



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

Ponencia sobre los retos de la epilepsia en el s. XXI

Directores:

Miguel Rufo

Pilar de la Peña

Mar Carreño

XIII Congreso Nacional
de Neurología

Murcia, 2005



Ponencia sobre los retos de la epilepsia en el s. XXI

Directores:

Miguel Rufo, Pilar de la Peña y Mar Carreño

XIII Congreso Nacional
de Neurología

Murcia, 2005Murcia, 2005

© Copyright, 2005 Sociedad Española de Neurología
Via Laietana, 57. 08003 Barcelona
www.sen.es

ISBN: 84-85424-57-3
Depósito legal: B-25231-05
Printed in EU by I.G. Galileo, S.A.

Realización editorial: Viguera Editores, S.L.
www.viguera.com

Reservado todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación, ni almacenarla en cualquier sistema recuperable ni transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni por cualquier otra forma de transmisión de información, sin la previa autorización por escrito del titular del Copyright.

ÍNDICE

Presente y futuro del EEG y Vídeo-EEG

1. Video-EEG: semiología de las crisis epilépticas.
Implicaciones para futuras clasificaciones
A. Donaire, M. Carreño 7
2. EEG de rutina y video-EEG: indicaciones y utilidad en epilepsia
V. Villanueva 25

Actualidad y futuro de la resonancia magnética en epilepsia

3. Introducción
P. de la Peña 43
4. Imagen estructural: protocolo RM en epilepsia. Aportación
de antenas en superficie, 3 T, difusión y espectroscopia
J.A. Álvarez-Linera 45
5. Imagen funcional: su aplicación
y unión con otras técnicas funcionales
N. Bargalló 51

Avances recientes en epilepsia

6. Recientes avances en el conocimiento
de la epilepsia en la infancia
M. Rufo 57
7. Aportaciones de la farmacogenética y de la
farmacogenómica al tratamiento de las epilepsias
J.L. Herranz 61
8. Avances en el hecho diferencial de la semiología
clínica de las crisis epilépticas en la infancia
C. Casas 79

Presente y futuro del EEG y Vídeo-EEG

Vídeo-EEG: semiología de las crisis epilépticas. Implicaciones para futuras generaciones

A. Donaire, M. Carreño

Hospital Clínic (Unidad de Epilepsia). Barcelona

Resumen

El estudio detallado, preciso y sistemático de la sintomatología ictal ha sido posible gracias a la introducción de modernos sistemas de monitorización vídeo-EEG, que permiten el registro simultáneo de la semiología y de la actividad electroencefalográfica ictal. Aplicando este conocimiento a los pacientes que se quedan libres de crisis tras la cirugía, es decir, aquellos en los que se resecó con seguridad la zona epileptógena, se puede establecer el valor localizador y lateralizador de la sintomatología ictal. El reconocimiento del valor diagnóstico de la sintomatología ictal, ha llevado al desarrollo de la clasificación semiológica de las crisis epilépticas propuesta por Lüders y colaboradores [1-4], que consiste en una clasificación de las crisis epilépticas basada exclusivamente en la sintomatología de las mismas.

Por otra parte, y como consecuencia del progreso científico en el conocimiento de la epilepsia, la actual clasificación de la epilepsia se encuentra inmersa en un proceso de revisión y la comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE ha

Correspondencia: A. Donaire Pedraza.

Servicio de Neurología. Hospital Clínic. c/Villarroel, 170, 08036. Barcelona (Spain). Teléfono: 93 2275514; fax: 93 227 57 83;

e-mail: ajdonaire@yahoo.com

hecho una propuesta de esquema diagnóstico para personas con crisis y con epilepsia. A continuación se exponen detalladamente cuáles son las nuevas propuestas de clasificación de la epilepsia que se debaten en la actualidad. Cabe señalar que en todas ellas la semiología ictal adquiere un papel fundamental.

Abstract

The introduction of long-term video-EEG monitoring has provided a tool that allows repeated careful analysis of the ictal symptoms. The relationship between the symptomatogenic zones and epileptogenic zone were clarified by investigating ictal symptoms in patient who became seizure free after epilepsy surgery. The diagnostic value of seizure symptoms independent of any other signs of symptoms has also led to the development of a semiological classification of seizures based exclusively of seizure symptoms.

As a consequence of the scientific progress the current classification of the epilepsies is under review, and the ILAE Task Force on Classification and Terminology has proposed a diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy.

Current proposals for new classification of epilepsies are described below. It is important to point out that seizure semiology in very relevant in all of them.

Áreas corticales responsables de los síntomas y signos de las crisis epilépticas

Las crisis epilépticas constituyen el elemento principal de los síndromes epilépticos. Sus síntomas y signos se producen por la activación de determinadas regiones corticales involucradas en su generación o en su propagación. Por tanto, el análisis cuidadoso de la sintomatología ictal, bien a través de una descripción detallada de la crisis durante la anamnesis, y, sobre todo, a través de la semiología ictal registrada durante la monitorización con video-EEG, nos proporcionará una información precisa de cuáles son las áreas corticales activadas durante una crisis por la actividad epiléptica (zona sintomatogénica) [5,6]. La precisión con la que podremos definir la localización y extensión de la zona sintomatogénica dependerá de la especificidad de los síntomas ictales [5], por ejemplo: no tiene el mismo valor lateralizador y localizador un aura somatosensorial que siga una distribución somatotópica, que una crisis en la que la principal sintomatología ictal sea la alteración del nivel de conciencia. En el primer caso, la región sintomatogénica estará situada sobre la región perirrolándica (área sensitiva primaria), mientras que en el segundo caso, no es posible determinar la localización ni la lateralización de la zona sintomatogénica utilizando únicamente la información derivada de la sintomatología ictal.

El estudio preciso de la sintomatología ictal ha sido posible gracias a la introducción de sistemas de video asociados a sistemas de circuito cerrado de televisión (monitorización video-EEG) que hacen posible el registro simultáneo de los síntomas y signos que se producen durante una crisis epiléptica y la actividad electroencefalográfica que tiene lugar durante éstos. Además del estudio detallado y sistemático de los síntomas y signos ictales, la evaluación prolongada con video-EEG también permite: confirmar el diagnóstico de epilepsia en aquellos casos en los que no se puede llegar a una conclusión definitiva a través de la historia clínica; clasificar los distintos tipos de crisis y verificar la frecuencia y los factores desencadenantes de las mismas. Asimismo, la evaluación video-EEG constituye un elemento indispensable en el estudio de la localización y extensión del área

epileptógena, y en la actualidad está considerada como el “gold-standard” para la determinación de la actividad epileptiforme intercrítica y de la región de inicio ictal [7-13].

Hasta la introducción del electroencefalograma (EEG) por Berger en 1929 [14], la localización en la cirugía de la epilepsia se basaba casi exclusivamente en la determinación de la zona sintomatogénica [12,15,16]. Pero, ¿qué se sabe hoy día sobre la generación de la sintomatología ictal? Existe la tendencia a asumir que una vez activada la zona sintomatogénica inicial (que puede estar más o menos próxima a la región epileptógena), la actividad crítica se propaga y activa sucesivamente a nuevas zonas sintomatogénicas, las cuales darán lugar a la secuencia de síntomas y signos que nosotros observamos durante las crisis epilépticas. Sin embargo, la realidad parece ser más complicada. En general, las descargas epilépticas, una vez activada la región sintomatogénica inicial, se propagan rápidamente por el cerebro, llegando casi simultáneamente a múltiples regiones a la vez, algunas de las cuales son elocuentes y pueden producir sintomatología si se activan. El que los síntomas se produzcan o no depende de la intensidad de las descargas, que debe superar el umbral de activación de una zona en particular para activarla. Por tanto, durante una crisis, normalmente se activan varias regiones sintomatogénicas al mismo tiempo, incluso aunque el paciente sólo refiera o presente una única sintomatología clínica.

Mediante estudios de estimulación eléctrica cortical ha sido posible la definición de las diferentes zonas sintomatogénicas de la corteza cerebral, ya que ésta reproduce situaciones que se parecen mucho a las que tienen lugar cuando la corteza cerebral es activada por una descarga epiléptica [12,17-22,23]. A su vez, la estimulación eléctrica cortical revela que la mayor parte del cerebro humano no produce ninguna sintomatología evidente cuando es estimulado, es decir, es silente [5]. De aquí se puede deducir que su activación por parte de una descarga epiléptica no va a producir sintomatología alguna, a menos que dicha actividad propague a otra región que sí sea elocuente [12]. Por esta razón (y es importante tenerlo presente a la hora de interpretar la semiología crítica), con frecuencia la zona sintomatogénica no se superpone con la zona epileptógena [5], es decir, los síntomas que se producen

durante una crisis epiléptica pueden ser generados por la activación inicial de la región cortical que genera la crisis (área epileptógena) o pueden ser debidos a la propagación de la actividad epiléptica desde un área epileptógena silente hasta un área elocuente del córtex distante de la misma.

Otro hecho que demuestra la estimulación eléctrica cerebral es que los síntomas obtenidos al estimular una determinada región sintomatogénica, sólo se producirán cuando el estímulo cumpla unos determinados criterios determinados de frecuencia, duración e intensidad. Esto explicaría la observación de por qué una descarga epiléptica que tiene lugar sobre una determinada zona sintomatogénica frecuentemente no produce los síntomas clínicos correspondientes a dicha zona [12].

La mayoría de los avances que han tenido lugar en los últimos 20 años se han centrado en mejorar nuestra comprensión de la relación existente entre las diferentes regiones sintomatogénicas conocidas y la región epileptógena [6,24]. Esta relación ha podido clarificarse gracias al estudio detallado de la sintomatología ictal en aquellos pacientes que se han quedado sin crisis tras la cirugía de la epilepsia, es decir, en aquéllos en los que se sabe con seguridad que se ha resecado la zona epileptógena [25-30]. De esta manera ha sido posible establecer la relación existente entre la semiología ictal y el área del córtex cerebral donde tienen su origen las crisis epilépticas [12], y se han identificado una serie de signos y síntomas ictales o postictales, así como determinadas secuencias de síntomas que tienen valor lateralizador o localizador de la región epileptógena.

La importancia de la semiología en las nuevas clasificaciones o propuestas de clasificación de la epilepsia

1. Propuesta de clasificación semiológica de las crisis epilépticas

El valor diagnóstico de la sintomatología ictal, independientemente de otros signos y síntomas, ha llevado al desarrollo de la clasificación semiológica de las crisis epilépticas propuesta por Lüders y colaboradores [1-4]. En ella, una crisis se clasifica basándose exclusivamente en los síntomas y signos predominantes durante la crisis. Estos pueden ser identificados por el paciente, por un observador que haya sido testigo de las crisis o a través del análisis de la sintomatología ictal registrada durante la monitorización prolongada con video-EEG. En este sistema la semiología ictal se divide en 4 grupos principales, que son: auras, crisis autonómicas, crisis motoras y crisis dialépticas (que son aquéllas crisis epilépticas cuyo principal síntoma es una alteración del nivel de conciencia). Cada uno de estos grupos principales se subdividirá posteriormente (excepto las crisis autonómicas que son extremadamente raras) en 2-8 subgrupos dependiendo de la cantidad de información de que dispongamos en cada momento. Este sistema ha sido empleado durante más de una década en varios centros de EEUU y Europa donde se realiza cirugía de epilepsia. Es un sistema que separa los signos y los síntomas críticos de cualquier otra información clínica, incluyendo el EEG y la neuroimagen, permitiendo que éstos contribuyan de manera independiente al diagnóstico del síndrome epiléptico, que debe incluir la consideración de la historia clínica, la exploración física y neurológica, la sintomatología ictal, el EEG, la neuroimagen y el estudio genético. Esto implica que, aunque basada en la semiología crítica, esta clasificación no se queda limitada exclusivamente a la descripción de la misma, sino que está orientada a determinar el tipo de epilepsia que presenta cada paciente.

2. Clasificación actual de las crisis epilépticas. Limitaciones y nueva propuesta (glosario de las crisis epilépticas)

El sistema que actualmente es extensamente aceptado y utilizado por todo el mundo para la clasificación de las crisis epilépticas es la Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas, creada por la comisión de clasificación y terminología de la liga internacional contra la epilepsia (ILAE) en 1981 [31]; esta clasificación ha proporcionado un lenguaje común para el avance de la investigación y para el cuidado del paciente epiléptico. Esta divide a las crisis epilépticas en focales y generalizadas en base a sus características electroclínicas. Por ejemplo: aquéllas crisis caracterizadas por mirada fija y desconexión del medio serían clasificadas como “crisis de ausencia” si el EEG muestra un patrón generalizado a 3 Hz, o como “crisis parciales complejas” si el EEG muestra un patrón focal. De esta manera, este sistema de clasificación asume que existe una relación directa entre los síndromes electroclínicos y los síndromes epilépticos.

Sin embargo, actualmente, y derivado del avance del conocimiento científico en el campo de la neuroimagen y de la biología molecular, que han revolucionado la definición de los síndromes epilépticos, aportando nuevos conocimientos más allá de los obtenidos del EEG, se ha demostrado que no existe una relación directa entre los síndromes electroclínicos y los distintos síndromes epilépticos. Otra limitación de esta clasificación sería que se centra principalmente en la presencia o ausencia de alteración en el nivel de conciencia para distinguir entre crisis parciales simples y complejas; la alteración del nivel de conciencia tiene poco valor localizador, ya que se puede producir durante crisis originadas en regiones muy diversas del córtex cerebral; en la actualidad se sabe que existen otros signos y síntomas con mayor valor localizador, pero estos no están recogidos en la clasificación internacional de las crisis de 1981.

Por tanto, este sistema de clasificación de las crisis epilépticas se encuentra actualmente en proceso de revisión por parte de la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia [32], que ha propuesto

recientemente un glosario de terminología descriptiva de la semiología ictal, con el que pretende resolver las controversias que se han ido derivando del avance del conocimiento científico. Este glosario intenta proporcionar una terminología estándar que nos ayude a describir lo que los pacientes comunican o lo que se observa durante una crisis epiléptica, independiente de la patofisiología y de la etiología de las mismas.

Sin embargo, y profundizando aún más en la clasificación de la epilepsia, nos encontramos que para poder definir un síndrome epiléptico cualquiera será necesario conocer, además de la semiología ictal, toda la información derivada de la realización de estudios de EEG, de neuroimagen, de genética, etc, ya que, en general, la zona sintomatogénica y la zona epileptógena habitualmente no se superponen [12,33].

3. Clasificación actual de la epilepsia y síndromes epilépticos.

Limitaciones

La clasificación de la epilepsia que actualmente es aceptada es la propuesta por la comisión de clasificación y terminología de la ILAE en 1989 [34]. Esta clasificación mantiene una aproximación sindrómica para clasificar los distintos tipos de epilepsia. En ella se define un listado de síndromes epilépticos, que, a su vez, vienen definidos por un conjunto de signos y síntomas clínicos, radiológicos y electroencefalográficos que habitualmente ocurren de manera conjunta. En esta clasificación se introdujo el término “criptogénica”, con el fin de clasificar aquellas epilepsias supuestamente sintomáticas, pero en las que no era posible demostrarlo de forma objetiva 34. Desde entonces se ha utilizado ampliamente; ha proporcionado una terminología universal y ha facilitado la comunicación entre los clínicos.

Sin embargo, esta clasificación presenta una serie de limitaciones entre las que destacan:

1. La dificultad de su aplicación en la práctica; ya que sólo entre un 5-30% de los pacientes pueden ser asignados a uno de los síndromes epilépticos específicos

reseñados en dicha clasificación, incluso en centros altamente especializados en el manejo de la epilepsia [35-40].

2. Otra limitación de esta clasificación sería que muchos de los síndromes contenidos en la clasificación se solapan entre sí o pierden su objetivo al ser definidos por criterios demasiado rigurosos [41].
3. Por último, reseñar que el diagnóstico del síndrome proporciona sólo una parte de la información necesaria para el manejo clínico del paciente, ya que éste no contiene necesariamente información relativa a la etiología del proceso, al tipo de crisis con el que cursa o a su frecuencia. Las limitaciones de esta aproximación sindrómica a la clasificación de la epilepsia se han reconocido desde hace tiempo, y se han propuesto métodos alternativos para obtener una clasificación más orientada hacia la clínica [41-44].

4. Nuevas propuestas para la clasificación de la epilepsia

En la actualidad existen dos propuestas para clasificar los diferentes tipos de epilepsia que en la actualidad se conocen. Una de ellas sería la propuesta por parte de la Comisión para la Clasificación y Terminología de la ILAE [45] y, la otra, la propuesta por parte de la Cleveland Clinic Foundation [46]. Ambas proposiciones presentan similitudes y diferencias que a continuación serán expuestas.

La propuesta de clasificación de la Comisión para la Clasificación y Terminología de la ILAE [45] consiste en un esquema diagnóstico en el que se definen 5 ejes o apartados. El primer eje incluye la descripción de las crisis, el segundo eje define el tipo de crisis, el tercer eje hace referencia al síndrome epiléptico, el cuarto eje se refiere a la etiología, y el quinto al grado de afectación que sufre el paciente como consecuencia de la epilepsia.

El eje 1 es una modificación de la clasificación semiológica de Lüders y colaboradores [2,3,32], ya que utiliza esencialmente la terminología utilizada en la clasificación semiológica pero la categoriza en forma de glosario [32]. El eje 2

contiene un listado de los tipos de crisis epilépticas. Las crisis se agrupan según su mecanismo fisiopatogénico y su localización anatómica dentro del córtex cerebral. Si bien, en algunos tipos determinados de crisis también se utilizan otros criterios, como el EEG (en las crisis de ausencia), la patología asociada (crisis gelásticas en pacientes con hamartomas hipotalámicos), etc. para clasificar los distintos tipos de crisis. En este eje las crisis se consideran entidades diagnósticas con implicaciones fisiopatológicas, terapéuticas y pronósticas [45,47]. Se asume que aquellas crisis epilépticas que son claramente diferentes desde el punto de vista semiológico probablemente presentan una patofisiología diferente y/o implican la activación de circuitos neuronales diferentes. Sin embargo, en la actualidad, los mecanismos fisiopatogénicos de la mayoría de los diferentes tipos semiológicos de crisis permanecen aún desconocidos. La dicotomía entre crisis focales y generalizadas de la actual clasificación internacional de las crisis de 1981 persiste esencialmente sin cambios. En este eje se añaden, además, los distintos tipos de estatus epilépticos y los tipos de crisis reflejas.

El eje 3 hace referencia a los síndromes epilépticos, los cuáles se definen en base a criterios y métodos de investigación heterogéneos, tales como: criterios anatomopatológicos (e.g. tumor, malformación del desarrollo cortical), criterios genéticos (anomalías cromosómicas), criterios causales (infecciones postnatales) o como resultado de una combinación de criterios clínicos, causales y patológicos (síndromes neurocutáneos).

La terminología utilizada en los ejes mencionados anteriormente resulta ser en muchas ocasiones ambigua, lo cual lleva a una superposición entre los diferentes ejes y, por tanto, a confusión entre la semiología de las crisis, los tipos de crisis y los síndromes epilépticos en los ejes 1, 2 y 3. Así, por ejemplo: en el eje 1 se definen las crisis mioclónicas, atónicas y astáticas. En el eje 2 se vuelven a clasificar estos mismos tipos de crisis como crisis mioclónicas, crisis atónicas y crisis astáticas. Finalmente, a nivel sindrómico (eje 3), encontramos que existe un síndrome epiléptico denominado: “epilepsia con crisis mioclónico-astáticas”.

Otro inconveniente de esta clasificación es que sigue basándose en un listado de

síndromes epilépticos. Los recientes avances en técnicas de neuroimagen estructural, metabólica o funcional, en la documentación de las crisis epilépticas (Vídeo-EEG) y en los estudios genéticos, han permitido una mejor identificación de la etiología de las crisis epilépticas y de las áreas cerebrales que las generan. Este mejor entendimiento y comprensión de la epilepsia pone de manifiesto que muchos síndromes epilépticos son, en definitiva, entidades altamente artificiales de poco valor práctico y científico, cuyo diagnóstico en la práctica clínica diaria es infrecuente, incluso en centros terciarios especializados en el manejo de pacientes con epilepsia [46]. Por este motivo, resulta razonable esperar que una nueva clasificación de la epilepsia haga mayor hincapié en la etiología, y también en la especificación del córtex cerebral directamente implicado en la generación de las crisis, en lugar de añadir nuevos síndromes epilépticos, cuyo listado debe variarse constantemente. Siguiendo este razonamiento, desde la Cleveland Clinic Foundation se ha desarrollado una nueva propuesta de clasificación de la epilepsia que está basada en el individuo, conteniendo la información específica para el manejo de cada paciente [46]. Esta clasificación consta de 5 dimensiones que son: a) la localización y la extensión de la región epileptogénica (dimensión 1), b) la semiología de las crisis (dimensión 2), c) la etiología (dimensión 3), d) la frecuencia de las mismas (dimensión 4) y, por último, las condiciones médicas relacionadas con la epilepsia y con el individuo propiamente dicho (dimensión 5). La dimensión 1 está basada en la localización y extensión de la zona epileptogénica. Esta se define como el área del córtex cerebral que es indispensable para la generación de crisis epilépticas. Es un concepto teórico y en la actualidad no existe ninguna técnica de imagen, ni de monitorización capaz de determinar de manera objetiva la localización y la extensión de dicha área. En el momento actual esta área se estima a partir de la información clínica obtenida a través del curso clínico y evolución de la enfermedad (historia clínica); del análisis y clasificación de la semiología crítica (historia, observación/vídeo); de los estudios electrofisiológicos (EEG no-invasivo e invasivo, MEG); de los estudios de neuroimagen estructural (CT, MRI), funcional y metabólica (PET, SPECT, fMRI, MRS); de los diferentes test metabólicos y de los estudios

histopatológicos y genéticos. Sin embargo, sería deseable que en el futuro se desarrollaran nuevas técnicas más precisas en la localización de la región epileptógena. Si esto llegara a suceder no sería necesario crear un nuevo sistema de clasificación, sino que mejoraría la precisión con la que ahora podemos definir esta dimensión, a diferencia de lo que ocurre en las clasificaciones basadas en un listado de síndromes que se deben ir renovando periódicamente. La dimensión 2 define la semiología de las crisis en base a la clasificación semiológica de las crisis epilépticas [2,3]. La dimensión 3 hace referencia a la etiología de la epilepsia de acuerdo a las siguientes categorías: esclerosis mesial temporal, tumor, malformación del desarrollo cortical, malformaciones del desarrollo vascular, infecciones del SNC, enfermedades inflamatorias crónicas del SNC, afectación hipóxico-isquémica cerebral, traumatismo craneoencefálico, enfermedades hereditarias, anomalías estructurales cerebrales de origen indeterminado y otras etiologías a determinar. La dimensión 4 hace hincapié en la frecuencia de las crisis, teniendo en cuenta todos los tipos de crisis que presente el paciente. Finalmente, la dimensión 5 hace referencia a toda la información médica adicional que sea pertinente para el diagnóstico y manejo del individuo, por ejemplo: si existe historia familiar de epilepsia, comorbilidad psiquiátrica, etc.

En esta clasificación cada dimensión podrá ser subdividida progresivamente en otras subcategorías dependiendo de la información que se disponga en cada momento. Esto le confiere un carácter muy dinámico, ya que, a medida que obtenemos más información del paciente la clasificación de su epilepsia podrá ser más precisa [46]. De esta manera todos los pacientes pueden ser clasificados independientemente de la cantidad de información disponible.

Estas dimensiones propuestas contienen toda la información necesaria para el manejo del paciente, son parámetros independientes, y aportan una información muy relevante para el manejo del paciente.

Esta clasificación mantiene una aproximación diagnóstica similar a la utilizada en la práctica diaria de la neurología clínica [46], ya que se basa en la caracterización de los distintos tipos de epilepsia a través de la localización de la región

Tabla I

Clasificación de la epilepsia orientada en el individuo. Una aproximación multi-dimensional a la epilepsia basada en los principios diagnósticos generales de la neurología.

1. Región epileptogénica	¿Dónde está la lesión?
2. Semiología crítica	¿Cuáles son los síntomas?
3. Etiología	¿Qué es lo que causa la epilepsia?
4. Frecuencia de las crisis	¿Cómo de frecuentes son los síntomas?
5. Condiciones médicas relacionadas	¿Qué hallazgos adicionales encontramos tras completar la historia clínica o en la exploración física o tras la realización de pruebas complementarias?

epileptogénica –dimensión 1– (localización de la lesión dentro del sistema nervioso central), la semiología crítica –dimensión 2– (los síntomas clínicos) y en la etiología del proceso –dimensión 3–. Además, esta información se completa con la definición del grado de severidad y la frecuencia de las crisis (dimensión 4) y con toda aquella información clínica relacionada con el manejo clínico del paciente (dimensión 5) (Tabla I).

Esta clasificación contempla a las crisis epilépticas como síntomas independientes que reflejan una disfunción del sistema nervioso central, que pueden ser debidas a múltiples causas, y tener diversas localizaciones dentro del cerebro, que ocurren con una frecuencia variable y que pueden estar presentes en otras enfermedades (ej. enfermedades metabólicas, etc). Por tanto, es una clasificación que define con precisión la sintomalogía de las crisis, la localización de lesión cortical y la etiología/s que dan lugar a las crisis epilépticas, por ejemplo:

- Dimensión 1 (zona epileptógena): Epilepsia temporal neocortical derecha
- Dimensión 2 (semiología ictal): Aura auditiva → Crisis automotora → Crisis versiva izquierda → Crisis generalizada tónico-clónica
- Dimensión 3 (etiología): Angioma cavernoso temporal derecho

Esta clasificación de las crisis epilépticas posee como características fundamentales que es de utilidad práctica para el manejo clínico del paciente y, a su vez, permite una clasificación taxonómica de las crisis capaz de facilitar el avance de la investigación científica en el campo de la epilepsia. Por este motivo puede ser de utilidad tanto para neurólogos generales como para aquellos altamente especializados en el manejo de los pacientes con epilepsia.

Como conclusión de todo lo expuesto anteriormente, se deduce que la futura clasificación de la epilepsia debería ser un sistema flexible y dinámico, que fuese capaz de adaptarse a los cambios que se desprendan del avance del conocimiento científico y de separar los distintos tipos de crisis epilépticas en función de sus características semiológicas, fisiopatogénicas y/o etiológicas. Un sistema capaz de crear un lenguaje común, que permitiera el avance en el conocimiento científico de los distintos mecanismos fisiopatogénicos implicados en la epilepsia; que posibilitara la selección de grupos homogéneos de pacientes para la realización de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos apropiados y, que, además, fuese capaz de proporcionar la información clínica esencial necesaria para el manejo de los pacientes con epilepsia.

Bibliografía

1. Bautista JF, Luders HO. Semiological seizure classification: relevance to pediatric epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2(1):65-72.
2. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39(9):1006-1013.
3. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R et al. A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(3):137-141.
4. Acharya J, Wyllie E, Lüders H, Kotagal P. Seizure symptomatology in infants with localization-related epilepsy. *Neurology* 1997; 48:189-96.
5. Carreno M, Lüders H. General principles of presurgical evaluation. In: Lüders H, Comair YG, editors. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 185-199.
6. Lüders H. Symptomatogenic areas and electrical cortical stimulation. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 131-40.
7. Binnie CD, Rowan AJ, Overweg J, Meinardi H, Wisman T, Kamp A et al. Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy. *Neurology* 1981; 31(3):298-303.
8. Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 3:80-93.:80-93.
9. Dreifuss FE. Role of intensive monitoring in classification. In: Gummit R, editor. *Intensive neurodiagnostic monitoring*. New York: Racen Press, 1987.
10. Gotman J. Practical use of computer-assisted EEG interpretation in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1985; 2(3):251-265.
11. Gotman J, Levtova V, Farine B. Graphic representation of the EEG during epileptic seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87(4):206-214.
12. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124(Pt 9):1683-1700.
13. Sutula TP, Sackellares JC, Miller JQ, Dreifuss FE. Intensive monitoring in refractory epilepsy. *Neurology* 1981; 31(3):243-247.
14. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiat Nervkrankh* 1929;(87):527-570.
15. Bennett AH, Godlee RJ. Excision of a tumor of the brain. *Lancet* 1884;(1):1090-1.
16. Horsley V. Ten consecutive cases of operations upon the brain and cranial cavity to illustrate the details and safety of the method employed. *Br Med J* 2005;863-5.
17. Bracht and Kramer. Electrical stimulation of the insular cortex. In: Lüders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 248-53.
18. De Graaf. Electrical stimulation of the auditory cortex. In: Lüders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 228-36.
19. Dinner DS. Electrical stimulation of cortical language areas. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 211-18.

20. Ebner and Baier. Electrical stimulation of the somatosensory cortex. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 187-91; 2000. p. 187-91: Churchill Livingstone New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 187-91, 2000: 187-91.
21. Foldvary and Morris. Electrical stimulation of the association cortex. In: Lüders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 243-7.
22. Schulz and Lüders. Auras elicited by electrical stimulation. In: Lüders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 254-60.
23. Ebner and Kerdar. Electrical stimulation of the olfactory and gustatory cortex. In: Lüders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: Pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2005: 237-242.
24. Wieser HG. Historical review of cortical electrical stimulation. In: Lüders H, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 141-52.
25. Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:168-174.
26. Chee MW, Kotagal P, Van Ness PC. Lateralizing signs in intractable intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. *Neurology* 1993; 43:2519-2525.
27. Gabr M, Lüders H, Dinner DS. Speech manifestations in lateralization of temporal lobe seizures. *Ann Neurol* 1989; 25:82-87.
28. Kotagal P, Lüders H, Morris III HH. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 1989; 39:196-201.
29. Marks WJ Jr, Laxer KD. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the epileptic focus. *Epilepsia* 1998; 39:721-726.
30. Wyllie E, Lüders H, Morris III HH. Ipsilateral forced head and eye turning at the end of the generalized tonic-clonic phase of versive seizures. *Neurology* 1986; 36:1212-1217.
31. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22(4):489-501.
32. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42(9):1212-1218.
33. Lüders H, Noachtar S, Burgess R. Semiologic classification of epileptic seizures. In: Lüders, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: Pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: 2000: 263-85.
34. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30(4):389-399.
35. ILAE classification of epilepsies: its applicability and practical value of different diagnostic categories. Osservatorio Regionale per L'Epilessia (OREp), Lombardy. *Epilepsia* 1996; 37(11):1051-1059.

36. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38(12):1275-1282.
37. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Reseau Observatoire Longitudinal de l' Epilepsie. *Epilepsia* 2001; 42(4):464-475.
38. Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol* 1992; 49(8):801-808.
39. Murthy JM, Yangala R, Srinivas M. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy: a hospital-based study from South India. *Epilepsia* 1998; 39(1):48-54.
40. Oka E, Ishida S, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Neuroepidemiological study of childhood epilepsy by application of international classification of epilepsies and epileptic syndromes (ILAE, 1989). *Epilepsia* 1995; 36(7):658-661.
41. Aicardi J. Syndromic classification in the management of childhood epilepsy. *J Child Neurol* 1994; 9 Suppl 2:14-8.:14-18.
42. Bauer G. Seizure types and epileptic syndromes in adults. *Eur Neurol* 1994; 34 Suppl 1:13-17.
43. Farrell K. Classifying epileptic syndromes: problems and a neurobiologic solution. *Neurology* 1993; 43(11 Suppl 5):S8-11.
44. Mosewich RK, So EL. A clinical approach to the classification of seizures and epileptic syndromes. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(4):405-414.
45. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6):796-803.
46. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Najm IM, Wyllie E, Lineweaver T, Nair DR et al. Specific epileptic syndromes are rare even in tertiary epilepsy centers: a patient-oriented approach to epilepsy classification. *Epilepsia* 2004; 45(3):268-275.
47. Engel J. Reply to " Of cabbages and kings: some considerations on classification, diagnostic schemes, semiology, and concepts". *Epilepsia* 2003; 44:4-8.

EEG de rutina y vídeo-EEG: indicaciones y utilidad en epilepsia

V. Villanueva

Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital La Fe. Valencia

Resumen

En el momento actual existen diferentes modalidades de registro EEG: los registros de corta duración o EEG de rutina, registros de duración intermedia y registros de larga duración. Los registros de rutina son registros de 20-30 minutos de duración realizado en condiciones de vigilia. Las indicaciones fundamentales serán: 1. Contribución en la tipificación de eventos paroxísticos que clínicamente puedan corresponder con crisis epilépticas. 2. Clasificación de los diferentes tipos de epilepsias y síndromes epilépticos. 3. Utilidad pronóstica en la recurrencia de crisis. 4. Utilidad en status. Los registros de duración intermedia pueden ser registros de sueño o combinación vigilia y sueño, durante un número limitado de horas. Se emplean cuando los registro de rutina no aportan suficiente información. La monitorización EEG prolongada consiste en un registro EEG prolongado, generalmente durante varios días. La técnica de monitorización prolongada más frecuentemente utilizada es la técnica de vídeo-EEG. Sus indicaciones serán: 1. Clasificación diagnóstica de eventos paroxísticos en aquellos pacientes en los existan problemas de diagnóstico. 2. Tipificación de crisis y diagnóstico sindrómico

Correspondencia: Dr. Vicente Villanueva.

Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. E-mail: evillanuevah@yahoo.es

de epilepsia. 3. Cuantificación de crisis y evaluación de factores desencadenantes. 4. Evaluación prequirúrgica. Existen dos tipos de monitorización prolongada, los registros ambulatorios y los registros en una Unidad de monitorización prolongada Vídeo-EEG, que constituye la técnica “gold standard”. El empleo adecuado de las diferentes modalidades de registros EEG permitirá optimizar los resultados.

Abstract

Currently, there are different types of EEG recordings: short-term EEG recording or routine EEG, intermediate duration EEG recording and long-term EEG recording. Routine EEG lasts for 20-30 minutes and it is performed during wakefulness. The indications of routine EEG are: 1. Paroxysmal event classification and support the diagnosis of epileptic seizures. 2. Classification of epilepsies and epileptic syndromes. 3. Prognostic utility in seizure recurrence. 4. Status utility. Intermediate duration EEG recording may be performed for several hours during sleep or wakefulness and sleep. They are used when routine EEG recordings are not informative. Long-term EEG monitoring is a prolonged EEG, usually during several days. The most used technique of long-term monitoring is the Video-EEG. The indications are: 1. Diagnostic classification of paroxysmal events if there are diagnostic problems. 2. Seizure type and epileptic syndrome classification. 3. Seizure quantification and precipitant factors evaluation. 4. Pre-surgical evaluation. There are two types of long-term monitoring, ambulatory recordings and long-term video-EEG unit recordings, that are the “gold standard” technique. The adequate use of the different EEG recordings will allow to optimise results.

1. Introducción

El registro electroencefalográfico constituye un instrumento de evaluación en epilepsia desde la publicación en 1929 por parte de Hans Berger de los primeros trabajos en humanos con esta técnica. El fundamento del electroencefalograma será el registro mediante electrodos de la actividad eléctrica generada en el cerebro, a partir de las corrientes iónicas producidas en los procesos bioquímicos a nivel celular [1].

Existen diferentes modalidades de registro electroencefalográfico en relación a su duración, tipo y condiciones de adquisición o almacenamiento. A nivel práctico y simplificando los diferentes tipos de registros, podemos diferenciar los registros de corta duración o EEG de rutina, registros de duración intermedia (fundamentalmente registros de sueño o vigilia y sueño) y registros de larga duración.

2. Registro EEG de rutina

2.A. Concepto

Se trata de un registro de 20-30 minutos de duración realizado en condiciones de vigilia, en el cual se realizan habitualmente algunas maniobras encaminadas a la provocación de eventos críticos tales como hiperventilación (generalmente durante 3 minutos) o estimulación luminosa intermitente a diferentes frecuencias (habitualmente entre 1-60 Hz). Estas maniobras se pueden realizar de forma más intensiva en algunos pacientes seleccionados. El registro EEG de rutina nos va a dar información sobre la actividad cerebral del paciente y nos permitirá registrar en algunos casos actividad epileptiforme intercrítica (puntas, ondas agudas, complejos punta-onda, polipuntas y complejos polipunta-onda).

2.B. Indicaciones EEG de rutina

Las indicaciones fundamentales del EEG de rutina son las siguientes [2]:

2.B.1. Contribución en la tipificación de eventos paroxísticos que clínicamente puedan corresponder con crisis epilépticas

El registro de actividad epileptiforme intercrítica y excepcionalmente el registro de alguna crisis epiléptica (por ejemplo en la epilepsia con ausencias) apoyará el diagnóstico de epilepsia frente a otras entidades (síncopes, alteraciones extrapiramidales, crisis psicógenas...). La presencia de alteraciones en el ritmo de la actividad cerebral es un dato inespecífico a la hora de realizar un diagnóstico de epilepsia frente a otras entidades.

La realización de un EEG de rutina permite registrar actividad epileptiforme intercrítica en alrededor de un 50% de pacientes, si estos registros se repiten en el paciente hasta en cuatro ocasiones la sensibilidad aumenta al 92% [3]. La sensibilidad aumenta en relación a la proximidad de la realización del registro con las crisis y al número de crisis [4]. En cualquier caso los registros pueden ser normales en un elevado número de pacientes con epilepsia.

Existen otras limitaciones en relación a la información aportada por la actividad epileptiforme intercrítica, así alrededor de un 2% de pacientes no epilépticos pueden presentar actividad epileptiforme [5,6]. Por otra parte existen variantes fisiológicas que se asemejan a la actividad epileptiforme, tales como la punta positiva a 14 y 6 Hz, descargas de punta onda “fantasma” a 6 Hz, puntas esporádicas benignas del sueño, descarga rítmica subclínica del adulto o salva theta rítmica temporal del adormecimiento [7]. Estas variantes pueden crear confusión a la hora de interpretar un registro y en consecuencia apoyar el diagnóstico de epilepsia frente a otras entidades de forma errónea.

Las maniobras de estimulación favorecen la aparición de actividad epileptiforme intercrítica en algunos pacientes, así la hiperventilación favorece la aparición de descargas epileptiformes en pacientes con crisis de ausencia y la fotoestimulación

favorece la aparición de respuestas fotoparoxísticas (de diversas características) [8] en 5% de los pacientes con epilepsia.

2.B.2. Clasificar los diferentes tipos de epilepsias y síndromes epilépticos

En este apartado resultan de utilidad tanto la evaluación de la actividad cerebral como de la actividad epileptiforme intercrítica. En algunos casos incluso permitirá diagnosticar o excluir determinados síndromes epilépticos.

En el caso de epilepsias parciales idiopáticas los registros EEG suelen resultar muy informativos para el diagnóstico adecuado del síndrome epiléptico. La actividad cerebral suele ser normal sin embargo los patrones de actividad epileptiforme intercrítica suelen ser diagnósticos.

En el caso de las epilepsias parciales sintomáticas la actividad cerebral de fondo suele estar conservada, aunque es posible encontrar una lentificación focal de la actividad, en ocasiones en relación a las lesiones estructurales que originan la epilepsia. La actividad epileptiforme puede ser localizadora del lóbulo cerebral, sin embargo esta puede ser normal sobre todo si la zona epileptógena se halle en áreas cerebrales profundas. Si hacemos un breve recorrido por los diferentes lóbulos encontramos los siguientes patrones:

En el caso de las epilepsias del lóbulo frontal los registros pueden ser normales, mostrar puntas, ondas agudas e incluso complejos punta-onda frontales, temporales, multifocales e incluso generalizados [9,10]. En las epilepsias del lóbulo temporal los registros intercríticos pueden ser normales o mostrar puntas u ondas agudas en una o ambas regiones temporales, de forma síncrona o asíncrona [10,11]. Esta actividad puede registrarse en otros lóbulos, aunque más raramente que en las epilepsias frontales. En las epilepsias occipitales la localización más frecuente de la actividad epileptiforme es a nivel temporal posterior [12] y en las epilepsias parietales suelen ser poco localizadoras en dicho lóbulo en la mayoría de estudios [13,14]. En cuanto a los grafoelementos más frecuentemente observadas en las epilepsias occipito-temporales son las puntas y ondas agudas [15].

En las epilepsias generalizadas idiopáticas la actividad de fondo suele estar

conservada. La actividad epileptiforme suele adoptar una distribución generalizada, con diferentes patrones característicos de los distintos síndromes.

En las epilepsias generalizadas sintomáticas suele existir una lentificación de la actividad de fondo, mientras que la actividad epileptiforme suele ser multifocal o de distribución generalizada.

Se recogen en la tabla I algunas anomalías epileptiformes intercríticas, características de algunos síndromes epilépticos, que resultan útiles en su clasificación [16].

2.B.3. Utilidad pronóstica en relación a la posibilidad de recurrencia de crisis

Este aspecto tiene fundamentalmente importancia en el caso de que se quiera evaluar la necesidad de iniciar un tratamiento antiepiléptico o bien la retirada del mismo.

Respecto al riesgo de recurrencia de una primera crisis existen estudios en niños con epilepsias idiopáticas y sintomáticas que asociaron un riesgo de recurrencia a los 2 años del 27% en pacientes con EEG normal, del 37% en el caso de que presentasen anomalías no epileptiformes y del 58% en el caso de que presenten actividad epileptiforme intercrítica [17-19]. Incluso, la presencia de una crisis epiléptica única asociada a un patrón electroencefalográfico típico de algunos síndromes epilépticos nos permitirá realizar un diagnóstico de los mismos (sin necesidad de esperar a nuevas crisis) y por tanto podemos estimar el pronóstico y la posibilidad de recurrencia.

En cuanto a la utilidad predictiva del electroencefalograma en la supresión de medicación ha sido estimada en un metanálisis con un riesgo relativo de 1.45 en pacientes con un EEG anormal respecto a aquellos con un registro normal. En dicho estudio no pudo ser determinada la importancia de la actividad epileptiforme frente a otras anomalías [20].

La realización de EEG de rutina seriados como marcador pronóstico de una epilepsia tiene una importancia relativa. El valor pronóstico en este caso dependerá de la utilidad del EEG en determinar el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico en cuestión, ya que la cuantificación de actividad epileptiforme puede resultar de escaso

Tabla I

Actividad epileptiforme intercrítica asociada a algunos síndromes epilépticos.

Síndrome	Actividad epileptiforme intercrítica
Síndrome de Ohtahara	Patrón de brote-supresión: brotes de elevada amplitud alternando con fases de supresión con aplanamiento del registro
Síndrome de West	Hipsarritmia (desorganización de la actividad cerebral con asimetría interhemisférica, presencia de puntas y ondas agudas mezcladas con ondas lentas)
Síndrome de Lennox-Gastaut	Descargas generalizadas de complejos punta-onda lenta a 2-2,5 Hz.
Síndrome de ausencias	<ul style="list-style-type: none"> – Descargas de complejos punta-onda generalizada simétrica de infancia / juventud y sincronía a 3 Hz (infancia) – Descargas de complejos punta-onda generalizada simétrica y sincronía a 3,5-4 Hz (juventud)
Epilepsia mioclónica juvenil	Descargas de complejos polipunta-onda generalizada
Epilepsia centro-temporal benigna	Puntas, seguidas en ocasiones de una onda lenta de localización en región rolándica o temporal media, unilaterales o bilaterales.
Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos en occipitales (Forma Panayiotopoulos y Gastaut)	Puntas y complejos punta-onda unilaterales o bilaterales en región occipital que desaparecen con la apertura de ojos (es más frecuente la forma de Gastaut)
Estado epiléptico durante el sueño lento	Punta-onda lenta continua (1,5-2,5 Hz) durante todas las fases de sueño lento (85-100% del registro)

valor en algunos síndromes como la epilepsia centrot temporal benigna, mientras que en otros como la epilepsia con ausencias puede ser de utilidad.

2.B.4. **Utilidad en status**

En el caso de pacientes en status resulta un instrumento básico en el diagnóstico del mismo (fundamentalmente en el caso de status no convulsivos) y en el seguimiento del paciente en status para evaluar el efecto de las medicaciones (sobre todo en el caso de pacientes sedados) [21].

3. **Registros de duración intermedia**

3.A. **Concepto**

En este apartado se incluyen los registros realizados tras privación de sueño o en sueño espontáneo. Técnicamente un registro de sueño ha de incluir al menos vigilia, adormecimiento y al menos 40 minutos de sueño [22]. Sin embargo, la duración de los mismos puede ser mayor, pudiendo incluir una noche completa o bien combinar registro de sueño y vigilia durante un número limitado de horas.

3.B. **Indicaciones**

La indicación fundamental de estos registros aparece en los casos en los que el EEG de rutina no aporta una información clara sobre el aspecto que nos interesa evaluar (tipificar los eventos paroxísticos del paciente, hacer un diagnóstico del tipo de epilepsia o síndrome epiléptico, como factor pronóstico o seguimiento de un status). Se ha observado que en aquellos pacientes en los que el registro EEG de rutina no registra actividad epileptiforme un EEG de sueño permite registrarla en 63% [23]. Existen estudios que muestran un incremento en el registro de actividad epilepti-

forme del 23% en el sueño tras sedación y un 30% adicional en el sueño tras privación [24]. Se considera que la sensibilidad se incrementa cuando el sueño es registrado tras realizar una privación entre un 10-30% respecto a la activación producida por el sueño por sí mismo [21].

Una segunda utilidad de estos estudios va a ser la posibilidad de registrar crisis en pacientes con una epilepsia con ausencias, para poder así controlar su respuesta al tratamiento. La sensibilidad es mayor que en los registros de rutina de corta duración [25].

4. Monitorización EEG prolongada

4.A. Concepto

La monitorización EEG prolongada consiste en un registro electroencefalográfico prolongado del paciente, generalmente durante varios días. La técnica de monitorización prolongada más frecuentemente utilizada es la técnica de vídeo-EEG, que consiste en un registro simultáneo de la clínica del paciente (vídeo) y la actividad electroencefalográfica (EEG). La posibilidad de realizar un registro simultáneo de vídeo y EEG también suele realizarse en muchos centros en los registros de corta y media duración.

4.B. Indicaciones

Las indicaciones fundamentales de la monitorización prolongada Vídeo-EEG son las siguientes [26]:

4.B.1. Clasificación diagnóstica

Hasta un 20% de los pacientes que son referidos a un programa de epilepsia por epilepsia refractaria no tienen epilepsia. En este contexto, los registros electroence-

falográficos de rutina presentan diversas limitaciones para el diagnóstico, como su brevedad, el registro de actividad epileptiforme en algunos pacientes que no tienen epilepsia y la obtención de registros normales en pacientes con una epilepsia. Por consiguiente la evaluación de eventos paroxísticos en determinados pacientes requiere el registro de la semiología clínica, de la actividad electroencefalográfica de los mismos e incluso de la función respiratoria y el electrocardiograma. Los pacientes en los que se indicará la técnica serán aquellos con una semiología clínica que pueda ser compatible con crisis no epilépticas, aquellos en los que se necesite determinar el tipo de crisis o su frecuencia exacta y aquellos con una pobre respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos.

Las limitaciones fundamentales del vídeo-EEG vienen determinadas por la normalidad en los registros críticos en el caso de crisis parciales simples (especialmente si son breves) o en algunas crisis parciales complejas con origen en áreas cerebrales profundas. Pero aún en estos casos, la semiología clínica de los eventos críticos registrada en vídeo puede ayudar a establecer el diagnóstico.

4.B.2. Tipificación de crisis y diagnóstico sindrómico de epilepsia

En muchos casos, una anamnesis detallada, un registro EEG convencional y los estudios de neuroimagen permiten completar el proceso de diagnóstico. Sin embargo en aquellos pacientes en que no es posible completar este proceso o cuando la respuesta al tratamiento no sea adecuada resultará de gran ayuda la monitorización prolongada. Así en algunos estudios más del 20% de las crisis no hubiesen sido correctamente diagnosticadas sin un registro electroencefalográfico crítico [27] y la mejoría en el control de crisis tras realizar un diagnóstico correcto puede llegar hasta el 60-70% [28].

Los registros críticos son especialmente útiles para diferenciar las crisis de ausencias (típicas y atípicas) de las crisis parciales complejas, cuya semiología clínica puede ser similar. Por otra parte los registros electroencefalográficos intercríticos pueden plantear confusiones entre una epilepsia parcial y generalizada. Así el registro de descargas generalizadas puede corresponder a una hipersincronía

bilateral secundaria, que se asocia a una epilepsia focal en lugar de a una epilepsia generalizada. El tratamiento variará ostensiblemente en uno u otro sentido según el diagnóstico que se realice.

4.B.3. **Cuantificación de crisis y evaluación de factores desencadenantes**

En determinados pacientes resulta confuso evaluar la situación real en cuanto a frecuencia real de crisis a través de la entrevista clínica, planteándose dudas sobre si todos los eventos referidos por el paciente constituyen crisis epilépticas; puede incluso que el paciente desconozca si tiene crisis en el caso de que viva solo o pase la mayor parte del día sin compañía. Los registros de corta y media duración pueden registrar algún tipo de crisis (ausencias) pero tienen una sensibilidad menor que una monitorización prolongada.

Se pueden comprobar los factores desencadenantes de las crisis en un determinado paciente (fotoestimulación, privación de sueño, fármacos). Esta evaluación también puede ser realizada en los registros de corta y media duración pero con mayores limitaciones temporales que en una monitorización prolongada.

4.B.4. **Evaluación prequirúrgica**

El fundamento de la cirugía de epilepsia es la resección de la zona epileptógena. En este proceso es esencial determinar el área de inicio de las crisis y probablemente el área de propagación inicial. En este sentido, en la evaluación prequirúrgica del paciente se ha de intentar delimitar dicha zona a través de la monitorización prolongada, que revela el área de inicio de las crisis, y de otras pruebas complementarias que pueden confirmar la existencia de una lesión a ese nivel (neuroimagen anatómica y funcional, estudio neuropsicológico). Así pues existen varias razones que hacen que la monitorización prolongada sea clave en la evaluación prequirúrgica [29-30]:

- Confirmación del diagnóstico de epilepsia frente a otros trastornos paroxísticos no epilépticos en todo paciente que en el que se considera la cirugía de epilepsia.

- Localización del área de inicio de las crisis. Esto resulta especialmente importante en el caso de pacientes con patología dual.
- Realización de procedimientos de neuroimagen. En los centros en los que se realiza SPECT crítico se ha de monitorizar al paciente para asegurar que la inyección del isótopo se produce dentro de las crisis y para cuantificar el tiempo transcurrido desde el inicio eléctrico hasta la inyección.
- Realización de registros con electrodos intracraneales. Cuando la evaluación prequirúrgica no es concluyente en la localización del área epileptógena se pueden realizar registros con electrodos intracraneales para ayudar a localizar el inicio de las crisis. En el caso de que la zona epileptógena se halle próxima a una región cerebral elocuente se puede realizar durante la monitorización EEG prolongada un mapeo cortical para poder realizar la resección sin producir un déficit funcional.

4.C. Tipos de monitorización

4.C.1. Registros ambulatorios

Estos registros se realizaban habitualmente a través de equipos con un número limitado de canales que permiten archivar el registro electroencefalográfico en un cassette. En el momento actual la tecnología ha evolucionado y pueden recogerse a través de sistemas de vídeo-EEG digital ambulatorio con un mayor número de canales.

Este sistema resulta más barato que la monitorización Vídeo-EEG prolongada en una unidad y permite al paciente realizar sus tareas habituales, pero tiene tres grandes inconvenientes: la mayor cantidad de artefactos que ofrecen los registros, la imposibilidad de realizar una exploración de los pacientes durante los eventos críticos y de retirar medicación antiepiléptica.

4.C.2. Registros en una unidad de monitorización prolongada Vídeo-EEG

Constituye la técnica “gold standart” para todas las indicaciones de la monitorización EEG prolongada. En este tipo de registros el paciente ingresa en una

UMPVEEG durante un período variable de tiempo que suele oscilar entre 5-7 días, pero que puede ser más corto o más largo dependiendo de la frecuencia basal de crisis. Durante este periodo se suele retirar parcial o totalmente la medicación antiepiléptica y se realizan maniobras encaminadas a la provocación de eventos críticos (privación de sueño, fotoestimulación...). La habitación en la cual se monitoriza al paciente debe estar dotada con una o dos cámaras y un micrófono. Los electrodos de registro del paciente envían la señal al equipo de registro a través de un cable o de un sistema de radio frecuencia. El registro es controlado en todo momento por personal sanitario entrenado en epilepsia, situado en una habitación próxima a la del paciente. Durante las crisis se activa una alarma que permitirá la exploración y atención del paciente durante las mismas. El registro durante la monitorización se puede realizar de dos maneras:

- Sistema analógico: se registra de forma sincronizada la imagen del paciente y el registro electroencefalográfico en una cinta de vídeo, pudiéndose almacenar entre 6-8 horas.
- Sistema digital: se registra el registro electroencefalográfico y/o la imagen en un soporte informático de almacenamiento de datos (disco duro).

El coste es más elevado que en los sistemas ambulatorios sin embargo su precisión es mucho mayor, permite reducir la medicación antiepiléptica, explorar al paciente durante las crisis y realizar estudios con electrodos intracraneales. Si analizamos los beneficios derivados de la reducción de crisis en los pacientes, serán mayores que los gastos generados por la monitorización.

5. Conclusión

El registro EEG constituye un elemento muy importante en la evaluación de los pacientes con epilepsia. El empleo adecuado de las diferentes modalidades de registros electroencefalográficos permitirá optimizar tanto el diagnóstico y tratamiento de los pacientes como los recursos económicos.

Bibliografía

1. Schaul N. The fundamental neural mechanisms of electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:101-7.
2. Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1617-97.
3. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEG in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-34.
4. Sundaram M, Hogan T, Hisock M, Piffly N. Factors affecting interictal spike discharges in adults with epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:358-60.
5. Cavazzuti GB, Capella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43-55.
6. Zivin L, Ajmone-Marsan C. Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 1968;91:751-78.
7. Gil-Nagel A, Bolaños AR. Variantes normales que se asemejan a patrones epileptiformes. En: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J, Kanner AM. *Manual de electroencefalografía*. Madrid: McGraw-Hill, 2002;73-82.
8. Waltz S, Christen HJ, Dooze H. The different patterns of the photoparoxysmal response- a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;83:138-45.
9. Laskowitz DT, Sperling MR, French JA, O'Connor MJ. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology* 1995;45:780-7.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
11. Burgerman RS, Sperling MR, French JA, Saykin AJ, O'Connor MJ. Comparison of mesial versus neocortical onset temporal lobe seizures: neurodiagnostic findings and surgical outcome. *Epilepsia*. 1995;36:662-70.
12. Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns and results of surgery. *Ann Neurol* 1992;31:193-201.
13. Williamson PD, Boon PA, Thadani WM, Darcey TM, Spencer DD, Spencer SS et al. Parietal lobe epilepsy: diagnostic considerations and results of surgery. *Ann Neurol* 1992; 31:193-201.
14. Cascino GD, Hulihan JF, Sharbrough FW, Kelly PJ. Parietal lobe lesional epilepsy: electroclinical correlation and operative outcome. *Epilepsia* 1993;34: 522-7.
15. Aykut-Bingol C, Spencer SS. Nontumoral occipitotemporal epilepsy: localizing findings and surgical outcome. *Ann Neurol*. 1999;46:894-900.
16. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Eastleigh: John Libbey, 2002.
17. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Petix M, Maytal J, Kang H et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076-85

18. Bouloche J, Leloup P, Mallet E, Parain D, Tron P. Risk of recurrence after a single, unprovoked, generalized tonic-clonic seizure. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:626-32.
19. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JA, Fung T, Garner B. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1985;35:1657-60.
20. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601-8.
21. Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990;5:49-60.
22. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B. Commission of European Affairs of the International League Against Epilepsy: Subcommission on European Guidelines. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2002;106:1-7.
23. Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJ. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;54:357-64.
24. Glich TH. The sleep-deprived electroencephalogram. Evidence and practice. *Arch Neurol* 2002;59:1235-9.
25. VE Villanueva, JM Serratos. "Refractory and persistent absence epilepsy with polyspikes in the sleep EEG" [abstract]. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 7); 2001:134.
26. Cascino GD. Use of routine and video electroencephalography. *Neurol Clin* 2001;19:271-87.
27. Yoshinaga H, Hattori J, Ohta H, Asano T, Ogino T, Kobayashi K et al. Utility of the scalp-recorded ictal EEG in childhood epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:772-7.
28. Binnie CD, Rowan AJ, Overweg J, Meinardi H, Wisman T, Kamp A et al. Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy. *Neurology* 1981;31:298-303.
29. Doherty CP, Cole AJ. The requirement for ictal EEG recordings prior to temporal lobe epilepsy surgery. *Arch Neurol* 2001;58:678-680.
30. Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia* 1996; 37(Supl 4):386-99.

Actualidad y futuro de la resonancia magnética en epilepsia

Introducción

P. de la Peña

La resonancia magnética (RM) ha supuesto un cambio significativo en el manejo de la patología neurológica, tal vez mayor del que supuso en su día la introducción de la tomografía axial computerizada (TAC). Hoy, la RM ocupa el primer lugar entre las indicaciones de imagen en patología neurológica, y sin duda la epilepsia es una de ellas.

La RM permite la detección de alteraciones pequeñas de la corteza cerebral causantes de crisis epilépticas y su rendimiento aumenta considerablemente cuando se utiliza de forma racional y dirigida en función de la información clínica. [1]

Los avances tecnológicos en neuroimagen están permitiendo realizar estudios neurorradiológicos denominados funcionales que permiten identificar alteraciones en el metabolismo y el flujo sanguíneo en el encéfalo, que con frecuencia tienen una relación anatómica con la zona de inicio de las crisis y el sustrato histológico subyacente. En la actualidad se utiliza principalmente en epilepsia en evaluación prequirúrgica. [2]

Un primer reto, es optimizar estas técnicas, obteniendo la máxima información posible aplicando los protocolos consensuados de los que disponemos en estos momentos. [1,2]

Un segundo reto es su aplicación en líneas de investigación de los mecanismos de la epileptogénesis y la búsqueda de marcadores de la misma, así como en la localización de áreas cerebrales epileptógenas.

En este sentido se está empleando la RM-Espectroscopia, para medir concentraciones neuroquímicas regionales, o la utilización conjunta de la RM Funcional con otra técnicas como MEG, EEG o SPECT, que permiten obtener una cartografía cerebral más completa al relacionar estructura con función cerebral. Integrando la neuroimagen con los avances en Genética, Electrofisiología y Biología del desarrollo se lograrán alcanzar estos objetivos. [3]

Bibliografía

1. Uso de las técnicas de imagen cerebral estructural en la epilepsia. Guías oficiales de la SEN 2004; 2: 17-29.
2. Neuroimagen funcional en la epilepsia. Guías oficiales de la SEN 2004;2:31-40.
3. Jacobs AB, Fischbach MD, Davis MR y col. Future directions for epilepsy research. *Neurology* 2001;57:1536-1542.

Imagen estructural: protocolo RM en epilepsia. Aportación de antenas en superficie, 3 T, difusión y espectroscopia

J.A. Álvarez-Linera

La Resonancia Magnética (RM) ha supuesto un cambio muy significativo en el manejo de la patología neurológica, tal vez mayor del que supuso en su día la introducción de la tomografía axial computerizada (TAC). Hoy, la RM ocupa el primer lugar entre las indicaciones de imagen en patología neurológica, y sin duda la epilepsia es una de ellas; de hecho la imagen ha venido a ocupar en los últimos años un papel decisivo en la Unidad de Epilepsia, y uno de los principales motivos de ello es el desarrollo de las técnicas en RM, que permiten estudiar con gran detalle la anatomía del cerebro de forma incruenta, detectando lesiones cada vez más pequeñas y tipificándolas con mayor exactitud. Gran número de pacientes presentan crisis refractarias y en ese grupo se incluyen lesiones como algunos tumores, malformaciones vasculares o esclerosis medial temporal, potencialmente curables con cirugía o radiocirugía. Sin embargo, sabemos que algunas de estas lesiones pueden encontrarse en pacientes sin crisis o bien presentarse en pacientes con crisis pero no ser la causa de éstas; incluso existen casos en los que se presenta más de una lesión. También es de sobra conocido que muchos pacientes con crisis parciales no presentan lesiones detectables macroscópicamente. Cuando se considera el papel de la RM en una unidad de epilepsia, hay dos aspectos fundamentales a tener en cuenta:

el primer objetivo es conseguir imágenes con la máxima calidad, para obtener la máxima sensibilidad, pero el segundo objetivo ha de ser integrar la información acerca de la estructura cerebral con la clínica y el resto de las exploraciones, y tomar decisiones conjuntamente sobre si es necesario seguir investigando o puede establecerse una actitud terapéutica concreta. Hay que insistir en la gran responsabilidad que hoy recae sobre la RM: puede ser tan importante identificar una lesión como asegurar que el estudio es normal. En este último caso, la actitud quirúrgica puede cambiar, ya que es sabido que el resultado es mucho peor cuando no hay lesión detectable. Cuando se busca la máxima calidad de imagen en RM, existe un claro consenso sobre la necesidad de disponer de aparatos con imanes de alto campo, pero dentro de éstos existe una amplia gama, con diferencias significativas, sobre todo en la capacidad de los gradientes o en el tipo de antenas y en menor medida en el diseño de las secuencias. Se requiere un conocimiento más profundo de la técnica cuando va a utilizarse la RM en una Unidad de Epilepsia. Pero quizás lo más importante es la elección de protocolos de estudio adecuados a cada caso. De esto, tanto como de la propia capacidad del aparato depende la obtención de un diagnóstico correcto. Por tanto, cuando se considera la RM en la epilepsia hay que revisar el siempre importante, pero aquí fundamental, papel de la técnica de adquisición de imagen. La calidad de imagen en RM ha mejorado continuamente desde sus comienzos, y esto ha ido reflejándose en la literatura. Con respecto a la esclerosis medial temporal, por ejemplo, la sensibilidad en 1985 oscilaba entre el 30 y 60% según las series [1-5], mientras que en publicaciones más recientes se han reportado sensibilidades cercanas al 100% [6]. También se observa una diferencia significativa en la sensibilidad y especificidad, cuando leen los mismos estudios neuroradiólogos con distinta experiencia en epilepsia [6]. Esto pone de manifiesto, por un lado, lo importante que resulta la técnica de RM en el contexto de la epilepsia, donde abundan lesiones de muy difícil detección, y por otro, la necesidad de experiencia específica por parte del neurorradiólogo. El objetivo primordial en la RM en la epilepsia es la detección del sustrato epileptógeno [7-9]. La primera consecuencia de ello es la mejor clasificación de la epilepsia [8]. Incluso cuando la

clínica y el EEG indican en principio que las crisis son generalizadas, el estudio más detallado tras la localización de una lesión mediante RM, demuestra a veces que en realidad se trata de crisis focales con generalización muy rápida. En este sentido, parece cada vez más clara la utilidad de realizar un estudio morfológico de alta resolución a todo paciente epiléptico, excepto cuando hay una evidencia inequívoca de que se trata de una epilepsia generalizada idiopática o una epilepsia benigna de la infancia. La petición más frecuente de RM ocurre en pacientes crisis parciales mal controladas, en los que se plantea la cirugía. Es en estas circunstancias donde la RM estructural cobra más valor, pues la decisión quirúrgica depende en gran medida de la información que ésta aporta. La identificación del sustrato epileptógeno, está asociada con mejores resultados quirúrgicos [10,11]. Existe evidencia de que un protocolo específico modifica de forma muy significativa la sensibilidad y la especificidad de la RM, y hoy no se concibe un estudio con RM de un paciente epiléptico sin la utilización de protocolos específicos.

Las imágenes estructurales pueden mejorarse con el empleo de antenas de superficie. Mediante estas antenas es posible aumentar la relación señal/ruido en la corteza cerebral, lo cual permite detectar más fácilmente pequeñas lesiones, especialmente algunas displasias corticales focales, que pueden pasar desapercibidas en un estudio con bobinas convencionales, a pesar de utilizar protocolos específicos. Por otro lado, también es posible aumentar la sensibilidad utilizando imanes más potentes como los nuevos imanes de 3 T, que no sólo presentan mayor relación señal/ruido (ya que ésta es proporcional al campo magnético) sino que poseen mayor contraste T_2 , necesario para detectar diferencias pequeñas de señal, tanto en la sustancia blanca como en la corteza, así como para valorar la unión córtico-medular, que en ocasiones es la única manifestación de algunas alteraciones del desarrollo cortical. Además, es posible combinar el uso de antenas de superficie con imanes de 3 T, sumando así las ventajas de ambos métodos.

El empleo de técnicas avanzadas, como la Difusión y la Espectroscopia para la detección de lesiones, ha despertado mucho interés y puede ofrecer información complementaria. Numerosos estudios, utilizando Espectroscopia de hidrógeno

demuestran que en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal es posible lateralizar el foco en un porcentaje elevado de casos (en torno al 80%) y que los datos de la espectroscopia se correlacionan con el resultado quirúrgico [15-16]. No obstante, la capacidad de lateralización desciende notablemente cuando se trata de casos con RM normal. Las publicaciones con RM normal son necesariamente escasas, ya que la cirugía con RM normal es mucho menos frecuente, por lo que no hay tanta experiencia acerca del valor de la Espectroscopia en caso de RM negativa. En la actualidad la Espectroscopia continúa teniendo su papel más importante en el ámbito de la investigación, y en la clínica se considera una herramienta complementaria, que requiere personal con alto nivel de experiencia. En este mismo sentido, se considera el valor de la Difusión: existen numerosos trabajos que indican que la RM con secuencias de difusión puede detectar alteraciones en el coeficiente de difusión aparente (CDA) en los hipocampos de los pacientes con Esclerosis Temporal Medial [17], siendo ésta además una técnica más robusta que la espectroscopia, pero hay poca experiencia en el caso de pacientes con RM normal. Recientemente, la introducción de nuevas técnicas de difusión como la imagen con tensores de difusión (DTI) está haciendo posible crear mapas de anisotropía de la sustancia blanca con capacidad para detectar alteraciones no visibles con imagen estructural [18]. Se trata de un campo con grandes posibilidades, tanto para el estudio de la Esclerosis Temporal Medial como de Displasias corticales focales, ya que ambas pueden presentar alteraciones en la anisotropía de la sustancia blanca.

La RM constituye hoy uno de los pilares fundamentales en la unidad de epilepsia, pero no hay que olvidar que como siempre ocurre con las técnicas de imagen, es fundamental la valoración del contexto clínico, así como de la información aportada por otras exploraciones. Cuando existen dudas diagnósticas, o cuando se consideran tratamientos como la cirugía, cada caso debe ser valorado de forma individual en la unidad de epilepsia, y decidir conjuntamente cuál va a ser el próximo paso, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

Bibliografía

1. Ormson MJ, Kispert DB et al. Criptic estructural lesions in refractory partial epilepsy:MR imaging and CT studies. *Radiology* 1986; 160 (1): 215-9.
2. Jabbari B, Gunderson CH et al. MRI in partial complex epilepsy. *Arch Neurol* 1986; 43 (9): 869-72.
3. TheodoreWH, Dowart L et al. Neuroimaging in refractory partial seizures: comparison of CT MRI and PET. *Neurology* 1986; 7 (6): 750-9.
4. Bergen B, Bleck T et al. MRI as a sensitive and especific predictor of neoplasm removed for intractable epilpsy. *Epilpi* 1989; 30 (3): 318-21.
5. Swartz BE, Halgren E et al. Neuroimaging in patients with seizures of probable frontal lobe origin. *Epilepsia*, 1989; 30 (5): 547-88.
6. Linda C, Meiners MD et al. Fast Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Compared with T2-Weighted Spin-Echo in the Magnetic resonance Diagnosis of Mesial Temporal Sclerosis. *Investigative Radiology*1999 (34); 2: 134-42.
7. Bronen RA, *Neuroradiology. ARRS Categorical Course Syllabus. "Evaluation of the Seizure Patient"*.
8. Clifford R. Jack Magnetic resonance imaging. *Neuroimaging and Anatomy. In: Neuroimaging clinics of North America* 1995; 4 (5): 597-622.
9. Spencer DD. Surgical planning in adults. In: Jack CR Jr, Cascino GD (eds). *Neuroimaging in Epilepsy: Principles and Practice*. Newton, MA, Butterworth-Heinemann, in press. *Neuroimaging clinics of North America*.
10. Berkovic SF, McIntosh AM et al. Visual analysis of MRI preditics outcome of temporal lobectomy. *Epilepsia* 1993; 34: 145.
11. Kuzniecky S, Burgard E, Faught R, Morawetz A. BartolucciPredictive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Arch Neurol* 1993; 50: 65-69.
12. 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 Mar;55(3):346-8.
13. Goyal M, Bangert BA, Lewin JS, Cohen ML, Robinson S. High-resolution MRI enhances identification of lesions amenable to surgical therapy in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Aug;45(8):954-9.
14. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, Elger CE Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec; 73(6):643-7
15. Vermathen P, Laxer KD, Matson GB, Weiner MW. Hippocampal structures: antero-posterior N-acetylaspartate differences in patients with epilepsy and control subjects as shown with proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2000 Feb;214(2):403-10
16. Capizzano AA, Vermathen P, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Soher BJ, Schuff NW, Weiner MW. Multisection proton MR spectroscopy for mesial temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Sep;23(8):1359-68.
17. Yoo SY, Chang KH, Song IC, Han MH, Kwon BJ, Lee SH, Yu IK, Chun CK. Apparent

diffusion coefficient value of the hippocampus in patients with hippocampal sclerosis and in healthy volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 May;23(5):809-12

18. Assaf BA, Mohamed FB, Abou-Khaled KJ, Williams JM, Yazeji MS, Haselgrove J, Faro SH. Diffusion tensor imaging of the hippocampal formation in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Oct;24(9):1857-62

Imagen funcional: su aplicación y unión con otras técnicas funcionales

N. Bargalló

Los avances tecnológicos en neuroimagen están permitiendo realizar estudios neuroradiológicos denominados funcionales, ya que pueden detectar cambios en la actividad cerebral. En el caso de la epilepsia estos estudios funcionales se ha demostrado útiles principalmente en la localización de las crisis y en la valoración preoperatoria.

Es importante conocer que estos estudios miden cambios metabólicos (PET) o vasculares (SPECT y RMf) que se producen en el momento de la activación cerebral.

Los estudios de RMf están indicados para la evaluación prequirúrgica en los pacientes con epilepsia. Cuando una lesión está situada en la vecindad de una área crítica como es la motora, los estudios de RMf han demostrado proporcionar información de los resultados postquirúrgicos [1-4].

Los estudios de SPECT y PET están indicados en los casos en que exista una discordancia electro-clínico radiológica y en el estudio de la epilepsia fármaco resistente sin lesión estructural evidente en los estudios de neuroimagen. Existen evidencias que estos estudios aumentan la rentabilidad diagnóstica en los estudios de pacientes con epilepsia extratemporal [5-7].

Resonancia Magnética funcional

La Resonancia Magnética funcional es una técnica que utiliza los cambios de señal que se producen al iniciar una acción cerebral. El procedimiento más utilizado es la secuencia BOLD, en la que RM detecta los cambios de oxigenación de la sangre que se producen durante la actividad cerebral. Es importante conocer que esta técnica mide de forma indirecta la función cerebral y que tanto su adquisición como su postprocesado se puede ver alterado por factores externos. Algunos de estos factores como son el movimiento de la cabeza durante la adquisición o la interferencia de hueso y/o aire de la base de cráneo sobre el parénquima cerebral dependen del paciente, mientras que durante el postprocesado que se realiza mediante softwares específicos y basándose en procesos matemáticos y estadísticos se pueden producir manipulaciones que interferirán en el resultado final.

En la actualidad se considera que la RM funcional está indicada en los casos que es necesario realizar una intervención quirúrgica. Así pues, delante de una resección tumoral la RM funcional nos ayudaría a reconocer si existen áreas primarias involucradas y si existe un riesgo de secuelas posquirúrgicas. Lee y col. [8] en una revisión de la utilidad de los estudios de neuroimagen funcional en la planificación quirúrgica concurren que en los pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia, los estudios de RM funcional fueron determinantes para la viabilidad de la resección quirúrgica en un 70% de los pacientes, ayudaron a la planificación quirúrgica en 43% de los casos y en un 52% fueron decisivos para seleccionar que pacientes requerían estudio de mapeo funcional invasivo durante la cirugía.

SPECT cerebral

El SPECT cerebral de perfusión se emplea en la localización prequirúrgica del paciente epiléptico, para localizar la región epileptógena (RE) de los pacientes con crisis parciales complejas (CPC) farmacorresistentes. La inyección del radiofármaco

puede hacerse con el paciente en reposo (SPECT interictal) o durante una crisis epiléptica (SPECT ictal).

En el SPECT ictal la inyección del trazador se lleva a cabo durante la crisis epiléptica y las imágenes gammagráficas pueden adquirirse hasta 2 horas después, una vez solucionada la crisis epiléptica. La capacidad para localizar la RE del SPECT ictal es superior al 90% en pacientes con crisis del lóbulo temporal [9] y su rentabilidad diagnóstica desciende en las crisis extratemporales.

SISCOM

La interpretación del SPECT de epilepsia es compleja, al tener que comparar muchas imágenes que se han obtenido en diferentes condiciones. Para una interpretación más sencilla y precisa se han desarrollado métodos de realineamiento, substracción y superposición de imágenes [10], que requieren de un soporte informático adicional (Analyze, SPM ...).

En el SISCOM (*Substraction ictal SPECT Co-registered to MRI*), la imagen de sustracción entre el SPECT interictal y el ictal (con sólo los cambios positivos de perfusión a favor del SPECT ictal) se fusiona a la imagen morfológica de la RM [11]. La adquisición del SPECT no varía del protocolo habitual, mientras que la RM debe ser de alta resolución con una adquisición dinámica 3D gradiente eco potenciada en T_1 , con grosor de corte inferior a 2 mm.

El SISCOM aporta resolución anatómica a la imagen del SPECT, además de aumentar la sensibilidad y la especificidad del SPECT y de la RM [12].

El SPECT ictal y el SISCOM se emplean en la evaluación prequirúrgica del paciente epiléptico, especialmente en las siguientes indicaciones: epilepsia extratemporal neocortical, epilepsia parcial no lesional, epilepsia temporal bilateral, discordancia entre exploraciones (vídeo-EEG, RM), epilepsia lesional extensa, multilobar o bilateral: displasias corticales, síndromes neurocutáneos, reaparición de crisis en pacientes previamente operados, que presentan lesiones residuales no

localizadoras y previamente a la colocación de electrodos subdurales, para reducir la extensión del área a cubrir y evitar morbilidad.

Bibliografía

1. Killgore WD, Glosser G, Casasanto DJ, French JA, Alsup DC, Detre JA. Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. *Seizure* 1999;8:450-455
2. Lee CC, Ward HA, Sharbrough FW, et al. Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1511-1519
3. Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, et al. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology* 2003;60:1788-1792
4. Tomczak RJ, Wunderlich AP, Wang Y, et al. fMRI for preoperative neurosurgical mapping of motor cortex and language in a clinical setting. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:927-934
5. O'Brien TJ, So EL, Cascino GD, et al. Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia* 2004;45:367-376
6. 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;43:408-414
7. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology* 1999;52:137-146
8. Lee CC, Ward HA, Sharbrough FW, et al. Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1511-1519
9. Devous MD, Sr., Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med* 1998;39:285-293
10. Koole M, D'Asseler Y, Van Laere K, et al. MRI-SPET and SPET-SPET brain co-registration: evaluation of the performance of eight different algorithms. *Nucl Med Commun* 1999;20:659-669
11. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology* 1999;52:137-146
12. 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;43:408-414

Avances recientes en epilepsia

Recientes avances en el conocimiento de la epilepsia en la infancia

M. Rufo

Jefe de Neurología Infantil. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Entre todos los aspectos que influyen en la aparición y posterior evolución de una crisis epiléptica, la edad es sin duda uno de los factores más importante. En los niños, tanto la edad, como el desarrollo y el crecimiento, son elementos determinantes para conocer no solo si la epilepsia se encuentra en vías de aparición, sino también si queremos saber el tipo de manifestación clínica y electroencefalográfica, o el tipo de epilepsia que nos vamos a encontrar [1]. Y aunque no está universalmente aceptada, la edad es por regla general reconocida como un factor esencial en el pronóstico de este desorden. Además, se conoce que la aparición precoz de las manifestaciones críticas en determinados síndromes infantiles es un factor de mal pronóstico.

A pesar de que con la introducción de los nuevos FAEs en la última década, los avances en el campo de la epilepsia han sido espectaculares, con la mejoría del control de las manifestaciones críticas y la mejor tolerancia a la medicación, aún existe un porcentaje alto de pacientes que tiene puesta sus expectativas en otros tratamientos alternativos, especialmente en la cirugía de la epilepsia [2]. Estas nuevas opciones terapéuticas pueden disminuir el número de crisis epilépticas presentes en estos casos refractarios, sin producir efectos adversos sobre la conducta o el conocimiento [3].

Los métodos de diagnóstico por la imagen han revolucionado los conceptos etiológicos de la epilepsia. Su desorbitado desarrollo, ha puesto de manifiesto el apasionante mundo de alteraciones estructurales neuronales causantes de procesos epilépticos, que han hecho de las lesiones estructurales de la corteza cerebral la causa más frecuente de epilepsia refractaria. Estas lesiones puntuales pueden ser exploradas y diagnosticadas, mediante técnicas de neuroimagen. La resonancia magnética nos ha permitido detectar pequeñas alteraciones de la corteza cerebral que producen crisis epilépticas. Pero somos capaces de multiplicar su rendimiento si el examen está dirigido en función de los datos obtenidos por el clínico. Sabemos que la resonancia funcional permite detectar alteraciones del metabolismo y del flujo sanguíneo cerebral, y en la etiología de las epilepsias van a intervenir diversos factores relacionados con la excitación neuronal a través de las conexiones interneuronales, de los canales iónicos, de las vías de asociación y de los neurotransmisores [4].

En muchas epilepsias se conoce tanto el gen causante de la misma como el mecanismo de herencia que está implicado, que generalmente suele ser una penetrancia incompleta con una transmisión dominante. Este dato ha permitido que en los últimos años un alto porcentaje de epilepsias hayan cambiado su denominación, habiendo pasado de ser denominadas como idiopáticas, a tener una causa genética [5]. Actualmente se piensa que en cerca del 80% de los casos de epilepsia habrá algún trastorno genético de cualquier tipo, con alteraciones de uno o varios genes implicados en diferentes aspectos de la epileptogénesis.

Todos estos avances en los distintos campos de la radiología, de la farmacología, electroneurofisiología y la genética, han obligado a los miembros directivos de la Liga Internacional contra la Epilepsia a crear un grupo de trabajo que modifique la semiología clínica y la clasificación que ya existían y que todos estábamos utilizando [6]. En este sentido, se presentaron las primeras propuestas diagnósticas en el año 2001 en el Congreso de Buenos Aires, y en la actualidad se ha propuesto un esquema diagnóstico dividido en cinco ejes, con el fin de facilitar una aproximación clínica que permita determinar su diagnóstico. En el mismo, se ha aceptado una lista de tipos

de crisis epilépticas que incluye tanto a los estados de mal epilépticos como los factores precipitantes de las crisis reflejas. De la misma forma, ha existido un intento de clasificar los síndromes epilépticos, pero un diagnóstico de este tipo no siempre es posible.

Pero siempre y a pesar de todo, la mejor forma de realizar un correcto diagnóstico de las manifestaciones críticas, será la observación directa de las mismas. Y mucho mejor, si de forma simultánea estamos recogiendo la actividad eléctrica que se produce en el cerebro del epiléptico. Esta circunstancia se ha conseguido gracias al desarrollo del Vídeo EEG. Esta exploración tiene la ventaja de poder realizar un diagnóstico correcto, una clasificación adecuada de la crisis, y una cuantificación, tanto de las descargas epileptiformes recogidas en el EEG, como de las crisis epilépticas [7]. Ya no se concibe una Unidad de Epilepsia sin la existencia de este método diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in Children*. 3rd. ed. Lippincott Williams & Wilkins editores. Philadelphia. 2004. ISBN 0-7817-2698-0.
2. Shields WD. Management of epilepsy in mentally retarded children using the newer antiepileptic drugs, vagus nerve stimulation, and surgery. *J Child Neurol*. 2004 Aug;19 Suppl 1:S58-64.
3. Wheless JW, Bourgeois BF. Choosing antiepileptic drugs for developmentally normal children with specific epilepsy syndromes and behavioral disorders. *J Child Neurol*. 2004 Aug;19 Suppl 1:S39-48. Review.
4. Cohen-Gadol AA, Pan JW, Kim JH, Spencer DD, Hetherington HH. Mesial temporal lobe epilepsy: a proton magnetic resonance spectroscopy study and a histopathological analysis. *J Neurosurg*. 2004 Oct;101(4):613-20.
5. Neubauer BA, Hahn A, Doose H, Tuxhorn I. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--definition, course, nosography, and genetics. *Adv Neurol*. 2005;95:147-55. Review.
6. Forcadas M, Rufo-Campos M. Esquema diagnóstico de la Liga Internacional contra la Epilepsia. En: *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia 2004*. Rufo-Campos M, de la Peña P, Elices E, Cruz G. Editores. Prous Science. Barcelona. ISBN- 84-8124-217-9. Pg. 341-347.
7. American Electroencephalographic Society. Guideline twelve: Guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 88-110.

Aportaciones de la farmacogenética y de la farmacogenómica al tratamiento de las epilepsias

J.L. Herranz

Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria.

Neuropediatría. Hospital Universitario M. Valdecilla. Santander.

Resumen

Objetivo: Describir las futuras estrategias terapéuticas farmacológicas en los pacientes epilépticos fármacorresistentes y en la prevención de los efectos adversos idiosincrásicos de fármacos antiepilépticos (FAEs). Desarrollo: Todavía es imposible conseguir la supresión de las crisis epilépticas en 20-25% de los pacientes a pesar de la correcta utilización de los FAEs, porque tienen polimorfismos de los enzimas metabolizantes o de sus inductores, especialmente del citocromo hepático CYP, por sobreexpresión de proteínas transportadoras de membrana (PGP, MRP) o por polimorfismos de los canales iónicos. Por otra parte, los efectos idiosincrásicos se producen por desequilibrio entre la producción de metabolitos tóxicos y la capacidad individual de detoxicación de los mismos. La farmacogenética y la farmacogenómica pueden identificar determinadas características personales, bioquímicas, enzimáticas y genéticas, que ayuden a seleccionar el FAE más eficaz y

Dirección: Prof. J.L. Herranz.

Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. 39008 Santander. Correo electrónico: pedhfj@humv.es

con menos riesgo de efectos idiosincráticos. Conclusiones: Aunque deben sintetizarse nuevos FAEs con los que se intente reducir la tasa de pacientes fármacorresistentes, deben desarrollarse estrategias con ayuda de la farmacogenómica, concretamente, FAEs que no sean transportados por PGP o MRP, o sustancias que antagonicen a esos transportadores de membrana y que hagan posible la llegada de los FAEs a sus lugares de acción. Por otra parte, debe conocerse la capacidad de detoxicación de cada individuo, de modo que se minimice el riesgo de efectos adversos idiosincráticos.

Palabras clave

Fármacos antiepilépticos, epilepsia fármacorresistente, efectos idiosincráticos, glucoproteína P, MRP, farmacogenómica, farmacogenética.

Introducción

El primer fármaco antiepiléptico (FAE), el fenobarbital (PB), se comercializó en 1912 y, a partir de entonces, se fueron introduciendo paulatinamente: fenitoína (PHT), primidona (PRM), etosuximida (ESM), carbamacepina CBZ), valproato (VPA), clonacepam (CZP) y clobazam (CLB), que conforman el grupo de FAEs clásicos, comercializados antes del año 1970. Gracias a ellos se pudo lograr la supresión de las crisis en aproximadamente el 70% de las personas con epilepsia. Sin embargo, en el 30% no era posible alcanzar dicho objetivo, lo que impulsó, a partir del año 1990, la síntesis y comercialización de nuevos FAEs, con la intención de aumentar la eficacia, reducir los efectos adversos y mejorar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los FAEs clásicos [1].

Desde 1990 se han comercializado: vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), felbamato (FBM), gabapentina (GBP), topiramato (TPM), tiagabina (TGB), oxcarbacepina (OXC) y levetiracetam (LEV), cuyas aportaciones más relevantes han sido las siguientes [1,2]:

1. Mejor conocimiento de la fisiopatología intrínseca de las crisis epilépticas y de los mecanismos y lugares de acción de los FAE.
2. Cinética más favorable que la de los FAE clásicos.
3. Eficacia en algunos pacientes rebeldes a los FAE clásicos.
4. Mejor control clínico de algunos síndromes epilépticos concretos: síndrome de West (VGB, TPM), epilepsias mioclónicas (TPM, LEV), síndrome de Dravet (TPM), síndrome de Lennox-Gastaut (LTG, TPM, LEV) y epilepsias fotosensibles (LEV).
5. Mejor tolerabilidad, en general, que la de FAE clásicos.

Sin embargo, deben realizarse algunas matizaciones importantes:

1. Los nuevos FAE, al igual que los clásicos, son anticonvulsivantes, no son fármacos antiepilépticos propiamente dichos.
2. Hay poca experiencia con los nuevos FAE en monoterapia y muy pocos estudios que comparen en doble ciego los nuevos FAE en monoterapia en pacientes no

tratados previamente, con los FAE clásicos con eficacia ya conocida. Información que todavía es más escasa en niños.

3. Se menosprecian y, por ello, no se utilizan, los niveles plasmáticos de los nuevos FAE, lo que conlleva inseguridad para su manejo, al no disponer de ese dato que facilita el ajuste inicial de la dosis idónea del fármaco [3]. De hecho, los nuevos FAE se están dosificando con la ya superada metodología empírica de los FAE clásicos. Se aplican las dosis iniciales recomendadas, pero son las recidivas de las crisis las que suelen motivar el incremento de la dosis (¿cuánto?) y los efectos adversos lo que condiciona la reducción de la dosis (¿cuánto?). En esta situación ¿en qué momento debe considerarse ineficaz y/o intolerable un FAE?
4. Todo esto produce en el clínico inseguridad y desconfianza, razones suficientes para que no se atreva o no se decida a utilizar los nuevos FAE con la soltura de los clásicos.

Con los nuevos FAE es indudable que se rescatan algunos pacientes que habían sido rebeldes a los FAE clásicos. Pero el control total de las crisis solo se logra en 5 a 10% de los pacientes que habían sido fármacorresistentes [4]. Es decir, que se ha reducido el porcentaje de pacientes no controlados desde el 25-30% al 15-20%. Éxito evidente pero insatisfactorio, por lo que continúa el desarrollo de FAE más eficaces y con mejores características que los ya existentes. Ante esta perspectiva se plantean las siguientes preguntas: ¿Cuántos más FAE todavía? ¿Es este el único camino para lograr el control de todos los pacientes con epilepsia? ¿Pueden prevenirse los efectos adversos idiosincrásicos de los FAE?

Farmacorresistencia en la epilepsia

Es evidente que están siendo obviados o menospreciados numerosos factores que contribuyen a la fármacorresistencia de las epilepsias. Dicha resistencia puede ser de origen farmacocinética o farmacodinámica. La resistencia farmacocinética se pro-

duce cuando no se alcanzan concentraciones del FAE necesarias para lograr la eficacia clínica: 1) por la administración de una dosis insuficiente; 2) porque la dosis es adecuada, pero el nivel sérico insuficiente, 3) el nivel sérico es terapéutico, pero la concentración del FAE en parénquima cerebral insuficiente; y 4) porque la concentración en cerebro es adecuada, pero es insuficiente en el foco epiléptico. La resistencia farmacodinámica se produce por alteraciones en los lugares diana en los que deben actuar los FAE, haciéndose menos sensibles a los mismos.

El que un FAE concreto tenga diferente eficacia en personas con análogas características e idéntico cuadro clínico, solo puede justificarse si se tienen en cuenta (Figura 1) [5]:

- Los diferentes polimorfismos de los enzimas metabolizadores de los FAE (preferentemente del citocromo P450) y de sus inductores.

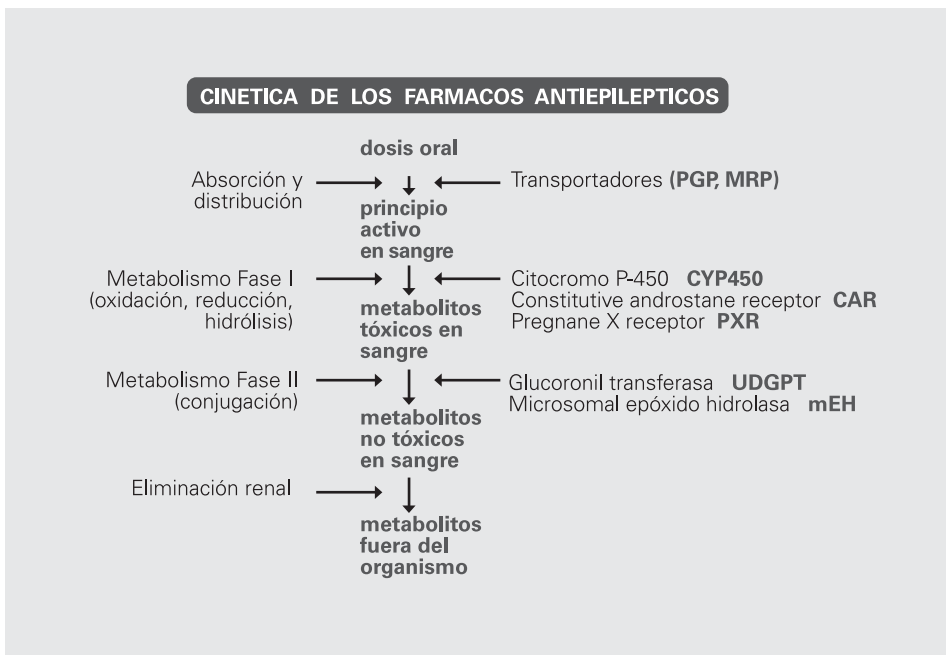


Figura 1

Cinética de los fármacos antiepilépticos e influencia en la misma de proteínas transportadoras, de enzimas metabolizadoras y de inductoras de las mismas [5,22].

- La sobreexpresión de las sustancias transportadoras de fármacos (como la glucoproteína P –PGP– y las proteínas asociadas a la resistencia a múltiples drogas –MRP–) [5].
- Los polimorfismos de las enzimas que intervienen en la fase II del metabolismo, en la conjugación de los FAE.
- Los polimorfismos en los canales iónicos y en los receptores GABA y glutamato.

Verdaderamente, es una problemática muy compleja, que ha motivado el desarrollo de la farmacogenética y de la farmacogenómica. Habitualmente se entiende por farmacogenética la ciencia que estudia los factores genéticos que afectan la actividad de las enzimas metabolizantes de fármacos. La farmacogenómica estudia dichos factores y, además, los genes que los codifican. Ambas disciplinas estudian la variabilidad hereditaria que sustenta las diferencias en la respuesta individual a los fármacos, por lo que su desarrollo va a representar una ayuda considerable en el tratamiento de las epilepsias, al identificar haplotipos o polimorfismos asociados con los genes puntuales, incluyendo, concretamente, los de transportadores de drogas, los de enzimas metabolizadoras y los de canales iónicos [5-7].

Transportadores de membrana

Se entiende por transportadores a un grupo de proteínas involucradas en la entrada y salida de sustancias a través de las membranas celulares, siendo sus funciones el asegurar la permeabilidad de la membrana a los fármacos, regular la concentración de los mismos y proteger contra agresiones.

La glucoproteína P (PGP) es una proteína intrínseca de la membrana celular, codificada por una pequeña familia de genes. Las isoformas de PGP involucradas en la resistencia a fármacos son codificadas por el gen *MDR1* en humanos y por los genes *MDR1a* o *MDR1b* en roedores. Descubierta primero como transportador de membrana en tejidos cancerosos, como responsable de la resistencia a la quimioterapia [8], después se objetivó en tejidos normales con función excretora,

como hígado, riñón, intestino, y en la barrera hematoencefálica (BHE). PGP ejerce una función fisiológica en tejidos normales, relacionada con la excreción y/o protección de dichos tejidos a las toxinas y xenobióticos, estando ubicada en la membrana apical de las células endoteliales de los capilares en la BHE [9].

La familia MRP, cuyo primer miembro –MRP1– se descubrió en células cancerosas en 1992, consta actualmente de siete miembros [10], que transportan a los aniones orgánicos, aunque también a drogas orgánicas neutras, por lo que tienen funciones comunes con la PGP. Se localizan también en diversos tejidos normales, incluyendo la BHE. MRP2 está ubicada en la membrana celular apical, que en muchas membranas es la posición más apropiada para ejercer su papel protector, mientras que MRP1, MRP3 y MRP5 se localizan basolateralmente. El descubrimiento de las MRP en la BHE es muy reciente, en el año 2000 [11].

A diferencia de las células endoteliales de otros tejidos, las de los capilares cerebrales están unidas estrechamente, sin poros ni vesículas picnocíticas, terminando a su alrededor los astrocitos pericapilares y contribuyendo a la función de barrera [12]. La BHE es impermeable a sustancias muy ionizadas e hidrofílicas, pero sustancias muy solubles en lípidos –la mayor parte de FAE– penetran rápidamente por simple difusión. Mediante un mecanismo defensivo activo de la BHE, transportadores multidroga como PGP y MRP, que dependen de ATP y que, como se ha indicado, están localizados en la membrana luminal de las células endoteliales capilares de la BHE, actúan como bombas que transfieren de nuevo las drogas a la sangre después de que hayan pasado desde la sangre a las células endoteliales, limitando de esta manera la penetración de muchas sustancias lipofílicas en el parénquima cerebral [13]. Es decir, que se puede estar administrando el FAE adecuado y con dosis apropiadas, pero dicho FAE no llega a los lugares en donde debe actuar.

En efecto, del mismo modo que se ha podido reproducir en estudios experimentales [11,14], en pacientes epilépticos con fármacorresistencia, se ha objetivado sobreexpresión de PGP y de MRP, posiblemente primaria, o motivada por las crisis incontroladas o por los propios FAE (Tabla I). Mediante procedimientos inmunohistoquímicos, se ha demostrado una sobreexpresión de genes que codifican

Tabla I

Sobreexpresión de transportadores de drogas múltiples en el tejido epileptogénico humano.

Proteínas transportadoras	Barrera hemato-encefálica	Glía	Neuronas	Autores
Glicoproteína P (PGP / MDR1)	Sí	Sí	?	Tishler et al, 1995 Sisodiya et al, 1999, 2001, 2002
MRP1	?	Sí	Sí	Sisodiya et al, 1999, 2001, 2002
MRP1	Sí	?	?	Dombrowski et al, 2001

PGP, MRP2 o ABCC2 en células endoteliales procedentes de lobectomías temporales [15]. Por otra parte, Sisodiya et al [16] han objetivado sobreexpresión de PGP, de MDR1 y de MRP1 en 3 causas habituales de epilepsias farmacorresistentes: tumores neuroepiteliales disemбриoplásicos, displasia cortical focal, y en esclerosis de hipocampo.

Entre los FAE (Tabla II), son sustratos de PGP [17] y son transportados por esta glucoproteína: GBP, TPM, PHT, CBZ, PB y LTG. Y son sustratos de MRP: VPA, PHT y CBZ. A consecuencia de ello, todos estos FAE no alcanzan los lugares en donde tienen que actuar cuando existe una sobreexpresión de transportadores que lo impide. Por lo tanto, es necesario desarrollar: 1) nuevos FAE que no sean sustratos de estos transportadores; o 2) sustancias que, como las que se están aplicando en el cáncer, sean antagonistas de la glucoproteína P y contrarresten su efecto, facilitando así la llegada del FAE al lugar de acción. Un primer paso en este sentido se está ensayando, con éxito, con el producto OC144-093 en epilepsia, con antagonismo demostrado sobre la glucoproteína P [18].

Citocromo hepático (CYP 450)

Principal metabolizador de los FAE, sus polimorfismos no parecen ser la causa directa de la fármacorresistencia, porque suele ser silente –no altera la secuencia de

Tabla II

Transporte activo de los fármacos antiepilépticos a través de la barrera hematoencefálica por medio de proteínas transportadoras. (n.p.: no publicado)

	PGP	MRP	Otros	Autores
PB	Sí	No	?	Potschka et al, n.p.
PHT	Sí	Sí	?	Potschka y Löscher, 2001
CBZ	Sí	Sí	?	Potschka et al, 2001
VPA	?	Sí	Sí	Shen et al, n.p.
LTG	Sí	?	?	Potschka et al, n.p.
GBP	?	?	Sí	Luer et al, n.p.
TPM	Sí	?	?	Kwan et al, 2000

aminoácidos– pero condiciona un desequilibrio que influye sobre los genes y, en su estado homocigoto, se ha asociado con expresión alterada de ABCB1, de modo que podría utilizarse el polimorfismo ABCB 3435 para predecir la resistencia clínica de un FAE [19].

Canales iónicos

Estudios recientes indican que las mutaciones en los canales iónicos son las responsables de algunos síndromes epilépticos. Y que la naturaleza de dichas mutaciones también puede contribuir a la eficacia o resistencia de los FAE en esos síndromes concretos. El desarrollo de FAE que reviertan esas mutaciones y normalicen la dinámica del canal, puede ser la clave para el tratamiento de síndromes epilépticos actualmente incontrolados, como el síndrome de Dravet y la epilepsia mioclónica astática, ambos condicionados por complejas mutaciones en los canales de sodio dependientes de voltaje [20]. En estos síndromes epilépticos sería necesaria, por tanto, una terapia génica.

Farmacogenética, farmacogenómica y farmacorresistencia

Como conclusión a este capítulo, se puede afirmar que resulta oportuno seguir desarrollando nuevos FAE que reduzcan la tasa de pacientes sin control total de las crisis, especialmente si dichos FAE disponen de múltiples mecanismos de acción, amplio espectro terapéutico, cinética favorable y buena tolerabilidad. Pero esa es solamente una vía de investigación, puesto que deben analizarse mucho más exhaustivamente los factores que contribuyen a la farmacorresistencia –genéticos, relacionados con la enfermedad, relacionados con los fármacos, relacionados con el ambiente– y desarrollar otras estrategias terapéuticas, en las que la farmacogenómica parece tener un papel fundamental [19-21].

Efectos idiosincráticos de los antiepilépticos

Los efectos idiosincráticos son los efectos adversos menos frecuentes de los fármacos, pero también los más importantes por su repercusión y gravedad clínica, puesto que pueden ocasionar la muerte del paciente en algunos casos. Se observan en 5-10% de pacientes que toman FAE, y sus características más destacadas son:

1. Aparecen habitualmente durante los 3-6 primeros meses de tratamiento.
2. Con independencia de la dosis administrada, puesto que dependen del huésped.
3. Son, por tanto, imprevisibles.
4. Afectan preferentemente a la piel, con menos frecuencia a la sangre, y todavía menos frecuentes al hígado.
5. Son potencialmente graves, incluso mortales.
6. No hay modelos experimentales para reproducirlos ni para estudiar los mecanismos etiopatogénicos y las estrategias para evitarlos.
7. Como su incidencia es escasa, en 0,1% de la población general, no suelen

identificarse en los ensayos clínicos, en los que se valoran los FAE en grupos poco numerosos de pacientes. De hecho, con 1000 pacientes se estima una probabilidad de 80% de que no aparezca un efecto idiosincrático poco común, y con 30.000 pacientes todavía hay un 5% de probabilidades de ello, de modo que es necesario tratar a más de 100.000 pacientes con un FAE para que aparezca un efecto adverso idiosincrático.

Como se expresa en la figura 2, los efectos idiosincráticos se deben a la sobreproducción de metabolitos tóxicos o a la insuficiente detoxicación de los mismos, formándose complejos covalentes de gran peso molecular que, ligados a haptenos, condicionan una respuesta inmunológica. Esos metabolitos tóxicos también pueden

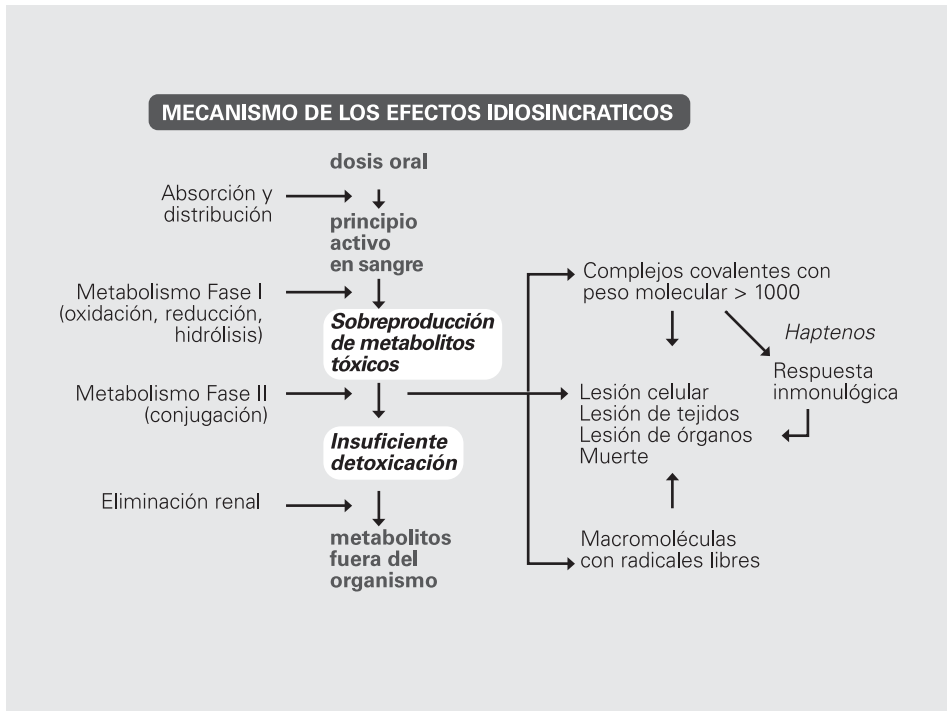


Figura 2

Mecanismo de producción de los efectos idiosincráticos de los antiepilépticos, por sobreproducción de metabolitos tóxicos y/o por insuficiente detoxicación de los mismos.

Modificado de Glauser TA [22].

inducir directamente lesiones en las células, en los tejidos y en los órganos, a lo que puede llegarse igualmente con el desarrollo de macromoléculas con radicales libres.

Los principales efectos idiosincráticos son: 1) cutáneos; 2) síndrome de hipersensibilidad; 3) hematológicos; 4) hepáticos; y 5) pancreáticos. Los efectos idiosincráticos cutáneos se han descrito con todos los FAE, pero el síndrome de hipersensibilidad solamente con FAE clásicos, los efectos hematológicos con FAE clásicos y con felbamato, los hepáticos igualmente con FAE clásicos y con felbamato, y la pancreatitis exclusivamente con valproato. En la actualidad, después de que tanto unos como otros FAE se han administrado a millones de pacientes de todo el mundo, se puede decir que los nuevos FAE –a excepción del felbamato, retirado en España por ese motivo– inducen efectos idiosincráticos con mucha menor frecuencia y con menos gravedad que los FAE clásicos.

¿Pueden prevenirse los efectos idiosincráticos de los antiepilépticos?

Al coincidir en los efectos idiosincráticos la imprevisibilidad y la potencial gravedad, tendría una especial relevancia la posibilidad de identificar a las personas con riesgo de padecer dichos efectos, para evitar en ellos la toma de los FAE responsables de los mismos. Los procedimientos que se están desarrollando con dicha finalidad son los siguientes:

1. Identificación de perfiles clínicos de riesgo
2. Marcadores biológicos de la formación de metabolitos tóxicos.
3. Marcadores biológicos de pobre detoxicación.
4. Marcadores genéticos de sensibilidad especial a reacciones mediadas inmunológicamente.

Identificación de perfiles clínicos de riesgo elevado de reacciones idiosincráticas

El conocimiento del perfil clínico de riesgo es lo más sencillo para prevenir los efectos idiosincráticos, evitando la administración de determinados FAE en

pacientes con esas características o en esas circunstancias, o administrando dichos FAE con pautas en las que se obvian esos factores de riesgo. Sin embargo, no hay marcadores clínicos fiables del riesgo de hepatotoxicidad del VPA o del FBM, ni de la anemia aplásica del FBM, ni de los exantemas de la CBZ. Solamente resultan fiables los factores de riesgo de idiosincrasia cutánea con LTG [23]: 1) los niños tienen más riesgo que los adultos; 2) con LTG asociada a VPA; 3) con dosis iniciales elevadas de LTG; 4) con escalada o ajuste de dosis excesivamente rápido. De hecho, obviando estas circunstancias, es excepcional el padecimiento de exantemas.

Marcadores biológicos de la formación de metabolitos tóxicos

Se ha descrito con el felbamato (FBM). Atendiendo a sus vías metabólicas, el atropaldehído-2-phenilpropenil (ATPAL) es un metabolito citotóxico del FBM que induce efectos idiosincráticos por toxicidad directa o conjugándose con proteínas, condicionando una respuesta inmunológica [24]. Cuando hay suficiente glutatión, un antioxidante intracelular detoxicante, el ATPAL se convierte en derivados del ácido mercaptúrico, que se elimina en la orina. Pues bien, se ha sugerido como marcador biológico la relación entre CPPA (ácido 3-carbamoil-penylpropiónico) / ATPAL, relación que se reduce cuando se forma mucho ATPAL.

Marcadores biológicos de detoxicación deficiente

a) Déficit de actividad de epóxido-hidrolasa

Unos de los muchos metabolitos reactivos propuestos en los FAE aromáticos son los arene-óxidos, metabolitos tóxicos que son convertidos en metabolitos no tóxicos por degradación con epóxido-hidrolasa hepática. Sin embargo, en los pacientes con déficit de epóxido-hidrolasa, los arene-óxidos se ligan a macromoléculas celulares y actúan como tóxicos celulares directos o formando haptenos con respuesta inmunológica, ambas vías inductoras de los efectos adversos idiosincráticos de los FAE aromáticos [25].

b) Déficit de actividad enzimática para la ligazón a radicales libres

Los radicales libres, descubiertos por Gomberg en 1900, son moléculas o iones altamente reactivos con un electrón no apareado, que se producen por procesos físicos, químicos o biológicos. Procesos biológicos comunes que producen radicales libres incluyen la hidroxilación de compuestos biológicos, el transporte de electrones mitocondriales, el metabolismo de eicosanoides y la oxidación de aminas biógenas. Los radicales libres son, con frecuencia, cruciales para el funcionamiento del organismo. Por ejemplo, en respuesta a infecciones bacterianas, la activación de neutrófilos produce ión superóxido, que se convierte mediante la superoxidodismutasa en H_2O_2 , el cual se combina con mieloperoxidasa, segregada por el neutrófilo activado, para formar ácido hipocloroso, un agente bactericida muy potente [26].

Los humanos disponemos de defensas antioxidantes extra e intracelulares que minimizan el riesgo de agresiones en órganos, tejidos y células motivados por esos compuestos altamente reactivos. Aunque una variedad de proteínas extracelulares –como albúmina, transferina y ceruloplasmina– protegen en cierto modo de los radicales libres, las principales defensas antioxidantes están formadas por 5 enzimas intracelulares –glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión-S-transferasa, catalasa y superóxido dismutasa–, por 3 metales pesados –selenio, cobre y zinc, esenciales para el funcionamiento de los enzimas referidos previamente– y por el glutatión celular.

Numerosas evidencias sugieren que los radicales libres juegan un importante papel en la patogenia de numerosos procesos neurológicos congénitos y adquiridos, como la epilepsia, la retinopatía del prematuro, la hemorragia ventricular neonatal, el mielomeningocele, el síndrome de Down y encefalopatías mitocondriales. En esas entidades los principales enzimas involucrados son la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa eritrocitarias.

Pues bien, en varios estudios se ha constatado deficiente detoxicación de radicales libres en los pacientes que, tomando FAE, tienen efectos adversos idiosincráticos. Así, en pacientes con reacciones adversas por VPA se ha apreciado menos actividad de glutatión peroxidasa eritrocitaria y menores concentraciones de

selenio plasmático que en un grupo control, hallazgos que sugieren mayor susceptibilidad de dichas personas para padecer los efectos idiosincráticos. Del mismo modo, los pacientes con anemia aplásica por FBM tienen menos actividad de glutatión peroxidasa y de glutatión reductasa eritrocitarias que el grupo control. La cuantificación de esas enzimas podría servir para identificar a las personas con un riesgo mayor de efectos idiosincráticos por VPA o FBM, en las cuales se debería optar por la administración de otros FAE.

Marcadores genéticos que indican sensibilidad especial a padecer efectos idiosincráticos

El último método sugerido para la identificación de los pacientes con susceptibilidad a efectos idiosincráticos mediados inmunológicamente consiste en relacionar dichas reacciones idiosincráticas con antígenos asociados con histocompatibilidad (HLA) expresada en células accesibles. En un estudio [27] en el que realizó la tipificación HLA en pacientes tratados con felbamato, se identificó un alelo sobreexpresado en los pacientes sin efectos adversos graves y un alelo diferente en 3 pacientes con anemia aplásica, sugiriéndose que quizás existen alelos “protectores” y alelos con riesgo, aunque esos datos quedan en simples reflexiones y merecen estudios más amplios.

Farmacogenética, farmacogenómica y efectos idiosincráticos

Con todo lo expuesto se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Los efectos adversos idiosincráticos resultan del desequilibrio entre la producción de metabolitos tóxicos y la capacidad para la detoxicación de los mismos.
2. La farmacogenética y la farmacogenómica pueden identificar prospectivamente a los pacientes con riesgo de padecer reacciones idiosincráticas.
3. Algunos de los procedimientos sugeridos son todavía impracticables por el tiempo y gasto que conllevan, pero otros son posibles, como el conocer la capacidad de

detoxicación de cada individuo determinando la concentración de glutatión peroxidasa y de superóxido desmutasa en sus eritrocitos, o de selenio en su plasma.

4. El papel potencial de la farmacogenómica en la reducción de efectos idiosincrásicos puede resumirse así [28,29]:

a. Valorar si el FAE seleccionado se metaboliza por un enzima con polimorfismos.

b. Con atención especial a los alelos descritos en la población del paciente.

c. Si la variabilidad genética puede suponer un problema significativo:

i. Considerar otros FAE alternativos que no se metabolicen por dichos enzimas.

ii. Advertir al paciente de la necesidad de monitorización de efectos adversos potenciales.

iii. Tener un cuidado especial con la politerapia con fármacos, antiepilépticos o no, que interaccionan con el mismo enzima metabolizante.

iv. Si el paciente tiene un efecto adverso y no hay medicación alternativa, valorar el genotipo e identificar si en enzima defectuoso es el causante del problema y reducir la dosis del fármaco.

Conclusión

El futuro, aparentemente lejano todavía, se orienta paulatinamente a la selección del FAE que va a administrarse a cada paciente mediante el conocimiento, además de sus características personales y del tipo de crisis, de sus características bioquímicas, enzimáticas y genéticas. La evolución indudable es hacia la medicina personalizada [30] o al tratamiento “a la carta”, con la que se asegure la eficacia del FAE seleccionado y se minimice el riesgo de efectos adversos idiosincrásicos.

Bibliografía

1. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (Editores): Farmacología humana, 4ª edición. Masson: Barcelona; 2003: 517-541.
2. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents? *Ther Drug Monit* 2002; 24: 74-80.
3. Armijo JA, Adin-Ibarra J, Sánchez-Baglietto N, Vega-Gil N. Monitorización de los niveles séricos de los nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl. 1): S116-S134.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New Engl J Med* 2000; 342: 314-319.
5. Glauser TA. Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics. *J Childs Neurol* 2001; 17 (Supl. 1): S85-S93.
6. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 7-14.
7. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - Drug disposition, drug targets, and side effects. *New Engl J Med* 2003; 348: 538-549.
8. Varadi A, Szakacs G, Bakos E, Sarkadi B. P glycoprotein and the mechanism of multidrug resistance. En: Mechanisms of drug resistance in epilepsy: lessons from oncology. Novartis Foundation, Symposium 243. Chichester: John Willy, 2002: 54-68.
9. Fromm MF. P-glycoprotein a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 69-74.
10. Borst P, Evers R, Kool M, Wijdholds J. The multidrug resistance protein family. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461: 347-357.
11. Zhang L, Ong WY, Lee T. Induction of P-glycoprotein expression in astrocytes following intracerebroventricular kainate injections. *Exp Brain Res* 1999; 126: 509-516.
12. Abbot NJ, Khan EU, Rollinson MS, Reichel A, Janigro D, Dombrowski SM, Dobbie MS, Begley DJ. Drug resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier. En: Mechanisms of drug resistance in epilepsy: lessons from oncology. Novartis Foundation, Symposium 243. Chichester: John Willy, 2002: 38-47.
13. Wijnholds J. Drug resistance caused by multidrug resistance-associated proteins. En: Mechanisms of drug resistance in epilepsy: lessons from oncology. Novartis Foundation, Symposium 243. Chichester: John Willy, 2002: 69-79.
14. Seegers U, Potschka H, Löscher W. Expression of the multidrug transporter P-glycoprotein in brain capillary endothelial cells and brain parenchyma of amigdala-kindled rats. *Epilepsia* 2002; 43: 675-684.
15. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1501-1506.
16. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Keir G, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002; 125: 22-31.
17. Potschka H, Löscher W. In vivo evidence for P-glycoprotein-mediated transport of phenytoin at the blood-brain barrier of rats. *Epilepsia* 2001; 42: 1231-1240.

18. Newman MJ, Dixon R, Toyonaga B. OC144-093, a novel P glycoprotein inhibitor for the enhancement of anti-epileptic therapy. En: Mechanisms of drug resistance in epilepsy: lessons from oncology. Novartis Foundation, Symposium 243. Chichester: John Willy, 2002: 213-226.
19. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *New Engl J Med* 2003; 348: 1442-1448.
20. Herranz JL. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet). Aspectos genéticos. *Rev Neurol* 2003; 37: 60-63.
21. Ramachandran V, Shorvon SD. Clues of the genetic influences of drug responsiveness in epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl. 1): S33-S37.
22. Glauser TA. Idiosyncratic reactions: new methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 8): S16-S29.
23. Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40: 985-991.
24. Glauser TA, Titanic M, Armstrong D, Pippenger C. Abnormalities in free radical scavenging enzyme activity in patients with felbamate-associated aplastic anemia (Abstract). *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl. 2): S40.
25. Green VJ, Pirmohamed M, Kitteringham NR, et al. Genetic analysis of microsomal epoxide hydrolase in patients with carbamazepine hypersensitivity. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1353-1359.
26. Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, Maertens P, Eder DN, Pippenger CE. Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 195-201.
27. Pellock J. Progress in felbamate research: toxic metabolite test and HLA typing (Abstract). *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl. 2): S251.
28. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. A systematic review. *JAMA* 2001; 286: 2270-2279.
29. Gut J. Severe adverse drug reactions and theragenomics. *Business Briefing: Pharmatech* 2002: 1-5.
30. Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 571-579.

Avances en el hecho diferencial de la semiología clínica de las crisis epilépticas en la infancia

C. Casas

S. de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción

La epilepsia y las crisis epilépticas tienen un importante significado social, dado que afecta al 1% de la población y asocia problemas terapéuticos en un alto número de ellos, por ausencia de respuesta a los fármacos antiepilépticos (FAEs) o respuesta incompleta, aceptándose que entre un 20 y un 30% de los pacientes portadores de una epilepsia pueden incluirse en este criterio evolutivo [1-3]. La prevalencia de la epilepsia farmacológicamente intratable se sitúa entre el 0,2-0,3%, comparable a la Esclerosis Múltiple [1].

Esta afirmación exige una reflexión clínica, pues en muchas ocasiones el problema subyace en el empleo de tratamientos antiepilépticos en procesos que pueden tener una etiología diferente, esto es, hay un importante número de casos de episodios que remedan la morfología de una crisis epiléptica, motora o no motora, cuyo etiología no obedece a una fisiopatogenia de este tipo. En estas ocasiones se genera una circunstancia habitual, la ausencia de respuesta terapéutica condiciona el empleo sucesivo de diferentes FAEs, llegando frecuentemente a introducir al enfermo a un auténtico carrusel de medicamentos, sin solucionar el problema y provocando, paralelamente, un incremento de la ansiedad familiar y del propio

paciente ante una patología aparentemente irresoluble, al tiempo que queda expuesto a los posibles efectos adversos que los fármacos pueden llegar a producir.

El porcentaje anteriormente referido, de un 20-30% de pacientes que no responden a los FAEs, no refleja un error diagnóstico en todos ellos, sin embargo es en este grupo donde pueden localizarse obviamente las crisis de origen no epiléptico, conocidas con la denominación de pseudocrisis, término que etimológicamente puede originar confusión [4], ya que realmente no se trata de crisis falsas en el amplio sentido de la palabra, sino que se está intentando definir las crisis que no tienen un origen epiléptico, pero que en muchas ocasiones alcanzan un importante significado patológico, al ser la traducción clínica de diversas enfermedades (disonías paroxísticas, trastornos del sueño, migrañas, síncope, alteraciones cardiológicas, etc.), en ocasiones con fisiopatología endocrinológica-metabólica (hipoglucemias, porfirias, etc.) [4].

Diagnóstico clínico frente a diagnóstico EEG

En todos los casos y edades es fundamental elaborar el diagnóstico de epilepsia en función de los datos obtenidos al confeccionar la Historia Clínica, basándonos en lo que nos relatan y no en lo que hubiéramos deseado ver, por lo que la anamnesis dirigida y el conocimiento pormenorizado de los fenotipos clínicos epilépticos son utensilios imprescindibles para tal fin [5,6], aún en los tiempos en los que predomina la técnica cada vez más sofisticada y novedosa. Pero además es frecuente que el primer registro EEG sólo ofrezca información positiva sobre la existencia de grafoelementos epilépticos en porcentajes que oscilan, según las series, entre un 29 y un 55%, incrementándose hasta un 80% si se hacen registros seriados, y a un 77% si la exploración se lleva a cabo en las primeras 48 h postcrisis [7-9]. Asimismo y con el deseo de reducir los porcentajes de negatividad es frecuente recurrir a exploraciones neurofisiológicas no convencionales y en las que el enfermo es explorado en diferentes situaciones, como el EEG tras privación de sueño, el EEG prolongado de 24 horas, en el que se recoge el sueño fisiológico

nocturno, o el EEG con aplicación de electrodos especiales (esfenoidales, antero-temporales, etc.) [4].

A pesar de todo ello siempre subyace el deseo de presenciar las manifestaciones clínicas para tener un mayor grado de certeza y más alta posibilidad de clasificar adecuadamente las crisis.

Vídeo-electroencefalografía (vídeo-EEG)

Todo lo anteriormente comentado permite concluir que la mejor circunstancia para alcanzar un diagnóstico correcto es la observación directa de las crisis, alcanzándose la situación ideal si al mismo tiempo se registra la correspondencia electroencefalográfica de la misma, con ello el margen de error diagnóstico queda eliminado. En definitiva, hablamos de la vídeo-EEG, exploración a la que la Sociedad Americana de Electroencefalografía, atribuye una triple utilidad: La posibilidad de un diagnóstico preciso, la más correcta clasificación de las crisis y, finalmente, el permitir cuantificar las crisis y las descargas epiléptiformes [10].

En la epileptología moderna se hace prácticamente imprescindible el empleo generalizado de éste método diagnóstico, por las razones antes aducidas, a las que cabe añadir que permite almacenar un material iconográfico de incalculable valor docente, mejorando la calidad de enseñanza de aquellos que se inician en la formación neurológica, pudiendo revisar tantas veces como se necesiten los datos clínicos y electroencefalográficos de los diversos tipos de crisis y síndromes epilépticos.

No es permisible aducir que la generalización de la vídeo-EEG representa un incremento del gasto en los Servicios de Salud habitualmente ceñidos a unos recursos limitados, ya que ante ésta reflexión cabe concluir que es una exploración que permite suprimir la realización de otras técnicas más económicas, como el EEG convencional, que al tener que repetirse en varias ocasiones acaban por igualar la diferencia económica existente, proporcionando al mismo tiempo un diagnóstico más certero, que evita tratamientos innecesarios, prolongados y costosos, y funda-

mentalmente, beneficia al paciente en ambas vertientes, la diagnóstica y la terapéutica, que en definitiva es el fin último que debemos perseguir.

Si todo lo comentado hasta aquí los circunscribimos a la edad infantil adquiere un significado aun mayor por diversas razones [8]. En primer lugar las manifestaciones clínicas de la crisis epilépticas son relatadas, usualmente, por los padres, no teniendo en la mayor parte de las ocasiones la posibilidad de conocer los fenómenos subjetivos, aspecto harto difícil de indagar en los niños, al tiempo que transmiten una información habitualmente sobrecargada de gran ansiedad, por lo presenciado en el hijo, que finalmente y en la mayoría de la ocasiones desvirtúa la morfología de las crisis presenciadas, no siendo por otra parte infrecuente que recuerden los datos más anecdóticos y no los más importantes y orientadores el primer enfoque diagnóstica [5,6]. En este sentido la información de la duración aproximada de una crisis es generalmente errónea, dado que la mencionada ansiedad de los padres suele ser un factor multiplicador de dicho periodo. Pero además es en la edad infantil donde los fenotipos epilépticos adquieren una mayor variabilidad y donde por esa misma razón el diagnóstico de pseudocrisis entraña más dificultades.

Utilidad clínica y terapéutica del vídeo-EEG

Al poder analizar las crisis, mediante la vídeo grabación, con su correspondencia electroencefalográfica, se obtiene el triple beneficio antes comentado y preconizado por la Sociedad Americana de Electroencefalografía, lo que ha permitido una mayor conocimiento de los fenotipos epilépticos, al tiempo que ha dado luz al diagnóstico diferencial de las pseudocrisis [11-15].

En definitiva hablamos de una magnífica exploración, que al circunscribirla a la edad infantil incrementa su valor, partiendo del recién nacido en el que la manifestaciones críticas, con gran frecuencia, no se ajustan a los cánones de las crisis epilépticas clásicas [16], y en donde un episodio de hipo, una manifestación exclusivamente vegetativa, o un cambio del ritmo respiratorio, pueden traducir una situación

epiléptica. Pero al mismo tiempo la inmadurez cerebral, reflejada en una mielinización incipiente, condiciona la aparición de aparentes alteraciones electroencefalográficas paroxísticas focales que no condicionan patología [16]. Esta situación fisiopatogénica se aclara, en gran medida, con la vídeo-EEG, que posibilita identificar el significado eléctrico de las crisis sutiles y el significado clínico de los focos irritativos del neonato. En etapas madurativas posteriores se obtiene asimismo un importante beneficio, como ocurre por ejemplo con las alteraciones del sueño NREM del niño, como los episodios de terror nocturno, que en los casos atípicos pueden hacer necesario establecer diagnósticos diferenciales con episodios epilépticos con desarrollo durante el sueño, destacando por su interés y frecuencia las epilepsias parciales del lóbulo frontal.

Paralelamente ha repercutido favorablemente en la vertiente terapéutica, pues la adecuada identificación de los fenotipos clínicos y electroencefalográficos permite una más correcta elección del FAE, al tiempo que posibilita un mejor seguimiento de la eficacia terapéutica, detectando las variaciones evolutivas de cada caso sin recurrir a consideraciones empíricas heredadas de la epileptología clásica, que condicionó la aceptación de criterios no siempre correctos y que se han modificado con el mejor conocimiento proporcionado por la vídeo-EEG, como queda reflejado en los elevados porcentajes de cambio de diagnóstico y tratamiento tras la realización de dicha exploración, oscilando entre el 30 y 50% de los casos, con valores más elevados en los pacientes de mayor edad [4,17].

La vídeo-EEG ha permitido el desarrollo de la cirugía de la epilepsia [18,19], siendo en el seno de dichas Unidades donde se han fraguado los mayores progresos en el conocimiento de los fenotipos clínicos epilépticos, proporcionando el nacimiento de clasificaciones semiológicas más reales, al tiempo que se han definido muchos conceptos esclarecedores en el no siempre sencillo diagnóstico diferencial de las pseudocrisis.

Pacientes y métodos

A partir de febrero del año 2001 se pone en marcha la exploración vídeo-EEG en la

S. de Neuropediatría del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, estableciendo un diseño de trabajo entre los Servicios de Neuropediatría y Neurofisiología Clínica. El primero aporta la base clínica de la investigación diagnóstica de los pacientes, el segundo la imprescindible cobertura neurofisiológica del examen vídeo-EEG. Hasta el momento actual se han realizado un total de 346 exploraciones, 45 en vigilia (13%) y 301 en sueño, de las cuales 101 (29%) se han practicado en sueño tras privación y en horario diurno, y las 200 (58%) restantes en sueño fisiológico nocturno, todas las exploraciones se han realizado en pacientes con rango de edad de 0 a 11 años.

Los requerimientos de la Mesa se circunscriben al análisis de la semiología clínica de las crisis epilépticas en la infancia, siendo obviamente imposible hacer una exposición pormenorizada de los diferentes fenotipos clínicos detectados, por lo que la exposición se limitará a mostrar algunos ejemplos de diferentes síndromes epilépticos en distintas etapas madurativas.

Semiología clínica de las crisis epilépticas en la infancia

Se acepta la existencia de cuatro etapas madurativas cerebrales postnatales: a) Período neonatal o del recién nacido (RN). b) Lactancia y primera infancia. c) Segunda infancia. d) Adolescencia-Adulto [20]. Cada una de ellas posee una expresividad epiléptica predominante, de ahí el interés de subrayar este concepto, para realizar una anamnesis dirigida, insistiendo en los datos mas relevantes de cada tipo de crisis según la edad. No obstante es necesario recordar que las etapas madurativas no condicionan la aparición de una crisis, sino que simplemente facilitan su expresión clínica cuando se unen los factores implicados en su génesis (genéticos, lesionales, etc.) [20].

Por todo ello el diagnóstico de las crisis epilépticas en la edad infantil debe enfocarse analizando, desde un principio, cuatro parámetros: a) Posibilidades de los tipos de crisis en función de criterios cronológicos. b) Conocimiento de las características clínicas de esos posibles tipos de crisis epilépticas. c) Interrelación de los

dos parámetros anteriores, buscando la ubicación sindrómica. d) Consideración de los factores etiológicos mas usuales de la sospecha establecida [5].

En una segunda fase y en dependencia de las conclusiones anteriores se planteará la estrategia de los exámenes complementarios a realizar, de forma que sólo se practiquen aquellos que aconseje el razonamiento clínico previo y nunca nazcan de una rutina que traduce, sin duda, una insuficiente valoración clínica.

Recordando las diferentes etapas madurativas podemos analizar las características semiológicas de algún tipo de crisis, tomando un ejemplo de cada etapa, dada la limitación de tiempo, que impide hacer una consideración global.

Período neonatal (primeras 4 semanas de vida extrauterina)

Las manifestaciones clínicas y EEG de las crisis convulsivas neonatales, difieren de lo apreciado en otras edades como consecuencia del incompleto desarrollo neuroanatómico y neurofisiológico del cerebro del RN [16,21], constituyendo un capítulo claramente diferenciado de la epileptología. Las manifestaciones clínicas comprenden cinco patrones convulsivos neonatales [22,23]:

1. Crisis tónicas: Extensión de las cuatro extremidades, recordando una postura de descerebración.
2. Crisis sutiles: Movimientos anormales oculares, de succión, braceo, pedaleo, o de "natación", así como episodios apnéicos o trastornos vasomotores.
3. Crisis clónicas multifocales: Equivalente neonatal de las crisis tónico-clónicas generalizadas, también conocidas como crisis erráticas neonatales, por mostrar movimientos que migran de forma aleatoria de una a otra extremidad.
4. Crisis clónicas focales: Episodios repetitivos y limitados a una sola extremidad. Pueden extenderse a todo un hemisferio, sin seguir una marcha jacksoniana, condicionando una crisis unilateral. Excepcionalmente se extienden al otro hemisferio, pero guardando la característica clínica focal.
5. Crisis mioclónicas: Movimientos aislados o múltiples de flexión o extensión de las extremidades. En ocasiones se acompañan de mioclonías oculares.

En la clasificación Internacional de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos [24], en el apartado de las crisis generalizadas, se aceptan cuatro síndromes epilépticos con expresividad clínica neonatal. En el grupo de etiología idiopática, con identificación de la mutación genética e inicio edad-dependiente, se consideran las Convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB) y las Convulsiones neonatales benignas (CNB). En el grupo de etiología sintomática y en el subapartado de origen inespecífico, se consideran la Encefalopatía mioclónica precoz (EMP) y la Encefalopatía epiléptica infantil precoz con paroxismos-supresión (EEIP).

Al establecer la exploración EEG en el RN debe tenerse en cuenta que un número significativo de las descargas paroxísticas pueden proceder de la sustancia gris subcortical [23,25], que no se refleja en el registro de superficie. Este concepto permite comprender que no todas las convulsiones se acompañen de descargas concomitantes, pudiendo comprobar en una misma exploración neurofisiológica una idéntica actividad crítica clínica, con y sin correspondencia electroencefalográfica [23,25]. Es indudable el valor del vídeo-EEG en esta etapa madurativa, aconsejando realizar exploraciones prolongadas, que han de repetirse si los datos no son suficientemente concluyentes [16].

En las CNFB el registro intercrítico suele ser normal, aunque en ocasiones puede aparecer una actividad theta puntiaguda alternante, que sin embargo es muy frecuente (75%) en el registro intercrítico de la CNB, con ligero predominio en región rolándica, tanto en sueño como en vigilia [16]. En grupo sintomático (EMP y EEIP) el EEG intercrítico define el patrón característico de Paroxismo-Supresión, que en fases posteriores va a ir tendiendo a la configuración de una hipsarritmia. [21,26,27]

Lactancia y primera infancia (del 1^{er} mes al 3^o-4^o años de vida)

Pueden hallarse diferentes síndromes epilépticos, aunque cabe destacar por su significado el Síndrome de West (SW), representante genuino de la epilepsia edad-dependiente de etiología sintomática o criptogénica, siendo el síndrome epiléptico mas frecuente en la época del lactante, con una elevada incidencia entre las

epilepsias que debutan antes de los 15 años, oscilando entre el 3%-10% de todas ellas. El 90% de los casos se inician en el primer año de la vida, mayoritariamente entre el 4º-7º mes y pico de máxima incidencia del 5º al 6º [27-31]. El pronóstico se relaciona directamente con la etiología, siendo mas desfavorable en los sintomáticos.

El SW está constituido por una tríada clásica: las manifestaciones clínicas epilépticas, esto es las crisis de espasmos infantiles, las manifestaciones clínicas no epilépticas, expresadas en la detención y/o regresión del desarrollo psicomotor, y finalmente las manifestaciones electroencefalográficas, con el característico patrón electroencefalográfico hipsarrítmico.

La manifestación ictal son las crisis de espasmos infantiles, consistentes en una contracción muscular breve y que afecta de forma predominante bien a la musculatura flexora (espasmos en flexión: 35-70%) o a la extensora (espasmos en extensión: 10-25%), o bien a ambas (espasmos mixtos: 40-60%), existiendo otras modalidades menos frecuentes, como los espasmos parciales (la crisis se circunscribe a un segmento corporal) o los espasmos unilaterales (la crisis se manifiesta solo en un hemicuerpo). Cualquiera de ellas se presentan en salvas y preferentemente en la transición entre el sueño y vigilia, y con mayor frecuencia al despertar, siendo más inusual que persistan durante el sueño [5,27-32]. Invariablemente se afectan los patrones de maduración psicomotriz, en mayor o menor medida en dependencia de la severidad de las crisis, de la respuesta al tratamiento, y especialmente de la etiología, repercutiendo más severamente en los que tienen un origen sintomático sobre los criptogénicos [27,28].

El trazado EEG que define el Síndrome de West es conocido con la denominación de hipsarritmia, definido por Gibbs, que muestra ondas lentas de gran amplitud, intercalándose ondas agudas, ofreciendo un aspecto de complejos punta-onda irregulares. Se acepta la existencia de variantes de esta hipsarritmia típica, la hipsarritmia lenta, en la que no existen o son infrecuentes las ondas agudas y la hipsarritmia rápida, por predominio de las puntas con infrecuente asociación de ondas lentas, son conocidas como Disritmia Mayor Lenta y Rápida de Gastaut. Asimismo se ha considerado la existencia de hipsarritmias atípicas, con registros

EEG que difieren de las características mencionadas, tales como la hipsarritmia asimétrica (menor intensidad del trazado hipsarrítmico sobre uno de los hemisferios), la hipsarritmia unilateral o hemihipsarritmia (Hipsarritmia limitada a un hemisferio), la hipsarritmia asociada a un foco irritativo (Hipsarritmia generada sobre un foco irritativo hemisférico), la hipsarritmia fragmentada en vigilia (Fases de paroxismo de polipuntas, puntas y ondas lentas, en las que se intercalan depresiones de voltaje, asemejando al registro hipsarrítmico de sueño), y finalmente la hipsarritmia alternante (Hipsarritmia que se presenta de forma asíncrona en uno u otro hemisferio).

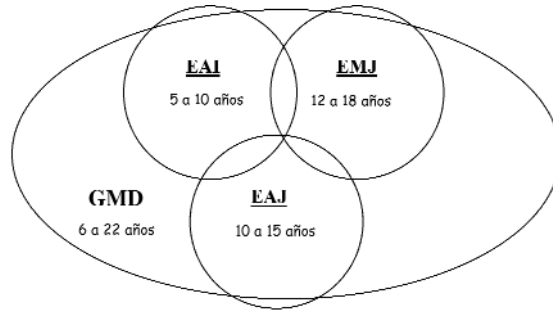
Durante el sueño la norma es que la hipsarritmia se fragmente, agrupándose los complejos paroxísticos en salvas, con predominio de los elementos irritativos (puntas) y adoptando un aspecto de polipuntas-ondas. Entre las salvas aparecen los ritmos de sueño, y cuando éste se hace más profundo la separación entre las salvas se va incrementando, llegando en la fase de sueño REM a desaparecer los grafoelementos.

La característica del registro crítico son las ondas lentas de gran amplitud, asociadas o no a ondas agudas, seguido de una fase de atenuación de voltaje. En otras ocasiones se recoge una desincronización completa del ritmo de fondo, así como un ritmo rápido a 20 Hz de baja amplitud, o un ritmo reclutante a 10 Hz y mayor amplitud.

Segunda infancia (del 3º-4º años de vida hasta la pubertad)

Como representante de ésta etapa madurativa, considerando las epilepsias idiopáticas generalizadas y título de ejemplo valoraremos la Epilepsia Ausencia.

Representan un tipo morfológico de crisis presentes en diversos síndromes epilépticos, como única expresión de la manifestación epiléptica o, lo que es más habitual, asociadas a otros tipos de crisis. La asociación con crisis generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas es frecuente, teniendo un especial interés semiológico tanto para enmarcar el proceso en un determinado síndrome epiléptico [33], como para optar por una u otra alternativa terapéutica [34], aunque la ubicación de cada

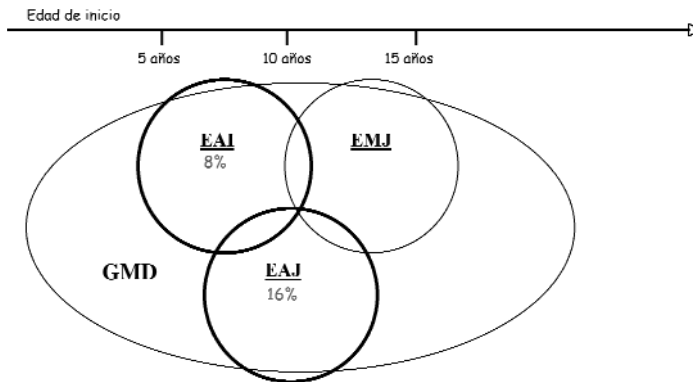


(Cita bibliográfica nº 36.) Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and Juveniles age onset. *Epilepsia*; 1997; 38 (1): 4-11

EAI: Epilepsia Ausencia Infantil. EAJ: Epilepsia Ausencia Juvenil. EMJ: Epilepsia Mioclónica Juvenil. GMD: Gran Mal del Despertar.

Figura 1

Las crisis de ausencia infantil y juvenil se solapan en la edad de inicio, existiendo una relación fisiopatogénica con las Crisis Mioclónicas de la EMJ y las Crisis Tónico Clónicas del GMD. Todo ello se enmarca en el denominado continuum de la Epilepsia Generalizada Idiopática del niño-adolescente-adulto joven.

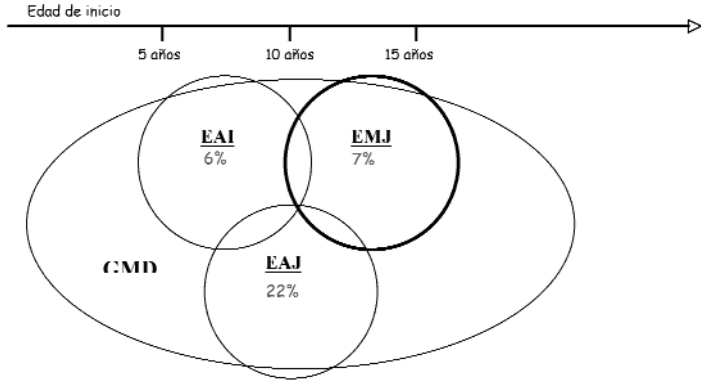


(Cita bibliográfica nº 36.) Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and Juveniles age onset. *Epilepsia*; 1997; 38 (1): 4-11

EAI: Epilepsia Ausencia Infantil. EAJ: Epilepsia Ausencia Juvenil. EMJ: Epilepsia Mioclónica Juvenil. GMD: Gran Mal del Despertar.

Figura 2

Porcentaje de incidencia de crisis mioclónicas en los pacientes con EAI y con EAJ.

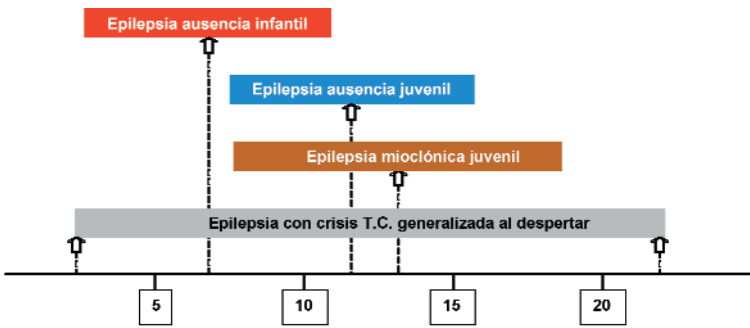


(Cita bibliográfica nº 36.) Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and Juveniles age onset. *Epilepsia*; 1997; 38 (1): 4-11

EAI: Epilepsia Ausencia Infantil. EAJ: Epilepsia Ausencia Juvenil. EMJ: Epilepsia Mioclónica Juvenil. GMD: Gran Mal del Despertar.

Figura 3

Porcentaje de incidencia de crisis de Ausencia (Infantil-Juvenil) en los pacientes con EMJ, y de crisis mioclónicas como única manifestación clínica en éste síndrome epiléptico.



(Cita bibliográfica nº 36.) Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and Juveniles age onset. *Epilepsia*; 1997; 38 (1): 4-11

Figura 4

Epilepsia Generalizada Idiopática. Solapamiento de la edad de comienzo.

caso en la clasificación de la ILAE no siempre es fácil [35]. Las crisis de ausencia atípica difieren en la morfología clínica y electroencefalográfica, enmarcándose dentro de una patología más amplia y en la que el síndrome de Lennox-Gastaut posee el mayor protagonismo [34].

Son dos los síndromes epilépticos en los que las crisis de ausencia típica representan el contenido clínico fundamental, la Epilepsia Ausencia Infantil (EAI) y la Epilepsia Ausencia Juvenil (EAJ). No obstante la epicrisis evolutiva de éstos procesos demuestra que es frecuente, pero no obligada, la asociación de otros tipos de crisis, especialmente generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas, constituyendo un continuum epiléptico dentro de la denominada Epilepsia Generalizada Idiopática del Adolescente y Adulto Joven, descrita por Janz [36] y en la que se encuentran solapadas la edad de inicio y la coexistencia de las diferentes manifestaciones clínicas referidas.

La EAI tiene preferencia de presentación en las mujeres, con inicio en la horquilla de edad entre los 4 y 9 años (pico de máxima incidencia: 5-6 a 7 años), aunque pueden admitirse límites mas amplios (3-13 años) [37,38], siendo excepcional el comienzo más precoz [39,40]. La frontera cronológica con la EAJ no está bien definida, habiéndose aceptado generalmente los 10 años [38,41] y siendo la pubertad la mas consensuada [34,42], pero los solapamientos cronológicos, descritos por Janz [36] hacen innecesarias las discusiones sobre éste criterio. Se constatan antecedentes familiares de epilepsia en el 15-40% de las ocasiones, y de crisis febriles, que también pueden recogerse en los antecedentes personales, circunstancia, esta última, inconstante [41]. (Figuras 1 a 4).

La manifestación clínica clásica es una interrupción brusca de la conciencia (ausencia simple) de breve duración (5 a 15-25 segundos), siendo menos frecuente (9,4%) la asociación de otros síntomas (90,6%) (ausencia compleja) [34,38,39,42-44]. Esta última puede expresarse, de forma aislada o combinada, con síntomas motores (clónicos: 45,5%; tónicos, o atónicos: 22,5%), automatismos (mas frecuentes en las ausencias de mayor duración: 63,5%), o fenómenos autonómicos [43,44]. En todos los casos la frecuencia de crisis es muy elevadas (decenas, e incluso centenas diarias) [34,39]. La evolución a un estado de mal es infrecuente y la posterior asociación de

crisis tónico-clónicas generalizadas suele retrasarse hasta la adolescencia, constándose en cerca del 40% de los casos, viniendo a definir un continuo clásico de la epilepsia generalizada idiopática del adolescente y adulto joven.

La EAJ se inicia entre los 10 y 17 años, sin existir diferencia entre ambos sexos [34,38,39]. Los antecedentes familiares de epilepsia se presentan en el 10% de los casos. La manifestación clínica es semejante a la referida en la EAI, pero sin tener pérdida completa de conciencia, teniendo muy breve duración y no asociándose componentes motores en la mayoría de las ocasiones. La frecuencia diaria de crisis es baja, inferior a las de las EAI [34,38], esporádicas y en ocasiones en salvas, apareciendo con mayor frecuencia al despertar, siendo en este momento o durante el sueño, cuando se asocian usualmente las crisis tónico-clónicas generalizadas [45], que puede preceder o no a las ausencias. La evolución a un estado de mal de ausencias es inhabitual, pero más frecuente que en la EAI [34].

El diagnóstico EEG [34,38,39] requiere la estimulación mediante hiperventilación (HPV) que pondrá en evidencia las alteraciones críticas consistentes, sobre una actividad de fondo normal, los complejos de punta-onda a 3 Hz, que a veces se inician a 3,5 y finalizan a 2,5 Hz, síncronos bilaterales y con predominio frontal en la EAI. El inicio y finalización son abruptos, recuperándose el registro sin depresión de voltaje, ni elentecimiento postictal [34,38,39]. Con la edad estas anomalías son menos típicas, por disminución de la amplitud y regularidad, apareciendo con frecuencia complejos a 4-4,5 Hz en el adolescente y adulto [34,46]. En la EAJ los complejos de punta-onda pueden tener una frecuencia de 3,5 a 4 Hz, e incluso 5 Hz al inicio de las crisis [34,41].

La HPV es el mejor factor desencadenante, atribuyéndole mas utilidad que la monitorización EEG prolongada [47], siendo asimismo un test valioso para comprobar la eficacia del tratamiento [34,38,48], aunque existe una respuesta individual a esta activación [49], existiendo respuestas EEG alteradas tras la HPV sin significación patológica [50]. Igualmente la Estimulación Luminosa Intermitente (ELI) tiene efecto favorecedor de crisis electroclínicas en la EAI y en menor grado en la EAJ, en la cual adquiere mayor valor la privación de sueño [39,42].

En el registro intercrítico sobre una actividad de fondo normal, aparece en un 20% de las ocasiones una actividad lenta a 3 Hz, simétrica y en regiones posteriores, que se incrementa con la HPV y se bloquea con los estímulos sensoriales, hallazgo al que se atribuye un valor pronóstico favorable [38,41]. En un 30% se detectan salvos de punta-onda irregulares y bilaterales y en un 8% anomalías focales generalmente asociadas a las anomalías anteriores, aunque en otras series refieren valores porcentuales diferentes [41].

En algunos pacientes se detecta actividad de punta-onda a 3 Hz sin traducción clínica aparente; no existe un criterio unánime sobre la actitud terapéutica a seguir [39].

Es preciso tener presente el diagnóstico diferencial entre las crisis de ausencia compleja con automatismos y las crisis parciales complejas, aunque el inicio y finalización brusca y la positividad a la HPV de las primeras son factores clínicos determinantes, no obstante las dudas pueden solventarse con monitorización EEG prolongada y video-EEG.

Adolescencia-adulto (a partir de la pubertad)

Dentro de esta etapa madurativa puede considerarse como ejemplo la Epilepsia Mioclónica Juvenil, que representa del 8 al 10% de las epilepsias de todas las que se inician en éste periodo. Clásicamente se acepta la coexistencia de una tríada clínica, las constantes crisis mioclónicas al despertar, las muy frecuentes crisis tónico-clónicas generalizadas, y las crisis de ausencias típicas en algo menos de la mitad de los casos. La presentación de cada tipo de crisis se ciñe a una horquilla de edad determinada, aunque con solapamiento frecuente (Figuras 1 a 4), de forma que la sucesión cronológica no puede establecerse con absoluta certeza [36].

Es un síndrome epiléptico en el que los factores precipitantes son bien conocidos y responsables de un importante porcentaje de las descompensaciones clínicas, destacando entre todos ellos la privación de sueño y la fatiga, en no pocas ocasiones asociados a ingestión excesiva de alcohol, circunstancia de fácil presentación en la edad adolescente y juvenil [51-53].

El EEG muestra brotes de punta-onda y polipunta onda generalizada, que suelen ser más frecuentes en los períodos próximos al despertar, asociándose en ocasiones brotes de actividad paroxística theta o delta generalizados más o menos asimétricos [52-56]. La HPV facilita la aparición de las anomalías descritas, y es necesario recordar que en un 50% de los pacientes se constata la existencia de alteraciones paroxísticas focales [57], un porcentaje similar presenta tienen respuestas fotoparoxísticas.

Conclusiones

La exploración vídeo-EEG adquiere un elevado interés dentro del protocolo diagnóstico de la epilepsia, siendo recomendable su práctica de rutina para obtener una confirmación objetiva del tipo de crisis y de su correspondencia electroencefalográfica, pudiendo resumir ésta utilidad en los siguientes puntos:

1. Utilidad manifiesta para alcanzar el diagnóstico de certeza.
2. Precisión en la identificación del fenotipo clínico y electroencefalográfico del síndrome epiléptico.
3. Beneficio incuestionable para realizar un enfoque terapéutico más acertado y basado en los datos clínico-electroencefalográficos detectados.
4. Seguridad en la determinación diagnóstica de las pseudocrisis.
5. Facilidad para la adecuada identificación de las variaciones evolutivas de las distintas epilepsias y síndromes epilépticos.
6. Comodidad para desarrollar una más completa actividad docente, permitiendo la creación de un archivo (videoteca) que facilitara el estudio pormenorizado de los distintos tipos de crisis.

Bibliografía

1. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, and Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia* 2004; 45 (9): 1150-3
2. Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL. When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1780-4
3. Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9
4. Iriarte J, Viteri C, Artieda J. Monitorización prolongada de vídeo-EEG. Aplicaciones clínicas. *Rev Neurol* 1998; 26(151): 425-431
5. Casas-Fernández C. Enfoque diagnóstico del niño con crisis generalizadas. *Rev Neurol* 1998; 26(150): 311-21
6. Casas-Fernández C. En *Neurología pediátrica*. Ed. Ergon SA. 2000. Madrid. Capítulo 1: Generalidades. Historia clínica. Exploración neurológica. Pruebas complementarias. Pág.1-20
7. Flink R, Pedersen B, Guekht AB. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 1-7
8. Ferrie CD, Livingston JH, Clarke MA. Royal College of paediatrics and child health guideline appraisal on EEG after first seizure. *Arch Dis Child* 2004; 89: 90-91
9. Iriarte J, Ortiz P, de la Peña P, y Saiz RA. Cómo y cuando practicar la electroencefalografía. Indicaciones en la epilepsia. En: *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia*. Ed. Sociedad Española de Neurología. 2004. Pág.: 5-10
10. American Electroencephalographic Society. Guideline twelve: Guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 88-110
11. Reuber M, Fernandez G, Bauer J. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2002; 12: 493-5
12. Benbadis SR. How many patients with pseudoseizures receive antiepileptic drugs prior to diagnosis?. *Eur Neurol*. 1999;41(2):114-5.
13. Selwa LM, Geyer J, Nikakhtar N, Brown MB, Schuh LA, Drury I. Nonepileptic seizure outcome varies by type of spell and duration of illness. *Epilepsia*. 2000; 41(10):1330-4.
14. Carton S, Thompson PJ, Duncan JS. Non-epileptic seizures: patients' understanding and reaction to the diagnosis and impact on outcome. *Seizure*. 2003;12(5):287-94.
15. Gudmundsson O, Prendergast M, Foreman D, Cowley S. Outcome of pseudoseizures in children and adolescents: a 6-year symptom survival analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(8):547-51.
16. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Neonatal seizures. En: *Epilepsy in children*. Third edition Aicardi's. 2004. Lippincott Williams & Wilkins. Pág. 188-209
17. Parra J, Iriarte J, Kanner AM, Gil Nagel A. How often can video-EEG telemetry change the initial clinical diagnosis of epilepsy?. *Epilepsia* 1996; 37: 157
18. Benbadis SR, Heriaud L, Tatum WO, Vale FL. Epilepsy surgery, delays and referral patterns-are all your epilepsy patients controlled?. *Seizure*. 2003;12(3):167-70.
19. Wyllie E, Lachhwani DK, Loddenkemper T. Delay to surgery in children with medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl.9): 164

20. Nieto Barrera M. Etapas madurativas. En Nieto Barrera M, Pita Calandre E. eds. *Epilepsias y síndromes epilépticos en el niño*. Granada : Editorial Universidad de Granada, 1993 : 51-63
21. Sfaello ZM. Convulsiones neonatales. En Fejerman N, Fernández Alvarez E. eds. 2ª ed. *Neurología Pediátrica*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. 1997: 191-197
22. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989 ; 84: 422-428
23. Legido A. Convulsiones neonatales: controversias diagnósticas y terapéuticas. *Rev Neurol* 1996 ; 24 (130): 694-700
24. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989 ; 30: 389-399
25. Painter M. Convulsiones neonatales. En Kenneth F. Swaiman eds. 2ª ed. *Neurología Pediátrica. Principios y prácticas*. Mosby / Doyma Libros. Madrid. 1996 : 567-576
26. Martínez Bermejo A, Roche C, López Martín V. et al. Encefalopatía epiléptica infantil precoz. *Rev Neurol* 1995 ; 23 (120): 297-300
27. Talwar D, Swaiman KF. Crisis mioclónicas. En Kenneth F. Swaiman eds. 2ª ed. *Neurología Pediátrica. Principios y prácticas*. Mosby / Doyma Libros. Madrid. 1996 : 555-566
28. Fejerman N, Medina CS, Caraballo RH. Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos : Síndrome de West (SW). En Fejerman N, Fernández Alvarez E. eds. 2ª ed. *Neurología Pediátrica*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. 1997: 556-559
29. Casas C, Arcas J, Arteaga R. et al. Espasmos infantiles. Tratamiento con Vigabatrina. Análisis retrospectivo multicéntrico de resultados. *Rev Neurol* 1995 ; 23 (124): 1258
30. Casas-Fernández C. Epilepsias entre un mes y el año de vida: Síndrome de West. En: *Epilepsia*. Ed. Ergon. 2003. Pág.355-368
31. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Infantile spasms and related syndromes. En: *Epilepsy in children*. 3 rd. ed. 2004. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. USA. Pág. 14-37
32. Matsuo A, Matsuzaka T, Tsuru A, et al. Epidemiological and clinical study of West syndrome in Nagasaki prefecture, Japan. *No To Hattatsu* 2001; 33 (1) : 15 - 20
33. Casas C, Ribacoba R, Herranz JL. Actitud terapéutica en las ausencias. En: *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia*. Ed. Sociedad Española de Neurología. 2004. Pág.: 241-250
34. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Epilepsias with typical absence seizures. In *Aicardi's epilepsy in children*. 3 rd. ed. 2004. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. USA. P. 88-104
35. Guilhoto LM, Manresa ML, Yacubian EM. Syndromic classification of patients with typical absence seizures. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61 (3A): 580-7.
36. Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juveniles age of onset. *Epilepsia*. 1997; 38 (1): 4 -11
37. Fejerman N, Medina CS, Caraballo RH. Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos : Epilepsias con ausencias tipo "petit mal". En Fejerman N, Fernández Alvarez E. eds. 2ª ed. *Neurología Pediátrica*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. 1997: 551-552
38. Lockman LA. Ausencias. En Kenneth F. Swaiman eds. 2ª ed. *Neurología Pediátrica. Principios y prácticas*. Mosby / Doyma Libros. Madrid. 1996 : 543-547

39. Cavazzuti GB, Ferrari P, Galli V. et al. Epilepsy with typical absence seizures with onset during the first year of life. *Epilepsia* 1989 ; 30: 802-806
40. Livingston S, Torres I, Pauli LL. et al. Petit Mal epilepsy. Results of an prolonged follow-up study of 117 patients. *J Am Med Assoc* 1965 ; 194: 227-232
41. Oller F-V L. Estudio prospectivo acerca de las diferencias entre el síndrome epilepsia-ausencias del niño y el síndrome epilepsia-ausencias juvenil. *Rev Neurol* 1996 ; 24 (132): 930-936
42. Loiseau P. Absence Epilepsy. En Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P. eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. John Libbey, London. 1992 : 106-120
43. Penry JK, So E. Refractoriness of absence seizures and phenobarbital. *Neurology* 1981; 31 (suppl): 158
44. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss FE. Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. A study of 37 seizures in 48 patients. *Brain* 1975 ; 98: 427-440
45. Zarranz JJ, Barcena J, Antigüedad AR. Epilepsia generalizada idiopática con ausencias rebeldes en el adulto. *Neurología* 1995 ; 10 (3): 127-132
46. Michelucci R, Rubboli G, Passarelli D. et al. Electroclinical features of idiopathic generalised epilepsy with persisting absences in adult life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 61 (5): 471-477
47. Adams DJ, Lueders H. Hyperventilation and 6-hour EEG recording in evaluation of absence seizures. *Neurology* 1981 ; 31: 1175-1177
48. Appleton RE, Beirne M. Absence epilepsy in children : the role of EEG in monitoring response to treatment. *Seizure* 1996 ; 5 (2): 147-148
49. Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE. et al. Will a critical level of hyperventilation-induced hypocapnia always induce an absence seizure?. *Epilepsia* 1996 ; 37 (5): 459-462
50. Epstein MA, Duchowny M, Jayakar P. et al. Altered responsiveness during hyperventilation-induced EEG slowing: a non-epileptic phenomenon in normal children. *Epilepsia* 1994 ; 35 (6): 1204-1207
51. Brocalero A, Sancho J. Orientación diagnóstica de las crisis que aparecen en la adolescencia. En: *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia*. Ed. Sociedad Española de Neurología. 2004. Pág.: 101-110
52. Sancho J, Salas J, Martínez M. Actitud terapéutica en la epilepsia mioclónica juvenil. En: *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia*. Ed. Sociedad Española de Neurología. 2004. Pág.: 251-253
53. Arroyo S. Epilepsias generalizadas en el adolescente y adulto. En: *Epilepsia*. Ed. Ergon. 2003. Pág.447-450
54. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75-80
55. Fittipaldi F, Curra A, Fusco L, Ruggieri S, Manfredi M. EEG discharges on awakening: a marker of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2001; 56 (1): 123-6
56. Alberti V, Grunewald RA, Panayiotopoulos CP, Chroni E. Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 297-301
57. Lancman ME, Asconape JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 302-6 .

