: C (riesgo en el embarazo humano no demostrado).
Gestación. FDA: D (riesgo en el embarazo humano demostrado).

Abreviaturas de los fármacos antiepilépticos

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

CSA	crisis sintomática aguda
CSR	crisis sintomática remota
DC	dieta cetógena
ECA	ensayo clínico aleatorizado
EE	estado epiléptico
EEG	electroencefalograma
ENV	estimulador del nervio vago
ER	epilepsia refractaria
GE-SEN	Grupo de Epilepsia de la SEN
GPC	guía de práctica clínica
GR	grado de recomendación
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
MA	metaanálisis
MVEEG	monitorización vídeo-EEG
NE	nivel de evidencia
PET	tomografía por emisión de positrones
RM	resonancia magnética
RS	revisión sistematizada
SEN	Sociedad Española de Neurología
SNC	sistema nervioso central
SPECT	tomografía por emisión de fotón simple
TC	tomografía computarizada

Abreviaturas de términos habituales

CE	crisis epiléptica
CF	convulsiones febriles
CG 2. ^a	crisis generalizadas secundarias
CGTC	crisis generalizadas tónico-clónicas
CPC	crisis parciales complejas
CPS	crisis parciales simples

- adultos, 111
- ancianos, 129
- bioequivalencia, 91
- cambios en la evolución de la epilepsia, 96
- centros de epilepsia, 217
- cirugía de la epilepsia, 194, 217
- cirugía paliativa, 194
- cirugía resectiva, 194
- consulta específica de epilepsia, 217
- crisis epiléptica, 17
- crisis sintomáticas agudas, 96
- diagnóstico diferencial, 29
- dieta cetógena, 202
- discapacidad, 171
- dosis, 224
- ECG, 39
- EEG, 47
- efectos adversos, 185
- embarazo, 119
- epilepsia, 39, 47, 58, 96, 111, 119, 129, 136, 158
- epilepsia farmacorresistente, 185, 202
- epilepsia resistente a fármacos
 - antiepilépticos, 217
- epilepsia temporal medial, 194
- epilepsias reflejas, 158
- equivalencia terapéutica, 91
- esclerosis hipocampal, 194
- estados epilépticos, 96
- estilo de vida, 158
- estimulación cerebral profunda, 194
- estimulación del nervio vago, 202
- factores pronósticos, 149, 165
- farmacocinética, 75
- fármacos antiepilépticos, 75, 85, 111, 129, 153
- fármacos antiepilépticos desaconsejados, 136
- fármacos antiepilépticos genéricos, 91
- fármacos antiepilépticos indicados, 136
- fármacos antiepilépticos innovadores, 91
- fertilidad, 119
- historia clínica en epilepsia, 29
- interacciones, 75
- interacciones con otros fármacos, 224
- laboratorio, 39
- localización, 17
- marcapasos vagal, 202
- mecanismo de acción, 75
- métodos diagnósticos, 58
- modo de empleo, 85
- monitorización de la epilepsia, 217
- monitorización vídeo-EEG, 47, 217
- morbilidad asociada, 136
- muerte súbita en epilepsia, 158
- mujer, 119
- neuroestimulación, 202
- neuroimagen estructural, 58
- neuroimagen funcional, 58
- niños, 111
- niveles plasmáticos, 85
- parto, 119
- permiso de conducir, 171
- politerapia racional, 185
- política de sustitución, 91
- precipitantes de crisis epilépticas, 158
- presentaciones comerciales de fármacos
 - antiepilépticos, 224
- primera crisis epiléptica, 96, 153
- pronóstico, 149, 153, 185
- pruebas diagnósticas, 39, 47
- reacciones adversas, 75
- reacciones adversas más frecuentes, 224
- recidiva, 165
- recurrencia de crisis, 153
- remisión espontánea, 149
- retirada de tratamiento antiepiléptico, 165
- semiología, 17
- sexualidad, 119
- síndrome epiléptico, 149
- teratogenicidad, 119
- terminología, 17
- test genéticos, 39
- test neuropsicológicos, 39
- trabajo, 171
- trastornos paroxísticos no epilépticos, 29
- trastornos psiquiátricos, 171
- tratamiento crónico, 111
- urgencias, 96
- vademécum, 224

