Editores: Francisco Javier López-González, Vicente Villanueva, Mercé Falip,
Manuel Toledo, Dulce Campos y José Serratosa

Manual de Práctica Clínica
en Epilepsia

1

RECOMENDACIONES
diagnóstico-terapéuticas de la
SEN2019

EDICIÓN
REVISADA

SEN Sociedad Española de Neurología

SEN Grupo de Epilepsia

ediciones SEN

Manual de Práctica Clínica
en Epilepsia

1

RECOMENDACIONES
diagnóstico-terapéuticas de la
SEN2019

EDITORES

Francisco Javier López González
(Coordinador del Manual)

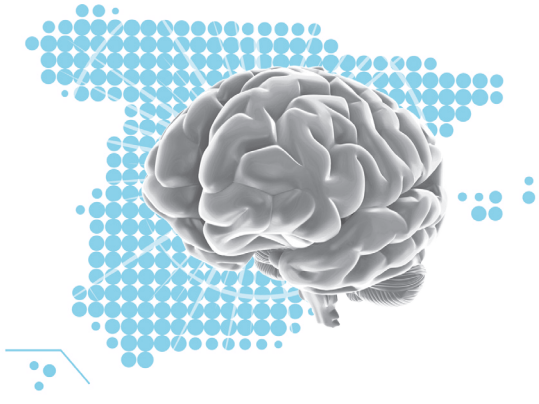
Vicente Villanueva Haba

Mercé Falip Centelles

Manuel Toledo Argany

Dulce Campos Blanco

José Serratosa Fernández



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

Luzān5
HEALTH CONSULTING

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

Título original: Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019.
© 2019, Sociedad Española de Neurología
ISBN: 978-84-17372-96-5. Depósito Legal: M-6539-2020.

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

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

PRÓLOGO

La epilepsia es definida como una enfermedad que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas, y que se acompaña de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.

Su prevalencia en Europa es del 0,7 % de la población, afectando a unos seis millones de habitantes (entre 300.000-400.000 España), con 400.000 nuevos casos cada año, cuya tasa de incidencia mundial es de 61,44 × 100.000 personas/año.

La expectativa de vida está reducida entre 2 y 10 años con una tasa de mortalidad 2-3 veces mayor que la de la población general, siendo el coste total de la epilepsia en Europa de 20 mil millones de euros por año.

La OMS, en su medición de la carga global por enfermedades en el mundo, señala que la epilepsia es la segunda enfermedad neurológica en años de vida potencialmente perdidos o vividos con discapacidad.

La calidad de vida de los pacientes con epilepsia está relacionada con la gravedad y frecuencia de crisis, así como con los efectos secundarios del tratamiento; pero también con el soporte social; de hecho, a lo largo de la historia la epilepsia, ha sido objeto de importante rechazo social basado en un supuesto origen mágico, hasta que Jackson JH desarrolla el estudio de epilepsia focal desde un punto totalmente orgánico y con un origen en un exceso de actividad neuronal en la corteza cerebral. Sin embargo, según encuestas, en la actualidad hasta un 50 % de los pacientes la viven como estigma.

El tratamiento farmacológico se inicia a principios del siglo XX con el descubrimiento del fenobarbital, en las siguientes décadas se incorporan otros fármacos, estableciéndose los pilares de la farmacoterapia con fenitoína, etosuximida, valproato, carbamazepina y benzodiacepinas (diazepam, clobazam y clonazepam). Es a finales de siglo XX y principios del siglo XXI el gran desarrollo de fármacos de manera exponencial: vigabatrina, zonisamida, gabapentina, lamotrigina, topiramato, pregabalina, levetiracetam, oxcarbazepina, rufinamida, hasta los fármacos de la última década: eslicarbazepina, lacosamida, perampanel, brivaracetam. Esto supone un gran arsenal terapéutico, además de poder individualizar relativamente el tratamiento en función de las comorbilidades del paciente y disponer de fármacos con un perfil metabólico y farmacocinético mejor, mejorando la calidad de vida de los pacientes y la adherencia al tratamiento. A día de hoy, a pesar de todo este avance, alrededor de 1/3 de los pacientes siguen siendo farmacorresistentes. A finales del siglo XIX, se realiza la primera intervención por Horsley V, animado por Jackson H. Actualmente la cirugía de la epilepsia intenta mejorar el tratamiento y control de las crisis, minimizando efectos adversos y favoreciendo positivamente la calidad de vida de los pacientes. En los años 30 del siglo XX (Penfield W y Jasper H) se crea una metodología para el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de las epilepsias focales y se desarrolla la capacidad de realizar registro directo de la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Más adelante, se perfecciona la metodología de estudio

y tratamiento quirúrgico de las epilepsias focales refractarias, mejorando el estudio clínico al incorporar el registro video-EEG y la estereoelectroencefalografía (SEEG).

Desde los años 90 del siglo XX este abordaje quirúrgico está claramente establecido como alternativa terapéutica en las epilepsias farmacorresistentes, habiendo demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

En cuanto al pronóstico, la evidencia epidemiológica (National General Practise Study of Epilepsy) sugiere que en la epilepsia puede considerarse como bueno en la mayoría de los casos, con buen control y respuesta al tratamiento, que en ocasiones se puede retirar, consiguiendo remisiones hasta en el 84 %; aunque el porcentaje de recaídas durante el descenso o retirada completa está entre el 12 y el 66 %.

Por todo lo antes dicho, parece claro que es de gran utilidad disponer de recomendaciones prácticas que ayuden a los profesionales a tomar decisiones en un campo con tanta relevancia como es la Epilepsia.

La SEN, desde el año 2003, ha propiciado la publicación por parte de los Grupos de Estudio de Recomendaciones para la Práctica Clínica, que ayuden a difundir y concretar los avances diagnósticos y terapéuticos habidos hasta el momento. El Grupo de Estudio de Epilepsia ya comenzó esta tarea magistralmente en 2004, revisándolas en 2008 y 2012, así que parece que es el momento de una nueva actualización. Por eso, es motivo de satisfacción poder ver nacer este nuevo texto: un manual de práctica clínica en Epilepsia con las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas revisadas y actualizadas. Esta labor ha sido llevada a cabo bajo la coordinación de López González FJ y un grupo de editores, prestigiosos expertos en epilepsia como Villanueva Haba V, Falip Centellas M, Toledo Argany M, Campos Blanco D y Serratosa Fernández J.

La obra está dividida en 5 capítulos, que a su vez contienen varios temas, coordinados por cada uno de los editores. Abarca un amplio compendio del conocimiento actual sobre epilepsia, como son aspectos diagnósticos, terapéuticos y manejo del enfermo epiléptico (desde la farmacología a la cirugía) y el pronóstico, terminando con un Vademécum de fármacos antiepilépticos que, a buen seguro, será de gran ayuda. Todo ello conforma una obra muy práctica que será de gran utilidad, no sólo a especialistas en Neurología, sino también a otras especialisdades como Neurología Pediátrica, Neurocirugía, Medicina de Urgencias, Medicina de Familia, Psiquiatría, etc.

Felicito a los editores y autores de este texto por su calidad y contenidos, al Grupo de Estudio de Epilepsia por llevarlo a cabo y a su coordinador, Dr. Francisco Javier López González, por su dedicación y tiempo para lograr esta excelente obra. Espero que sea de gran utilidad a los profesionales que atienden este tipo de enfermedad y, sobre todo, a los pacientes epilépticos para que ayude a mejorar nuestra capacidad diagnóstica y terapéutica, que es el fin último de nuestro quehacer médico.

Exuperio Díez Tejedor
Presidente de la SEN

ÍNDICE

PRÓLOGO 3

INTRODUCCIÓN 9

1. CONCEPTO Y DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA 13
Vicente Villanueva Haba

1.1. Terminología de las crisis epilépticas y epilepsia. Semiología de las crisis epilépticas 15
Mercedes Garcés y Vicente Villanueva

1.2. La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de la epilepsia en las distintas edades 23
Jerónimo Sancho y Javier Aparicio

1.3. Métodos diagnósticos en epilepsia. Laboratorio: analítica, sangre, LCR, estudios genéticos. Neuropsicología 36
Júlia Miró Lladó y Beatriz González Giráldez

1.4. Métodos diagnósticos en epilepsia: EEG y vídeo-EEG 44
Francisco Javier López-Trigo y Rosa Ana Saiz

1.5. Métodos diagnósticos en epilepsia: neuroimagen 58
Juan Álvarez-Linera; Nuria Bargalló y Xavier Setoain

2. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPILEPSIA. URGENCIAS EN CRISIS EPILÉPTICAS Y EPILEPSIA 77
Mercé Falip Centelles

2.1. Principios farmacológicos del tratamiento antiepiléptico 79
Juan José Poza y Juan Luis Becerra

2.2. Modo de empleo de los fármacos antiepilépticos 88
Mercè Falip y José Carlos Estévez

2.3. Urgencias en crisis epilépticas y epilepsia 102
Irene García-Morales y Estevo Santamarina

3. TRATAMIENTO CRÓNICO DE LA EPILEPSIA CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS 115
Manuel Toledo Argany

3.1. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto . . . 117
Manuel Toledo, Juan José García-Peñas, Víctor Soto y Elena Fonseca

3.2. Tratamiento antiepiléptico crónico en la mujer en edad fertil. . . . 133
María Dolores Castro y Meritxell Martínez

3.3. Tratamiento antiepiléptico crónico en los ancianos 141
José Ángel Mauri y Francisco Javier López-González

3.4. Tratamiento antiepiléptico agudo y crónico en situaciones especiales 148
Ainhoa Marinas, Mª José Aguilar y Pedro Serrano

4. PRONÓSTICO DE LA EPILEPSIA 165
Dulce María Campos Blanco

4.1. Historia Natural de la Epilepsia 167
Alberto García y Javier Salas

4.2. Eficacia de los fármacos antiepilépticos en el riesgo de recurrencia de una primera crisis epiléptica y la epilepsia . . 170
Asier Gómez y Albert Molins

4.3. Estilo de vida en el paciente epiléptico. Epilepsia refleja Muerte súbita 175
Jaime Parra y Rodrigo Rocamora

4.4. Supresión del tratamiento antiepiléptico crónico 185
Pablo Quiroga y Juan Carlos Sánchez

4.5. Alteraciones psicosociales y discapacidad en epilepsia. 193
Dulce Mª Campos y Eduardo Rubio

5. CONCEPTO Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN LA EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS 209
José María Serratosa Fernández

5.1. Epilepsia refractaria a fármacos. Politerapia racional 211
Rafael Toledano y José María Serratosa

5.2. Cirugía de la epilepsia 221
Mar Carreño, Iratxe Maestro, Juan Rodriguez Uranga y Francisco Javier López-González

5.3. Otros tratamientos 231
Xiana Rodríguez, Angel Aledo y Antonio Gil-Nagel

ANEXO. VADEMECUM DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS 245

Vademecum de fármacos antiepilépticos 247
Íñigo Garamendi y María Gómez

GLOSARIO. 255

ÍNDICE DE AUTORES

COORDINADOR

Francisco Javier López González
Coordinador del Grupo de Epilepsia de la SEN
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

COMITÉ EDITORIAL

Francisco Javier López González
Hospital Clínico Universitario.
Santiago de Compostela

Vicente Villanueva Haba
Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia

Mercè Falip Centellas
Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

Manuel Toledo Argany
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Dulce María Campos Blanco
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

José Serratosa Fernández
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

AUTORES

Mª José Aguilar Castillo
Hospital Regional Universitario de Málaga

Ángel Aledo Serrano
Hospital Ruber Internacional. Madrid

Juan Álvarez-Linera Prado
Hospital Ruber Internacional. Madrid

Javier Aparicio Calvo
Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona

Nuria Bargalló Alabart
Hospital Clinic Universitario. Barcelona

Juan Luis Becerra Cuñat
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona

Dulce María Campos Blanco
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Mar Carreño Martínez
Hospital Clinic Universitario Barcelona

María Dolores Castro Vilanova
Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo

José Carlos Estévez María
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Merce Falip Centelles
Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

Elena Fonseca Hernández
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Íñigo Garamendi Ruiz
Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Vizcaya

Mercedes Garcés Sánchez
Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia

Alberto García Martínez
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Juan José García Peñas
Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

Irene García-Morales
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Antonio Gil-Nagel
Hospital Ruber Internacional. Madrid

Asier Gómez Ibáñez
Clínica Universidad de Navarra. Madrid

María Gómez Eguilaz
Hospital San Pedro. La Rioja

Beatriz González Giráldez
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Francisco Javier López González
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Francisco Javier López-Trigo
Hospital General Universitario. Valencia

Iratxe Maestro Saiz
Centro de Neurología Avanzada (CNA). Sevilla

Ainhoa Marinas Alejo
Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Vizcaya

Meritxell Martínez Ferri
Hospital Universitari Mutua de Terrassa. Barcelona

José Ángel Mauri Llerda
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Júlia Miró LLadó
Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

Albert Molins Albanell
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

Jaime Parra Gómez
Hospital San Rafael. Madrid

Juan José Poza Aldea
Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián

Pablo Quiroga Subirana
Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería.

Rodrigo Rocamora Zúñiga
Hospital Universitario del Mar. Barcelona

Juan Jesús Rodríguez Uranga
Centro de Neurologia Avanzada (CNA). Sevilla

Xiana Rodríguez Osorio
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Eduardo Rubio Nazabal
Servicio de Neurología
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Rosa Ana Saiz Díaz
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Javier Salas Puig
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Juan Carlos Sánchez Álvarez
Hospital Clínico San Cecilio. Granada

Jerónimo Sancho Rieger
Hospital General Universitario de Valencia.

Estevo Santamarina Pérez
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Pedro Serrano Castro
Hospital Regional Universitario de Málaga

José Serratosa Fernández
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Xavier Setoain Perego
Hospital Clinic. Barcelona.

Víctor Soto Insuga
Hospital Niño Jesús de Madrid.

Rafael Toledano Delgado
Hospital Ruber Internacional. Madrid

Manuel Toledo Argany
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Vicente Villanueva Haba
Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia

INTRODUCCIÓN

La epilepsia se compone de un conjunto heterogéneo de enfermedades con una elevada prevalencia y repercusión sociosanitaria, siendo una de las enfermedades que más afectan a la calidad de vida del paciente.

Desde el año 2003, la Sociedad Española de Neurología (SEN) propone a los Grupos de Estudio la realización de guías/manuales diagnóstico-terapéuticos que establezcan las opiniones de la SEN en las diferentes patologías. El Grupo de estudio de Epilepsia de la SEN (GESEN) elaboró la primera guía en 2004, la segunda en 2008 y la tercera en 2012, por lo que, a finales del pasado año, la Junta Directiva del GESEN iniciamos el proceso para una nueva actualización, debido a los grandes avances logrados en el diagnóstico y en el tratamiento en la Epilepsia en los últimos años, que ve la luz en 2019 con este **Manual de Práctica Clínica en Epilepsia (MPC)** con las nuevas **Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la SEN-2019**.

OBJETIVOS

El presente **Manual de Práctica Clínica en Epilepsia (MPC)** tiene por objeto ayudar al clínico y a los pacientes en la toma de decisiones en situaciones clínicas concretas, se fundamenta en las mejores evidencias científicas posibles y en la experiencia de los autores, sobre los aspectos diagnósticos, clasificatorios, terapéuticos, y pronósticos relacionados con la Epilepsia, quedando así recogidas las nuevas **Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la SEN-2019 en EPILEPSIA**.

El temario está orientado hacia los miembros del Grupo de Epilepsia de la SEN (GESEN), neurólogos generales, residentes de Neurología, médicos de Atención Primaria y otros profesionales de la salud interesados en estar al día en la Epilepsia.

METODOLOGÍA

Los pasos que se han seguido son los siguientes:

1. Constitución del grupo de trabajo del Manual de Práctica Clínica de Epilepsia de la SEN, coordinado por los editores e integrado por neurólogos del Grupo de Epilepsia de la SEN, con la colaboración de neuropediatras, neurorradiólogos y médicos de Medicina Nuclear, con el objetivo de tener una visión más integral de la epilepsia.
2. Elaboración de un índice adaptado a nuestros objetivos y con un contenido fácil de manejar (eminentemente práctico y de tamaño reducido).
3. Recomendaciones para la búsqueda y selección de la evidencia científica relevante.
4. El texto fue sometido a una doble revisión, tanto por los coordinadores de cada área como por el coordinador general del manual.

Recomendaciones para la búsqueda y selección de la evidencia científica

- Búsqueda selectiva de las palabras clave en Pubmed-Medline, utilizando los filtros de evidencia científica para la selección de metanálisis y ensayos clínicos controlados.
- Otros buscadores de evidencia:
  - Tripdatabase (www.tripdatabase.com)
  - Biblioteca Cochrane/Biblioteca Cochrane Plus (http://www.update-software.com/Clibplus/Clibplus.asp)
  - Sobre tratamiento: DARE (http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)
  - Sobre pronóstico o etiología: EMBASE (http://www.embase.com)
- Consultas de otras Guías de Práctica Clínica o recomendaciones de sociedades científicas: Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE), Sociedad Americana de Epilepsia (AES), Sociedad Andaluza de Epilepsia (SADE) y Sociedad Española de Neurología (SEN).
- Se han seguido las recomendaciones de la SEN sobre la elaboración de sus Guías y/o Manuales de Práctica Clínica y se ha mantenido la norma revisada de 2004 de la European Federation of Neurological Societies (EFNS, integrada desde 2014 en la European Academy of Neurology) al respecto. Los criterios de cada nivel de evidencia y grado de recomendación se detallan en las **tablas I, II y III**. En caso se ausencia de evidencias, se ha seguido la norma de otras sociedades científicas y otras guías de la SEN, asignando un criterio de consenso del grupo de estudio. En nuestro caso, se asignó la recomendación de consenso del Grupo de Epilepsia de la SEN (GESEN).

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores de esta manual han elaborado los diferentes capítulos sin que exista ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer sinceramente a todos los participantes: autores, coordinadores y miembros de la Junta Directiva del Grupo de Epilepsia de la SEN, por su implicación y dedicación en este proyecto, que es el resultado de un gran esfuerzo colectivo de todos ellos.

Mostrar mi agradecimiento a la Sociedad Española de Neurología por su apoyo; a UCB, BIAL, EISAI, ESTEVE, LIVANOVA y SANOFI por el patrocinio de este proyecto científico; y a Ediciones SEN y a Luzán 5, cuya labor en la elaboración de esta obra ha sido extraordinaria.

Francisco Javier López González
Coordinador General del Manual de Práctica Clínica de Epilepsia
Coordinador del Grupo de Epilepsia de la SEN

TABLA I. Niveles de evidencia y grados de recomendación para actuaciones terapéuticas

Nivel I	**Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución ciega realizados sobre población representativa**. **Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados en población representativa.** En ambos se requieren las siguientes características: a) Muestreo aleatorizado. b) Objetivos claramente definidos. c) Criterios de exclusión/inclusión claramente definidos. d) Adecuado control de pérdidas de seguimiento. e) Las características basales de los pacientes son explícitas en el texto y equivalentes entre los grupos o las diferencias han sido ajustadas estadísticamente.
Nivel II	Estudios de **cohortes prospectivos** en una población representativa con evolución ciega que reúne los criterios a-e. **Ensayos clínicos controlados, prospectivos**, con evolución ciega realizados sobre población representativa que no cumple alguno de los criterios a-e.
Nivel III	**Todos los demás estudios controlados** en una población representativa, en los que la evolución es independiente del tratamiento del paciente.
Nivel IV	**Estudios no controlados**, **series de casos**, **casos aislados u opiniones de expertos.**
Grado A	**Recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa.** Requiere al menos un estudio concluyente de nivel I o 2 estudios convincentes de nivel II.
Grado B	**Recomendación probablemente efectiva, ineficaz o peligrosa.** Requiere al menos 1 estudio concluyente de nivel II o varios estudios de nivel III.
Grado C	**Recomendación posiblemente efectiva, ineficaz, o peligrosa.** Requiere al menos 2 estudios concluyentes de nivel III.
GESEN	**Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz, o peligrosa.** No reúne los requisitos mínimos para grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador del MPC.

TABLA II. Niveles de evidencia y grados de recomendación para estudios diagnósticos

Nivel I	Estudios prospectivos que incluyan un amplio número de personas con la enfermedad sospechada, diagnosticada a través de las pruebas esenciales de diagnóstico, en los que los test son aplicados con evaluación ciega y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica.
Nivel II	Estudios prospectivos que incluyan un número reducido de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada a través de las pruebas esenciales de diagnóstico, en los que los test son aplicados con evaluación ciega y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica. Estudios retrospectivos que incluyan un amplio número de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada a través de las pruebas esenciales y comparados con un amplio grupo control, en los que los test son aplicados con evaluación ciega y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica.

Nivel III	Estudios retrospectivos en los que los grupos de casos y controles son reducidos y los test aplicados de manera ciega.
Nivel IV	Diseños donde los test no son aplicados de manera ciega. Evidencias provenientes de opiniones de expertos o de series descriptivas de casos (sin controles).
Grado A	**Test útil o no útil** Requiere al menos 1 estudio concluyente de nivel I o 2 estudios convincentes de nivel II.
Grado B	**Test probablemente útil o no útil.** Requiere al menos 1 estudio concluyente de nivel II o varios estudios de nivel III.
Grado C	**Test posiblemente útil o no útil.** Requiere al menos 2 estudios concluyentes de nivel III.
GESEN	**Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz, o peligrosa.** No reúne los requisitos mínimos para grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador del MPC.

TABLA III. Niveles de evidencia y grados de recomendación para estudios pronósticos

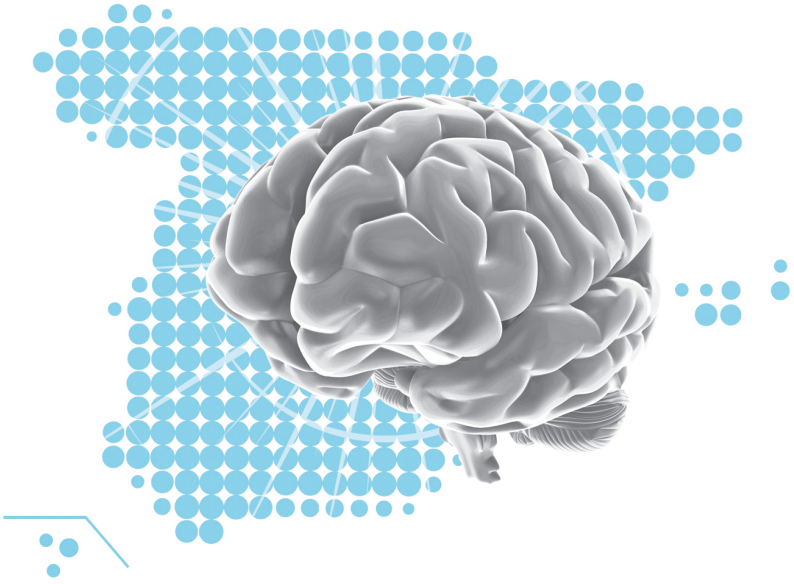
Nivel I	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes de inicio. Regla de decisión clínica validada en diferentes poblaciones. Estudio de cohortes de inicio individual con ≥ 80 % de seguimiento. Regla de decisión clínica validada en una única población. Series de casos todos o ninguno.
Nivel II	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes retrospectivos o grupos de control no tratados en ensayos clínicos controlados aleatorizados. Estudio de cohortes retrospectivo o seguimiento del grupo de pacientes de control no tratados en un ensayo clínico controlado aleatorizado. Derivación de reglas de decisión clínica o validación en muestras fraccionadas. Investigación de resultados finales.
Nivel III	No se considera nivel III para artículos de pronóstico.
Nivel IV	Series de casos, estudios de cohortes de baja calidad. Opinión de expertos sin abordaje crítico explícito o basada en la fisiología, en la investigación básica o en principios básicos.
Grado A	**Pronóstico definitivo** Requiere al menos 1 estudio concluyente de nivel I o 2 estudios convincentes de nivel II.
Grado B	**Pronóstico probable** Requiere al menos 1 estudio concluyente de nivel II o varios estudios de nivel III.
Grado C	No hay Grado C en estudios pronósticos.
GESEN	**Pronóstico posible** No reúne los requisitos mínimos para grado C, pero es un pronóstico de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador del MPC.

1

CONCEPTO Y DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

COORDINADOR

Vicente Villanueva Haba



1.1. TERMINOLOGÍA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y EPILEPSIA. SEMIOLOGÍA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Mercedes Garcés Sánchez
Vicente Villanueva Haba

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se detalla la terminología utilizada en epilepsia, la cual define y clasifica las crisis epilépticas y tipos de epilepsia. Se exponen las clasificaciones más recientes de la ILAE[1,2] haciendo mención también a los términos utilizados en la clasificación previa, los cuales siguen utilizándose en la práctica clínica y pueden encontrarse en la literatura científica. Se exponen los signos y síntomas que definen cada tipo de crisis y los que orientan a la localización y lateralización en un determinado lóbulo y hemisferio, los cuales van a tener especial valor en los casos en que se plantea una cirugía de epilepsia.

CRISIS EPILÉPTICAS: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Se denomina "crisis epiléptica" a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro[3].

Clasificación de las crisis epilépticas

Las crisis epilépticas se clasifican según su origen, la presencia/ausencia de síntomas motores y afectación o no del nivel de conciencia. El primer signo o síntoma de una crisis es el parámetro que marca la clasificación de la misma.

- Según el origen:
  - **Crisis focales:** se originan en redes limitadas a un hemisferio. El término "focal" sustituye al término antiguo "parcial".
  - **Crisis generalizadas:** surgen e involucran rápidamente a redes distribuidas bilateralmente.
  - **Crisis de inicio desconocido:** evidencia insuficiente para caracterizarlas como focales, generalizadas o ambas.
  - **Crisis focales con evolución a una crisis tónico-clónica bilateral** (sustituye al término previo "crisis parcial con generalización secundaria").

En caso de que una crisis no haya sido presenciada desde el inicio, pero se objetive una actividad tónico-clónica, debería definirse como "crisis de origen desconocido con evolución a tónico-clónica bilateral".

- Según la presencia/ausencia de signos motores y del tipo del mismo:
  - Es aplicable a las crisis focales, las generalizadas y las crisis de inicio desconocido.
  - Se subclasifican en: ver **tabla I**.
- Según la afectación de conciencia:
  - Es aplicable a las crisis focales.
  - Se dividen en:
    - **Crisis con nivel de conciencia preservado** (sustituye al término antiguo "simple").
    - **Crisis con nivel de conciencia alterado** (sustituye al término antiguo "compleja").

La nueva clasificación permite además de clasificar el tipo de crisis añadir términos, bien como texto libre o bien los propuestos en la clasificación para una mayor descripción de las crisis[4]. Así, por ejemplo, una crisis puede ser clasificada como

Tabla I. Clasificación de la ILAE 2017 del tipo de crisis epilépticas

Inicio focal		**Inicio generalizado**	**Inicio desconocido**
Conciencia preservada	**Conciencia alterada**		
Inicio motor: - Automatismos - Atónica - Clónica - Espasmos epilépticos - Hipercinética - Mioclónica - Tónica		Motoras: - Tónico-clónica - Clónica - Tónica - Mioclónica - Mioclónica-tónico-clónica - Mioclónica-atónica - Atónica - Espasmos epilépticos	Motoras: - Tónico-clónica - Espasmos epilépticos
Inicio no motor: - Automatismos - Interrupción de actividad - Cognitivo - Emocional - Sensorial		No motoras (ausencias): - Típica - Atípica - Mioclónica - Mioclonía parpebral	No motora: - Interrupción de actividad
Inicio focal con evolución a bilateral tónico-clónica			
			Inclasificable

focal con nivel de conciencia alterado y autonómica, asociada a adormecimiento facial izquierdo y ansiedad. Sólo las palabras en cursiva definen el tipo de crisis.

EPILEPSIA: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con > 24 h de separación.
2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia[4].

Dentro del apartado 2), ejemplos de evidencia que incrementan la probabilidad de presentar nuevas crisis incluyen: 1) registro de actividad epileptiforme en EEG, o 2) existencia de una lesión potencialmente epileptogénica en estudio de imagen cerebral.

Clasificación tipos de epilepsia

Tras clasificar el tipo de crisis epiléptica, el siguiente paso es definir el tipo de epilepsia, y en los casos en que se cumplan los criterios, definir el síndrome epiléptico.

La nueva clasificación considera no sólo el tipo de epilepsia y síndrome epiléptico, sino que también incorpora datos sobre la etiología, comorbilidades, test de laboratorio, genética…, aportando información crucial en el adecuado manejo del paciente.

Tipos de epilepsia

- Focal.
- Generalizada.
- Combinada focal y generalizada. Este término surge en la nueva clasificación para clasificar ciertos síndromes, como Dravet o Lennox-Gastaut, en los cuales es frecuente la presencia de crisis focales y generalizadas.
- Desconocida.

Etiologías

- *Estructural:* si existe una lesión en neuroimagen que es la causa de las crisis epilépticas (concordancia en alteraciones EEG y semiología de las crisis).
- *Genética:* si existe una anomalía genética patogénica para epilepsia, o la existencia de historia familiar positiva y hallazgos típicos en EEG y tipo de crisis.

- *Infecciosa:* si existe una infección no aguda que determina una lesión cerebral (por ejemplo: neurocisticercosis, VIH, CMV, toxoplasmosis cerebral).
- *Metabólica:* provocada por un defecto metabólico genético o adquirido. No se considera como tal las alteraciones metabólicas transitorias, que son causa de crisis sintomáticas agudas, y no implican epilepsia.
- *Inmune:* si existe una enfermedad autoinmune responsable de la epilepsia (por ejemplo: encefalitis límbica).
- *Desconocida:* si no existe una causa identificada.

Los términos "estructural, metabólico, infecciosa e inmune" sustituyen al término antiguo "sintomático remoto". El término "genético" sustituye al término antiguo "idiopático". El término "desconocido" sustituye al antiguo "criptogénico".

En el momento actual se proponen los siguientes ejes en la clasificación (**fig. 1**).

- **Síndrome epiléptico o síndrome electroclínico:** viene definido por la presencia de una serie de manifestaciones (tipo de crisis, alteraciones en EEG, edad de inicio, imagen, factores precipitantes, pronóstico) que aparecen agrupadas y cuyo diagnóstico tiene implicaciones terapéuticas, pronósticas y de manejo total del paciente.

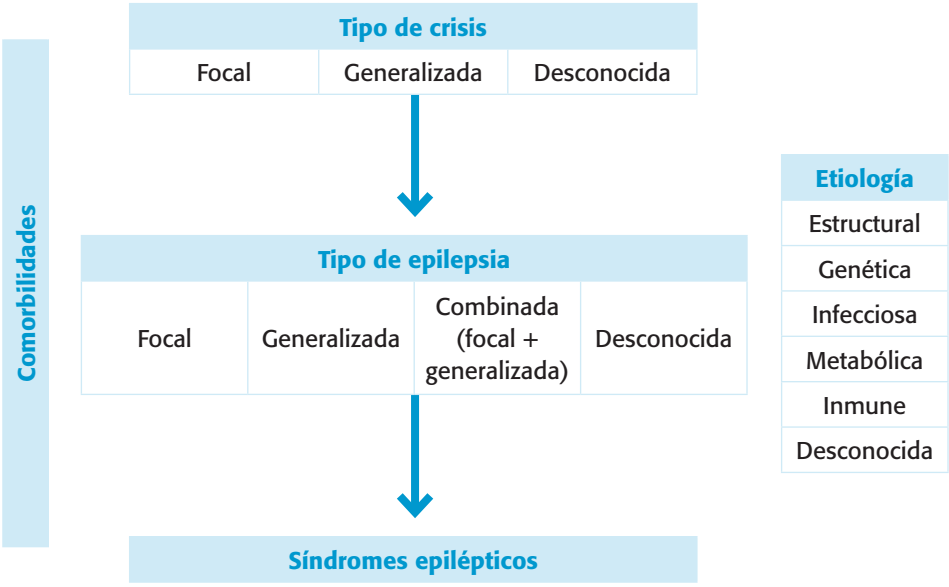


Figura 1. Ejes de clasificación de la epilepsia (ILAE, 2017).

OTROS TÉRMINOS UTILIZADOS EN EPILEPSIA

- **Encefalopatías epilépticas:** son aquellos trastornos en los que la actividad epiléptica por sí misma puede contribuir a que se produzcan graves alteraciones cognitivas y de comportamiento más allá de lo que cabría esperar de la enfermedad subyacente sola (por ejemplo: malformación cortical), y que pueden empeorar a lo largo del tiempo.

A su vez, y fundamentalmente en el caso de las formas genéticas, pueden observarse encefalopatía del desarrollo, en las cuales se producirá una alteración en el desarrollo sin la aparición de actividad epileptiforme tan frecuente que pueda asociarse a la regresión que presentan (estos pacientes tendrían una encefalopatía del desarrollo + epilepsia si ésta estuviera presente). Finalmente, en otros pacientes se observará que tanto la encefalopatía epiléptica como la encefalopatía del desarrollo puedan explicar la regresión que presentan. Se ha de evitar el término epilepsia generalizada sintomática, previamente empleado en todas estas formas.

SEMIOLOGÍA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

En las **tablas II, III y IV**, se sintetizarán los signos/síntomas con valor localizador y lateralizador en las crisis focales.

Tabla II. Auras: signos y síntomas localizadores y lateralizadores

	Signos/síntomas	Valor localizador/lateralizador
Aura	Epigástricas	Temporal (52 %), extratemporal (12 %)
	Sensoriales	Parietal somatosensorial, habitualmente contralateral
	Auditivas	Giro temporal superior más frecuentemente contralateral
	Vértigo	Encrucijada temporo-parieto-occipital
	Visuales	Occipital contralateral
	Dolorosas	Parietal somatosensorial frecuentemente contralateral
	Urgencia miccional	Temporal-límbico no dominante
	Auras orgásmicas	Temporal-límbico no dominante
	Expresión de miedo	Temporal-límbico y prefrontal

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

	Signos/síntomas	Valor localizador/lateralizador
Fenómenos de predominio motor		
	Distonía unilateral	Temporal contralateral
	Paresia e hipocinesia ictal	Frontal contralateral
	Automatismos manuales unilaterales	Temporal ipsilateral (los rítmicos, no clónicos son temporal contralateral)
	Automatismos oroalimentarios	Temporal (si respuesta preservada, hemisferio no dominante)
	Versión	Contralateral al hemisferio de inicio de las crisis (en el caso de ser tardía y sobre todo si preceden a una crisis tónico-clónica generalizada)
	Giros (rotación alrededor del eje corporal de al menos 180º)	Según si se precede o no de versión cefálica forzada la dirección del giro es contralateral o ipsilateral al hemisferio de inicio de la crisis
	Clonías	En el caso de ser unilaterales suelen afectar a la cara y a la mano, presentando un predominio contralateral En el caso de tratarse de las clonías finales de una crisis generalizada tónico-clónica de final asimétrico son ipsilaterales
	Postura tónica asimétrica y postura tónica unilateral	Area motora suplementaria Si es unilateral generalmente es contralateral
	Signo del 4 (extensión de uno de los brazos mientras que el otro es flexionado a la altura del codo)	Codo extendido contralateral al inicio

Expresiones faciales		
	Desviación tónica perioral "Chapeau de gendarme"	Contralateral Frontal mesial
Fenómenos de predominio autonómico		
	Alteraciones cardiacas	Temporal-límbico
	Escupir durante la crisis	Temporal-límbico no dominante
	Náuseas y vómitos críticos	Temporal-límbico no dominante
	Piloerección cutánea unilateral	Temporal-límbico ipsilateral
	Bostezo perictal	Temporal-límbico no dominante
Signos de predominio ocular		
	Nistagmo	Cuadrante posterior (occipital) componente rápido contralateral
	Parpadeo unilateral	Ipsilateral
Signos con componente emocional/sexual		
	Automatismos sexuales/genitales	Frontal (pélvicos rítmicos) Temporal (agarrar)
	Sonrisa/llanto	Hamartomas hipotalámicos
Signos en relación al lenguaje		
	Lenguaje crítico	Hemisferio no dominante
	Afasia/disfasia ictal	Hemisferio dominante
	Coprolalia	Frontal mesial

Tabla IV. Signos y síntomas localizadores y lateralizadores postcríticos

Signos/síntomas	Valor localizador/lateralizador
Fenómenos de tocarse la nariz con la mano	Temporal ipsilateral
Tos postcrítica	Temporal mesial dominante
Paresia postcrítica unilateral	Contralateral
Psicosis postcrítica	Activación temporal bilateral
Alteración postcrítica del lenguaje	Hemisferio dominante
Disfunciones cognitivas postcríticas	Memoria verbal hemisferio izquierdo Memoria visual hemisferio derecho
Hemianopsia postcrítica	Occipital contralateral
Beber agua en el periodo pericta l	Temporal no dominante
Mordedura de lengua lateral	Ipsilateral

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

Jerónimo Sancho Rieger
Javier Aparicio Calvo

INTRODUCCIÓN

Aicardi y Taylor refieren que el diagnóstico clínico es un proceso intelectual mediante el cual todas las posibles fuentes de información, desde la pura clínica hasta la alta tecnología, son integradas para alcanzar una conclusión magnífica[5]. La realización de una cuidadosa y detallada historia clínica es el paso inicial del adecuado diagnóstico en epilepsia. "El diagnóstico será tan bueno como lo sea la historia clínica".

Recientemente Nowacki y Jirsch publican en la revista Seizure (2017)[6] una revisión de la literatura sobre los puntos más importantes de la historia clínica y el examen físico en la evaluación de la primera crisis, afirmando que aún en la era de los registros EEG digitales y la neuroimagen, la evaluación clínica inicial sigue siendo esencial para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes que sufren una primera crisis epiléptica. **Nivel de evidencia II**.

ANAMNESIS (TABLA V)

La aproximación inicial al paciente con epilepsia se hace en gran parte a través de la anamnesis, especialmente por una adecuada descripción del evento ocurrido. La información debe obtenerse del paciente cuando es posible, así como de otras personas, sobre todo familiares, que puedan haber presenciado los ataques típicos. La memoria es altamente selectiva, y la brusquedad e imprevisión de las crisis, especialmente la primera, puede hacer que el relato de la misma sea inconsistente. También los recuerdos del paciente pueden estar limitados por la alteración de la conciencia y la amnesia postictal. La estimación de la duración de la crisis es casi invariablemente exagerada[5]. **Nivel de evidencia III**.

La anamnesis del enfermo con epilepsia debe satisfacer unos requisitos básicos, si bien la revisión de la literatura no da apoyo definitivo a un determinado modelo de historia clínica, por lo que las evidencias en este aspecto emanan de las opiniones de expertos. **Nivel de evidencia IV**. Obtener una descripción del evento paroxístico es la parte más importante de la realización de la historia clínica y requiere un alto grado de atención y considerable tiempo. Hacer la historia de una alteración paroxís-

tica necesita una técnica propia de interrogatorio médico y un buen conocimiento de las manifestaciones complejas de la epilepsia. A menudo es útil y siempre recomendado preguntar por la descripción de un ataque específico. El último suele ser el mejor recordado. Una descripción de la primera crisis es de gran interés ya que no infrecuentemente son diferentes a las subsecuentes.

Los datos fundamentales que deben recabarse son: la pregunta de si existió pérdida de conocimiento y si fue completa o desconexión parcial. Se debe preguntar por pródromos que indican que puede venir una crisis: cambios de comportamiento, inestabilidad, somnolencia, sensación de miedo, salivación, hipotermia, etc.… La investigación de un estímulo regularmente asociado al evento es de interés y debe ser sistemáticamente preguntado: trauma menor o sangre (síncope), luces intermitentes, sobresalto. El análisis de las auras es importante por su posible valor localizador. **Nivel de evidencia III**.

Se debe preguntar por la presencia de movimientos anómalos, su tipo y secuencia de aparición (versión cefálica, automatismos orales o de extremidades, rigidez, clonías, mioclonías) y si éstos se inician focalmente o son generalizados. La reconstrucción de la secuencia ictal es difícil, muchas crisis son breves y rápidamente cambian de síntomas. Es esencial valorar el nivel de conciencia, la responsividad, la memoria de los eventos, la alteración cognitiva o del lenguaje, incontinencia o mordedura de lengua. Algunos datos semiológicos también han demostrado tener un valor pronóstico. En concreto en el caso de la epilepsia temporal la consignación de la presencia de actividad automática crítica aislada tiene valor predictivo[7], siendo del 62,3 % para el desarrollo de epilepsia refractaria. **Nivel de evidencia III**. Las circunstancias de ocurrencia, duración y posible presencia de fenómenos postictales, tales como paresia de Todd o afasia tienen indiscutible valor para lateralización y localización. El lugar o ambiente en el cual se producen los ataques puede tener un considerable significado (crisis no epilépticas). Puntos de particular interés: relación con el ciclo vigilia-sueño (si está despierto, durmiendo, al principio del sueño, antes o después); cuando ocurren (mañana, tarde, noche); tipo de actividad (descanso, ejercicio, cama, baño, comiendo, actividad intelectual, usando ordenador o viendo televisión, alteración emocional); estado de salud (enfermedad sistémica o fiebre reciente).

Debemos también interrogar sobre episodios previos similares o por cuadros de desconexión del medio, auras o movimientos involuntarios (mioclonías, clonías). No es infrecuente que en una supuesta crisis tónico-clónica descubramos que hubo eventos previos como ausencias breves, mioclonías o clonías focales que han pasado inadvertidos o por los que el paciente no ha consultado y que constituían manifestaciones previas más leves de un síndrome epiléptico (esto sucede con relativa frecuencia en algunas epilepsias generalizadas como la epilepsia de ausencias infantil o juvenil y la epilepsia mioclónica juvenil).

Tabla V. Datos que se deben incluir en la historia clínica de un paciente con epilepsia
Existencia de pródromos.
Circunstancias anteriores a la crisis.
Primer evento en la crisis (aura, movimiento inicial, sensación).
Evolución secuencial de la crisis.
Características de la crisis. Cierre o apertura palpebral. Desviación de la mirada. Clonías palpebrales. Rigidez o hipotonía del cuerpo. Clonías faciales o en los miembros. Automatismos. Palidez o cianosis. Relajación de esfínteres. Mordedura de lengua. Traumatismos.
Manifestaciones postictales (confusión, paresia Todd, alteración lenguaje, etc.)
Nivel de conciencia durante la crisis. Falta de respuesta. Lenguaje ictal.
¿Hay más de un tipo de crisis?
Ha habido un cambio en el patrón de las crisis.
Fecha y circunstancias de la primera crisis.
Factores precipitantes o trigger (alcohol, deprivación de sueño, hormonales).
Frecuencia de crisis y mayor intervalo libre de crisis.
Respuesta a la medicación previa (razones para el abandono de la medicación, dosis alcanzada, niveles plasmáticos, combinaciones).
Historia familiar de crisis epilépticas o enfermedad neurológica.
¿Hay historia de crisis neonatales o crisis febriles?
Historia de traumatismos craneoencefálicos, infecciones del SNC o patología periparto.
Historia personal o familiar de otros trastornos neurológicos, mentales o de enfermedades sistémicas.

El diagnóstico de epilepsia y crisis epilépticas es clínico. Es muy importante lograr un diagnóstico preciso del tipo de crisis que, con ayuda de estudios complementarios, permitirá determinar el síndrome epiléptico y escoger el mejor tratamiento. Nivel de evidencia IV.

Familiares de pacientes que tienen episodios recurrentes pueden intentar grabar alguno, lo que da una información muy importante que no se puede obtener por otras vías.

La historia, sin embargo, no está limitada a esta descripción, hay que obtener la historia del problema, pero también la historia de la persona, ya que las personas reaccionan de su propia forma en un determinado lugar. Hay que valorar el impacto en la vida del paciente, desde el punto de vista físico, pero también psicosocial (enfermedad crónica).

Antecedentes personales

- Antecedentes obstétricos: patología durante el embarazo, distocias del parto y sufrimiento fetal, realizando la anamnesis sobre familiares con capacidad para informar.
- Hitos del desarrollo psicomotor y rendimiento escolar.
- Existencia o no de convulsiones febriles durante la infancia.
- Antecedentes de TCE en la infancia o infecciones del sistema nervioso central (SNC).
- Comorbilidades, con especial referencia a comorbilidad psiquiátrica, neurológica y afectaciones somáticas de hígado o riñón.
- Historial de fármacos antiepiléptico (FAE) previos y actuales. Esta información es de especial relevancia para clasificar el grado de refractariedad de la epilepsia según los criterios de la ILAE.
- Es importante también el consumo de alcohol y otros tóxicos, así como otros medicamentos de consumo reciente o actual, especialmente psicótropos.

Antecedentes familiares

Preguntar con especial atención a los de epilepsia o enfermedades neurológicas en la familia. Es importante preguntar sobre antecedentes familiares de crisis epilépticas, crisis febriles, síncopes, cardiopatías, nefropatías y enfermedades psiquiátricas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo del examen físico es buscar cualquier evidencia de la causa subyacente, si está limitada al cerebro o afecta otros sistemas, como es el caso de alteraciones neurocutáneas, anormalidades cromosómicas y algunas enfermedades sistémicas.

La exploración sistemática debe incluir de manera ineludible las siguientes actividades[6]:

- **Inspección general:** con un examen de la piel y de la constitución general, puesto que la epilepsia puede formar parte de numerosos síndromes cutáneos y dismórficos.
- **Exploración cardiovascular:** medición de la tensión arterial, anomalías del ritmo cardiaco o soplos cardiovasculares. Esta exploración resulta de especial interés en casos de diagnóstico diferencial con eventos de origen cardiogénico.
- **La exploración neurológica** en el paciente epiléptico, por su parte, debe tener el objetivo principal de poner en evidencia, en caso de que existan, signos indi-

cativos de hipertensión intracraneal, disfunción neurológica focal, meníngea o en la esfera cognitiva, que orienten el diagnóstico a una epilepsia sintomática. **Nivel de evidencia IV**. Anotar el intervalo desde la última crisis.

- **Valoración cognitiva y examen del estado psíquico del paciente:** es fundamental para la detección del principal diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas (CE), como las pseudocrisis de origen psicógeno.

El diagnóstico incorrecto de epilepsia es frecuente, alcanzando hasta el 26 % de los pacientes remitidos a una Unidad de Epilepsia para evaluación quirúrgica. Las causas de error son sobre todo fallos en la anamnesis y en segundo lugar mala interpretación del registro electroencefalográfico. Con esto el retraso diagnóstico a veces llega hasta 7 o 10 años[8]. **Nivel de evidencia II**.

Los estudios que relacionan el diagnóstico de epilepsia o la interpretación de datos semiológicos con la formación en epilepsia del médico que los realiza, observan que la tasa de errores diagnósticos es menor, llegando a un 5 % en neurólogos y neuropediatras, especialmente si son expertos en epilepsia. **Nivel de evidencia III**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EPILEPSIA EN LAS DISTINTAS EDADES

En un gran número de casos, ante un evento paroxístico, una historia clínica detallada puede ser suficiente para poder hacer un diagnóstico correcto, aunque a veces es necesario el uso de pruebas complementarias (principalmente, vídeo-electroencefalograma (vEEG), aunque también puede ser necesario: electrocardiograma, test de la mesa basculante, etc.).

En función de la edad del paciente, se han descrito diferentes eventos paroxísticos no epilépticos[9]. **Nivel evidencia II**.

Eventos paroxísticos no epilépticos en el neonato

En esta franja de edad, se pueden observar movimientos, gestos y actitudes relacionados con la maduración cerebral[10]. **Nivel evidencia II**.

Temblores

Este fenómeno se observa de forma frecuente en los neonatos. Se han descrito dos tipos: un temblor "fino", asociado frecuentemente con el llanto, y que se define por una alta frecuencia (seis o más veces por segundo) y una baja amplitud (menor a 3 cm). Estos temblores suelen acompañarse de hiperactividad, bajo umbral para las respuestas reflejas y reflejo de Moro de fácil aparición, constituyendo el síndrome de hiperexcitabilidad neonatal. Por otro lado, encontramos los temblores "intensos"

(menos de 6 veces por segundo y amplitud mayor a 3 cm), que suelen estar asociados a trastornos metabólicos, problemas sistémicos o enfermedades neurológicas. Los temblores se suelen resolver en un periodo promedio de 7.2 meses, pudiendo ser mayor si el temblor se acompaña de hiperexcitabilidad. Las principales diferencias entre temblor y crisis epiléptica se explican en la **tabla VI**.

Tabla VI. Distinción entre temblor y crisis epiléptica

	Temblor	Crisis epiléptica
Anormalidad de la mirada o de los movimientos oculares	Ausente	Presente
Sensibilidad a estímulos	Presente	Ausente
Tipo de movimiento predominante	Temblor	Sacudida clónica
Cese de movimiento con la flexión pasiva	Presente	Ausente
Cambios autonómicos	Ausente	Presente

Mioclonías benignas del sueño

Habitualmente, se inician en neonatos menores de dos semanas, y suelen desaparecer, en el 95 % de los casos, antes de los 6 meses de edad. Las mioclonías preferentemente suceden en el sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM), en series de 20 a 30 por minuto, y duran de promedio menos de una hora. Raramente se observan en la cara, cabeza y abdomen.

Hiperekplexia

Se define como una exagerada respuesta ante un estímulo inesperado. Puede ocurrir una apnea central (disfunción troncal) o periférica (laringoespasmo, aspiración o bloqueo cardiaco). Puede recurrir en la adolescencia ante estímulos súbitos, frío o gestación.

Eventos paroxísticos no epilépticos en el lactante

Relacionados con el movimiento[11]. Nivel de evidencia II

- ***Spasmus nutans:*** consisten en episodios de nistagmo asimétrico asociado a inclinación y movimientos de afirmación o negación de la cabeza. Desaparecen alrededor de los 6 años.

- **Estremecimientos:** se caracterizan por la detención de la actividad sin pérdida de consciencia, temblor brusco rápido de corta duración, especialmente en la cabeza con posturas tónicas con flexión o extensión de la cabeza y cuello con estremecimiento cefálico y de tronco. Suelen iniciarse a los 4 meses de edad.
- **Desviación de la mirada hacia arriba con ataxia:** suelen ser episodios prolongados, que se inician entre los 3 meses y los 2 años. Remite espontáneamente en unos años, aunque la mitad de los casos evoluciona con un retraso del desarrollo y del lenguaje.
- **Vértigo paroxístico benigno:** episodios breves de inestabilidad sin aura, asociados a sensación de miedo y clínica autonómica. Se inician entre los 2 y 4 años, y remiten hacia los 5 años. Se relacionan con migraña.
- **Síndrome de Sandifer:** se caracteriza por posturas anómalas del cuello, tronco y extremidades, pudiendo presentar episodios súbitos de tortícolis, rigidez generalizada y opistótonos, junto con apnea, mirada fija y mioclonías de miembros, como consecuencia de un reflujo gastroesofágico. Es característico que suceda después de comer. Especialmente se presenta entre los 18-36 meses.
- **Mioclonías benignas del lactante:** suelen presentarse al despertar en forma de salvas repetidas en forma de flexión de cuello, y extensión y abducción de los miembros superiores. Suelen iniciarse a los 3 meses, y desaparecer hacia los 9 meses.
- **Crisis tónicas reflejas del lactante:** consisten en una contracción tónica con extensión de las 4 extremidades, apnea y cianosis, con congestión facial durante 3-10 segundos. Se desencadenan por estímulos táctiles o cambios posicionales. Suele presentarse a los 2-3 meses, y desaparecen espontáneamente pocos meses después.
- **Estereotipias:** conductas motoras repetitivas que se presentan de forma rítmica y continuada. Suelen iniciarse al año y ceder a los 2-3 años, aunque son más acentuadas y persistentes en pacientes con enfermedad neurológica (por ejemplo, autismo).
- ***Body rocking:*** se caracteriza por movimientos de balanceo, estando en sedestación, con movimientos rítmicos de tronco y cabeza tanto en dirección lateral como postero-anterior. Se inician en el primer año de vida, siendo más frecuentes en lactantes poco estimulados, con discapacidad o déficit sensorial.

Relacionados con la hipoxia

- **Espasmos del sollozo:** existen 2 tipos: el pálido, que corresponde a un síncope vaso-vagal por un mecanismo cardioinhibitorio neurológicamente mediado; y el cianosante, en contexto de una apnea espiratoria prolongada, que se acompaña de pérdida de consciencia, cianosis, y en ocasiones posturas tónicas. Suelen aparecer entre los 6-18 meses, y ser desencadenados, además del llanto, por pequeños traumatismos, miedo o frustración.

Relacionados con el sueño

- **Episodios de apnea:** se caracterizan por el cese de la respiración en sueño durante más de 12-15 segundos. Suelen observarse en los primeros meses de vida

en niños prematuros, y pueden ser secundarios a inmadurez, reflujo gastroesofágico o medicación. Se aconseja monitorización continua durante los meses posteriores al evento, dada su relación con muerte súbita.

- ***Head banging:*** consiste en movimientos rítmicos de la cabeza cuando el lactante va a dormirse. Suelen remitir a los 2-3 años, y son más frecuentes e intensos en niños con discapacidad neurológica o sensorial.

Relacionados con el dolor

- **Vómitos cíclicos del lactante:** se definen como episodios agudos y repetitivos de náuseas y vómitos. Se repiten con cierta periodicidad (3-4 por año) y pueden durar varios días. Se ha descrito la aparición de migraña en edades posteriores.
- **Dolor paroxístico extremo:** suele manifestarse a nivel rectal y en región perianal, junto con rubefacción facial, y suele acompañarse de rigidez y espasmo tónico, que en el contexto de bradicardia y asistolia, puede finalizar en un cuadro sincopal.

Miscelánea

- **Torticolis paroxístico:** suele cambiar de un lado a otro en cada episodio, y puede asociarse a malestar, irritabilidad, agitación, palidez, vómitos o incluso ataxia. Comienza en el primer año de vida y desaparece antes de los 3-5 años. Se ha relacionado con la migraña.
- **Episodios de autoestimulación:** suceden al estimular los genitales directamente o a través de maniobras de frotamiento de los muslos, desencadenando posturas distónicas, gruñidos, diaforesis, agitación, cianosis o palidez, mirada perdida o contorsión pélvica. Se observan entre los 3 meses y los 5 años.
- **Hemiplejía alternante de la infancia:** se caracteriza por ser una hemiplejía flácida subaguda, junto con clínica autonómica y nistagmo monocular ipsilateral. Se puede iniciar con posturas tónicas o distónicas, junto con agitación y sensación de miedo. Puede durar de pocos minutos a varias horas. Se recupera completamente tras el sueño. No debuta antes de los 18 meses, y los episodios tienden a remitir con la edad.

Eventos paroxísticos no epilépticos en la infancia[12]

- **Tics:** los tics son movimientos o sonidos repetitivos, estereotipados, repentinos y no propositivos. El estrés los empeora, y desaparecen al dormir. A destacar que hasta un 25 % de los niños escolares presentan tics. Aunque en la mayoría, los tics desaparecen en menos de un año.
- **Trastornos hipercinéticos:**
  - *Discinesia paroxística cinesigénica:* se caracteriza por movimientos breves, generalmente coreiformes o de atetosis, que pueden ser hemicorporales o bilaterales, provocados por movimientos súbitos, como levantarse de una silla.

- *Discinesia paroxística no cinesigénica:* en estos casos el factor desencadenante es el estrés, el alcohol o la cafeína.
- *Distonía paroxística inducida por el ejercicio:* se manifiesta tras varios minutos después de terminar el ejercicio.

- **Mirada fija y paro del comportamiento:** se caracterizan por una detención de la actividad, con una expresión facial indiferente y mirada fija sin parpadeo. Suelen ocurrir si el niño está aburrido o inactivo, y terminan al usar estímulos táctiles o auditivos de elevada intensidad.
- **Parasomnias:**
  - Del sueño NREM: ocurren una o dos horas después de iniciar el sueño, se caracterizan por ser episodios recurrentes de medio despertar, con falta de respuesta a estímulos, y amnesia de los eventos. Son comunes en niños de 3 a 13 años, y generalmente desaparecen en la adolescencia.
    - *Terrores nocturnos:* es la parasomnia NREM más frecuente en la infancia. Se caracteriza por un grito agudo y conmovedor, asociado a cambios autonómicos (sudoración y taquicardia) con cambios del comportamiento, como miedo intenso de duración prolongada, con dificultad para despertar al paciente.
    - *Despertar confusional:* los niños despiertan parcialmente, aparentemente confundidos, sin responder a estímulos, pese a que parecen que están despiertos.
    - *Sonambulismo:* el paciente despierta parcialmente del sueño NREM y puede realizar diferentes actividades. En niños, la prevalencia es de alrededor de un 7 %.
  - Del sueño REM: las más comunes son las pesadillas, que pueden estar causadas por fármacos, como los antidepresivos, narcóticos y barbitúricos. Otras menos frecuentes son: enuresis, emesis cíclica, temblores, y ataques de enojo.

Eventos paroxísticos no epilépticos en la adolescencia

Crisis psicógenas: son el evento paroxístico no epiléptico más frecuente en adolescentes.

Eventos paroxísticos no epilépticos en adultos[13]

- **Síncope.** Se caracteriza por una perdida transitoria de consciencia y del tono postural, en contexto de una abrupta reducción del flujo sanguíneo cerebral. Es característico que inicialmente el paciente presente una serie de síntomas (pródromos) que incluyen de visión borrosa a pérdida de la visión, tinnitus, y sensación de mareo. A los que también pueden añadirse síntomas autonómicos como palidez, rubor, sudoración fría, sensación de calor, náuseas y molestias abdominales. La rigidez y los movimientos tónico-clónicos pueden llegar a ocurrir, y son de breve duración, típicamente no rítmicos. Es característico un muy breve

Tabla VII. Cuestionario para distinguir síncope y crisis epiléptica

	Puntos
Mordedura de lengua	2
Presencia de déjà vu o jamais vu	1
Estrés emocional asociado con pérdida de consciencia	1
Giro cefálico	1
Desconexión del medio, postura inusual, movimiento de extremidades, amnesia del episodio (alguna de ellas)	1
Confusión después del episodio	1
Mareo previo	- 2
Diaforesis antes de la pérdida de consciencia	- 2
Pérdida de consciencia después de permanecer estirado o sentado de forma prolongada	- 2

Si la puntuación es mayor de 1, es sugestivo de crisis epiléptica; si la puntación es menor de 1, es sugestivo de síncope.

o inexistente estado confusional postepisodio. Por otro lado, la relajación del esfínter vesical es bastante frecuente. No así la mordedura de lengua (aunque típicamente en la punta de la misma, si es lateral sugiere una crisis epiléptica). Se ha diseñado un cuestionario para intentar distinguirlos de las crisis epilépticas **(tabla VII)**[14]. **Nivel de evidencia III**.

En función de la causa del síncope, se distinguen diferentes tipos:

- *Síncope vaso-vagal (neuro-mediado):* es causado por una respuesta desproporcionada de los reflejos cardiovasculares. Los típicos factores desencadenantes son: bipedestación prolongada, deshidratación (lugares calurosos o congestionados de gente), cambios posturales bruscos (de decúbito a bipedestación), dolor o emociones intensas. Es común que haya historia familiar de síncopes vaso-vagales.
  Una variante de este síncope es el *síncope del seno carotídeo,* en el que se manifiesta la clínica anteriormente descrita en el contexto de manipulación mecánica accidental del seno carotídeo. Otro tipo es el síncope situacional, que está asociado a situaciones específicas (micción, toser, defecar, etc.).
- *Síncope ortostático:* se produce como consecuencia de cambios posturales. Puede ser provocado por fármacos hipotensores, como por neuropatías periféricas en contexto de diabetes o alcoholismo.
- *Síncope cardiaco:* es el resultado de alteraciones en el ritmo cardiaco o de anomalías estructurales cardiacas. Debe sospecharse ante historia de síncopes en sueño, y antecedentes familiares de síncope y muerte súbita.

- **Trastornos del sueño.**
  - *Cataplejía:* consiste en una pérdida brusca del tono muscular, en contexto de un estímulo emocional. La presencia de otros síntomas de narcolepsia: excesiva somnolencia diurna, parálisis de sueño, o alucinaciones hipnagógicas, ayuda a hacer un diagnóstico correcto.
  - *Movimientos periódicos de las piernas:* se definen como movimientos repetitivos y estereotipados, predominantemente durante el sueño NREM. Pueden ocurrir uni o bilateralmente, en intervalos de 20 a 40 segundos.
  - *Parasomnias asociadas a sueño NREM:* descritos en el capítulo de la infancia.
  - *Parasomnias asociadas a sueño REM:* se caracterizan por la pérdida de atonía de la musculatura durante el sueño. Los pacientes presentan diferentes comportamientos motores (hablar, gritar, o golpear) en respuesta al contenido de sus sueños. Los pacientes no están conscientes durante los episodios, pero pueden ser despertados, y frecuentemente recuerdan el contenido de los sueños. Suelen ocurrir durante la segunda parte de la noche, y pueden durar de minutos a horas.
- **Trastornos del movimiento.** Puede ser difícil distinguir entre una crisis epiléptica y un trastorno del movimiento (distonía paroxística, algunos tipos de temblor, tics o espasmos hemifaciales), por lo que el diagnóstico habitualmente estará apoyado en un vEEG.
- **Ictus.** Los ictus isquémicos transitorios causan síntomas y signos neurológicos de breve duración que pueden confundirse con crisis epilépticas. Por otro lado, la estenosis grave de carótida puede producir un fenómeno conocido como "limb-shaking", que consiste en sacudidas clónicas rítmicas o arrítmicas en la mano, brazo y/o pierna contralateral, aunque nunca se observa una marcha jacksoniana y la cara nunca está involucrada.
- **Amnesia global transitoria.** Se caracteriza por un inicio súbito con marcada alteración de la memoria anterógrada, desorientación temporal, y ocasionalmente desorientación en espacio, pero siempre está preservada la orientación en persona y el reconocimiento de los demás. Este episodio puede durar horas (aunque menos de 24 h), y debe ser diferenciado de un estatus epiléptico no convulsivo.
- **Migraña.** Las auras de la epilepsia focal occipital pueden confundirse con las auras visuales migrañosas, aunque presentan varias diferencias **(tabla VIII)**[15]. **Nivel de evidencia III**.

  Otro tipo de migraña que también se puede confundir con epilepsia, es la migraña basilar, que puede causar confusión y pérdida de consciencia.
- **Crisis psicógenas.** Hasta un 30 % de pacientes referidos para monitorización vEEG prolongada en un centro terciario han sido diagnosticados de crisis psicógenas. El promedio de tiempo para llegar a un correcto diagnóstico es de hasta 7.2 años. Este retraso diagnóstico está asociado a un peor pronóstico. Algunos aspectos clínicos pueden ayudar a diferenciar entre crisis psicógenas y epilépticas **(tabla IX)**[16,17]. **Nivel de evidencia II**.

Tabla VIII. Diferencias entre migraña y crisis epilépticas occipitales

Síntoma o signo	Migraña	Crisis epiléptica
Duración del aura	15-60 minutos	Breve < 2 minutos
Alucinación visual	Blanco y negro, gris	Colores
	Figuras simples	Figuras complejas
	A veces monocular	Distribución congruente con patrón cortical
	Estática	Movimiento hacia el lado opuesto del campo visual
Ceguera y hemianopsia	Ausentes	Frecuente
Síntomas motores visuales	Ausentes	Desviación ocular/Parpadeo
Síntomas gastrointestinales	Dolor abdominal, náusea	Molestia epigástrica ascendente
	Vomitar es frecuente	Vomitar es raro
Parestesias	5-60 minutos	Generalmente < 2 minutos
Déjà vu	Ausente	Frecuente
Automatismos	Ausentes	Frecuentes
Alteración de la consciencia	Ausente	Frecuente
Afasia	Ausente	Frecuente

Tabla IX. Indicadores más fiables para distinguir crisis psicógena de crisis epiléptica

Crisis psicógena	Crisis epiléptica
Consciencia preservada	Inicio y fin bruscos
Eye fluttering (parpadeo)	Apertura ocular/aumento de la apertura ocular
Los acompañantes pueden intensificar o mejorar la intensidad	Confusión/sueño postepisodio

RECOMENDACIONES: HISTORIA CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EPILEPSIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
El diagnóstico de epilepsia es fundamentalmente clínico, basado en una anamnesis detallada, la descripción del evento por testigo, la presencia de factores de riesgo para epilepsia y la exploración neurológica. El diagnóstico no debe basarse en la presencia o ausencia de uno solo de estos elementos sino en el conjunto de los diferentes síntomas o signos. La información debe obtenerse del paciente, familiar o personas que presencian el evento.	B
La grabación por los familiares de alguno de los eventos paroxísticos recurrentes que presenta el paciente puede dar una información muy importante no disponible por otras vías.	GESEN
Dada la frecuencia de errores diagnósticos, las personas que consultan por primera vez por una posible crisis epiléptica requieren que la evaluación inicial sea completa. El médico que evalúa debe referir a un especialista si hay sospecha de crisis epiléptica o si existen dudas diagnósticas.	B
La comorbilidad psiquiátrica es muy frecuente e incluso a veces precede a la manifestación epiléptica, afectando a la vida de los pacientes y al curso de la enfermedad epiléptica a distintos niveles, por lo que debe ser siempre valorada en la epilepsia de reciente comienzo[9].	A
El diagnóstico diferencial de los eventos paroxísticos es muy amplio y varía en función de la edad del paciente. Para poder llegar a realizar un diagnóstico correcto, es crucial una detallada historia clínica, aunque en ocasiones son necesarias pruebas complementarias, especialmente el vEEG.	A

1.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EPILEPSIA (LABORATORIO: ANALÍTICA SANGRE, LCR, ESTUDIOS GENÉTICOS; NEUROPSICOLOGÍA)

Júlia Miró Lladó
Beatriz González Giráldez

LABORATORIO

En el estudio del paciente con epilepsia es fundamental descartar alteraciones analíticas que puedan ser el origen de las crisis. Esto adquiere mayor importancia en el caso de pacientes neonatos y en los ancianos. En estas poblaciones son más frecuentes las crisis en relación con alteraciones metabólicas que deben detectarse porque en muchas ocasiones el tratamiento de las mismas resuelve las crisis.

Analítica de sangre

El estudio de laboratorio habitual en los pacientes con una primera crisis debe incluir hemograma, electrólitos (sodio, potasio, calcio, cloro, magnesio, bicarbonato), glucemia, perfil hepático, estudio tiroideo y estudio de la función renal. **Nivel de evidencia III**[18,19] En casos de diagnóstico de crisis en Urgencias suele ser útil también la determinación de proteínas, CK, lactato, PCR, VSG o gasometría; y en casos determinados también estudio toxicológico, vitaminas o parathormona (alteraciones del calcio).

Es importante detectar cualquier causa toxicometabólica **(tabla X)** de crisis, puesto que la corrección de la misma suele ser el tratamiento de las crisis[20]. Determinaciones también en orina en caso necesario. Las alteraciones de la función tiroidea (sobre todo el hipertiroidismo) y respiratoria también pueden ser causa de crisis que se resuelven con la normalización de la función. En el periodo neonatal, aparte de otros estudios metabólicos más específicos para determinados síndromes como puede ser el análisis de aminoácidos en sangre y orina, es importante considerar el déficit de piridoxina y biotina, que precisan tratamiento de sustitución para la resolución de las crisis.

LCR

El estudio del LCR en el paciente que presenta crisis se debe realizar cuando existe sospecha de infección del SNC o hemorragia subaracnoidea con neuroimagen negativa. También puede ser de utilidad en pacientes inmunocomprometidos y en sospecha de etiología autoinmune o desconocida. Ningún estudio ha examinado el uso sistemático de la punción lumbar en pacientes con crisis de debut[19].

Tabla X. Principales causas de crisis tóxico-metabólicas agudas y determinaciones analíticas

CAUSAS	Determinaciones
Hipo/hiperglucemia	< 36 mg/dl/> 450 mg/dl con cetoacidosis; >290 mg/dl no cetósica (osmolaridad plasmática > 288 mM/ll)
Hipo/hipernatremia	< 115 mEq/ll/> 145 mEq/ll
Hipocalcemia	< 5,0 mg/dl
Insuficiencia renal	Alteraciones iónicas asociadas; creatinina > 10,0 mg/dl, BUN > 100 mg/dl
Hepatopatía	Encefalopatía hepática (estadios III-IV); amonio > 124 mM/ll
Abstinencia/abuso de alcohol y otros tóxicos	Cocaína, opiáceos, anfetaminas

Laboratorio y enfermedades autoinmunes

Algunas epilepsias y crisis se pueden asociar a patología inmunológica y ante la sospecha, se debe realizar examen serológico específico **(tabla XI)**.

Ante sospecha de encefalitis autoinmune se determinarán los anticuerpos más frecuentes asociados a crisis.

- **Estudio inmunológico básico/suero:** anti-GAD (glutamic acid decarboxylasa isoforma 65 kD (GAD-65)), anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate), anti-GABA-B, anti-LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1 protein), antitiroperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG); y también: anti-AMPA (a-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid), anticuerpos contra receptores de glicina, anti-GABA-A, anti-CASPR-2 (contactin-associated protein-2) o dipeptidyl-peptidase-like protein- 6 (DPPX). Si la sospecha es de encefalitis paraneoplásica: anticuerpos onconeuronales (Hu, Ma2, DNER (Tr), CV2, amfifisina). [21,22] No menos importante en caso de sospecha de crisis asociada a enfermedad autoinmune son los anticuerpos relacionados también con patología sistémica que pueden ocasionar crisis como: antinucleares (ANA) clase IgG, anti-ADN, anticardiolipina (aCL), anticuerpos anti-β_2-glicoproteína I (aβ2GPI), anticoagulante lúpico (AL), antitejido transglutaminasa (anti-TTG), antiendomisio, antigliadina (AGA), ENA (anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-SM).
- **Estudio inmunológico básico/LCR:** bioquímica; células; BOC; IgG; albúmina; cuando sea posible: anti-GAD; anti-AMPA; anti-GABA; anti-NMDA; anti-LGI1; anticuerpos onconeuronales (Hu, Ma2, CV2, DNER, amfifisina).

En caso de sospecha de una enfermedad mitocondrial, se deben solicitar también ácido láctico y pirúvico.

Tabla XI. Encefalitis autoinmunes asociadas a crisis

Anticuerpos contra	Material	Probabilidad. neoplasia asociada	Enfermedad autoinmune asociada
Receptor NMDA	Suero o LCR	38 %	
Receptor AMPA	Suero o LCR	65 %	
LGI1	Suero o LCR	Baja	
CASPR2	Suero o LCR	Baja	
GAD	Suero o LCR	≤ 10 %	
Receptor $GABA_B$	Suero o LCR	60 %	
DPPX	Suero o LCR	≤ 30 %	
Hu, Ma2, CV2, amfifisina, DNER (Tr)	Suero o LCR	90 %	
anti-TPO, anti-TG	Suero		Alteración función tirodea/ encefalopatía Hashimoto
ANA, anti-DNA, aCL, AL, $a\beta_2$GPI, perfil ENA	Suero		LES/SAF Síndrome de Sjögren, vasculitis
anti-TTG, AGA	Suero		Celiaquía

LCR: líquido cefalorraquídeo; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido.

ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS

Las alteraciones cognitivas se asocian con frecuencia a la epilepsia y/o a su tratamiento, por lo que la evaluación neuropsicológica es necesaria en el diagnóstico y valoración global del paciente con epilepsia[23]. Debido a la mejoría en las técnicas diagnósticas de neuroimagen y electroencefalografía, el papel fundamental de los test neuropsicológicos radica cada vez más en la monitorización de los efectos de la epilepsia o en la decisión y control de calidad del tratamiento, siendo un requisito fundamental en la evaluación previa y posterior a cirugía de la epilepsia. Aunque siguen siendo útiles como herramientas de apoyo en la detección, lateralización y localización de las disfunciones cerebrales, así como los comportamientos asociados[24,25]. Los perfiles cognitivos en epilepsia son tan heterogéneos como los síndromes epilépticos en sí mismos; el efecto sobre la cognición puede ser debido a

la etiología, topografía del área epileptógena, mecanismos patogénicos, a las diferentes características de la evolución clínica o a la combinación de varios de estos factores. La concienciación de estos problemas facilita la educación, la integración social y el empleo en los pacientes con epilepsia. **Nivel de evidencia IV**.

Los test neuropsicológicos deben realizarse en cualquier edad para evaluar alteraciones cognitivas en particular en las áreas del lenguaje y de la memoria, y están especialmente indicados. **Nivel de evidencia IV**[23].

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

Para la selección de los test neuropsicológicos, en general se realiza una aproximación inicial con una batería de test estándar y en caso de que se considere necesaria una aproximación individualizada al paciente o más exhaustiva se seleccionarían test específicos para cada caso. La batería de test estándar utilizada en los diferentes centros es cada vez menos heterogénea, ya que existe cierto acuerdo sobre que dominios a evaluar y cada vez existen más guías de recomendaciones, aunque siguen siendo inevitables las diferencias regionales y la necesidad de tener en cuenta los factores lingüísticos y culturales[25].

La mayoría de los centros utilizan una batería de test que valoran diferentes dominios cognitivos con intención de capturar las áreas más relevantes afectadas en los diferentes síndromes epilépticos **(tabla XII)**. En general, se incluyen test de inteligencia (CI) para caracterizar el nivel de habilidades cognitivas generales, medidas de aprendizaje y memoria verbal y no verbal, test de lenguaje que incluyen habilidades de nominación y fluencia verbal (semántica y fonológica), medidas de la percepción y razonamiento visuoespacial, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas con evaluación de procesos cognitivos diversos como la atención, flexibilidad mental, memoria de trabajo o planificación[25,26].

ESTUDIOS GENÉTICOS

El reciente desarrollo de nuevas técnicas de genética molecular ha contribuido al creciente conocimiento de un significativo número de genes implicados en la etiología de diversos tipos de epilepsia y a la identificación de nuevos síndromes epilépticos.

Las ventajas generales de un estudio genético en epilepsia incluyen la confirmación diagnóstica, la posibilidad de establecer un pronóstico y consejo genético y, en algunos casos concretos, contribuir al manejo terapéutico.

Tabla XII. Evaluación neuropsicológica en epilepsia

Medida	Test Recomendados
Memoria verbal y visual: inmediata y diferida. Comprensión verbal, organización perceptual, reconocimiento visual. Memoria de trabajo y atención.	- Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS III o IV) *(Wechsler, 1997; 2008)* (por ejemplo subtest: vocabulario, cubos y semejanzas) - Escala de Memoria de Wechsler (WMS III o IV) *(Wechsler, 2004; 2013)* (por ejemplo subtest: Textos I-II, Dibujos I-II, Dígitos, Letras y números. Reconocimiento de dibujos) - Dígitos directos e inversos (Test Barcelona Revisado; TBR; *Peña-Casanova, 2005*)
Aprendizaje y memoria verbal	- Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT; *Rey, 1964*)
Planificación y organización de la información. Praxias visuoconstructivas.	- Figura compleja Rey-Osterrieth. Copia y memoria inmediata (ROCF; *Osterrieth, 1944 y Rey, 1942*).
Nominación	- Boston Naming Test (BNT; *Kaplan et al., 1983*).
Fluencia verbal	- Test de fluencia Verbal Semántica y Fonológica. (TBR; *Peña-Casanova, 2005*). - Otros: Controlled Oral Word Association (COWA), aka FAS. Animal Fluency, aka Animal Naming.
Velocidad de procesamiento Flexibilidad mental	Trail Making Test A y B (TMT; *Reitan, 1992*).

Indicación de estudio genético

No existen indicaciones sobre la realización sistemática de estudios genéticos. Ante la sospecha de una etiología genética la indicación de realizar un test diagnóstico vendrá determinada por las aplicaciones y/o repercusiones prácticas que se deriven de sus resultados. Dicha utilidad será variable según el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico. En el año 2010, la comisión de genética de la ILAE publicó unas recomendaciones referentes a la utilidad de realizar un estudio genético en diversas epilepsias y síndromes epilépticos de base genética basándose en los conocimientos vigentes entonces **(tabla XIII)**. Aunque todavía vigentes, dada la posterior descripción de nuevos genes y la ampliación del espectro clínico asociado a muchos de ellos, en la actualidad dichas recomendaciones resultan incompletas. **Nivel de evidencia IV**[27].

En la práctica clínica, la indicación de un test genético se centra en el estudio de epilepsias monogénicas cuya base genética está claramente establecida. Actualmente resulta indudable la utilidad de estudio genético en epilepsias graves como las epilepsias

mioclónicas progresivas y las encefalopatías epilépticas (fundamentalmente en las de inicio en los primeros 2 años de vida) o síndromes epilépticos refractarios de la infancia asociados o no a malformaciones del desarrollo cortical[28]. La confirmación de un defecto genético en este grupo de epilepsias, especialmente en fases tempranas de la enfermedad, resulta especialmente útil a la hora de confirmar el diagnóstico, evitar la realización de pruebas innecesarias y establecer un pronóstico. **Nivel de evidencia IV**.

En casos concretos puede ser además útil para seleccionar tratamientos específicos (por ejemplo: dieta cetogénica en pacientes con mutaciones en el gen SLC2A1).

La disponibilidad de un estudio genético no implica necesariamente que resulte útil ni indicado en la práctica clínica habitual. En los síndromes familiares con herencia autosómica dominante (epilepsia temporal lateral familiar, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, epilepsia frontal nocturna familiar y epilepsia focal familiar con foco variable) la utilidad práctica del estudio genético es cuestionable al ser el diagnóstico clínico y el pronóstico generalmente benigno. Adicionalmente, en este grupo de epilepsias, la determinación del defecto genético no suele tener implicaciones terapéuticas ni suele contribuir al consejo genético ya que factores como la penetrancia reducida o la expresividad variable contribuyen a no poder predecir el fenotipo de la descendencia.

Tabla XIII. Utilidad del estudio genético en diversos síndromes epilépticos (Comisión de genética de la ILAE 2010)

Muy útil	- Síndrome de Dravet - Epilepsia con ausencias de inicio temprano - Epilepsia y retraso mental limitado a mujeres - Síndrome de Ohtahara - Espasmos de inicio temprano - Espasmos infantiles ligados a X - Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	- Establece la etiología - Evita la realización de estudios diagnósticos adicionales, en ocasiones invasivos y/o costosos - Consejo genético - Selección del tratamiento (S. Dravet y ausencias de inicio temprano)
Algo útil	- Convulsiones neonatales familiares benignas - Convulsiones neonato-infantiles familiares benignas - Convulsiones infantiles familiares benignas - Epilepsia temporal lateral autosómica dominante	- En la mayoría el diagnóstico es clínico sin necesidad de estudio genético (herencia autosómico dominante) - Predice un pronóstico favorable, evita pruebas diagnósticas innecesarias - Puede guiar el consejo genético en algunos casos
Nada útil	Epilepsia genética con crisis febriles plus	- No predice el pronóstico ni tiene repercusiones terapéuticas (por la heterogeneidad fenotípica).

Selección del test genético

Existen numerosas y diversas técnicas de estudio genético **(tabla XIV)** si bien no existe un algoritmo que guíe la selección del tipo de estudio a realizar. En ocasiones puede ser necesario la realización secuencial de dos o más técnicas. La selección del tipo de estudio, o estudios, variará en función del tipo de alteración genética que se pretenda detectar y la heterogeneidad genética del fenotipo sujeto a estudio:

- Estudio de array-CGH (hibridación genómica comparada): Indicado cuando se sospecha una alteración cromosómica, ya sea por presentar un síndrome conocido de duplicación o microdeleción o bien en cualquier paciente con epilepsia y retraso, trastorno generalizado del desarrollo y/o dismorfias, la técnica de elección es un array-CGH. La rentabilidad diagnóstica de esta técnica supera claramente a la del cariotipo convencional cuya indicación en epilepsia ha quedado prácticamente relegada al estudio del cromosoma 20 en anillo[29]. **Nivel de evidencia IV**.
- Secuenciación de gen candidato (Sanger): adecuado cuando el fenotipo clínico del paciente se ha asociado a mutaciones en uno o dos genes. Un ejemplo sería la secuenciación del gen SCN1A en el síndrome de Dravet (se encuentran mutaciones patogénicas en el 80-90 % de los pacientes). Si el resultado es negativo debe complementarse con otras técnicas como el estudio de deleciones subteloméricas-MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligando múltiples) ya que algunas deleciones o duplicaciones pueden no ser detectadas mediante secuenciación clásica.
- Panel genético: adecuado para el estudio de síndromes asociados a varios genes, como ocurre con la mayoría de las encefalopatías epilépticas de inicio precoz. Con esta técnica se restringe el análisis a un grupo de genes previamente relacionados con síndromes epilépticos, ganando en sensibilidad y facilitando la interpretación de resultados. En algunos centros se realiza un exoma clínico centrándose únicamente en el estudio de genes que se han visto involucrados en alguna patología.
- Secuenciación exómica o genómica: valorable cuando el fenotipo clínico del paciente no se ha relacionado previamente con una alteración genética o bien el resultado del panel genético es negativo. Este tipo de abordaje aumenta el riesgo de detectar alteraciones en genes que no se hayan vinculado previamente con epilepsia o con el fenotipo del paciente resultando difícil determinar su relación causal con la enfermedad.

Tabla XIV. Técnicas de estudio genético en epilepsia

Técnicas	Ventajas	Inconvenientes
Array-CGH	Rápido (semanas) Detecta regiones de homocigosidad	No detecta reordenamientos cromosómicos Interpretación de resultados no descritos
Secuenciación clásica (Sanger)	Rápido y barato	No detecta algunas deleciones o duplicaciones (MLPA)
Panel de genes	Más eficiente que Sanger Más rápido y sensible que la secuenciación exómica/genómica Resultados fácilmente interpretables	Más caro que Sanger
Exoma	Amplia cobertura de las zonas más relevantes del genoma	Cobertura parcial de algunos genes No adecuado para detectar CNV Interpretación de resultados no descritos
Genoma	Permite evaluación de variaciones en el número de copias	Cobertura parcial de algunos genes Interpretación de resultados no descritos

CGH: hibridación genómica comparada; MLPA: amplificación de sondas dependiente de múltiples ligandos.

RECOMENDACIONES ESTUDIOS GENÉTICOS EN EPILEPSIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
En la práctica clínica, la indicación de un test genético se centra en el estudio de epilepsias mongénicas cuya base genética está claramente establecida.	GESEN
La selección del tipo/s de estudio/s genético/s variará en función del tipo de alteración genética y la heteogeneidad genética del fenotipo.	GESEN
El estudio array-CGH es la técnica de elección inicial en pacientes con epilepsia y retraso mental, trastorno generalizado del desarrollo y/o dismorfias.	GESEN

1.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EPILEPSIA: EEG Y VÍDEO-EEG

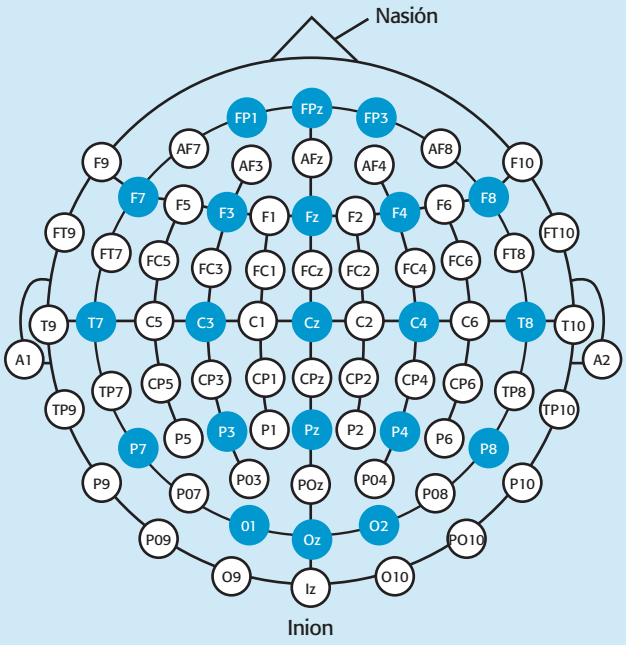
Francisco Javier López-Trigo
Rosa Ana Saiz Díaz

INTRODUCCIÓN. ELECTROENCEFALOGRAMA Y REQUISITOS TÉCNICOS

El electroencefalograma (EEG) es el método diagnóstico que permite la evaluación de los potenciales eléctricos generados por la actividad cerebral, siendo registrados por medio de electrodos situados bien sobre la superficie del cuero cabelludo (electrodos no invasivos) o a nivel cerebral profundo (invasivos), siendo una prueba repetible, accesible y económica. Es el método diagnóstico más útil para el estudio de la epilepsia y el más específico para estudiar el córtex epileptogénico. Sin embargo, es un test que tiene sus limitaciones siendo importante conocer que un EEG normal no excluye epilepsia, ya que el 10 % de epilépticos no muestran anomalías. Esto se debe a que existe una parte importante del córtex cerebral que no es accesible a electrodos de superficie (estructuras mesiales, basales, ínsula y corteza orbitofrontal) y a que gran parte de las descargas epileptiformes intercríticas (DEI) no son registradas si afectan a un área menor de 10 cm^2 de corteza cerebral. Por otro lado, la presencia de actividad epileptiforme puede darse en diferentes contextos clínicos no implicando, por sí misma, el desarrollo de crisis epilépticas.

La Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (1958) desarrolló el sistema Internacional 10-20, permitiendo una unificación en la terminología y localización de los electrodos. Su posición es determinada utilizando cuatro puntos de referencia de estructuras anatómicas del cráneo (nasión, inion y puntos preauriculares) y las distancias entre electrodos se miden en porcentajes y no en valores absolutos, de tal modo que los electrodos están separados un 10 % o un 20 % de la distancia total entre un par de puntos de referencias craneales. El sistema 10-10, propuesto años después, incluye electrodos adicionales en posiciones intermedias al sistema 10-20 y permite realizar registros con mayor densidad de electrodos, a fin de lograr una mejor localización de las DEI en determinados casos o realizar estudios orientados a cirugía de la epilepsia[30] **(fig. 2)**.

El sistema 10-20 se recomienda a partir de los 5 años de edad. A edades más tempranas es preferible utilizar menor número de electrodos, dada la dificultad para su ubicación por el tamaño de la cabeza. Un mayor número de electrodos en niños pequeños no aumenta la posibilidad de detectar anomalías focales. Sin embargo, puede ser necesaria la colocación de electrodos adicionales en el estudio de de-



Sistemas 10-20 (azul) y 10-10

Los electrodos se denominan con letras mayúsculas en función de la localización anatómica (Fp: frontopolares, F: frontales, T: temporales, P: parietales, O: occipitales, C: centrales y A: orejas). El número impar para hacer referencia a los electrodos localizados en hemisferio izquierdo y par para los del derecho. Aquellos localizados en la línea media no reciben numeración, se asocia a la letra correspondiente por su localización anatómica el subíndice "z".

Figura 2. Sistema Internacional 10-20 y 10-10.

terminadas epilepsias con posible foco epileptógeno más profundo, sobre todo de origen temporal.

Todo EEG debe satisfacer unos requisitos técnicos y si la situación clínica lo permite, incorporar maniobras de activación **(tablas XV y XVI)**.

Las técnicas de activación habituales en la práctica clínica habitual (hiperventilación, ELI, privación de sueño y sueño) aumentan la excitabilidad cortical. **Nivel de evidencia I**. En casos de EGG/EGI las técnicas de activación específicas (HV y ELI) son superiores a la reiteración de EEG basales para la detección de DEI. **Nivel de evidencia III**. La realización de un EEG al despertar tras siesta breve en conjunción con hiperventilación y ELI puede incrementar la sensibilidad para registrar DEI hasta el 90 % de los pacientes con EGG/EGI. **Nivel de evidencia I**[32].

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

Tabla XV. Recomendaciones técnicas del EEG en epilepsia[31,32]

EEG BASAL
- Registros de al menos 16 canales
- Canal adicional ECG. Opcional: canales actividad EMG y frecuencia respiratoria
- Mínimo 21 electrodos (sistema 10-20) (excepción niños < 5 años, dificultades técnicas)
- Montajes: referenciales y bipolares
- Disposición: longitudinal y transversal
- Impedancias: inferior a 10 Kohm
- Sensibilidad: 50 -100 μV
- Filtros: baja frecuencia no > 1 Hz y de alta frecuencia no < 70Hz
- Velocidad: 15-30 mm/seg
- Duración 30 minutos (mínima 20 min)
- Reactividad: ojos abiertos/cerrados (OA/OC)

INDICACIONES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA EN LA EPILEPSIA[34,38,39]

- Establecer riesgo de recurrencia tras una primera crisis y confirmar diagnóstico de epilepsia en algunas situaciones.
- Clasificación del tipo de epilepsia y síndromes epilépticos dentro del contexto clínico.
- Tipificación de los eventos paroxísticos y diagnóstico diferencial con crisis epilépticas.
- Cuantificación de algunos tipos de crisis.
- Respuesta al tratamiento en algunos síndromes epilépticos.
- Pronóstico tras cirugía de la epilepsia.
- Estatus epiléptico (EE): diagnóstico de EE no convulsivo (EENC) y monitorización de la respuesta al tratamiento del EE.
- Otras indicaciones, más allá del estudio de la epilepsia son la valoración del daño cerebral en paciente neurocrítico, maduración cerebral en prematuros y diagnóstico de muerte encefálica.

EEG EN LA CLASIFICACIÓN DEL TIPO DE CRISIS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Rara vez, el EEG de un individuo asintomático muestra DEI y en ese caso, la posibilidad de desarrollar una epilepsia es entre 2-3 %. **Nivel de evidencia IV**. El diagnóstico de epilepsia se basa en la clínica y la presencia de descargas epilépticas interictales (DEI), en un adecuado contexto clínico, confirma el diagnóstico de epilepsia, así como también la detección de DEI en EEG basales sugiere mayor riesgo de recurrencia de una crisis epiléptica. **Nivel de evidencia I**. En los casos en los que no exista una confirmación de epilepsia, ya sea por falta/inconsistencia de los datos clínico o bien por no detectarse DEI en los estudios EEG convencionales, se requiere de estudios EEG prolongados, siendo el registro ictal de las crisis el patrón oro diagnóstico.

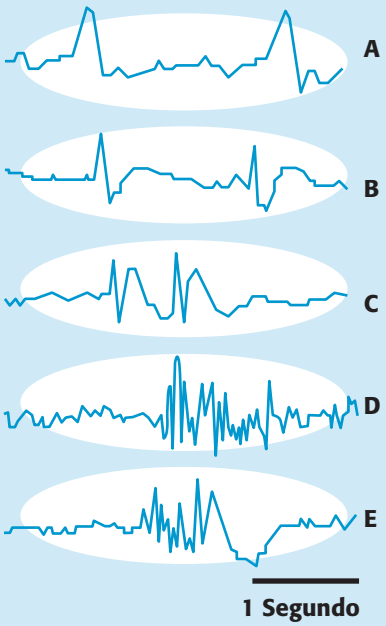
Tabla XVI. Maniobras de activación recomendadas[31-35]

	Recomendaciones técnicas	Utilidad diagnóstica
HV	- Duración standard: mínimo 3 minutos (5 min. en sospecha EGI) - Frecuencia entre 18-24 rpm. - Mantener OC - Realizar a mitad o final registro - Continuar registro al menos 1 minuto después de acabar HV. **- *Contraindicaciones*:** - Hemorragia intracraneal reciente - Enfermedad cardiopulmonar - Anemia drepanocítica - HTA no controlada	**E. con Ausencias:** 80 % PO 3Hz **E. Generalizadas sintomáticas: (SLG):** 40 % POL 2-2.5 Hz **E. Mioclónicas**: brotes de P y PP. No es el mejor método de activación (ELI) **E. Focal**: 6-9 % DEI y 4 % crisis epilépticas
ELI	- Realizar con luz ambiental mínima para ver al paciente - Distancia del flash a 30 cm del paciente - Secuencia de frecuencias de estimulación: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 60, 50, 40, 30 y 25 Hz. - Duración: trenes de 10 seg. con una frecuencia con intervalos mínimos de 7 seg. - 1º (+) con OA; Tras 5 seg. OC - Duración aprox. 6 minutos.	**R. fotomiogénica o fotomioclónica:** 0.3 % sanos y 3 % epilépticos **Respuestas fotoparoxísticas (RFP):** > 50 % Sd. Jeavons 30 % E. mioclónica juvenil 18 % E. ausencias infancia 15 % E. generalizadas idiopáticas 3 % E. parciales **Respuesta a baja frecuencia (1-5 Hz)**: descartar enfermedad neurodegenerativa (epilepsias mioclónicas progresivas)
Privación sueño		Registro de sueño tras privación de sueño ↑ rentabilidad diagnóstica 30-70 % (NE II)
Tareas cognitivas	Praxias: cálculo, puzles, dibujo Lectura/escritura: 30 min voz baja y alta	Pueden precipitar DEI PO generalizada, Epilepsias reflejas (DEI focales y generalizadas)

E: epilepsia, P: punta, PO: punta-onda, POL: punta-onda lenta, PP: polipunta, HV: hiperventilación, ELI: estimulación luminosa intermitente, SLG: síndrome Lennox-Gastaut, DEI: descargas epileptiformes intercríticas, DD: diagnóstico diferencial, EGG/EGI: epilepsias generalizadas genéticas/idiopáticas.

Las DEI más comunes son las puntas, ondas agudas y los complejos punta-onda, pudiendo ser focales o generalizados **(fig. 3)**. Los registros realizados en el transcurso de las primeras 24 horas después de una crisis aumentan la probabilidad de detectar DEI **(Nivel de evidencia II)** y el consumo de FAE disminuye la probabilidad de detectar DEI. **Nivel de evidencia IV**.

Existen una serie de patrones EEG característicos de algunos tipos de epilepsia focales y generalizadas **(tabla XVII)**. El rasgo distintivo de las **epilepsias generalizadas**



A. Onda aguda: Potencial paroxístico morfología puntiaguda de 70-200 mseg. duración. **B.** Punta: Potencial paroxístico puntiagudo < 70 mseg. **C.** Complejo de Punta-onda: Punta seguida de onda lenta (frecuencia variable 2-5 Hz). **D.** Polipunta: Serie de múltiples puntas a frecuencia rápida. **E.** Polipunta-onda: Complejo de múltiples puntas seguidas de onda lenta.

Figura 3. Principales descargas epileptiformes.

es el complejo de punta-onda generalizada con un máximo anterior. Frecuencias de 3-5 Hz sobre una actividad de fondo normal son características de EGG/EGI, mientras que la punta-onda lenta < 2,5Hz sobre una actividad de fondo lenta, aparece en epilepsias sintomáticas y encefalopatías epilépticas. La morfología de las DE es similar en patrones ictales e interictales, sugiriendo una duración < 3 segundos para las descargas ictales. **Nivel de evidencia III**[33,38]. En cuanto a las **epilepsias focales** del adulto, las DEI son más frecuentes en epilepsias temporales que en las epilepsias extratemporales. **Nivel de evidencia IV**. DEI en región temporal anterior, así como actividad temporal delta rítmica intermitente se correlacionan con epilepsia temporal medial. **Nivel de evidencia II**. La actividad focal theta rítmica es el patrón ictal más frecuente en esclerosis mesial temporal y predice libertad de crisis tras cirugía[32,33]. **Nivel de evidencia I**. En las epilepsias extratemporales las DEI registradas en EEG de superficie tienden a tener menor valor localizador dada su tendencia a la lateralización, propagación a regiones distantes y sincronía bilateral secundaria. Los patrones ictales se registran con menor frecuencia que en epilepsias temporales y tiene escaso valor localizador[32].

Existen **variantes agudas fisiológicas en el EEG (tabla XVIII)** que deben diferenciarse de patrones epileptiformes ictales o interictales para evitar la interpretación errónea del registro EEG y la conclusión equívoca de diagnóstico de epilepsia.

Tabla XVII. Principales patrones EEG asociados a Síndromes epilépticos[33,34].

Epilepsias con crisis generalizadas	
Punta-onda generalizada > 2,5 Hz Puntas focales fragmentarias no localizadas Actividad de fondo normal	**E. ausencias infantiles** **E. ausencias juveniles** E. mioclónica juvenil E. con CTCG E. con crisis mioclónica-atónicas E. con ausencias fantasma
Punta-polipunta-onda generalizada > 2,5 Hz Puntas focales fragmentarias no localizadas Actividad de fondo normal	**E. mioclónica juvenil** E. con mioclonías palpebrales (Jeavons)
Punta-Onda generalizada < 2,5 Hz Brotes polipunta/actividad rápida en sueño Actividad de fondo lenta	**Sd. Lennox-Gastaut**
Punta-onda generalizada frecuencia variable Puntas focales/multifocales Actividad de fondo lenta	Sd. Lennox Gastaut Encefalopatías epilépticas E. mioclónicas progresivas
Epilepsias con crisis focales	
Puntas focales con topografía específica (centro-temporal, occipital) activadas (sueño, ELI) Actividad de fondo normal Posible Punta-Onda generalizada > 2,5 Hz	E. focales benignas de la infancia (rolándica, occipital Panayiotopoulos y Gastaut), formas atípicas Activación extrema en sueño: EEES
Puntas focales topografía específica Actividad de fondo normal	E. focal benigna de la infancia E. frontal nocturna AD E. familiar temporal (mesial y lateral)
Puntas focales topografía específica c/s actividad lenta focal Actividad de fondo normal/patológica Posible SBS	E. focales criptogénicas/estructurales: ETM, E. postraumática, vascular, tumoral, displasias, etc. SBS más frecuente en E. frontales
Epilepsias con crisis focales y generalizadas	
Punta-onda generalizada y puntas focales Actividad fondo normal Activación por ELI/ tareas específicas	E. con crisis febriles plus Sd. Dravet E. reflejas (lectura, fotosensibilidad…)
Hipsarritmia	Sd. West
Brote-Supresión Actividad fondo patológica	Encefalopatías graves neonatales: Sd. Ohtahara y E. mioclónica precoz

CTCG: crisis tónico-clónico generalizadas, EEES: encefalopatía con estatus eléctrico durante el sueño.
SBS: sincronía bilateral secundaria.

Tabla XVIII. Variantes de la normalidad con aspecto epileptiforme

	Actividad rítmica theta durante somnolencia	Puntas en empalizada	Puntas agudas pequeñas	Puntas positivas 14-6 Hz	Puntas y ondas a 6 Hz	Descargas EEG rítmicas subclínicas del adulto
Frecuencia (Hz)	4-7	6-12	Esporádicas	14 y 6	5-7	2 a 5-6
Localización	Temporal	Temporal Frec. bilateral	Máx. Frontal Frec. bilateral	Temporal posterolateral	Generalizadas Máximas a nivel occipital o frontal	Generalizadas, máximo posterior
Morfología	Rítmicas	Arciforme, parecido mu, Monofásicas	Amplitud < 50 μV Duración < 50 ms	Monofásicas	Bifásicas	Theta rítmico agudo
Nivel de conciencia	Despertar. Fase I sueño NREM	Despertar. Fase I	Vigilia relajada. Fase I-II	Despertar. Fase I-II	Fase I	Despertar. Fase I. HV
Edad	Adultos jóvenes	Adultos	Adultos	Adolescentes, adultos	Adolescentes, adultos	Ancianos
Duración	<10 s	0.5-2 s	Descargas aisladas	<1 s	<1s	40-80 s. Inicio y final brusco sin patrón evolutivo crisis
Sinónimos	Variante psicomotora	Wicket Spikes	BETS o SSS		Punta-onda fantasma	SREDA

SREDA: subclinical rhythmic electrographic discharges of adults. BETS: *benign epileptiform transients of sleep o SSS: small sharp spikes.*

TIPOS DE ESTUDIOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

Dependiendo del tipo de crisis y epilepsia, congruencia de los hallazgos clínicos y neurofisiológicos con las pruebas de neuroimagen, así como la evolución y respuesta al tratamiento, será necesario estratificar los estudios electroencefalográficos que debemos realizar, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos **(fig. 4 y tabla XIX)**.

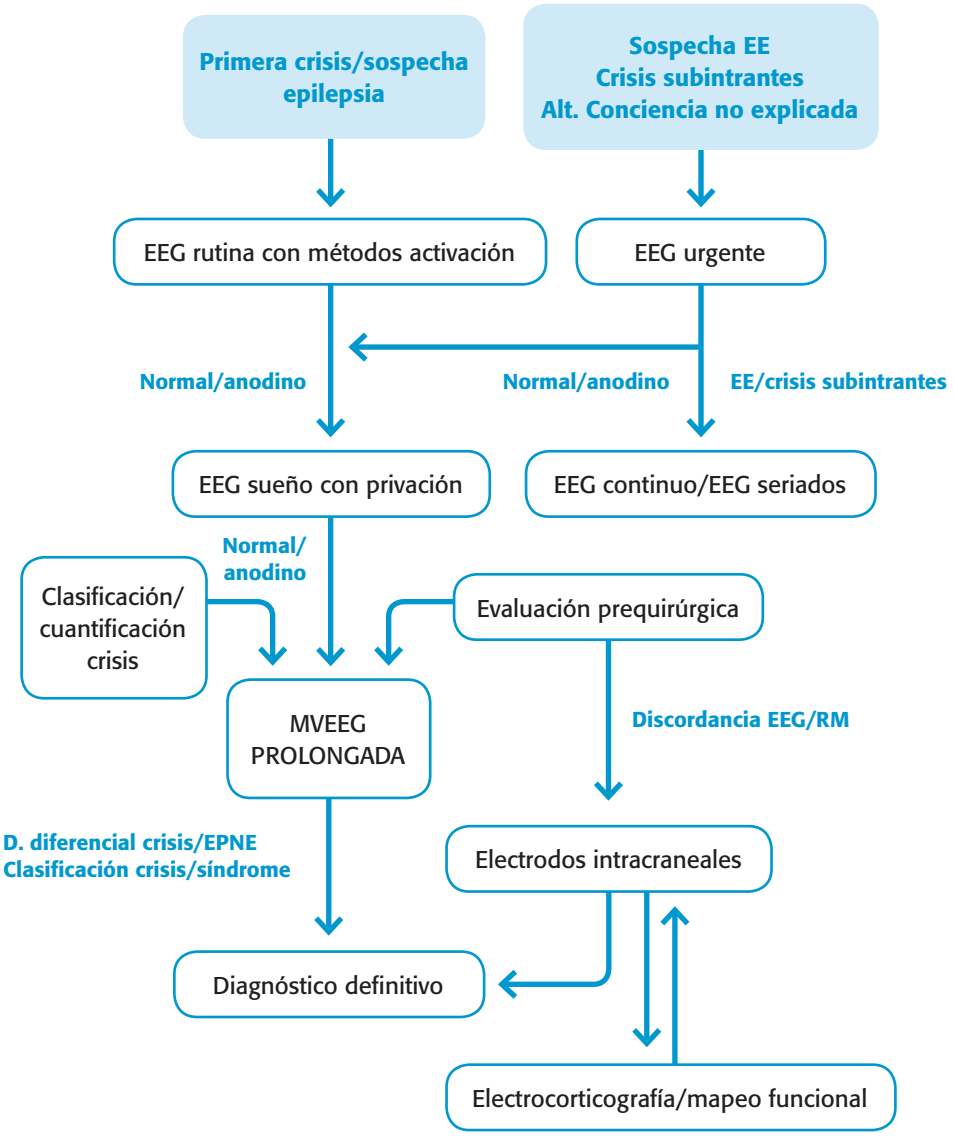


Figura 4. Electroencefalograma en el diagnóstico de epilepsia.

Tabla XIX. Modalidades de registro EEG e indicaciones[32,33,38,39].

TIPO REGISTRO EEG	INDICACIONES	VALOR DIAGNÓSTICO
EEG RUTINA O CORTA DURACIÓN		
Registro de 20-30 minutos, en vigilia con maniobras de activación (ELI y HV). ***Fotoestimulación***: Respuesta fotoparoxística. Condiciones más provocativas: Estimulación binocular > monocular. Frecuencias más estimuladoras: 15-25 Hz (+) momento de cerrar los ojos > OC > OA.	- Confirmar diagnóstico clínico de epilepsia si presenta DEI. - Determinar tipo de epilepsia y síndrome epiléptico en función de la clínica, DEI y crítica. - Valoración pronóstica de recurrencia de crisis. - Utilidad en el manejo terapéutico y retirada de la medicación. - Diagnóstico y valoración de la respuesta al tratamiento en estatus.	- Posibilidad de detectar actividad intercrítica en el 32-59 % adultos con primera crisis. - EEG precoz 24 h tras crisis incrementa sensibilidad. - EEG seriados: sensibilidad diagnóstica entre el 69-77 %. **Tras 3er EEG normal, más EEG-rutina adicionales no son útiles (Nivel de evidencia I)**.
Registros de DURACIÓN INTERMEDIA: EEG sueño y vigilia		
EEG con polisomnografía (EEG + movimientos oculares + ECG + EMG + respiración torácica) - **Siesta** (vigilia + 2-3 horas de sueño, con o sin privación previa de sueño) - **Nocturno** (duración media de 8 horas)	- Pacientes con sospecha de epilepsia con EEG de rutina normal. - Diagnóstico y control evolutivo de epilepsia. - Manejo terapéutico y retirada de medicación. - Epilepsias con patrón EEG activado por sueño: EEES, EPBI, Sd. West/hipsarritmia.	- La combinación de registro EEG en vigilia y sueño mejora la rentabilidad diagnóstica hasta un 80 %. **(Nivel de evidencia II)**. - Valorar EEG sueño tras primer EEG vigilia normal **(Nivel de evidencia II)**. - Preferible registro de sueño espontáneo sobre inducido por fármacos **(Nivel de evidencia IV)**.
Registros de DURACIÓN PROLONGADA (≥ 24 horas)		
1.-Registros ambulatorios: - Registro domiciliario permitiendo las tareas habituales del paciente. - Inconvenientes de mayores artefactos, menor proporción de registro interpretable, nula valoración clínica en caso de crisis, no posible descenso FAE.	- DD epilepsia refractaria vs EPNE. - Clasificación de crisis y detección origen foco epileptógeno. - Tipificación/cuantificación crisis y valoración severidad clínica. - Ajuste medicación. - MVEEG con SPECT ictal. - Evaluación prequirúrgica.	- 20-25 % pacientes con sospecha de epilepsia refractaria tienen EPNE. - Diagnóstico si alta sospecha de epilepsia con registros EEG convencionales sin actividad epileptiforme. **(Nivel de evidencia II)**. - Mejoría del control de las crisis en el 60-70 % de casos tras el diagnóstico sindrómico correcto. - Evolución del estatus epiléptico. - Determinación de la zona epileptógena y de inicio de las crisis en pacientes candidatos para cirugía de la epilepsia. **(Nivel de evidencia I)**.

2.-MVEGG prologado. - Paciente ingresado. Vigilancia por personal entrenado. - Imprescindible para diagnóstico y tratamiento en unidades médicas y quirúrgicas de epilepsia. - Permite un mayor control en pacientes con epilepsia refractaria y ajuste medicación. - Mayor y mejor detección de estatus epiléptico.		
Registros EEG para CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA		
1.-Registros con electrodos invasivos y seminvasivos. **1.1.-E. profundos y estéreo-EEG (SEEG):** preferiblemente amígdala-hipocampo, ínsula, heterotopias. **1.2.-Manta o tiras subdurales de electrodos.** - Cobertura de áreas extensas laterales y mesiales. - Craneotomía de mayor tamaño.	- MVEEG superficie sin hallazgos/no localizadora. - Resolver información discordante tras MVEEG. - Necesaria hipótesis previa clara sobre zona epileptógena y que ésta sea potencialmente resecable. - Riesgo asumible de complicaciones frente a los beneficios esperables. - Complicaciones 2-6 %. - Según hipótesis frecuente combinar SEEG y tiras subdurales. - Posibilidad de tratamiento vía termocoagulación.	- Permiten distinguir epilepsia lóbulo temporal de origen uni o bilateral. - La presencia de DEI en el lóbulo contralateral reduce la posibilidad de quedar exento de crisis tras la cirugía **(Nivel de evidencia III)**. - Posibilitan diferenciar un origen temporal o extratemporal de las crisis (especialmente entre temporal mesial y frontal ipsilateral). - Valoración de pacientes con zonas epileptógenas en ambos hemisferios, aunque en estos casos el beneficio con la cirugía es menor.
1.3.-E. semi-invasivos. **Foramen oval:** actividad de hipocampo y parahipocampo medio-posterior. **Epidurales:** Uso muy limitado, estudio convexidad.	- F. oval: lateralización incierta de epilepsia temporal mesial. - Habitualmente junto con E. invasivos.	
2.-**Electrocorticografía.** Empleo intraoperatorio de electrodos subdurales o profundos.	- Identificar DEI durante cirugía y delimitar grado de resección. - Mapeo de áreas elocuentes próximas a la zona de resección. - Menor riesgo complicaciones. - Desventajas: menor tiempo de registro y empleo de menos electrodos.	- Utilidad resección de áreas con DEI no está bien estudiada, ya que dicha zona suele ser más extensa que la zona de inicio de las crisis **(Nivel de evidencia IV)**. - Mayor utilidad patología dual y displasias. - No claro valor pronóstico presencia DEI tras resección. **(Nivel de evidencia III)**.

DD: diagnóstico diferencial, EEES: encefalopatía con estatus eléctrico durante el sueño, EPBI epilepsia parcial benigna de la infancia, EPNE. episodios paroxísticos no epilépticos.

EEG Y TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

El rol del EEG en el seguimiento del tratamiento es incierto. Disponemos de resultados contradictorios en estudios sobre epilepsias focales. En EGG/EGI, fármacos como el ácido valproico o las benzodiacepinas suprimen de manera clara las DEI y la respuesta fotoparoxística, lo que se ha correlacionado con el control de las crisis de ausencias y otros tipos de crisis generalizadas[38].

Existe una clara correlación entre el control clínico y la desaparición de las DEI en las ausencias típicas. **Nivel de evidencia II**. Para otro tipo de epilepsias esta relación no es tan evidente[38].

En pacientes con epilepsia controlada con FAE, libres de crisis durante 4-5 años, existe un elevado riesgo de recurrencia si se registran DEI en los EEG previos a retirada. **Nivel de evidencia II**. La probabilidad de encontrar DEI es mayor en estudios más prolongados. **Nivel de evidencia III**. Este riesgo se ve también condicionado por el tipo de síndrome epiléptico y la duración del registro EEG que se realice previo a la retirada farmacológica[32].

EEG COMO MARCADOR PRONÓSTICO TRAS CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

La ausencia de DEI en el EEG de superficie a los 6-12 meses de cirugía se asocia con buen resultado[38]. Entre 1-3 meses el valor del EEG tiene escasa significación, tampoco parece concluyente la presencia de DEI en la electrocorticografía post-reseccion[38].

EEG URGENTE

La realización de un EEG lo más precozmente posible tras una crisis, detecta mayor frecuencia de DEI que un registro demorado más de 24-48 h. **Nivel de evidencia I**. En el caso de una primera crisis tiene valor pronóstico y puede establecer el diagnóstico de epilepsia y la necesidad de tratamiento con FAE, por lo que debe ser considerado si se dispone de la técnica.

En el estatus epiléptico

Debe realizarse un EEG urgente a todo paciente con sospecha de EENC, con alteración del nivel de conciencia no explicada por otras causas o no recuperación tras el tratamiento de un EE convulsivo. El EEG es esencial para el correcto diagnóstico y manejo del EE, y resulta criterio indispensable para el diagnóstico de EENC. El EENC es una entidad muy heterogénea desde el punto de vista clínico y hasta la fecha no disponemos de criterios diagnósticos electroencefalográficos basados en la eviden-

Tabla XX. Criterios diagnósticos de EENC[40,41].

Pacientes sin antecedente de epilepsia
DE > 2,5 Hz o
DE > 2,5 Hz o actividad rítmica delta/theta (> 0,5 Hz) más uno de los siguientes:
1.- Mejoría clínica y EEG tras tratamiento. Con FAE intravenoso*
2.- Semiología clínica ictal sutil
3.- Evolución típica espacio-temporal (cambio en amplitud y frecuencia > 1 Hz o propagación espacial
Pacientes con epilepsia
Aumento en frecuencia o hallazgos más prominentes de los requisitos previos comparados con basal + cambio en estado clínico
Mejoría clínica y EEG tras tratamiento con FAE intravenoso*

*Si se produce sólo mejoría patrón EEG sin cambios clínicos o fluctuación sin evolución clara, el diagnóstico es de posible EE.

DE: descargas epileptiformes de puntas, polipunta, ondas agudas, complejos de punta-onda.

cia **(tabla XX)**[40]. La demora en su diagnóstico y tratamiento es un factor pronóstico negativo independiente de la causa.

Hoy en día se recomienda la realización de EEG continuo (EEGc) o MVEEG para una mejor evaluación de tipo de estatus epiléptico, su duración y respuesta al tratamiento.

En el paciente crítico

Se registran crisis electrográficas entre el 19-27 % de pacientes adultos con patología aguda grave, la mayoría en las primeras 24 horas. **Nivel de evidencia II**. Hasta el 16 % de pacientes de UCI quirúrgica presentan crisis no convulsivas y un 48 % de pacientes persisten en ENC tras tratamiento del EE convulsivo[32]. Por tanto, el EEG continuo (EEGC) tiene un papel importante en la detección de crisis y ENC en el paciente crítico[32,42] **(tabla XXI)**. Su duración mínima recomendada es de 24 horas **(Nivel de evidencia II)** y su interpretación, debe ser lo más precoz posible dependiendo del contexto clínico, interviniendo técnicos con diferentes niveles de especialización, siendo preciso la revisión por un electroencefalografista al menos dos veces al día. **Nivel de evidencia IV**. Es altamente recomendable que el EEGC se realice con registro simultáneo con vídeo. La presencia de patrones EEG de significado incierto como la actividad periódica generalizada, bilateral o lateral y la actividad delta rítmica focal, se asocian con mayor frecuencia a EENC tanto en adultos como en niños y deberá ser considerada motivo de la realización de EEGC o en su defecto estudios EEG seriados en el contexto clínico adecuado[42].

Tabla XXI. Indicaciones del EEGC
Detección crisis y ENC en pacientes críticos con alteración del nivel de conciencia: • Tras EE convulsivo • Con lesión traumática supratentorial • Con fluctuación del nivel de conciencia no explicada • Coma bajo sedación y en riesgo de crisis • Presencia de eventos paroxísticos de naturaleza no filiada • Aparición de patrones EEG (actividad periódica, delta rítmico focal sin evolución temporoespacial) habituales en continuo ictal-peri-ictal
Monitorización de respuesta al tratamiento de EE
Identificación de isquemia cerebral tras hemorragia subaracnoidea **(Nivel de evidencia IV)**

RECOMENDACIONES EEG Y VÍDEO-EEG[32,37,38,42,44].	**GRADO DE RECOMENDACIÓN**
Los registros EEG deben ser realizados por personal técnico entrenado e interpretados por personal cualificado.	**GESEN**
El EEG de rutina debe tener una duración mínima de 20-30 minutos e incluir técnicas de activación básicas.	**C**
La repetición de más de 3 EEG de rutina no aporta mayor valor en la detección de DEI para el diagnóstico de epilepsia. Debe valorarse la realización de un EEG de sueño tras un primer EEG de rutina normal.	**GESEN**
Es recomendable la realización de EEG en las 24 horas posteriores a una crisis, dada su mayor rentabilidad diagnóstica.	**C**
La presencia de DEI en un EEG de rutina en pacientes con epilepsia controlada puede indicar alto riesgo de recurrencia de crisis tras retirada del tratamiento.	**B**
La realización de un EEG al despertar tras siesta breve en conjunción con hiperventilación y ELI puede incrementar la sensibilidad para registrar DEI hasta el 90 % de los pacientes con EGG/EGI.	**B**
La privación de sueño previa al EEG de sueño incrementa su rentabilidad diagnóstica.	**B**
Está indicado realizar EEG de sueño en los siguientes síndromes epilépticos: S. West, epilepsia rolándica benigna de la infancia, epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, S. de Landau-Kleffner y epilepsias que cursan con punta-onda continua durante el sueño.	**GESEN**

RECOMENDACIONES EEG Y VÍDEO-EEG[32,37,38,42,44].	GRADO DE RECOMENDACIÓN
La MVEEG es un método diagnóstico recomendable en pacientes con trastornos paroxísticos intermitentes difíciles de registrar, así como en los casos en los que el diagnóstico de epilepsia es dudoso o en los que, existiendo alta sospecha de epileptogenicidad, no se encuentra evidencia de actividad crítica o intercrítica con el EEG basal.	A
La MVEEG es el método diagnóstico recomendable en los protocolos de estudio prequirúrgico de la epilepsia como método de localización del área epileptogénica.	A
Las técnicas de sugestión durante la MVEEG pueden utilizarse en casos de sospecha de trastorno paroxístico no epiléptico o crisis psicógenas, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de falsos positivos.	C
La planificación de estudios invasivos durante la MVEEG debe realizarse en casos de falta de hallazgos o discordancia entre los datos clínicos, radiológicos y neurofisiológicos y ser valorada individualmente por un equipo multidisciplinar.	GESEN
Es necesario establecer un protocolo de seguridad en pacientes ingresados en unidades de MVEEG para minimizar riesgos derivados de la retirada de FAE y protocolizar actuación ante posible SUDEP.	GESEN
El EEGC es un método recomendable en el seguimiento de los estatus epilépticos. Es preferible a la realización de EEG seriados.	GESEN
La realización de EEGC está indicada en pacientes críticos con sospecha de crisis subintrantes/estatus no convulsivo y en pacientes con bajo nivel de conciencia/coma de etiología no filiada.	GESEN
El EEG en el EENC debe ser interpretado dentro del contexto clínico y para su diagnóstico se valorará la respuesta clínica y eléctrica tras la administración de FAE intravenosos en los casos de patrones dudosos.	C

1.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EPILEPSIA: NEUROIMAGEN

Juan Álvarez-Linera Prado
Nuria Bargalló Alabart
Xavier Setoain Perego

INTRODUCCIÓN

El factor más importante de los buenos resultados en la cirugía de la epilepsia es la elección de los candidatos. Por ese motivo es crucial determinar el foco epileptogénico y su etiología. Los estudios de neuroimagen son cruciales en la evaluación de esos pacientes.

Los estudios de neuroimagen proporcionan información de las anomalías estructurales, que probablemente sean el foco epileptogénico y también de la posible etiología subyacente de las crisis y de las anomalías funcionales (metabolismo, alteración del flujo cerebral, etc.) que pueden señalar el foco epileptogénico.

Las ventajas de los estudios de neuroimagen respecto a otras técnicas de diagnóstico son principalmente, que primero, son técnicas no invasivas, segundo pueden influenciar en el pronóstico de la cirugía, en tanto en que pueden influenciar en la selección de pacientes y en el procedimiento quirúrgico; y por último y más importante, los pacientes pueden tener más información de los riesgos y beneficios de la cirugía.

Debe considerarse la posibilidad de que exista una lesión estructural en la mayoría de los enfermos con epilepsia, excepto cuando los datos de la historia clínica, la exploración y el EEG apoyan de forma inequívoca el diagnóstico de epilepsia generalizada idiopática o focal benigna de la infancia[44]. Cerca del 90 % de los adultos que desarrollan epilepsia presentan una lesión focal, especialmente si las crisis son focales. Las lesiones más frecuentemente encontradas son la Esclerosis Temporal Medial (ETM), Malformaciones con alteración del desarrollo cortical (MDC), tumores y lesiones vasculares o postraumáticas.

Las guías de neuroimagen propuestas por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en 1997 recomiendan que se realice una resonancia magnética (RM) cerebral con protocolo de epilepsia de forma programada en todo paciente con diagnóstico reciente de epilepsia[45]. Diferentes estudios muestran que el porcentaje de alteraciones que se encuentran cuando se realiza una RM cerebral adecuada para el estudio de epilepsia aumenta significativamente (del 49 al 71 % %) y además este porcen-

taje es aún mayor si la interpretación de la imagen la realiza un experto en epilepsia; se han llegado a encontrar lesiones hasta en el 85 % de los estudios previamente considerados normales[46-48]. **Nivel de evidencia III**.

Los imanes de 3T detectan más lesiones en pacientes epilépticos (hasta el 40 % en caso de RM de 1.5T negativa) especialmente en el estudio de displasias corticales focales (DCF)[49], pero hace falta más experiencia para definir su papel como alternativa a los imanes de 1.5T. **Nivel de evidencia IV**.

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

Este apartado consta de dos partes bien diferenciadas. La primera parte está dedicada a los estudios de neuroimagen estructural, detallando los diferentes protocolos en relación al tipo de crisis y edad de aparición. En el segundo apartado se describen los procedimientos de neuroimagen funcional. En cada técnica se discutirán las indicaciones, estándares de procedimiento y recomendaciones.

En la literatura no hay estudios de neuroimagen aleatorizados que permitan tener información basada en la evidencia para estudios diagnósticos con niveles I ni II. Los estudios que existen en la literatura comparan únicamente técnicas de neuroimagen con otras técnicas que se consideran de referencia, que no son patrón oro y que básicamente son los estudios de EEG, combinaciones de varios test o la cirugía. Por lo tanto, las recomendaciones se basarán en **niveles III y IV**.

NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

Indicaciones de estudios de Neuroimagen estructural

La indicación de pruebas de imagen en epilepsia ha variado con los adelantos en las técnicas y ha de adaptarse según el contexto clínico. La semiología de las crisis, el patrón de EEG y el momento de aparición, así como si se trata de pacientes con crisis de inicio o pacientes con epilepsia conocida van a determinar la mejor combinación de pruebas de imagen. En el año 2008, la Academia Americana de Radiología (ACR) publicó unas recomendaciones basadas en el grado de evidencia en la que se indica la utilidad de las distintas pruebas diagnósticas **(tabla XXII)**. Estas recomendaciones han sido actualizadas en el año 2011[50] y adaptadas a los distintos contextos clínicos.

Tabla XXII. Recomendaciones de la ACR en diferentes situaciones clínicas

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

Puntuaciones: 1-3: Habitualmente inapropiado; 4-6: Puede ser apropiado; 7-9: Habitualmente apropiado.

La ILAE recomienda en general realizar una RM con protocolo de epilepsia a todo paciente epiléptico, con la excepción de la Epilepsia Generalizada Idiopática[45], pero, además, debe realizarse una RM ante cualquier cambio en el patrón de las crisis o en la exploración neurológica o neuropsicológica **(tabla XXIII)**, con un grado de recomendación B. También ha publicado recomendaciones en las que puede ser útil realizar TC, especialmente en pacientes con crisis de inicio en situación de urgencia **(tabla XXIV)**.

A continuación, se describen situaciones más específicas.

Evaluación de crisis de inicio en adultos

La aparición de crisis puede ser la primera manifestación de una epilepsia o puede tratarse de un síntoma de una enfermedad sistémica, tumor, infección o síndrome que ne-

Tabla XXIII. Recomendaciones de RM de la ILAE

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

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

cesitan un diagnóstico y tratamiento inmediatos. Por otro lado, es frecuente que después de una historia clínica cuidadosa realizada por un especialista, pacientes con diagnóstico en la urgencia de crisis de inicio realmente tengan antecedentes que los identifican como pacientes epilépticos y por tanto requieran una RM con protocolo de epilepsia.

El principal objetivo de las pruebas de imagen en un paciente con una primera crisis es descartar cualquier causa que requiera un tratamiento inmediato. La TC, por su disponibilidad y suficiente sensibilidad para detectar sangrado agudo, tumores o colecciones líquidas es la prueba de elección en la mayoría de los casos que se presentan dentro de un cuadro agudo. La AAN recomienda, con un nivel B la realización de una prueba de imagen a todo paciente adulto con crisis de inicio, pero no recomienda específicamente si debe ser TC o RM[51] **(tablas XXV y XXVI)**. Más recientemente, la ACR ha publicado recomendaciones más concretas en pacientes con crisis de inicio, dependiendo de la edad, la existencia de déficit neurológico o si existe un evento traumático relacionado actual o previo[50]. Aunque la RM es en general la prueba más recomendada por la AAN, en el paciente urgente o con sintomatología aguda se reconoce que la TC puede ser la técnica de elección[51].

En pacientes con epilepsia ya diagnosticada y con pruebas de imagen previas, puede estar indicada la realización de una RM. Esta nueva RM está indicada si la RM previa

Tabla XXV. Recomendaciones de la Academia Americana de Neurología (AAN)[47] para realizar estudio de imagen cerebral urgente en pacientes con una primera crisis	
Crisis de inicio focal	Trauma craneal reciente
Pacientes mayores de 40 años	Cefalea persistente
Déficit focal nuevo	Antecedentes de cáncer
Alteración prolongada del estado mental	Tratamiento con anticoagulantes
Fiebre	Sospecha de inmunosupresión

Tabla XXVI. Recomendaciones de la Academia Americana de Neurología (AAN) para realizar estudio de imagen cerebral urgente en pacientes con epilepsia conocida	
Crisis de inicio focal	Antecedentes de cáncer
Pacientes mayores de 40 años	Tratamiento con anticoagulantes
Déficit focal nuevo	Sospecha de inmunosupresión
Alteración prolongada del estado mental	Cambio en la semiología
Fiebre	Cambio en la duración de las crisis
Trauma craneal reciente	Mayor frecuencia
Cefalea persistente	Estado poscrítico prolongado

es muy antigua, no está realizada con el protocolo adecuado, o especialmente si la anterior es dudosa o negativa. También está recomendado repetir el estudio de RM cuando la semiología o la clínica varíe[52].

Evaluación de crisis de inicio en niños

La incidencia de crisis neonatales es de alrededor del 0,3 %/año y la causa más frecuente es con mucho la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) y el 90 % de los casos las crisis se presentan en los 3 primeros días, por lo que a partir de la primera semana hay que pensar antes en una infección o una MDC. Aunque inicialmente siempre se practica una ecografía, la RM ha cobrado gran valor, especialmente en casos dudosos o para definir mejor la extensión de la lesión. Se recomienda realizar siempre una secuencia de difusión, ya que es más sensible que las secuencias T1 y T2 (en el periodo neonatal las secuencias FLAIR son de escaso valor ya que debido a la falta de mielinización tienen escaso contraste) y puede definir mejor la extensión de una lesión isquémica aguda[53]. **Nivel de evidencia IV**. En niños con crisis febriles simples no está indicada la realización de una prueba de imagen, que se reserva para aquellos con crisis febriles complejas, cuando hay alteración posterior del nivel de conciencia o existe déficit neurológico focal y cuando se sospecha antecedente traumático[54]. En los niños con crisis de comienzo no febriles es importante establecer si se trata de crisis generalizadas o focales, ya que la mayoría de los casos con crisis generalizadas que no asocian otras alteraciones presentan RM negativa. Sin embargo, cuando existe alteración neurológica debe indicarse una RM ya que puede tratarse de una crisis focal con generalización rápida y además la mayoría de estos pacientes presentará crisis recurrentes.

Cuando se trata de crisis focales, más del 50 % de los casos presentarán alteraciones en la prueba de imagen siendo la RM mucho más sensible que la TC para la detec-

ción de la causa. Más del 90 % de los pacientes con crisis focales de inicio recurrirán. Aunque la TC es más accesible en la urgencia, es preferible realizar una RM de forma pautada a una TC urgente, a menos que la clínica obligue a descartar una lesión aguda o un proceso expansivo, o en el caso de que exista sospecha de maltrato[54]. Si existe un antecedente traumático, la TC identifica el 100 % de las lesiones que requieren tratamiento inmediato y la RM está raramente indicada, aunque puede servir para detectar restos hemáticos o gliosis postraumática. En pacientes menores de 2 años con crisis afebriles hay que considerar la posibilidad de maltrato incluso en ausencia de signos de trauma, lo cual indicaría la realización de una TC.

Algunos de los pacientes pediátricos con crisis de inicio pueden presentar un síndrome electroclínico característico que no necesita confirmación mediante imagen. Es el caso de las ausencias con EEG característico, la epilepsia rolándica u occipital benigna y las crisis mioclónicas juveniles. en el síndrome de West ha de hacerse una RM dada la alta frecuencia de displasias corticales focales **(tabla XXVII)**.

Tabla XXVII. Recomendaciones de la RM en epilepsia pediátrica

La imagen estructural, preferentemente la RM, está indicada siempre que las crisis se acompañen de patología neurológica u otros factores de riesgo.
Las crisis febriles simples no requieren estudio de imagen, salvo que se sospeche infección o trauma.
Las crisis en relación con trauma agudo deben evaluarse inicialmente con TC, aunque las lesiones tardías se evalúan mejor con RM.
En caso de crisis que no responden adecuadamente al tratamiento debe realizarse una RM que puede ser seguida de una imagen funcional (SPECT o PET).

Evaluación del estatus epiléptico

El *status epilepticus* (SE) representa un riesgo vital y requiere diagnóstico y tratamiento inmediato; los estudios de imagen estarán recomendados dependiendo del contexto clínico. Cuando existe un déficit focal o cuando el estado de conciencia no se recupera en las siguientes horas debe hacerse una prueba de imagen urgente[55]. No hay recomendaciones específicas para la realización de RM o TC, pero hay que tener en cuenta que la RM es más sensible y que las secuencias de difusión pueden mostrar alteraciones perictales que ayudan a localizar el posible origen y a detectar complicaciones, por lo que debe indicarse una RM si es accesible en la urgencia que debe realizarse una vez estabilizado el paciente. No hay suficiente evidencia para recomendar un estudio de imagen de forma rutinaria. En caso de existir crisis focales, debe aplicarse el mismo criterio que en pacientes con crisis de inicio, por lo que se recomienda una RM reglada.

Evaluación de las crisis refractarias

Alrededor del 30 % de los pacientes con crisis focales presentan criterios de refractariedad y muchos de esos casos son candidatos quirúrgicos, ya que cuando la cirugía es factible y se identifica una lesión en RM congruente con los datos electroclínicos hasta el 70 % de los pacientes pueden quedar libres de crisis. El estudio de estos pacientes ha de llevarse a cabo en Unidades de Epilepsia con tecnología y personal especializado. No es posible, con los niveles de evidencia actuales, determinar cuál es el protocolo más adecuado ya que cada caso debe evaluarse de forma personalizada y con un enfoque multidisciplinar, pero en general la RM estructural tiene un papel determinante[56] por lo que debe revisarse en primer lugar la calidad de los estudios previos del paciente para determinar si debe repetirse la RM con un protocolo más adecuado (grado de recomendación SEN). Si la RM estructural es dudosa o negativa será necesario realizar estudios funcionales. El papel de la RM de 3T en estos casos es cada vez más claro, tanto por las publicaciones recientes como por la experiencia clínica, que indican que puede obtenerse información adicional relevante en muchos casos, por lo que debe valorarse siempre la realización de esta prueba[57]. El protocolo de una RM de 3T no varía mucho respecto al de 1.5T, pero la señal y el contraste son mejores debido al aumento del campo magnético. El aumento de señal permite mejorar la resolución espacial tanto en los estudios 2D como 3D **(tabla XXVIII)** y se aplica de forma rutinaria la secuencia 3D-FLAIR.

Estándares clínicos para la realización de la RM estructural

El campo magnético mínimo recomendable del escáner de RM debe de ser de 1.5T aunque como se ha mencionado previamente los escáneres de 3T proporcionan mayor resolución y probablemente sean capaces de detectar lesiones más pequeñas.

No hay estudios con nivel de certeza I-II acerca de las secuencias específicas de RM que se deben emplear en un protocolo específico para epilepsia. Sin embargo, sí que existe información abundante y nivel de certeza II que indica que un protocolo específico para epilepsia aporta información relevante que se escapa en un estudio de rutina[46,47]. La mayoría de los autores recomiendan un protocolo similar al que denominamos "básico". **(tabla XXVII)**. La disponibilidad de la secuencia 3D-FLAIR es ya habitual, por lo que se recomienda aplicarla de forma rutinaria, aunque con tiempo de exploración suficiente para conservar una señal adecuada. En caso de no estar disponible o de dificultades de colaboración puede sustituirse por secuencias 2D.

También es importante una correcta interpretación de los hallazgos observados en los estudios de neuroimagen estructural[48]. La rentabilidad diagnóstica de la técnica aumenta con el empleo de técnicas de mayor resolución {Knake, 2005 3 /id}, pero también aumenta significativamente cuando la lectura es realizada por neurorradiólogos expertos en el manejo del paciente epiléptico[46-48]. Es importante la integración de

Tabla XXVIII. Protocolo básico de RM cerebral en epilepsia
Localizadores
Localizador sagital con secuencia rápida (15-30 seg.).
Bloque 3D-T1
Adquisición 3D-GE en T1, con cortes de 1 mm y vóxel isotrópico (puede hacerse con matriz de 256 x 224 en FOV de 250 mm). Plano sagital (7-8 min.), opcionalmente en otros planos.
Bloque 3D-FLAIR: vóxel isotrópico 1-1,2 mm. Tiempo de adquisición 8-10 minutos.
Cortes axiales EPI-GE o GE
Cortes transversales, de todo el cerebro, con 3-5 mm de espesor e intervalo de 1 mm.
Matriz de 256 x 192 en FOV de 240 mm (EPI: 30 seg.; GE: 3 min.). Opcionalmente secuencias de susceptibilidad magnética (SWI).
Cortes coronales T2
Cortes oblicuos perpendiculares al hipocampo, de 3 mm de espesor y 0-0,3 mm de intervalo.
Matriz de 512 x 512 (puede hacerse con matriz de 512 x 256 e interpolación a 512 x 512) en FOV de 22-24, abarcando todo el cerebro (6-8 min.).
Cortes coronales FLAIR
Cortes en la misma localización que los T2, con matriz de 256 x 192 en FOV de 22-24 (5-6 min.).
Opcional
Si no es posible utilizar secuencia 3D-FLAIR se pueden realizar cortes coronales con parámetros similares a los de la secuencia T2 coronal, pero con matriz de 256. Si la clínica no es típica de epilepsia temporal, conviene añadir cortes axiales con técnica FLAIR (si no se realizó secuencia 3D-FLAIR) con parámetros similares a la adquisición coronal. Cuando hay datos de epilepsia extratemporal, se recomienda añadir además cortes axiales T2.
Protocolo en 3T
Secuencia 3D-T1: vóxel isotrópico de 0,8-1 mm. Tiempo de adquisición 5-7 minutos.
Secuencia 3D-FLAIR: vóxel isotrópico de 1 mm. Tiempo de adquisición 8-10 minutos.
Cortes axiales y coronales T2, con matriz de 384-512 y espesor de 2-3 mm.
Cortes axiales T2* o SWI de 2 mm.

los especialistas en imagen tanto de medicina nuclear como de Neurorradiología en las Unidades funcionales de Epilepsia ya que la revisión conjunta de todas las pruebas diagnósticas aumenta las posibilidades diagnósticas y por lo tanto terapéuticas.

NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Lo estudios de neuroimagen funcional que se van a comentar en este estudio se dividen en dos grandes grupos. El primer grupo es el formado por técnicas de Medicina Nuclear que son la PET y SPECT. El SISCOM consiste en la substracción de la SPECT ictal e interictal y registro de la sustracción con la imagen estructural de RM. El otro grupo consiste en técnicas adquiridas con la RM y que son la RM funcional.

En la literatura no hay estudios de neuroimagen aleatorizados que permitirán tener información basada en la evidencia con niveles I, ni II. Los estudios que existen en la literatura comparan únicamente técnicas de neuroimagen con otras técnicas que se consideran de referencia, que no son patrón oro, y que básicamente son los estudios de EEG, combinaciones de varios test o la cirugía.

Estudios de resonancia magnética funcional (RMF)

Indicaciones

En la actualidad, aunque no exista una evidencia científica concluyente, se considera que la RM funcional es de utilidad y está indicada en algunos casos en que es necesario realizar una intervención quirúrgica[58]. Así pues, delante de una resección tumoral la RM funcional nos ayudara a reconocer si existen áreas primarias involucradas y si existe un riesgo de secuelas posquirúrgicas. 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[59]. **Nivel de evidencia III**.

Aunque no existen niveles de evidencia suficientes para aceptar esta técnica en la práctica clínica, existen varios estudios que demuestran que los estudios de RMf para la lateralización del lenguaje pueden sustituir al test de Wada[60-62]. Sin embargo, solo existen pocos estudios que comparan la RMf con el mapping cortical intraoperativo sin obtener datos concluyentes en cuanto a la localización exacta de las áreas elocuentes del lenguaje. Sin embargo y aunque se han hechos varios estudios de RMf de memoria para determinar el potencial riesgo de caída de memoria tras la cirugía del lóbulo temporal, no existe evidencia científica que apoye el uso de esta técnica en la práctica clínica.

La RMf también ha sido utilizada para estudiar los cambios de señal de RM que se suceden durante la generación de la crisis epiléptica en un número reducido de estudios, por lo que por ahora no está clara su utilidad clínica.

Estándares clínicos para la realización de la RMF

Para realizar los estudios de RMf es necesario un *scan* de alto campo (mínimo 1.5T). La secuencia que se utiliza más comúnmente es la EPI-BOLD, aunque también se puede realizar con la técnica de ASL, sin embargo, ésta tiene menor resolución espacial.

Los puntos principales que se deben considerar para la buena realización de una RMf del lenguaje son la cooperación de los pacientes en tanto que deben colaborar en la ejecución de los paradigmas y en limitar el movimiento de la cabeza durante el examen y en la planificación y diseño de los paradigmas a utilizar. Por este motivo es esencial la colaboración multidisciplinar entre el neurólogo, el neurorradiólogo y el neuropsicólogo. Es recomendable utilizar paradigmas especiales para niños o personas con problemas cognitivos.

En los casos en que no se consiga una suficiente información para poder lateralizar el lenguaje, o los resultados obtenidos son discordantes con otras técnicas diagnósticas utilizadas para valorar el hemisferio dominante del lenguaje, como es la valoración neuropsicológica, se deberá proceder a realizar el test de Wada.

Otro punto crucial de los estudios de RMf es su interpretación. Las áreas de activación cerebral se obtienen mediante un análisis estadístico que demuestra cambios entre la fase de la realización de la tarea con una fase de control. Los métodos analíticos utilizados pueden variar según el método utilizado. Es muy importante estar familiarizado con los procesos de imagen. Los mapas de actuación obtenidas son dependientes de un umbral estadístico. No existe un umbral estandarizado y puede variar con la edad o con las patologías. Por esto es muy importante que la interpretación de los resultados obtenidos sea realizada por neurorradiólogos con experiencia en está técnica.

Recomendaciones

En el momento actual, no existe suficiente evidencia para concluir que la RMf pueda ser utilizada para el mapeo cortical funcional o para la localización del foco epileptogénico. Sin embargo, puede aportar suficiente información sobre la lateralización del lenguaje siempre que se apoye con otros test diagnósticos.

Tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) y SISCOM

La SPECT detecta el flujo sanguíneo cerebral a través de agentes específicos y está indicada para apoyar la localización del foco epileptogénico, cuando se realiza en el periodo

Tabla XXIX. Indicaciones del SPECT ictal y SISCOM
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.
Previamente a la colocación de electrodos subdurales, para reducir la extensión del área a cubrir y evitar morbilidad.

ictal o postictal y se compara con la SPECT interictal. En la 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 CE. Se aconseja utilizar sistemas de inyección automática especialmente diseñados para administrar la dosis de la SPECT[63]. La información obtenida se incluye dentro de la valoración prequirúrgica, siendo especialmente útil en pacientes con RM normal, con lesiones no localizadoras de la epilepsia o cuando hay discrepancias entre el MVEEG y la RM **(tabla XXIX)**.

La capacidad para localizar la región epileptogénica de la SPECT ictal es superior al 90 % en pacientes con crisis del lóbulo temporal[64] y su rentabilidad diagnóstica desciende en las crisis extratemporales. **Nivel de evidencia IV**.

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

El SISCOM aporta resolución anatómica a la imagen de la SPECT, además de aumentar la sensibilidad y la especificidad de la SPECT y de la RM[65]. **Nivel de evidencia IV**.

Tomografía por emisión de positrones, PET

La PET con desoxiglucosa marcada con flúor 18 (18F-FDG) permite únicamente el estudio interictal del paciente, demostrando una hipocaptación por una disfunción cerebral en la región epileptógena. Su sensibilidad diagnóstica en la epilepsia del

lóbulo temporal es del 86 % y del 67 % en la extratemporal[66]. Este rendimiento diagnóstico puede mejorarse con métodos de cuantificación que emplean programas estadísticos para comparar la imagen PET del paciente con una base de datos de PET normales[67].

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

En la epilepsia extratemporal, especialmente en la no lesional, la rentabilidad diagnóstica de la PET es inferior a la de la SPECT ictal, por lo que la SPECT parece la exploración funcional más aconsejable. sin embargo, la realización de ambas técnicas en la epilepsia extratemporal no lesional es recomendable ya que juntas pueden apoyar y redefinir el área de colocación de electrodos **(tabla XXX)**. La PET es además muy útil para delimitar los márgenes de la lesión epileptógena antes de la cirugía[68].

La interpretación de los resultados debe realizarse en centros cualificados. Es recomendable la colaboración de todos los especialistas de imagen y es muy valioso reinterpretar los estudios de RM posterior a la realización de la PET corregistrado con RM[69]. **(Evidencia grado II)**.

Tabla XXX. Indicaciones de PET en epilepsia

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

RECOMENDACIONES NEUROIMAGEN EN EPILEPSIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Se debe de realizar una prueba de imagen estructural, preferiblemente resonancia en todos los pacientes con epilepsia.	B
El estudio de RM preferible que se realiza es de alto campo (mínimo 1.5T), con un protocolo específico e interpretado por especialista cualificado en imagen.	C
Los estudios de neuroimagen SPECT y PET se deben utilizar en pacientes con epilepsia refractaria en que los estudios de neuroimagen estructural no sean concluyentes y previamente a la realización de registros invasivos	C
Los estudios de RM funcional están indicados en casos muy específicos y únicamente previos a la cirugía de la epilepsia. Generalmente para la localización del hemisferio dominante para el lenguaje	C
La integración de los especialistas de imagen en el equipo de epilepsia es fundamental para aumentar el rendimiento diagnóstico de estas técnicas y con impacto en el pronóstico del paciente.	GESEN

Bibliografía

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017; 58: 512-21.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017; 58: 522-30.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005; 46: 470-2.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger JH, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55(4): 475-82.
5. Aicardi J, Taylor DC. History and physical examination. Chapter 70. In Engel J and Pedley TA. Epilepsy: a compresive textbook. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
6. Nowacki TA, Jirsch JD. Evaluation of the first seizure patient: key points in the history and physical examination. Seizure. 2017; 49: 54-63.
7. Serrano P, Payan M, Quiroga P, Fernandez J, Parrón T. Predictive model for refractoriness in temporal lobe epilepsy base don clinical and diagnostic test data. Epilepsy Res. 2012; 101: 113-21.
8. Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. QJMED. 1999; 92: 15-23.
9. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: should they be always investigated? Seizure. 2017; 49: 79-82.
10. Cross JH. Differential diagnosis of epileptic seizures in infancy including the neonatal period. Semin Fetal Neonatal Med. 2013; 18(4): 192-5.
11. García-Alix A G-AJ, Quero J. Evaluación neurológica del recién nacido. Madrid: Díaz de Santos; 2012.
12. Fernandez-Alvarez E. Transient benign paroxysmal movement disorders in infancy. Eur J Paediatr Neurol. 2018; 22(2): 230-7.
13. Campistol J. Trastornos paroxísticos no epilépticos en la infancia. Barcelona: Viguera Editores; 2014.
14. Carreño M. Recognition of nonepileptic events. Semin Neurol. 2008; 28(3): 297-304.
15. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. J Am Coll Cardiol. 2002; 40(1): 142-8.
16. Falip M, Gil-Nagel A, Viteri Torres C, Gómez-Alonso J. Diagnostic problems in the initial assessment of epilepsy. Neurologist. 2007; 13(6 Suppl 1): S2-S10.
17. Syed TU, LaFrance WC Jr, Kahriman ES, Hasan SN, Rajasekaran V, Gulati D, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. Ann Neurol. 2011; 69(6): 997-1004.
18. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia. 2010; 51: 671-5.

19. Gavvala JR, Schuele SU. New onset seizures in adults and adolsecents: a review. JAMA. 2018; 316(24): 2657-68.
20. Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. Epilepsia. 2006; 47(Suppl 5):2-8.
21. Britton J. Autoimmune epilepsy. Handb Clin Neurol. 2016; 133: 219-45.
22. Bien CG. Diagnosing autoimmune encephalitis based on clinical features and autoantibody findings. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15(5): 511-27.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London. 2012, updated 2018. http://www.nice.org.uk/guidance/CG137/niceguidance. NICE 2019.
24. Helmstaedter C, Witt JA. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. Handb Clin Neurol. 2012; 107: 437-59. doi: 10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7.
25. Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, Samson S, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Comission, 2013-2017. Epilepsia. 2015; 56(5): 674-81.
26. Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, Westerveld M, Swanson SJ, Giovagnoli AR, et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. Epilepsy Behav. 2010; 18(1-2): 3-12.
27. Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Lopes-Cendes I, Noebels JL, et al. Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission. Epilepsia. 2010; 51: 655-70.
28. Moller R, Dahl HA. Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. Exp Rev Mol Diagnostics. 2015; 15(12): 1531-8.
29. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010; 86: 749-64.
30. American clinical neurophysiology Society. Guideline 2: Guidelines for standard electrode position nomenclature. J Clin Neurophysiol. 2016; 33: 308-11.
31. American clinical neurophysiology Society. Guideline1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. J Clin Neurophysiol 2016; 33: 300-8.
32. Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, Mirsatari SM, Radhakrishnan K, Gloss D, et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. Clinical Neurophysiol. 2018; 129: 1056-82.
33. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task force (part 1). Epileptic disord. 2017; 19: 233-98.
34. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes:

a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task force (part 2). Epileptic disord. 2017;19: 385-437.
35. Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, Maestri M, Carnicelli L, Bonnani E, et al. What is the role for EEG after sleep deprivation in the diagnosis of epilepsy? Issues, controversies and future directions. Neurosci Biobehav Rev. 2014; 47: 533-48.
36. Sánchez JC, Ruiz J, Roldán S, Serrano P. Guía andaluza de Epilepsia 2015. Barcelona: Viguera Ed; 2015.
37. Blanco T, Rubio P. Indicaciones del electroencefalograma en Epilepsia. En: Villanueva V. and Sancho J. Guía práctica de Epilepsia de la Comunidad Valenciana 2010 p17-30. Disponible en http://ww2.castellon.san.gva.es/urgencias/index.php/utilidades/file/66-guia-practica-de-epilepsia-en-la-comunidad-valenciana.
38. Rosenow F, Martin K, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. Expert Rev Neurother. 2015; 15: 425-44.
39. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmini A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: indications, modalities, and techniques. Epilepsia. 2016; 57: 1735-47.
40. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlien H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia. 2013; 54 (suppl6): 28-9.
41. Leitinger M Beniczky S, Rohracher A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus. Epilepsy Behav. 2015; 49: 158-163.
42. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: Indications. J Clin Neurophysiol. 2015; 32: 87-95.
43. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (update). (Clinical guideline 137.) 2012. http://guidance.nice.org.uk/CG137.
44. Duncan JS. Imaging and epilepsy. Brain. 1997; 120(Pt 2): 339-77.
45. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1997; 38: 1255-6.
46. Von OJ, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73: 643-7.
47. McBride MC, Bronstein KS, Bennett B, Erba G, Pilcher W, Berg MJ. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. Arch Neurol. 1998; 55: 346-8.
48. Duncan JS. Neuroimaging for epilepsy: quality and not just quantity is important. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73: 612-3.
49. Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins G, Kirk P, Larsson PG, et al. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. Neurology. 2005; 65: 1026-31.
50. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria®: Seizures and Epilepsy. 2012; Disponible en https://acsearch.acr.org/docs/69479/Narrative/

51. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2007; 69: 1996-2007.
52. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2007; 69: 1772-80.
53. Krishnamoorthy KS, Soman TB, Takeoka M, Schaefer PW. Diffusion-weighted imaging in neonatal cerebral infarction: clinical utility and follow-up. J Child Neurol. 2000; 15: 592-602.
54. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. Neurology. 2000; 55: 616-23.
55. Riviello JJ Jr., Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2006; 67: 1542-50.
56. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1998; 39: 1375-6.
57. Urbach H, Mast H, Egger K, Mader I. Presurgical MR Imaging in Epilepsy. Clin Neuroradiol. 2015; 25(Suppl 2)::151-5.
58. Bargallo N. Functional magnetic resonance: new applications in epilepsy. Eur J Radiol. 2008; 67: 401-8.
59. Lee CC, Ward HA, Sharbrough FW, Meyer FB, Marsh WR, Raffel C, et al. Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. AJNR Am J Neuroradiol. 1999; 20: 1511-1519.
60. Benke T, Koylu B, Visani P, Karner E, Brenneis C, Bartha L, et al. Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada test. Epilepsia. 2006; 47: 1308-19.
61. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. Neurology. 1996; 46: 978-84.
62. Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, Demb JB, Shear PK, Glover GH, et al. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. Brain. 1995; 118(Pt 6): 1411-9.
63. Setoain X, Pavia J, Seres E, Garcia R, Carreño MM, Donaire A, et al. Validation of an automatic dose injection system for Ictal SPECT in epilepsy. J Nucl Med. 2012; 53: 324-9.
64. Devous MD Sr., Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. J Nucl Med. 1998; 39: 285-93.

65. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Jack CR, et al. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. Neurology. 1999; 52: 137-46.
66. Casse R, Rowe CC, Newton M, Berlangieri SU, Scott AM. Positron emission tomography and epilepsy. Mol Imaging Biol. 2002; 4: 338-51.
67. Mayoral M, Marti-Fuster B, Carreño M, Carrasco JL, Bargalló N, Donaire A, et al. Seizure-onset zone localization by statistical parametric mapping in visually normal (18) F-FDG PET studies. Epilepsia. 2016; 57: 1236-44.
68. Vinton AB, Carne R, Hicks RJ, Desmond PM, Kilpatrick C, Kaye AH, et al. The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy. Brain. 2007; 130: 548-60
69. Rubi S, Setoain X, Donaire A, Bargallo N, Sanmarti F, Carreño M, et al. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. Epilepsia. 2011; 52: 2216-24.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPILEPSIA. URGENCIAS EN CRISIS EPILÉPTICAS Y EPILEPSIA

2

COORDINADORA

Mercé Falip Centelles

2.1. PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

Juan José Poza Aldea
Juan Luis Becerra Cuñat

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

El efecto de los fármacos antiepilépticos (FAE) en la supresión de las crisis epilépticas (CE) está relacionado con la acción sobre diferentes dianas disminuyendo la excitabilidad neuronal y la hipersincronía de los circuitos cerebrales. La mayoría de los FAE presenta diferentes mecanismos de acción. La acción principal de los FAE sobre estas dianas se puede simplificar en cuatro grupos[1,2] **(tabla I)**:

- **Grupo 1. Acción principal sobre los canales iónicos voltajes dependientes (canales de sodio, de calcio y de potasio).** Al bloquear o modular el canal de sodio se reducen las descargas neuronales repetitivas rápidas, estabilizando la membrana neuronal, disminuyendo la actividad epiléptica y la progresión de las crisis. Los canales de calcio tienen un rol crucial en el inicio y la propagación de las crisis, y la apertura de los canales de potasio facilita el restablecimiento del potencial de reposo.
- **Grupo 2. Acción principal sobre el sistema GABA.** El aumento de la concentración GABA o la modulación de los receptores de GABA reduce la excitabilidad neuronal.
- **Grupo 3. Acción principal sobre los receptores ionotrópicos de glutamato, incluyendo los receptores AMPA, kainato, NMDA, glicina.** Se pueden unir a los diferentes receptores reduciendo su actividad.
- **Grupo 4. Acción principal sobre la modulación de la maquinaria que facilita la liberación sináptica de neurotransmisores.** LEV y BRV se fijan a la proteína SV2A, localizada en las vesículas presinápticas facilitando la liberación de neurotransmisores inhibitorios. La GBP y la PGB se unen a la proteína $\alpha 2\delta$, y pueden reducir la despolarización mediada por calcio reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatorios.

FARMACOCINÉTICA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Las características farmacocinéticas de los FAE más utilizados en práctica clínica se resumen en la **tabla II**.

Tabla I. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos (FAE)

FAE	Bloqueo Canal Na+	Bloqueo Canal Ca+	Apertura Canal K+	Agonismo gabaérgico	Inhibición glutamato	Mediación SV2A
VPA	+	+		++	+	
BRV						+++
CBZ	+++	+				
CLB				+++		
CNZ				+++		
ESL	+++					
ESM		+++				
PHT	+++	+				
PB		+		+++	+	
GBP	+	+		++		
LCM	+++					
LTG	+++	+				
LEV		+	+	+	+	+++
OXC	+++	+	+			
PER					+++	
PGB	+	+		++		
PRM		+		+++	+	
RFM	+++					
TPM	++	++		++	++	
VGB				+++		
ZNS	++	++				

+ + +: Acción principal; + +: acción probable; +: posible acción[3].

Tabla II. Características farmacocinéticas de los FAE más empleados en práctica clínica

FAE	N.º de tomas	Unión a proteínas plasmáticas	Sustrato glicoproteína P	Metabolismo y eliminación	Acción sobre metabolismo de otros fármacos
VPA	2-3	70-93 %	No	Hepático	Inhibidor potente
BRV	2	18 %	No	Hepático Renal: 95%	Ninguna
CBZ	2-3	75 %	No	Hepático	Inductor potente
CLB	2	85 %	Sí	Hepático	Ninguna
CZP	2-3	85 %	Sí	Hepático	Ninguna
ESL	1	30 %	No	Hepático 30 % Renal: 70 %	Inductor débil. Inhibidor de CYP2C19
ESM	2	<5 %		Hepático: 80 % Renal: 20 %	Ninguna
GBP	3	<5 %	Sí	Renal	Ninguna
LCM	2	<10 %	No	Hepático: 24 % Renal: 66 %	Ninguna
LEV	2	<10 %	Sí	Hepático: 24 % Renal: 66 %	Ninguna
LTG	1-2	55 %	Sí	Hepático: 90 % Renal: 10 %	Ninguna
OXC	2	40-60 %	Sí	Hepático: 50 % Renal: 50 %	Inductor moderado
PB	1-2	50 %	Sí	Hepático: 75 % Renal: 25 %	Inductor potente
PER	1	95 %	No	Hepático	Inductor débil. Solo a dosis elevadas
PGB	2	<5 %	No	Renal	Ninguna
PHT	2-3	90 %	Sí	Hepático	Inductor potente
TPM	2	15 %	Sí	Hepático: 40 % Renal: 60 %	Inductor débil, solo a dosis elevadas. Inhibidor CYP2C19
ZNS	1-2	55 %	No	Hepático: 70 % Renal: 30 %	Ninguna

Interacciones entre FAE

Podemos diferenciar dos grandes tipos de interacciones:

- **Farmacocinéticas:** relacionadas con los procesos a que se ven sometidos los fármacos en su paso por el organismo, desde que se administra hasta su eliminación.
- **Farmacodinámicas:** relacionadas con su actividad biológica, mediatizada por el mecanismo de acción.

Interacciones farmacocinéticas

- **Absorción:** la mayoría de los FAE se absorben bien por vía digestiva. Tan sólo la GBP tiene una absorción saturable, de modo que, por encima de 1.200 mg/día, su absorción se reduce en un 10-35 %. La presencia de comida retrasa la absorción de muchos FAE, pero no modifica la cantidad total de fármaco absorbida. En consecuencia, el pico de dosis es menor, pero no cambia el área bajo la curva de concentración plasmática. De esta manera, la administración conjunta con comida permite disminuir los efectos secundarios asociados al pico de dosis sin variar la eficacia de la medicación. Los antiácidos a base de sales de aluminio y magnesio pueden alterar la absorción de algunos FAE, fundamentalmente PHT y, aún en mayor medida, la GBP[3].
- **Distribución:** los fármacos más liposolubles tienden a circular en la sangre unidos a proteínas plasmáticas, sobre todo, la albúmina. Si coinciden varios FAE con alta afinidad por proteínas plasmáticas, pueden competir y desplazarse unos a otros, lo que aumentaría la fracción libre, a la que va ligada la eficacia y los efectos secundarios. Esto ocurre especialmente en situaciones que suelen acompañarse de hipoproteinemia, como la desnutrición o la edad avanzada.
- **Transporte a través de la barrera hematoencefálica:** el paso a través de barreras, tanto digestiva como hematoencefálica, está regulado por una serie de proteínas transportadoras, como la glicoproteína P, que tienen una acción detoxificante, extrayendo moléculas extrañas, como los fármacos, del sistema nervioso central. Los FAE inductores enzimáticos potentes también incrementan la expresión de estas proteínas transportadoras en los distintos epitelios, con lo que no sólo modifican el metabolismo, sino también la absorción y penetración cerebral de los fármacos que son sustratos de las mismas[4].
- **Metabolismo:** CBZ, PHT, PB y PRM son potentes inductores de múltiples subunidades de los sistemas enzimáticos CYP450, UGT y epóxido-hidrolasa. En consecuencia, aceleran el metabolismo y disminuyen los niveles plasmáticos de todos los fármacos y sustancias orgánicas (vitaminas y hormonas) que se metabolizan por estas vías. OXC y ESL tienen una acción inductora intermedia, que se contrarresta en parte porque inhiben otras subunidades de CYP450, como CYP2C19, responsable fundamental del metabolismo de PHT. Por último, TPM y PER son inductores débiles, con una acción sólo evidente a dosis muy elevadas[5].

La inducción enzimática se produce mediante cambios epigenéticos. Se instaura progresivamente y tarda unos días en alcanzar el nivel estable. El uso de FAE inductores potentes puede reducir los niveles plasmáticos y disminuir la eficacia de otros fármacos de metabolismo hepático, incluyendo a ellos mismos. Así, el incremento progresivo de dosis de CBZ no causa un aumento proporcional de sus niveles plasmáticos, debido a la autoinducción de su metabolismo. Si existe una sinergia farmacodinámica, se puede compensar en parte la reducción de eficacia provocada por la bajada de niveles plasmáticos del fármaco inducible. No obstante, en general, cuando se combina un FAE de metabolismo hepático con un inductor potente, es necesario utilizar dosis más elevadas que cuando se combina con un inductor débil o con un no inductor. También, la vida media del fármaco inducible se acorta. Esto tiene escasa relevancia para fármacos con una vida media muy larga, como PER. Sin embargo, con fármacos de vida media más corta, puede ser importante y obligar a un incremento en el número de tomas, para evitar periodos de infradosificación entre una dosis y otra. La supresión de FAE inductores lleva aparejada un incremento en la concentración, y en los efectos secundarios, provocados por otros fármacos que pueda estar tomando el paciente.
Al contrario de lo que ocurre con la inducción, la inhibición es inmediata. El VPA es el inhibidor más potente. Cuando se añade un FAE de metabolismo hepático, como LTG o CBZ, a un paciente que toma VPA, es recomendable comenzar con una dosis más baja y realizar un escalado más lento, para evitar efectos indeseables. También la dosis de mantenimiento será más baja. Si se retira VPA, habrá que tener en cuenta que los niveles del otro fármaco también disminuirán al cesar la inhibición.

Interacciones farmacodinámicas

Son las que se producen en la diana sobre la que actúa el fármaco. Pueden modificar tanto la eficacia como la aparición de efectos secundarios.

Según el sentido en que se produzca la interacción, diferenciamos tres tipos:

- **Sinérgica:** la acción obtenida con el conjunto de los dos fármacos es superior a la suma de los efectos de cada uno de ellos. Se consigue generalmente mediante la combinación de fármacos con diferente mecanismo de acción. Es la interacción más favorable.
- **Aditiva:** el efecto obtenido con el conjunto de los dos fármacos equivale a la suma del efecto de cada uno de ellos.
- **Antagónica:** es la que se produce cuando la acción conjunta de los dos fármacos es inferior a la esperable por la suma del efecto de ambos.

La interacción farmacodinámica puede ser de diferente signo en lo que se refiere a eficacia y efectos secundarios. Lo ideal es encontrar combinaciones con sinergia en la eficacia y antagonismo en efectos adversos[6]. La determinación de las interacciones

farmacodinámicas es compleja. La mejor conocida es la sinergia entre VPA y LTG. También se ha sugerido con la combinación de otros fármacos de diferente mecanismo de acción, como VPA y ESM para el tratamiento de las ausencias, o VPA y TPM.

EFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS (TABLA III Y TABLA IV)

El impacto clínico y la frecuencia de presentación de estos efectos dependerán de las características del paciente (edad, sexo, comorbilidad asociada) y del tratamiento concomitante[7,8].

- **Efectos adversos dosis-dependientes (tipo A):** son los más frecuentes. Suelen presentarse de forma aguda al inicio y, con el tiempo, pueden disminuir y ser tolerados. Se asocian al incremento de dosis, a la titulación rápida o a niveles plasmáticos altos. Desaparecen con la reducción de la dosis y es inhabitual que obliguen a la retirada del FAE. Pueden presentar traducción sistémica o ser neurotóxicos **(tabla III)**.
- **Efectos adversos idiosincráticos (tipo B):** son menos frecuentes que los anteriores e impredecibles. Se producen por diferentes vías: reacciones de hipersensibilidad, interacción con órganos diana erróneos o por citotoxicidad directa del FAE o de sus metabolitos. Una de las presentaciones más graves es el síndrome de hipersensibilidad a los FAE. Aparece en 1/10.000 pacientes expuestos. Se caracteriza por fiebre, *rash* cutáneo, linfadenopatías y condicionar un fracaso multisistémico, con mortalidad del 50 %. El tratamiento consiste en la retirada del FAE y adición de corticoides e inmunoglobulinas intravenosas. **(tabla IV)**.
- **Efectos adversos crónicos (tipo C):** presentan un curso insidioso, mala tolerabilidad y pueden aparecer tras exposición prolongada, son causa de retirada: efectos sobre la *cognición, antiestéticos* (alopecia, ganancia ponderal, hiperplasia gingival, hirsutismo e hiperpigmentación de mucosas), *endocrinológicos* (déficit de vitamina D, osteomalacia, disfunción sexual, hipotiroidismo), *urológicos* (litiasis renal) y *visuales* (hiperpigmentación retiniana, reducción del campo visual).
- **Efectos teratógenos* y carcinogénicos (tipo D)[9]:** los efectos carcinogénicos se han relacionado con PB y PHT en modelos animales. El tratamiento prolongado con PHT se relaciona con pseudolinfoma (simula un linfoma y se resuelve con la suspensión del FAE).

*Los efectos teratógenos se describirán en otro capítulo.

Tabla III. Efectos adversos dosis-dependientes relevantes de los FAE*

FAE	Efectos adversos sistémicos	Efectos adversos neurológicos
VPA	Aumento de peso, pérdida de cabello, hematomas cutáneos	Temblor, mareo
BRV	Náuseas, vómitos, estreñimiento, fatiga	Somnolencia, mareo, irritabilidad
CBZ	Hiponatremia, erupción cutánea	Somnolencia, cefalea, mareo, diplopía
CLB	Aumento de salivación, estreñimiento	Somnolencia, irritabilidad, ataxia, insomnio
ESL	Hiponatremia, erupción cutánea	Diplopía, vértigo, mareo, temblor
ESM	Náuseas, vómitos	Somnolencia, hiperactividad
PHT	Hipertrofia gingival, erupción cutánea	Confusión, disartria, diplopia, ataxia
GBP	Aumento de peso, hiperactividad	Somnolencia, mareo, ataxia
LCM	Náuseas, vómitos, fatiga	Ataxia, mareo, cefalea, diplopía
LTG	Erupción cutánea, náuseas	Mareo, temblor, diplopía
LEV	Infección, fatiga	Ansiedad, irritabilidad, depresión
OXC	Erupción cutánea, hiponatremia	Vértigo, ataxia, diplopía
PER	Aumento de peso, fatiga, náuseas	Irritabilidad, caídas, agresión, depresión
PGB	Aumento de peso, edemas	Mareos, somnolencia, ataxia, temblor
TPM	Pérdida de peso	Depresión, afasia, parestesias
VGB	Pérdida de la visión, fatiga	Somnolencia, mareo
ZNS	Náuseas, anorexia	Ataxia, confusión, depresión

*Basado en la experiencia limitada de los ensayos clínicos de preautorización.

Tabla IV. Efectos adversos idiosincráticos de los FAE

FAE	Efectos adversos idiosincráticos
VPA	Agranulocitosis, SSJ/NET, anemia, hepatopatía, pancreatitis, ovario poliquístico
BRV	Broncoespasmo y angioedema, leucopenia, neutropenia, psicosis
CBZ	Agranulocitosis, SSJ, NET, insuficiencia hepática, dermatitis, pancreatitis, lupus
CLB	Depresión respiratoria, SSJ/NET
ESL	Intervalo de PR prolongado, bloqueo AV, hiponatremia, SSJ/NET
ESM	Agranulocitosis, SSJ/NET, anemia aplásica, insuficiencia hepática, dermatitis
PHT	Agranulocitosis, SSJ/NET, anemia aplásica, hepatopatía, dermatitis, lupus, adenopatías, pseudolinfoma, neuropatía, ataxia, hirsutismo
GBP	Síndrome de hipersensibilidad múltiple
LCM	PR prolongado, bloqueo AV, síndrome de hipersensibilidad múltiple, neutropenia
LTG	SSJ/NET, síndrome de hipersensibilidad, meningitis aséptica
LEV	SSJ/NET, anafilaxia y angioedema, pancitopenia, psicosis
OXC	SSJ/NET, hipersensibilidad múltiple, agranulocitosis, pancitopenia,
PER	Efectos neuropsiquiátricos graves (por ejemplo, hostilidad, agresión)
PGB	Angioedema, reacciones de hipersensibilidad, rabdomiolisis
RFM	SSJ/NET, dermatitis/erupción, intervalo QT acortado
TPM	Miopía aguda y glaucoma, cálculos renales, oligohidrosis e hipertermia
VGB	Anormalidades de RM, depresión, aumento de peso
ZNS	SSJ/NET, anemia aplásica, agranulocitosis, nefrolitiasis; en niños, hiperhidrosis

SSJ: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica; RM: resonancia magnética.

PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
La titulación y la dosis de mantenimiento de los FAE deben ajustarse a la ficha técnica del medicamento.	B
Emplear preferentemente FAE de 2.ª o 3.ª generación (salvo los de alta toxicidad) cuando exista riesgo de EA.	B
La neurotoxicidad requiere una disminución de la dosis del FAE empleado. En ocasiones, se puede llegar a conseguir tolerar una dosis inicialmente intolerable realizando un escalado más lento.	B
Las reacciones idiosincrásicas graves requieren la retirada del FAE causante.	C
Las reacciones adversas graves de cualquier tipo deben comunicarse a los organismos de farmacovigilancia.	GESEN
Las características farmacocinéticas de un FAE pueden tener relevancia clínica, modificando los perfiles de eficacia y seguridad de otros fármacos, tanto antiepilépticos como de otro tipo.	GESEN
El conocimiento de los mecanismos de acción y de las posibles interacciones entre FAE pueden ayudarnos a la hora de conseguir las combinaciones más adecuadas de fármacos.	GESEN

2.2. MODO DE EMPLEO DE LOS FARMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Mercé Falip Centelles
José Carlos Estévez María

TITULACIÓN, RANGO DE DOSIS, DOSIS MÍNIMA EFICAZ, NÚMERO DE TOMAS AL DÍA

En el momento de indicar tratamiento antiepiléptico oral, la evidencia apoya el inicio en monoterapia desde dosis bajas, incluso menores a las descritas en ficha técnica del fármaco. Así, los estudios sobre efectividad de algunos FAE indican que la mitad de los pacientes que inician el tratamiento controlan sus crisis con monoterapia y con dosis bajas[10]. El empleo de dosis bajas y reevaluar la respuesta terapéutica evita el sobretratamiento y, de forma tangible, permite mejores tolerancia y adherencia al tratamiento. La titulación controlada contribuye a minimizar efectos adversos dosis-dependientes o tipo A, los más frecuentes y que en su mayoría se producen en esta fase de tratamiento.

En el anciano, la dosis inicial baja es especialmente importante debido al metabolismo enlentecido con riesgo de intolerancia **(tabla V)**, y a que la dosis necesaria de mantenimiento con frecuencia es menor a la requerida en edades menores[11].

Tabla V. Características farmacocinéticas del anciano y el niño[13,15,16]

Absorción en el anciano y en el niño	Irregularidad en la absorción, pH, circulación, tiempo de vaciado, actividad enzimática. Menos motilidad en el anciano
Distribución en el niño	Aumento del agua corporal Disminución de la unión a proteínas Disminución de unión a transportadores tisulares
Metabolismo en el anciano	Disminución de los sistemas hepáticos CYP y UGT
Metabolismo en el niño	Aumento de la velocidad máxima de metabolismo Semivida más corta
Eliminación en el anciano	Disminución del aclaramiento renal en un 10 % por cada década desde los 40 años
Eliminación en el niño	Aumento de la eliminación renal Aumento de la eliminación por biotransformación hepática

En los pacientes en situaciones agudas con riesgo elevado de recidiva precoz de CE, puede ser aconsejable titular más rápidamente por vía enteral o parenteral para alcanzar un nivel plasmático adecuado de forma precoz.

Además de la edad, el sexo, la variabilidad genética, las comorbilidades y las interacciones con otros fármacos, influyen en el metabolismo de los fármacos, afectando tanto a la titulación ideal como a la estabilidad posterior de niveles séricos[12]. En el caso de politerapia con FAE, los efectos adversos dosis-dependientes de tipo neurológico (mareo, inestabilidad, diplopía, etc.) estarán relacionados con la suma de carga de dosis, además de susceptibilidad individual, por lo que, además de evitar combinaciones de FAE de similar perfil, la titulación del nuevo fármaco a añadir debe ser más lenta[9].

El aumento de dosis se hará de forma paulatina, siguiendo las recomendaciones establecidas para cada FAE. Es práctica habitual llegar a la dosis máxima tolerada en caso de persistencia de crisis (CE) **(tabla VI)**.

En niños, el inicio de tratamiento en dosis y titulación debe ser aún más controlado por su peculiaridad farmacocinética **(tabla V)**. El efecto global es que el metabolismo y la eliminación renal están acelerados, resultando en una semivida más corta en comparación con el adulto, lo que hace necesario frecuentemente el uso de 2 o 3 tomas al día para mantener concentraciones terapéuticas[13]. La dosis debe ajustarse al peso y/o superficie corporal y edad debido a los cambios en administración y eliminación conforme el desarrollo[12], y las vías de administración influyen en el abanico de FAE disponibles, siendo un factor condicionante en el recién nacido pretérmino. La posología en suspensión oral facilita el ajuste de dosis[14]. Globalmente, se requerirán dosis por peso mayores en el primer año de vida por el cociente absorción/eliminación muy bajo a esa edad. En el caso de determinados fármacos, una relativa alta dosis de fármaco no sólo provoca efectos adversos dosis-dependientes, sino que facilita o agrava sobre todo en la edad pediátrica reacciones idiosincrásicas (conceptualmente ajenas a la dosis) tal que el síndrome de Stevens-Johnson por LTG a través de metabolitos activos o la hepatotoxicidad por VPA[12].

MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

La monitorización plasmática de los FAE con fines terapéuticos es un procedimiento analítico dirigido a optimizar el tratamiento. El rango terapéutico es la ventana de concentración plasmática de la sustancia donde estadísticamente existe un mayor control de la crisis y un menor riesgo de toxicidad. Por encima del límite superior, es probable la toxicidad. Distinguimos dos rangos de niveles plasmáticos:

- **Rango farmacológico de referencia (niveles plasmáticos):** definido por el laboratorio de una institución basado en estudios poblacionales, de tal forma que, aunque hay similitud entre centros, existen diferencias casuísticas. El neurólogo debe realizar una translación juiciosa para aplicar esa referencia poblacional a

Tabla VI. Fármacos antiepilépticos. Titulación, dosis de mantenimiento orientativos en niños y adultos[17]

FAE	Dosis de inicio (mg/día)	Ritmo de escalada (por semana si no se indica)	Dosis de mantenimiento habitual (mg /día)	Nº de tomas/día
VPA Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	 10 600	 10/3-4 días 250-500	 20-30 (máx:60) 500-3.000	 2-3 (1-2 crono)
BRV Niños >4años y adolescentes <50kg: dosis de inicio 1-4mg/kg/día, dosis de mantenimiento 2mg/kg/día, rango de dosis terapéutica Adultos (mg/día)	1-4 50-100	1-4 100	2 200	2
Cannabidiol (CBD). Pendiente comercialización Síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut	5 mg/kg		10 mg/kg	2
CBZ Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	 4 100-200	 4 200	 15-20 (Máx:30) 400-1.200	 2-3
CLB Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	 0,25 5	 0,25 5	 0,25-2 10-40 (Máx:80)	 1-2
CZP Niños de 0-10 años (mg/kg) Adultos (mg/día)	 0.025 0,5-1	 0.025 (3-5 días) 0,5 (3 días)	 0.1-0.3 3-6	 1-3
ESL Niños > 6 años (mg/kg) Adultos (mg/día)	 10 400	 10 400	 10-30 400-1.600	 1

Estiripentol (STP) Asociado a VPA+CLB en síndrome de Dravet y SMEI (niños> 3 años, mg/kg)	10-20	10/3 días	50	2-3 Con comidas
ESM Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	10 500	10 250	20-40 500-2.000	2-3
Felbamato (FBM) Niños (mg/kg) Adultos (mg/día) Síndrome de Lennox-Gastaut	7,5 600 Plantearse reducir dosis de CBZ, PHT, PB y PHT (20-30 %)	7,5 600	45 3.600	2-3
PHT Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	5 100-300	1-2 50-100	5-6 200-500	1-3
PB Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	3-5 50-100	*La dosis de inicio suele ser la de mantenimiento*	3-5 50-200	1-2
GBP Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	10 300-900	10 día/3 días 300/1-3 días	30-45 1.200-3.600	3
LCM Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	Niños 4 a y < 50 kg: 2 100-200	2 100	12 (si < 40kg) 10 (si > 50kg) 200-400	2

SMEI. Epilepsia Mioclónica Severa de la infancia

(Cont.).

Tabla VI. Fármacos antiepilépticos. Titulación, dosis de mantenimiento orientativos en niños y adultos[17]

LTG Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	Monoterapia: 0,7 Asociada a VPA: 0,15 Asociada a inductores: 0,6 Monoterapia: 25 Asociada a VPA: 12,5 Asociada a inductores: 50	Monoterapia: 0,7/1-2 semanas Asociado a VPA: 0,15/1-2 semanas durante primer mes, luego 0.3/ 1-2 semanas Asociada a inductores: 0,6/1-2 semanas durante el primer mes, luego 1,2/1-2 semanas Monoterapia/ y con inductores: 50/1-2 semanas Asociado a VPA: 25/1-2 semanas	Monoterapia: 3-6 (Máx: 10) Asociada a VPA: 1-5 Asociado a inductores: 5-15 Monoterapia o asociado a VPA: 100-300 Asociado a inductores: 100-500 *Se recomienda determinar nivel plasmático dada la variabilidad interindividual*	2-3
LEV Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	10-20 500	10-20/1-2 semanas 500-1000	30-60 1.000-3.000	2
OXC Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	8-10 600	8-10 600	20-30 (Máx: 60) 900-2.400	2
PER Adolescentes > 12 años (mg/día) Adultos (mg/día)	2 2	2/2-4 semanas 2/2-4 semanas	4-12 4-12	1 Al acostarse
PGB Adultos (mg/día)	150	150	300-600	2-3

PRM Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	 2,5 125	 2,5/3-4 días 125 mg	 10-25 500-1.500	2-3
RFM Niños (mg/día) Adultos (mg/día)	 < 30 kg: 200 mg/día > 30 kg: 400 mg/día 400 mg/día	 < 30 kg:200/3 días > 30 kg: 400/3 días 400-800/3 días	 < 30 kg + VPA: 600 <30 kg - VPA: 1.000 30-50 kg: 1.800 50-70 kg: 2.400 1.800-3.200 (límite inferior si asociado a VPA)	**2**
TGB Adolescentes>12 a Adultos (mg/día)	 5-10 5-10	 5-10 5-10	No asociada a inductores: 15-30 Asociada a inductores: 30-50 (Máx: 70)	3 Con comida
TPM Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	 1 25-50	 1/1-2 semanas 25-50	 3-8 200-500	2
VBG Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	 40 1.000	 10 500	 50-200 1.000-3.000	2
ZNS Niños (mg/kg) Adultos (mg/día)	 2 50-100	 2 100	 4-8 300-500	1-2

SMEI. Epilepsia Mioclónica Severa de la infancia

determinados supuestos. Como ejemplos no se requieren los mismos niveles plasmáticos de un FAE para monoterapia, politerapia, epilepsia focal, epilepsia generalizada idiopática o un estado epiléptico.

- **Rango terapéutico (nivel terapéutico):** es el que se puede extraer del control absoluto de CE con y sin efectos adversos, pudiendo ser sensiblemente distinto al de laboratorio. Para determinarlo, sería necesario realizar niveles plasmáticos seriados a lo largo del tiempo y observar en qué concentraciones plasmáticas se sitúa el FAE cuando el paciente adquiere esa situación ideal. El nivel terapéutico es de máxima utilidad en la mujer en edad fértil que desee quedarse embarazada para utilizar esa concentración como objetivo durante los cambios farmacocinéticos de la gestación.

Los niveles plasmáticos de un FAE deben solicitarse en período estacionario, situación que aparece tras haber transcurrido 4-5 semividas desde el inicio del tratamiento o último cambio de dosis. Las concentraciones de referencia se refieren a los niveles plasmáticos de un fármaco en "valle", que se alcanzan justo antes de la toma siguiente.

Para los FAE con una semivida prolongada, como ZNS, PB, PER y ESL los niveles plasmáticos apenas fluctúan entre dosis, por lo que dichos niveles se pueden obtener antes de la siguiente toma. Para el resto de FAE, con una semivida corta (< 12 horas), es preferible realizarlos a primera hora de la mañana, antes de recibir la primera dosis del día.

En la **tabla VII** se detallan los rangos farmacológicos de referencia conocidos de los diferentes FAE.

De los fármacos *antiepilépticos clásicos:* fenobarbital (PB), fenitoína (PHT), carbamazepina (CBZ), primidona (PRM), valproato (VPA) y etosuximida (ESM): se conocen bien sus rangos farmacológicos de referencia. Presentan propiedades desfavorables como son: farmacocinética no lineal (PHT), rango terapéutico estrecho y eliminación hepática a través del sistema del citocromo p450 por lo que sus niveles plasmáticos siguen siendo hoy día necesarios en determinados momentos.

De los fármacos antiepilépticos de nueva generación - gabapentina (GBP), pregabalina (PGB) lacosamida (LCM), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC), rufinamida (RUF), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), zonisamida (ZNS), eslicarbazepina (ESL) y perampanel (PER) - sus rangos de referencia son menos conocidos y en muchos casos no se conoce la dosis mínima eficaz o la dosis máxima tolerada, o no se conoce para nuestra población. Aunque presentan un perfil farmacocinético globalmente mejor, existe una importante variación interindividual debido a polimorfismos genéticos, por lo que la determinación de sus niveles plasmáticos también puede ser útil si está disponible.

Tabla VII. Rangos farmacológicos de referencia de los diferentes FAE comercializados y principales situaciones en las que se recomienda su determinación. Sin incluir determinación de nivel terapéutico de un paciente[18]

Fármaco	Unión proteínas plasmáticas: %	Concentración		Situaciones en las que se aconseja determinar niveles plasmáticos
		(mg/l)	(µmol/l)	
VPA	90	50-150	346-693	
BRV	< 20	0,2-2	1-10	
CBZ	75-90	4-12	17-51	
CLB	90	0,03-0,3	0,1-1	
CZP	90	0,02-0,07	0,06-0,22	
ESL	44	3-35	12-139	Sospecha de interacciones
STP	96	4-22	17-94	
ESM	22	40-100	283-708	
PHT	92	10-20	40-79	Cinética no lineal valorar tras incrementos o descensos de dosis
PB	48	10-40	43-172	
GBP	0	2-20	12-117	
LCM	14	10-20	40-80	Insuficiencia renal
LTG	66	2,5-15	10-59	Variabilidad en metabolismo Interacciones farmacológicas Embarazadas
LEV	0	12-46	70-270	Insuficiencia renal, ancianos, embarazadas
OXC	40	3-35	12-139	Insuficiencia hepática Sospecha de interacciones Embarazadas
PER	98	0,18-0,98	0,50-2,74	Interacciones farmacológicas
PGB	0	2-8	13-50	
RFM	28	30-40	126-168	
TGB	98	0,02-0,2	0,05-0,53	

(Cont.).

Tabla VII. Rangos farmacológicos de referencia de los diferentes FAE comercializados y principales situaciones en las que se recomienda su determinación. Sin incluir determinación de nivel terapéutico de un paciente[18]

Fármaco	Unión proteínas plasmáticas: %	Concentración		Situaciones en las que se aconseja determinar niveles plasmáticos
		(mg/l)	(µmol/l)	
TPM	20	5-20	15-59	Interacciones farmacológicas
VGB	17	0,8-36	6-279	
ZNS	40	10-40	47-188	Variabilidad en metabolismo Interacciones farmacológicas

Para los FAE con alta unión a proteínas plasmáticas - PHT, CBZ, VPA, TGB, CLB, CZP y PER- en ocasiones las concentraciones totales del fármaco no permiten estimar la concentración libre, la que en último término realiza la acción terapéutica. Existen una serie de siguientes situaciones donde determinar la fracción libre está indicada **(tabla VIII)**.

No hay evidencia de beneficio de evaluar rutinariamente niveles plasmáticos de FAE[19], apoyándose finalmente por una revisión sistemática[20]. Los pacientes no estaban mejor controlados ni presentaban menos efectos adversos. Sin embargo, esto no excluye su evaluación en determinadas situaciones, politerapia y pacientes seleccionados. En la **tabla IX** se establecen las situaciones clínicas donde estaría indicada la determinación de niveles plasmáticos.

Tabla VIII. Situaciones en las que puede ser recomendable realizar determinaciones de fármaco libre (PHT, CBZ y VPA)

Pacientes urémicos o con enfermedad renal grave.
Pacientes con enfermedad hepática grave.
Pacientes con albúmina sérica < 25 g/l.
Pacientes con hiperlipidemias.
Pacientes en tratamiento concomitante con fármacos que presentan también alta unión a proteínas plasmáticas y que, por tanto, pueden competir en su unión.
Concentraciones séricas totales dentro del intervalo de referencia y presencia de signos o síntomas de toxicidad o paciente sin respuesta terapéutica adecuada.

En el caso en particular del embarazo, se acepta que el descenso en las concentraciones de los FAE son el principal factor responsable del empeoramiento de las CE. Entre las causas de ello, existe un aumento del metabolismo mediante CYP o glucuronidación y un incremento del filtrado glomerular. Por otro lado, la concentración libre de fármacos con alta unión a proteínas está menos comprometida. Respecto a los nuevos FAE, se dispone de más información acerca de LTG, que puede sufrir una reducción de su nivel plasmático en más del 50 %, pero cifras similares se encontraron para OXC y LEV[24,25]. En el caso de estos fármacos, es recomendable la determinación preconcepción, que marcaría en caso de control el nivel terapéutico, durante el embarazo y en el puerperio, con las consiguientes modificaciones.

Tabla IX. Principales indicaciones para realizar determinación de niveles plasmáticos de FAE[16,18,21-23]

1) Comprobar cumplimiento y adherencia al tratamiento.
2) Sospecha de toxicidad, en especial en politerapia donde el responsable de los efectos adversos del paciente puede ser uno o varios fármacos.
3) Para definir el intervalo terapéutico individual de un paciente. Se deberían solicitar 2 determinaciones separadas en el tiempo por 2-4 meses para promediar la variabilidad.
4) En caso de epilepsia mal controlada, a pesar de monoterapia idónea o politerapia. Permite identificar qué modificaciones en la pauta posológica pueden ser más útiles
5) Durante el embarazo. En pacientes tratadas con LTG (y según disponibilidad también con OXC o LEV) se recomienda controlar niveles plasmáticos de forma periódica, incluso de forma mensual.
6) Otros grupos poblacionales y estados fisiopatológicos en los que se prevé distinta farmacocinética como niños, ancianos, pacientes sometidos a cirugía bariátrica, insuficiencia renal o hepática, enfermedad infecciosa, grandes quemados, pacientes críticos, pacientes con hipoalbuminemia, hemodiálisis, etc.
7) Si se producen cambios en la forma farmacéutica o en la especialidad farmacéutica.
8) Cuando existe sospecha de interacciones.
9) Cuando se ha llegado a una dosis considerada adecuada y el paciente continúa presentando crisis. Los niveles pueden ayudar a valorar si el paciente es un metabolizador rápido o no sigue el tratamiento de forma adecuada.

La correlación entre la respuesta clínica, los EA dosis-dependiente y los niveles plasmáticos determina unas pautas de actuación clínica que se detallan en la **tabla X**.

Tabla X. Ajuste del fármaco antiepiléptico según contexto clínico, dosis del fármaco y niveles plasmáticos

Respuesta clínica	Efectos adversos	Dosis	Niveles plasmáticos	Actuación clínica
Controlado	No	Terapéutica	Infraterapéuticos	Ninguna
Controlado	No	Terapéutica	Terapéuticos	Ninguna
Controlado	No	Terapéutica	Supraterapéuticos	Ninguna
Controlado	No	Infraterapéutica	Infraterapéuticos	Ninguna Confirmar diagnóstico de epilepsia Confirmar necesidad de mantener tratamiento
Respuesta parcial	No	Terapéutica	Infraterapéuticos	Aumentar dosis
Respuesta parcial	No	Terapéutica	Terapéuticos	Aumentar dosis o Cambiar FAE
Respuesta parcial	No	Terapéutica	Supraterapéuticos	Cambiar FAE
Respuesta parcial	Sí	Terapéutica	Infraterapéuticos	Cambiar FAE Valorar si los efectos adversos podrían deberse a otro FAE
Respuesta parcial	Sí	Terapéutica	Terapéuticos	Cambiar FAE
Sin respuesta	No	Terapéutica	Infraterapéuticos	Aumentar dosis
Sin respuesta	No	Terapéutica	Terapéuticos	Aumentar dosis o Cambiar FAE
Sin respuesta	No	Terapéutica	Supraterapéuticos	Cambiar FAE Comprobar niveles realizados correctamente
Sin respuesta	Sí	Terapéutica	Infraterapéuticos	Cambiar FAE Valorar si los efectos adversos podrían deberse a otro FAE
Sin respuesta	Si	Terapéutica	Terapéuticos o supraterapéuticos	Cambiar FAE En alguna situación disminuir dosis

RECOMENDACIONES SOBRE MODO DE EMPLEO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS, NIVELES PLASMÁTICOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Se recomienda iniciar FAE en monoterapia, escalada lenta y hasta un rango de dosis medio-bajo.	B
La dosis y titulación de FAE en los niños debe ser calculada por peso o superficie corporal.	A
En los ancianos se precisa titulación más lenta para evitar toxicidad.	B
En los ancianos se precisan menos dosis final de FAE para alcanzar el mismo control de CE.	C
La monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos no se correlaciona con un mejor control de las CE ni con menos EA, por lo que no está indicada.	A
Es recomendable la determinación de los niveles plasmáticos en situaciones clínicas concretas (tabla IX).	GESEN
En las mujeres en edad fértil en tratamiento con LTG (y posiblemente con OXC o LEV) es importante tener niveles plasmáticos basales o preconcepcionales, en caso de embarazo, e intentar mantenerlos durante el mismo.	B

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS GENÉRICOS

La EMEA conceptúa fármaco genérico (FG) como todo aquel fármaco que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, la misma forma farmacéutica y cuya bioequivalencia con el fármaco innovador (FI) de referencia haya sido demostrada en estudios de biodisponibilidad.

En nuestro país se los reconoce con las siglas EFG (correspondientes a equivalente farmacéutico genérico) y son autorizados (Ley 29/2006, de 26 de julio, BOE n.º 178) con la finalidad de que puedan intercambiarse con el FI o entre diferentes fármacos genéricos, sin licencia de la compañía innovadora y una vez extinguido el tiempo de patente, a un precio considerablemente inferior al de marca. Esto es posible al no estar la empresa que los comercializa obligada a invertir en su investigación, desarrollo y promoción (I+D) ni tener la necesidad de un departamento médico o de un *stock* constante.

Los FAE con versiones genéricas aprobados por la EMEA son: CBZ, GBP, LTG, LEV, PGB, OXC, TPM, LCM, ZNS.

Conceptos de *bioequivalencia, biodisponibilidad* y *equivalencia terapéutica*

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

La ***biodisponibilidad*** es la velocidad a la que se absorbe una sustancia o fracción activa, y la cantidad de ella que llega a los receptores titulares en los que debe actuar. Sin embargo, también se admite en términos prácticos la biodisponibilidad como la velocidad y cuantía con que el fármaco alcanza la circulación general.

Una ***equivalencia terapéutica*** entre medicamentos exige que se haya comprobado clínicamente su eficacia, seguridad y tolerabilidad, como lo hacen los FI para ser aprobados tras los ensayos pertinentes. Sin embargo, la EMEA y la FDA admiten que, demostrándose la bioequivalencia entre el FG y el FI, hay garantía suficiente de igualdad, con la condición de que este producto contenga excipientes inactivos estandarizados. No son, por tanto, necesarios ensayos clínicos que demuestren esta equivalencia.

Demostración de bioequivalencia

La demostración de bioequivalencia entre el FI y el FG se lleva a cabo comparando esencialmente tres parámetros farmacocinéticos: el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) (indicativa de la cantidad absorbida, y la concentración plasmática máxima [Cmax]) y tiempo empleado en alcanzar ésta (Tmáx) (indicativos del grado y velocidad de absorción). Estos datos se extraen tras administrar dosis únicas o repetidas en idéntica cantidad molar del principio activo de las dos formulaciones, en distintos momentos, a un número "adecuado"[12-36] de individuos voluntarios sanos, generalmente de entre 21 y 35 años (18-55 años), dentro del 10 % de su peso ideal, y analizando si los valores medios obtenidos a partir de sus niveles séricos son semejantes.

Requisitos de las agencias reguladoras internacionales para la autorización de fármacos genéricos

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

¿Contamos con evidencias para rechazar o indicar el uso de fármacos genéricos?

Existe en la actualidad suficiente evidencia para afirmar que la mayoría de genéricos son bioequivalentes al fármaco original y que no existe riesgo de empeoramiento tanto en el control de crisis como en aumento de toxicidad en su sustitución[26-29]. Esto ha llevado a que las recomendaciones de la Asociación Americana de Epilepsia hayan cambiado y desde el 2016 se considera que la sustitución de las diferentes formulaciones de FAE es segura para los pacientes[30]. Sin embargo, a pesar de esa razonable seguridad, otras guías actuales especifican evitar cambios en pacientes no controlados en politerapia y en general de forma rutinaria[29,30].

RECOMENDACIONES SOBRE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS GENÉRICOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Puede iniciarse un tratamiento con un FG, ya sea en monoterapia o en asociación.	B
En general la mayoría de los FG pueden considerarse bioequivalentes a los FI, sin comprometer eficacia o seguridad.	C
Considerar la no intercambiabilidad entre FI y FG es aconsejable en epilepsias de difícil control, mujeres con posibilidad de embarazo, ancianos.	GESEN
Se deben explicar al paciente las normas de autorización del FG y el cambio de apariencia al ser prescrito, para mejorar el cumplimiento terapéutico.	B
A la hora de explicar los FG a los pacientes o familiares se debe decir que estos productos son equivalentes al producto original .	GESEN

2.3. URGENCIAS EN CRISIS EPILÉPTICAS Y EPILEPSIA

Irene García-Morales
Estevo Santamarina Pérez

INTRODUCCIÓN

Las crisis epilépticas (CE) comprenden aproximadamente el 1 % de las consultas en las áreas de Urgencias[31]. Las diferentes situaciones urgentes relacionadas con crisis epilépticas comprenden:

Crisis sintomáticas agudas (CSA)

Las CSA son aquellas que suceden como consecuencia directa o en estrecha relación temporal con un factor precipitante: metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o inflamatorio, que causa una afectación aguda cerebral, pero que no conllevan un diagnóstico de epilepsia. Las CSA no precisan tratamiento antiepiléptico a largo plazo, aunque en ocasiones puede ser necesario un tratamiento hasta que la situación aguda se resuelva.

Teniendo en cuenta las distintas etiologías[32]:

- **Traumatismo cráneo-encefálico (TCE),** incluyendo hematomas epi/subdurales y cirugías intracraneales. Dentro de la primera semana en caso de TCE, pero en casos de hematomas subdurales/cirugías, se aceptan intervalos más prolongados de un mes. En cuanto al tratamiento, hay estudios que demuestran una eficacia similar de FAE clásicos, concretamente fenitoína (PHT) como de nuevos FAE como levetiracetam (LEV), o lacosamida (LCM)[33].
- **Ictus (isquémico/hemorrágico).** Dentro de la primera semana. En las últimas recomendaciones no está justificado el inicio de medicación antiepiléptica tras una CSA postictus, sin preferencia por ningún FAE. Si se inicia, no está justificado mantenerla más de 7 días[34].
- **Infección neuromeníngea (meningoencefalitis):** durante el curso de la infección. Evitar fármacos que tengan interacciones con el tratamiento de la infección.
- **Neurocisticercosis:** durante el estadio vesicular-granular (presencia de parásitos), o en la fase transicional/degenerativa. La presencia de granulomas calcificados no se considera CSA.
- **Malaria.** Las crisis en la fase de fiebre y parasitemia se consideran CSA.
- **Abscesos y tuberculomas.** En la fase aguda y durante el tratamiento, se con-

sideran CSA. Tras el tratamiento eficaz, no se consideran CSA. Evitar FAE con interacciones con los tratamientos.

- **Infección por VIH.** En caso de infección aguda o por alteraciones metabólica graves se considera CSA. En caso contrario y sin infecciones oportunistas no se considera como tal.
- **Tóxicos/abstinencia (benzodiacepinas, alcohol).** En el momento más inmediato. Los tóxicos con riesgo más elevado son cocaína, anfetaminas, éxtasis, crack. En caso de las crisis en contexto de abstinencia, están indicadas las benzodiacepinas.
- **Metabólico, durante la fase de descompensación.** Los niveles propuestos para considerar CSA serían: glucosa < 36 o > 450 mg/dl; sodio < 115 mg/dl; calcio < 5 mg/dl; magnesio < 0,8 mg/dl; creatinina > 10 mg/dl.
- **Fiebre.** Crisis febriles en edad pediátrica (Tª > 38º y sin infección meníngea).
- **Esclerosis múltiple.** Si ocurre en los primeros 7 días en un brote.
- **Enfermedades sistémicas (autoinmunes).** En los brotes o fase activa se consideran CSA.

Primera CE no provocada

En el caso de una primera CE no provocada se ha de considerar tratamiento cuando exista un riesgo importante de recurrencia. Teniendo en cuenta la última definición de epilepsia propuesta por la ILAE[35], se trata de una alteración cerebral en la que:

- Existen más de dos CE no provocadas en un tiempo entre ellas > 24 horas.
- Una sola crisis pero una probabilidad de recurrencia de más del 60 % a los 10 años.
- Existe un síndrome epiléptico definido.

Esta nueva definición nos obliga ante una primera CE a llegar a establecer este riesgo lo más precozmente posible para realizar un diagnóstico y plantear tratamiento.

Consideraciones a tener en cuenta una vez descartadas causas sintomáticas agudas (metabólicas, tóxicas, infecciosas, traumática o vascular aguda):

- Historia clínica exhaustiva
  - **Episodios previos.** Con frecuencia una supuesta primera CE en urgencias no es en realidad una primera crisis. Se ha de incidir ante cualquier síntoma previo que sugiera crisis: convulsión, pérdida de conocimiento, incontinencia o mordedura nocturna, alteración del nivel de conciencia, mioclonías, síntomas sugestivos de auras…

    El riesgo de una primera CE generalizada no provocada se sitúa entre el 34-56 % a los 5 años[36]. Sin embargo, cuando se trata de una segunda crisis este riesgo aumenta al 73 % a los 5 años.

- **Antecedentes específicos.** Tener en cuenta antecedentes como retraso intelectual, meningitis o convulsiones febriles en la infancia, que pueden orientar hacia un síndrome epiléptico determinado.
  Preguntar por comorbilidad que pueda aumentar el riesgo de presentar crisis epilépticas haciendo hincapié en la comorbilidad psiquiátrica.
- **Horario de las crisis.** La presencia de crisis durante el sueño parece aumentar la probabilidad de recurrencia en los primeros 4 años.

- Lesión en neuroimagen: TC/RM
  La presencia de diferentes lesiones crónicas o progresivas en las pruebas de neuroimagen aumenta el riesgo de recurrencia.
  Un patrón de imagen de TC anormal aumenta el riesgo; no obstante, mucha de la patología sólo puede ser evaluada por RM craneal, por lo que esta exploración debería completarse en caso de que la TC no demuestre cualquiera de las siguientes patologías: gliosis, encefalomalacia, neoplasias, lesión vascular parenquimatosa crónica cortical/territorial, malformación arteriovenosa/cavernomas, anomalías del desarrollo cortical, anomalía del hipocampo-esclerosis mesial temporal, agrandamiento de los ventrículos > 1,5 cm, o prominencia de espacios de LCR extraxiales > 1,0 cm.
  Indicaciones: todo paciente con primera CE ha de realizarse una TC en Urgencias. Ha de completarse con RM craneal en las primeras 72 horas si la TC no es concluyente.
- Hallazgos en el EEG
  La presencia de alteraciones epileptiformes en el EEG se relaciona con una alta probabilidad de recurrencia, entre 64-77 %, tanto en población pediátrica como adulta[37]. No obstante, una de las limitaciones del EEG es la baja sensibilidad para el diagnóstico de crisis, y la prevalencia de anormalidades epileptiformes de crisis de nuevo inicio varía entre 12 y 56 %; no obstante, parece que la rentabilidad diagnóstica del EEG aumenta cuando se realiza de manera precoz tras la primera CE. Los periodos precoces recogidos en estas publicaciones son arbitrarios y variables; no obstante, algunos estudios recomiendan la realización de EEG en las primeras 24 horas.
  Indicación: todo paciente con primera crisis ha de realizarse un EEG en las primeras 12-24 horas.

CRISIS URGENTE

Concepto de crisis urgente

Una **crisis urgente** es aquella que requiere de una atención prioritaria. En este concepto se incluye el estado epiléptico (EE), crisis repetidas en acúmulos y crisis de alto riesgo de evolucionar a un estado epiléptico, teniendo en cuenta puntuación en escalas como la escala ADAN[38] o comorbilidad o circunstancias asociadas que aumenten el riesgo de recurrencia de crisis.

Estado epiléptico y crisis potencialmente graves

El estado epiléptico (EE) es una emergencia neurológica que representa aproximadamente el 10 % de crisis urgentes y se asocia una mortalidad del 20 % a corto plazo. En 2015, el grupo de trabajo de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) propuso una nueva definición de EE y definió claramente tiempos de actuación t1 y t2: en un EE fallan los mecanismos de terminación de crisis o los de inicio de la misma provocando una duración excesiva (t1), lo cual genera alteraciones estructurales y puede causar déficits irreversibles (t2)[39] **(tabla XI)**.

Otras situaciones que suponen un mayor riesgo asociado a las crisis y, por tanto, un cuidado especial y atención urgente son la coexistencia de comorbilidad psiquiátrica, mala adherencia terapéutica, y situaciones especiales como la gestación, cuadro febril asociado, trauma craneal o u otras lesiones asociadas a las crisis como quemaduras.

Tabla XI. Definición EE en función del tiempo y otras definiciones de interés

	T1 (min)	T2 (min)	Comentarios
EE convulsivo (EEC)	5	30	
EE focal (EEF) con alteración nivel de consciencia	10	60	
EEF sin alteración nivel consciencia o ausencias	10-15	Sin definir	
EE refractario (EER)			No responde a pesar de dos FAE
EE superrefractario (ESR)			No responde tras 24 h
Crisis en acúmulos			≥ 3 crisis/24 h, ≥ 2 crisis/6 h ≥ 2 crisis en 24 h con recuperación entre las crisis y sin prolongarse cada una de ellas el tiempo suficiente como para considerarse un EE

Tratamiento urgente de las crisis

En la atención urgente la familia y cuidadores, así como los servicios de emergencias extrahospitalarios (SEEH) tienen un papel clave para la administración precoz de medicación, y es importante que existan protocolos claros de actuación que agilicen y faciliten el manejo terapéutico.

I.A. FASE PRE-HOSPITAL (las recomendaciones se basan en opiniones de expertos y las guías sobre tratamiento de EE).

I.A.1 Medidas generales

Las personas cercanas al paciente deben recibir formación para:

- Proteger vía aérea en caso de crisis que curse con alteración del nivel de consciencia (postura de seguridad, no introducir ningún objeto en la cavidad oral en el momento de la crisis, vigilar cavidad bucal cuando ceda la crisis, control de vómitos).
- Retirar cualquier objeto con el que pueda golpearse.
- Intentar describir la semiología de la crisis para facilitar la identificación de la misma y, en la medida de lo posible, cronometrar el tiempo.

Personal sanitario:

- Preservación de la vía aérea: es importante tener en cuenta que la hipoventilación y descenso en saturación de oxígeno tras una crisis suele recuperarse espontáneamente o con aporte de O_2 (al 30 % manteniendo una saturación nunca < 85 %) sin ser preciso la intubación orotraqueal (IOT).
- Asegurar acceso venoso (vía periférica).
- Medida de glucemia y administración de sueroterapia con glucosa, tiamina y vitaminas.
- Retirar objetos o ropa que pueda dañar al paciente y asegurar postura de seguridad.
- Es importante también anotar tiempos de actuación y de las crisis, así como registrar datos semiológicos y asegurar toma del tratamiento habitual.

I.A.2. Tratamiento farmacológico

Todos los estudios publicados recientemente concluyen que la **administración precoz de BZD** es fundamental para el pronóstico de la persona que sufre una CE[40]. Para conseguir una administración muy precoz, es fundamental la formación de los pacientes, y cuidadores. En la fase prehospitalaria y en el contexto del domicilio se prioriza la utilización de FAE por vía oral/nasal fácilmente administrables y con acción inmediata[41]. Las BZD disponibles para administración rápida por vía no intravenosa (IV) son MDZ nasal, oral e intramuscular (IM), LRZ oral y DZP rectal. De éstos, el DZP rectal y el MDZ IM están aprobados mientras que el MDZ nasal, bucal u oral, LRZ oral o DZP oral se pueden utilizar, pero fuera de indicación. Estudios recientes demuestran la superioridad de MDZ sobre DZP rectal tanto por vía oral como nasal como IM[42]. No se ha comparado hasta el momento LRZ oral con otras BZD. Por vía IV el DZP y LRZ han demostrado una eficacia similar[43] y recientemente se ha demostrado la superioridad de CNZ sobre el LRZ IV, teniendo mejor perfil de efectos adversos (EA)[44].

Si consideramos **FAE de segunda línea**, como ya hemos comentado en estos momentos, se lleva a cabo un estudio comparando PPHT, VPA y LEV en EE refractarios a dosis adecuadas de BZD[45], sin resultados preliminares hasta el momento.

En **crisis prolongadas**, que según los tiempos referidos previamente cumplan criterios de EE, se recomienda una biterapia precoz (en los primeros 20 minutos)[46]: BZD más uno de los FAE de segunda línea disponibles en el momento actual. Aunque no hay estudios que demuestren mayor eficacia de uno sobre otro, sí que hay estudios de no inferioridad que indican efecto similar entre los diferentes FAE. Considerando aspectos de seguridad, un informe reciente del Ministerio de Empleo y Seguridad Laboral Social, ha incluido a la PHT y VPA como fármacos de riesgo para el personal laboral indicando medidas especiales para su administración que pueden retrasar la misma con las implicaciones que esto tiene en el ámbito de la urgencia.

Siguiendo las guías publicadas en la literatura y opiniones de expertos y teniendo en cuenta lo dicho en cuanto eficacia y seguridad, proponemos el siguiente esquema de tratamiento **(fig. 1)**.

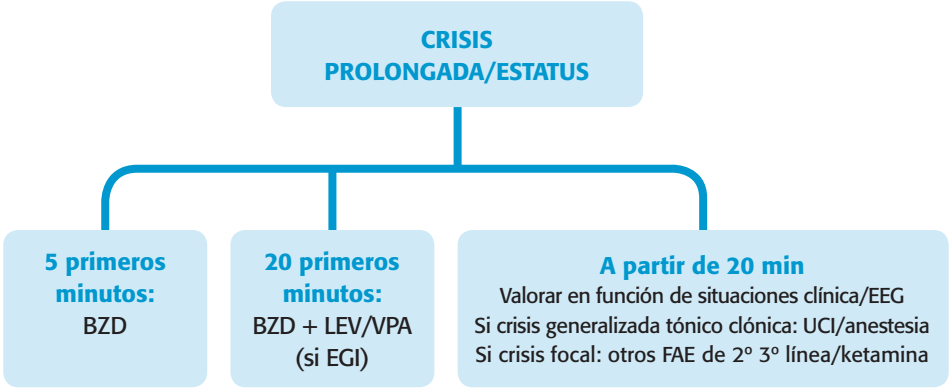


Figura 1. Esquema de tratamiento farmacológico para las crisis prolongadas.

I.B. FASE HOSPITALARIA. Consideramos que un paciente con crisis debe ser valorado de forma precoz por neurología, y en función de la clínica decidir pruebas a realizar y tratamiento.

I.B.1. Si el paciente se encuentra en su situación basal

Es prioritario conocer cómo sigue el tratamiento habitual y si lo ha tomado en ese día, ya que la causa más frecuente de aumento en frecuencia de crisis en pacientes con epilepsia es una mala adherencia terapéutica. En caso de que no lo haya tomado o haya dudas, se debe administrar en la urgencia lo más precozmente posible.

I.B.2. Si no se ha recuperado totalmente

Es prioritario descartar que esté teniendo crisis sutiles o bien estatus no convulsivo, por lo que es fundamental realizar un EEG de forma precoz. Además, debemos descartar otras posibilidades como infecciones o alteraciones metabólicas mediante un análisis de sangre.

Si el paciente continúa con crisis:

- ***Crisis parciales recurrentes o estatus no convulsivo:*** iniciar tratamiento farmacológico precozmente, biterapia en los primeros 20 minutos, en la fase hospitalaria estaremos ya en este tiempo o lo habremos superado; por tanto, es fundamental asegurar un tratamiento en biterapia a las dosis adecuadas:
  – Si no ha recibido BZD: administrar BZD según pauta **(tabla XII para dosis)**.

Tabla XII. BZD, dosis y nivel evidencia

	Vía	Adulto	Niños	Nivel de evidencia
Clonazepam	Intravenoso	1 mg iv bolo (máximo 0,5 mg/min). Si es necesario se puede repetir un bolo pasados 5 minutos. Máximo 3 mg		IIIB Alternativa IV
Diazepam	Intravenoso	5-10 mg iv bolo (máximo 5 mg/min). Si es necesario se puede repetir hasta un máximo de 20 mg (dosis total). 5 mg (ancianos, < 50 kg)	5 mg (< 50 kg)	IA De elección iv
Diazepam	Rectal	5 mg (ancianos, < 40 kg) 10 mg (> 40 kg) Puede repetir dosis pasados 10 minutos	5 mg (< 40 kg)	IIA
Midazolam	Intravenoso o intramuscular	5 mg Puede repetir dosis pasados 10 minutos (máximo 10 mg)	5 mg (13-40 kg)	IA/IIA im Alternativa IV
Midazolam	Bucal	5 mg (ancianos, < 40 kg) 10 mg (> 40 kg) Puede repetir dosis pasados 10 minutos	5 mg (< 40 kg)	IIB
Lorazepam	Oral	1-2 mg		IIIB

Tabla XIII. FAE segunda línea: dosis y nivel evidencia

	Vía	Adulto	Niños	Nivel evidencia
Fenitoína	Intravenoso	20-30 mg/kg (25-50 mg /min bolo) Se puede repetir bolo 10 mg/kg En envase de plástico y suero salino		IA
Ácido valproico	Intravenoso	20-40 mg/kg (800 mg iv en bolo) 5 mg (ancianos, < 50 kg)	5 mg (< 50 kg)	IIB
Ketamina	Intravenosa	Bolo 50-100 mg Perfusión		
Levetiracetam	Intravenoso	3.000-4.500 mg (15-20 min) (30-60 mg/kg; Máx: 4.500)	5 mg (< 40 kg)	IIC
	Oral	1.000-3.000 mg		
Lacosamida	Intravenoso Oral	100-400 mg en 15-20 min, diluido (6 mg/kg) 200-400 mg	5-10 mg/kg (< 50 kg)	IA
Brivaracetam	Intravenoso Oral	100-200 mg (2 mg/kg) en 10-15 minutos 100-200 mg	0.5-1 mg/kg (< 50 mg)	IA
Carbamazepina	Oral	200-400 mg		IV
Topiramato	Oral	400-600 mg		IV
Perampanel	Oral	12-16 mg		IV

- Si ya ha recibido BZD en dosis adecuada: FAE segunda línea **(tabla XIII)**, considerando en este caso (estatus no convulsivo/crisis parciales recurrentes) también la LCM atendiendo a estudios publicados, al resultado del ensayo reciente (TRENDS) y a las recomendaciones de guías internacionales[47].
- Si el paciente no ha tomado adecuadamente su medicación habitual, administrarla vía endovenosa en dosis de carga (si hay disponibilidad endovenosa).

* En cualquier caso, asegurar que se administra adecuadamente medicación habitual. Contactar con Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para valorar traslado si las crisis no ceden (sobre los 60 minutos si hay alteración del nivel de conciencia) y/o cuando exista compromiso hemodinámico.

- ***Crisis generalizada tónico clónica:*** valorar inicio de coma anestésico (contactar con UCI) o uso de ketamina (priorizar ketamina, según las dosis **(tabla XIV)**[48].

Mantener tratamiento con los FAE utilizados previamente. Controlar la respuesta con vEEG. Traslado a UCI.
En caso de pacientes sin epilepsia conocida que acuden por crisis, hacer estudio etiológico en el hospital y valorar siempre la patología autoinmune y, en caso de EER o EESR sin causa, iniciar tratamiento con inmunoterapia (corticoides).

Tabla XIV. Anestésicos: dosis mínimas en estatus

	Bolus	**Infusión**
Midazolam	0,1-0,3 mg/kg a 4 mg/min	0,05-2 mg/kg/h
Propofol	2 mg/kg	2-10 mg/kg/h
Tiopental	3-5 mg/kg in 3-5 min; repetir *bolus* 1-2 mg/kg 3 min después	3-7 mg/kg/h
Ketamina	0,5 a 3 mg/kg	1-3 mg/kg/h

CAMBIOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA CONOCIDA

Las causas de consulta urgente en pacientes con epilepsia conocida son el aumento en la frecuencia de crisis, crisis de mayor intensidad (ya comentados) o bien efectos adversos de la medicación[49].

En cualquier caso, es importante siempre realizar una anamnesis completa que nos permita conocer la situación clínica del paciente y los posibles factores desencadenantes de sus síntomas.

EFECTOS ADVERSOS

Aunque la mayoría de los efectos adversos (EA) tienen curso crónico e instauración subaguda, algunos FAE asocian EA que pueden tener curso agudo y ser invalidantes **(tabla XV)**. Es importante valorar los síntomas que aparecen tras el inicio del tratamiento.

Tabla XV. Efectos adversos

Tipo	Causa	Manejo	FAE
Mareo/diplopía	Pico de dosis	Repartir o reducir dosis	Canales sodio
Litiasis renal	Alteración pH/excreción sales calcio en orina	Retirar FAE	TPM, ZNS
Exantema cutáneo/ Steven Johnson	Reacción hipersensibilidad	Retirar FAE	CBZ, OXC, PHT, PB, VPA, LTG
Alteraciones ritmo cardiaco	Interferencia en canales sodio	Valoración cardiológica urgente	CBZ, OXC, PHT, LCM
Hiponatremia		Valoración urgente y valorar retirada	CBZ, OXC, ESL
Hiperamonemia		Valoración según clínica y retirada o ajuste de dosis	VPA, PHT, PB
Alteraciones hematológicas		Valoración y ajuste de dosis según síntomas	CBZ, VPA, PB, LEV
Alteraciones psiquiátricas		Valoración y ajuste de dosis o retirada según síntomas	LEV, PER

CBZ: carbamazepina, ESL: eslicarbazepina, LCM: lacosamida, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PER: perampanel, PHT: fenitoína, TPM: topiramato, ZNS: zonisamida

RECOMENDACIONES SOBRE SITUACIONES AGUDAS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
En una primera crisis no provocada se ha de realizar un EEG precoz (12-24 horas) y estudio neuroimagen (RM craneal) en las primeras 72 horas.	GESEN
Ante la sospecha de un paciente con crisis de riesgo administrar medicación lo más precoz posible. La administración de benzodiacepinas en los primeros 5 minutos mejora el pronóstico y la evolución de los EE.	B
La primera línea de tratamiento en crisis prolongadas o estado epiléptico son las benzodiacepinas.	A
En situaciones de Urgencias (crisis prolongadas/sospecha de estado epiléptico) se recomienda biterapia precoz (BZD + FAE).	C
En EE tónico-clónicos generalizados si no cede tras una BZD y un FAE a dosis apropiadas, se debe inducir coma terapéutico antes los 30 minutos.	A
En EE focales con alteración del nivel de conciencia si no cede tras una BZD y FAE a dosis apropiadas, se debe plantear coma terapéutico antes de 60 minutos	B
En los EE en los que ha fallado una primera línea de tratamiento con BZD + FAE y se requiera de iniciar sedación y el paciente no sea tributario a IOT + VM o ingreso en UCI priorizar la ketamina. Si el paciente es candidato a ingreso en UCI, puede sedarse con midazolam/propofol o ketamina.	GESEN

Bibliografía

1. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds.). Farmacología Humana. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008; p. 579-605.
2. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. CNS Drugs. 2011; 25: 89-197.
3. Yagi T, Naito T, Mino Y, Umemura K, Kawakami J. Impact of concomitant antacid administration on gabapentin plasma exposure and oral bioavailability in healthy adult subjects. Drug Metab Pharmacokinet. 2012; 27: 248-54.
4. Löscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. Epilepsia. 2006; 47: 1253-84.
5. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol. 2003; 2: 473-81.
6. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord 2014; 16: 409-431
7. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology. 2002; 58(8 Suppl 5): S2-8.
8. Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS, Franco V, Gasparini S, Benedetto U. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73(7): 811-7.
9. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. Lancet Neurol. 2012; 11(9): 792-802. Erratum in: Lancet Neurol. 2012; 11(9): 746.
10. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 2012; 78(20): 1548-54.
11. Besocke AG, Rosso B, Cristiano E, Valiensi SM, García Mdel C, Gonorazky SE, et al. Outcome of newly-diagnosed epilepsy in older patients. Epilepsy Behav. 2013; 27: 29-35.
12. Guerrini R, Parmeggiani L. Practitioner review: use of antiepileptic drugs in children. J Child Psychol Psychiatry. 2006; 47: 115-26.
13. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. Epilepsia. 2002; 43 (Suppl 3): S53-9.
14. Rufo-Campos M, Carreño M. Utilización de carbamazepina y oxcarbazepina en pacientes pediátricos con epilepsia parcial en España. Estudio observacional. Neurologia. 2009; 24: 30-9.
15. Gilman JT, Duchowny M, Campo AE. Pharmacokinetic considerations in the treatment of childhood epilepsy. Paediatr Drugs. 2003; 5: 267-77.
16. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008; 49: 1239-76.
17. Fichas técnicas de diversos fármacos comercializados en la Unión Europea. https://ec.europa.eu/health/documents/
18. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. Ther Drug Monit. 2018; 40(5): 526-48.

19. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. Epilepsia. 2000; 41: 222-30.
20. Tomson T, Dahl M, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2007; CD002216.
21. Verrotti A, Iapadre G, Di Donato G, Di Francesco L, Zagaroli L, Matricardi S, et al. Pharmacokinetic considerations for anti-epileptic drugs in children. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019; 15(3): 199-211.
22. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. Neurology. 2018; 91: e1228-e1236.
23. Asconape JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. Handb Clin Neurol. 2014; 119: 417-32.
24. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia. 2013; 54: 405-14.
25. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy–focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breasd-feeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009; 50: 247-55.
26. Holtkamp M, Theodore WH. Generic antiepileptic drugs-safe or harmful in patients with epilepsy? Epilepsia. 2018; 59(7): 1273-81.
27. Kesselheim AS, Bykov K, Gagne JJ, Wang SV, Choudhry NK. Switching generic antiepileptic drug manufacturer not linked to seizures. A case-crossover study. Neurology. 2016; 87: 1796-801.
28. Karalis V, Macheras P, Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence, bioavailability, and formulation switches using Monte Carlo simulations. CNS Drugs. 2014; 28(1): 69-77.
29. Hansen RN, Nguyen HP, Sullivan SD. Bioequivalent antiepileptic drug switching and the risk of seizure-related events. Epilepsy Res. 2013; 106(1-2): 237-43.
30. American Epilepsy Society. Substitution of different formulations of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy 2016. Available at: https://www.aesnet.org/about_aes/generic-position-statement. Accessed September 16, 2016.
31. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy. Neurologia 2016;31(2):121–9.
32. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia. 2010; 51(4): 671–5.
33. Kwon SJ, Barletta JF, Hall ST, Mangram AJ, Dzandu JK, Abdulhamid M, et al. Lacosamide versus phenytoin for the prevention of early post traumatic seizures. J Crit Care. 2019; 50: 50-3.
34. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, Kälviäinen R, Rocamora R, Christensen H; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. Eur Stroke J. 2017. 19; 2 (2): 103-15.

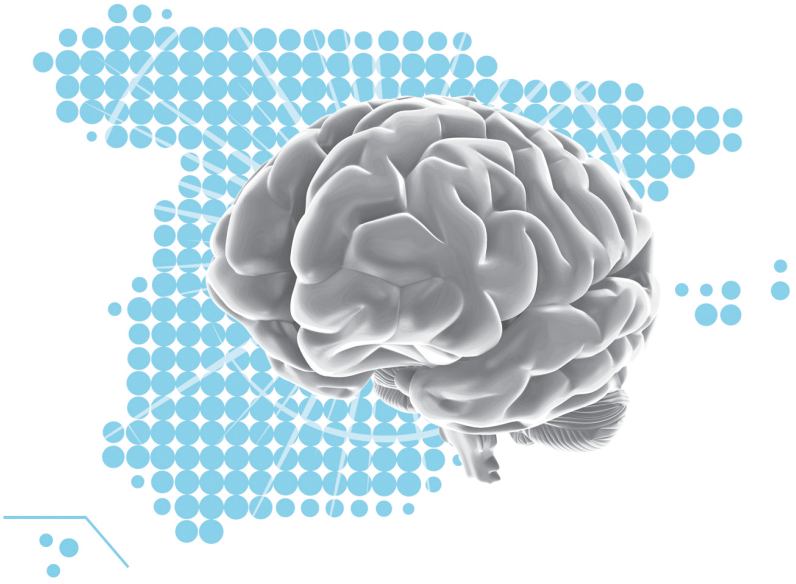
35. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55(4): 465-82.
36. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2015; 84(16): 1705-13.
37. Bouma HK, Labos C, Gore GC, Wolfson C, Keezer MR. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. Eur J Neurol. 2016; 23 (3):455-63.
38. Requena M, Fonseca E, Olivé M, Abraira L, Quintana M, Mazuela G, et al. The ADAN scale: a proposed scale for pre-hospital use to identify status epilepticus. Eur J Neurol. 2019; 26(5): 760-e55.
39. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015; 56(10): 1515-23.
40. Gaínza-Lein M, Fernández IS, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf AP. Timing in the treatment of status epilepticus: from basics to the clinic. Seizure. 2019; 68: 22-30.
41. Arya R, Kothari H, Zhang Z, Han B, Horn PS, Glauser TA. Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: A network meta analysis. Neurology 2015; 85 (21):1859-68.
42. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016; 16(1): 48-61.
43. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: a multicenter comparison. Epilepsia. 2015; 56(8): 1275-85.
44. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. JAMA. 311(16): 1652-60.
45. Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, et al. The established status epilepticus trial 2013. Epilepsia. 2013; 54 (Suppl 6): 89-92.
46. Glauser T, Shinar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults. Report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Current. 2016; 16(1): 48-61.
47. Husain AM, Lee JW, Kolls BJ, Hirsch LJ, Halford JJ, Gupta PK, et al. Critical Care EEG Monitoring Research Consortium. Randomized trial of lacosamide versus fosphenytoin for nonconvulsive seizures. Ann Neurol. 2018; 83(6): 1174-85.
48. Fujikawa DG. Starting ketamine for neuroprotection earlier than its current use as an anesthetic/antiepileptic drug late in refractory status epilepticus. Epilepsia. 2019; 60(3): 373-80.
49. Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse effects of antiepileptic drugs. Semin Neurol. 2008; 28(03): 317-27.

3

TRATAMIENTO CRÓNICO DE LA EPILEPSIA CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

COORDINADOR

Manuel Toledo Argany



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

Manuel Toledo Argany
Juan José García Peñas
Victor Soto Insuga
Elena Fonseca Hernández

TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO EN LA INFANCIA

Selección del fármaco antiepiléptico en epilepsia infantil

El fármaco antiepiléptico (FAE) ideal en la edad pediátrica es aquel capaz de eliminar las crisis sin producir efectos adversos (EA) importantes, es decir respetando la calidad de vida del niño con epilepsia. Entre las características ideales se incluyen[1,2]: posible administración por vía oral y por vía parenteral, formulación cómoda y sencilla para el niño (disponibilidad de suspensión oral), absorción completa y no modificable por la toma de fármacos o alimentos, vida media prolongada (una toma única al día), cinética lineal predecible, mínima unión a proteínas plasmáticas, ausencia de interacción con otros fármacos, rango terapéutico alto (amplio margen de dosis), posibilidad de dosificar en mg/kg/día, que no produzca tolerancia ni adición, ausencia de EA graves, que no produzca deterioro cognitivo ni conductual, que no empeore ningún tipo de crisis, amplio espectro terapéutico y adecuado balance entre eficacia y tolerabilidad.

En este capítulo se revisan las opciones terapéuticas disponibles y la evidencia científica actual para el tratamiento de la epilepsia en la edad pediátrica. Es importante destacar que, en el grupo de los menores de 4 años, existe una información muy limitada sobre la eficacia real de los FAE, debido al bajo número de estudios aleatorizados controlados y al aún más escaso número de metanálisis[3].

Evidencia sobre el tratamiento de inicio con FAE en la epilepsia con crisis focales, con o sin generalización secundaria, en niños (tabla I)

La práctica totalidad de los estudios de evidencia se refieren a niños mayores de 4 años y adolescentes y casi no existen referencias para el grupo de niños menores de 4 años[3,4-9]. Existe información sobre el empleo de FAE como PB, PHT, CBZ, OXC, VPA, CLB, LTG, TPM, LEV y GBP. Algunos estudios incluyen tanto niños como adultos[9]. En la mayoría de los ensayos, los pacientes son aleatorizados a CBZ, PHT, PB, VPA, LTG u OXC. El FAE más comúnmente analizado en este grupo es CBZ, seguido por VPA y PHT.

Tabla I. Evidencias sobre monoterapia de inicio en epilepsias focales en niños

FAE empleados	Nivel de evidencia
OXC es eficaz para el tratamiento en monoterapia de la epilepsia focal de reciente diagnóstico.	I
OXC es más eficaz que PHT para el tratamiento en monoterapia de la epilepsia focal de reciente diagnóstico.	I
CBZ y PHT son igual de eficaces respecto a PB, si bien su tolerancia es mejor.	I
CBZ presenta mayor eficacia respecto a VPA.	I
LTG es igual de eficaz que CBZ, si bien su tolerancia es mejor.	I
CBZ, LTG y OXC son más eficaces que GBP y presentan mejor tolerabilidad global respecto a TPM.	I
CBZ, PHT y CLB son igual de eficaces para el tratamiento en monoterapia de la epilepsia focal de reciente diagnóstico.	III
LTG es más eficaz que CBZ, GBP y TPM y similar a OXC.	III
LEV es similar en eficacia a LTG.	III
ESL, LCM, LEV es similar en eficacia a CBZ.	I

Evidencias sobre terapia añadida en epilepsias focales refractarias en niños (tabla II)

En este grupo, tenemos estudios de evidencia para FAE como OXC, LTG, TPM, LEV, GBP, LCM, RFM, ESL, ZNS, PER y BRV[4-7,9,10].

Los estudios de extrapolación sobre el empleo de FAE de tercera generación para epilepsias focales en niños concluyen que, en niños mayores de 4 años, la farmacocinética, la semiología de las crisis, el patrón de EEG y la etiología de las crisis son iguales a las propias del adulto, y se puede inferir una similar tasa de respuesta y de tolerabilidad de los FAE para este grupo poblacional[11]. Sin embargo, esta extrapolación no es aplicable al grupo de menores de 4 años, principalmente para los menores de 2 años, dado los distintos patrones electro-clínicos de crisis, el perfil de efectos adversos, las diferentes etiologías de epilepsia, y la peculiar farmacocinética que tiene este grupo de edad.

Tabla II. Evidencias sobre terapia añadida en epilepsias focales refractarias en niños

FAE empleados	Nivel de evidencia
LEV es eficaz en terapia añadida en crisis focales a partir de los 4 años.	I
PER es eficaz en terapia añadida en crisis focales a partir de los 12 años.	I
LCM es eficaz en terapia añadida en crisis focales a partir de los 16 años.	I
BRV es eficaz en terapia añadida en crisis focales a partir de los 4 años.	I
ZNS es eficaz en terapia añadida en crisis focales a partir de los 6 años.	I
LEV es eficaz en terapia añadida en crisis focales en niños entre 1 mes y 4 años.	I
RFM es eficaz en terapia añadida en crisis focales a partir de los 12 años.	I
OXC es eficaz en terapia añadida en crisis focales en niños entre 1 mes y 4 años.	II
CLB es eficaz en terapia añadida en crisis focales a partir de los 6 años.	III
ESL es eficaz en terapia añadida en crisis focales a partir de los 6 años.	I
LCM es eficaz en terapia añadida en crisis focales a partir de los 4 años.	I

Evidencia sobre el tratamiento con FAE en la epilepsia rolándica infantil de curso autolimitado (EBI-R) en niños preescolares y escolares (tabla III)

En este grupo de pacientes, no suele ser necesario tratar con FAE, dado el curso autolimitado de este síndrome[4,5,7]. Existe información limitada sobre la evidencia de FAE como CBZ, OXC, VPA, LEV, LTG y GBP.

Tabla III. Evidencias sobre el tratamiento de la EBI-R en niños

FAE empleados	Nivel de evidencia
CBZ y VPA pueden ser eficaces en el tratamiento de la EBI-R.	III
La gran mayoría de los pacientes con EBI-R tienen un curso autolimitado y no suelen necesitar medicación.	IV
GBP, LEV y OXC pueden ser eficaces para tratar la EBI-R.	IV
CBZ, OXC y LTG pueden agravar las crisis de la EBI-R.	IV

Evidencia sobre el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) primarias en niños y adolescentes (tabla IV)

Existe muy escasa evidencia en niños, aunque ésta es algo más sólida entre la población adolescente[3-10]. Se han utilizado muy distintos FAE para este tipo de crisis, incluyendo VPA, LTG, LEV, TPM, PER, ZNS, CBZ, OXC, PB, PHT, CZP, CLB y FBM.

Tabla IV. Evidencias sobre el tratamiento de las CTCG primarias en niños y adolescentes

FAE empleados	Nivel de evidencia
PER, LTG, TPM y LEV son eficaces para el tratamiento inicial de las CTCG primarias en adolescentes.	I
TPM, LTG y LEV son eficaces como terapia añadida para el tratamiento de las CTCG en niños y adolescentes.	I
VPA, LTG, TPM, PHT, CBZ y OXC son eficaces para el tratamiento de las CTCG en niños y adolescentes.	III
VPA es más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM en epilepsias generalizadas con distintos tipos de crisis.	III
ZNS es eficaz en el tratamiento de las CTCG en niños y adolescentes.	IV
ESM puede agravar las CTCG.	IV

Evidencia sobre el tratamiento de las crisis de ausencia en niños (tabla V)

Existe evidencia definida principalmente por la comparación entre VPA, ESM y LTG[4-8]. Entre los FAE usados para este tipo de crisis, se incluyen VPA, ESM, LTG, TPM, ZNS, CLZ, CLB y LEV.

Tabla V. Evidencias sobre el tratamiento de las crisis de ausencia en niños

FAE empleados	Nivel de evidencia
VPA y ESM presentan eficacia similar y son más eficaces que LTG en el tratamiento de las crisis de ausencia.	I
ESM tiene menos efectos adversos neurocognitivos que VPA.	I
LEV no es eficaz en la epilepsia ausencia infantil.	II
CBZ, GBP, OXC, PGB, PHT, TGB y VGB pueden agravar o desencadenar crisis de ausencia.	IV

Evidencia sobre el tratamiento de las crisis mioclónicas en niños y adolescentes (tabla VI)

Existe una evidencia muy limitada tanto para niños como para adolescentes[4-8,12]. Entre los FAE usados para este tipo de crisis, se incluyen VPA, LEV, CLZ, TPM, ZNS, CLB, ESM, PRM, LTG y PER.

Tabla VI. Evidencias sobre el tratamiento de las crisis mioclónicas en niños y adolescentes

FAE empleados	Nivel de evidencia
LEV es eficaz como terapia añadida en epilepsia mioclónica juvenil.	I
VPA es el FAE más eficaz para tratar las crisis mioclónicas.	IV
CLB, CZP, LEV, LTG, PER, TPM y ZNS son eficaces para tratar las crisis mioclónicas, incluyendo las propias de la epilepsia mioclónica juvenil.	IV
LTG puede agravar o desencadenar crisis mioclónicas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil o con síndrome de Dravet.	IV
CBZ, GBP, OXC, PGB, PHT, TGB y VGB pueden agravar o desencadenar crisis mioclónicas.	IV

Evidencia sobre el tratamiento de las crisis de caída tipo *drop-attacks* (crisis tónicas y crisis atónicas) en niños y adolescentes (tabla VII)

Casi toda la información sobre evidencia en este tipo de crisis proviene de estudios en epilepsias frontales y en el síndrome de Lennox-Gastaut[4-7]. Entre los FAE usados para este tipo de crisis, se incluyen VPA, LTG, RFM, CLB, CZP, LEV, TPM y ZNS.

Tabla VII. Evidencias sobre el tratamiento de las crisis de caída en niños y adolescentes

FAE empleados	Nivel de evidencia
VPA es eficaz en el tratamiento de las crisis tipo *drop attacks.*	IV
CLB, CZP, LTG, RFM, TPM, ZNS y LEV son eficaces en el tratamiento de las crisis tipo *drop attacks.*	IV
CBZ, OXC, GBP, PGB, TGB y VGB pueden agravar o desencadenar crisis tipo *drop attacks.*	IV
Las BZD por vía intravenosa (DZP, CZP) pueden facilitar la aparición de crisis tónicas en las encefalopatías epilépticas.	IV

Evidencia sobre el tratamiento de las crisis de las epilepsias fotosensibles (tabla VIII)

La evidencia es muy limitada en este grupo de crisis[13,7]. Aparte de las medidas de protección frente a estímulos luminosos desencadenantes, existe evidencia sobre el empleo de FAE como VPA, CLB, CZP, ESM, LTG, LEV, TPM y BRV.

Tabla VIII. Evidencias sobre el tratamiento de las crisis de las epilepsias fotosensibles

FAE empleados	Nivel de evidencia
VPA es eficaz en el tratamiento de las crisis reflejas fotosensibles.	IV
LEV, LTG, CLB, ESM y TPM también pueden ser eficaces en el tratamiento de las crisis reflejas fotosensibles.	IV

Evidencia sobre el tratamiento de las crisis del síndrome de Dravet (Tabla IX)

Existe una evidencia creciente sobre la eficacia real de los distintos FAE que se usan en el síndrome de Dravet[3,5,7,14,15]. Entre los FAE usados para tratar las crisis de este síndrome se incluyen VPA, CLB, CZP, TPM, STP, LEV, ESM, ZNS y CBD.

Tabla IX. Evidencias sobre el tratamiento de las crisis del síndrome de Dravet

FAE empleados	Nivel de evidencia
CBD es eficaz para el tratamiento en terapia añadida de las crisis convulsivas del síndrome de Dravet en niños mayores de 2 años.	I
STP es eficaz para el tratamiento en terapia añadida de las crisis convulsivas del síndrome de Dravet en niños mayores de 3 años.	II
VPA, CLB, STP y TPM son eficaces para el tratamiento de las distintas crisis del síndrome de Dravet.	IV
LTG, CBZ, GBP, OXC, PGB, PHT, TGB y VGB pueden agravar las crisis del síndrome de Dravet.	IV

Evidencia sobre el tratamiento de los espasmos infantiles y Síndrome de West (tabla X)

Existe una evidencia derivada principalmente de los estudios comparativos entre VGB y terapia hormonal (ACTH/tetracosáctido intramusculares o bien corticoides orales como prednisolona o prednisona)[3,5,7,16,17]. Entre los fármacos usados para este tipo de crisis, se incluyen ACTH/tetracosáctido, corticoides orales, VGB, VPA, TPM, ZNS, CLB y CZP.

Tabla X. Evidencias sobre el tratamiento de los espasmos infantiles y síndrome de West

FAE empleados	Nivel de evidencia
La ACTH a dosis bajas es eficaz para el tratamiento de los espasmos infantiles.	II
La combinación de terapia esteroidea con VGB es más eficaz que la terapia esteroidea aislada en el tratamiento a corto plazo de los espasmos infantiles.	II
Los corticoides orales y la VGB son eficaces para el tratamiento de los espasmos infantiles.	III
VGB a dosis altas es eficaz para el tratamiento de los espasmos infantiles en el contexto de una esclerosis tuberosa.	III
El tratamiento hormonal es más eficaz que VGB en pacientes con síndrome de West criptogénico o sintomático distinto de una esclerosis tuberosa.	III
VGB es más eficaz que la terapia hormonal para el tratamiento de los espasmos infantiles en el contexto de una esclerosis tuberosa.	III
CLB, CZP, TPM, VPA y ZNS también pueden ser eficaces en el tratamiento de los espasmos infantiles.	IV
En niños con espasmos infantiles se debe hacer siempre un ensayo terapéutico con piridoxina oral o intravenosa.	IV

Evidencia sobre el tratamiento del Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) (tabla XI)

Existe una evidencia creciente sobre la eficacia de los distintos FAE que se usan en el SLG[5,6,10,18-20]. Entre los FAE empleados para tratar las crisis de este síndrome, se incluyen VPA, LTG, TPM, RFM, ZNS, CLB, CZP, ESM, FBM y CBD.

Tabla XI. Evidencias sobre el tratamiento de las crisis del síndrome de Lennox-Gastaut

FAE empleados	Nivel de evidencia
RFM es eficaz para el tratamiento en terapia añadida de las crisis del síndrome de Lennox-Gastaut en niños mayores de 1 año.	I
CBD es eficaz para el tratamiento en terapia añadida de las crisis generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut que generan caídas en niños mayores de 2 años.	I
CLB es eficaz para el tratamiento en terapia añadida de las crisis del síndrome de Lennox-Gastaut en niños mayores de 2 años.	I
LTG, TPM y FBM son eficaces para el tratamiento en terapia añadida de las crisis del síndrome de Lennox-Gastaut.	II
VPA es eficaz en el tratamiento de las distintas crisis epilépticas del síndrome de Lennox-Gastaut.	IV
CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB y VGB pueden agravar las crisis del síndrome de Lennox-Gastaut.	IV

Evidencia sobre el tratamiento de las crisis del síndrome de Doose (tabla XII)

Existe muy escasa evidencia sobre la eficacia real de los distintos esquemas de tratamiento en este síndrome[7,21]. Entre los FAE usados para tratar las crisis del síndrome de Doose, se incluyen VPA, LTG, ESM, CZP, CLB, LEV, TPM y ZNS.

Tabla XII. Evidencias sobre el tratamiento de las crisis del síndrome de Doose

FAE empleados	Nivel de evidencia
VPA es eficaz en el tratamiento de las distintas crisis epilépticas del síndrome de Doose.	IV
LTG, CLB, CZP, ESM, LEV, TPM y ZNS son eficaces para el tratamiento en terapia añadida de las crisis del síndrome de Doose.	IV
CBZ, GBP, OXC, PGB, PHT, TGB y VGB pueden agravar las crisis mioclónicas y/o atónicas del síndrome de Doose.	IV

Evidencia sobre el tratamiento de las epilepsias pediátricas con punta-onda continua en sueño (POCS) (tabla XIII)

El objetivo del tratamiento no es tanto controlar las crisis, que suele conseguirse generalmente sin grandes dificultades, sino suprimir el patrón de POCS del EEG que suele ser altamente refractario. La evidencia sobre tratamientos en estas epilepsias es muy limitada[7,22]. Entre los fármacos usados para tratar estos síndromes se incluyen VPA, ESM, LEV, CLB, sultiame (STM) y corticoides orales.

Tabla XIII. Evidencias sobre el tratamiento de los síndromes con POCS

FAE empleados	Nivel de evidencia
VPA, ESM, CLB, LEV y STM pueden ser útiles para el control de las crisis y para la remisión del patrón de POCS.	IV
Los corticoides orales pueden ser útiles para el control de las crisis y para la remisión del patrón de POCS.	IV
CBZ, LTG, GBP, OXC, PGB, PHT, TGB y VGB pueden agravar las crisis y/o el patrón de POCS en estos síndromes epilépticos.	IV

RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CRÓNICO DE LA EPILEPSIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
OXC, CBZ, PB, PHT, LTG, TPM y VPA son eficaces y están indicados en monoterapia en las crisis focales en el niño.	A
LEV es posiblemente eficaz en monoterapia en las crisis focales en el niño.	C
OXC, LEV, ESL y LCM pueden usarse como tratamiento concomitante en las crisis focales en el niño.	A
ESL, LCM, ZNS y PER pueden usarse como tratamiento concomitante en las crisis focales en el adolescente.	A
CBZ, OXC, VPA, CLB, LTG, TPM, LEV, ESL, LCM, PER y ZNS pueden usarse como tratamiento concomitante en las crisis focales en el niño.	GESEN
VPA es el FAE de elección en monoterapia en las CTCG primarias en niños, excepto en el contexto de niñas adolescentes en edad fértil.	C
VPA, LTG, TPM y LEV pueden utilizarse en monoterapia en las CTCG primarias en niños.	C

LTG, TPM y LEV pueden usarse como tratamiento concomitante en las CTCG primarias en el niño.	**A**
VPA, LTG, TPM, ZNS, LEV y PER pueden usarse como tratamiento concomitante en las CTCG primarias en el niño y adolescente.	**GESEN**
ESM es el tratamiento de elección en las crisis de ausencia no asociadas a CTCG.	**A**
VPA es el tratamiento de elección en las crisis de ausencia asociadas a CTCG.	**A**
VPA, CLB, CZP, LEV, LTG, TPM y ZNS pueden usarse para el tratamiento de las crisis mioclónicas en niños.	**GESEN**
VPA, CLB, CZP, LEV, LTG, TPM, RFM y ZNS pueden usarse para el tratamiento de las crisis tipo "drop attacks" en niños.	**GESEN**
ACTH, VGB y prednisolona oral son eficaces en el tratamiento de los espasmos infantiles y síndrome de West.	**B/C**
VGB es el tratamiento de elección en los espasmos infantiles secundarios a esclerosis tuberosa.	**GESEN**
ACTH es el tratamiento de elección en los espasmos infantiles con etiología distinta de la esclerosis tuberosa.	**C**
STP y CBD son eficaces en el tratamiento de las crisis del síndrome de Dravet.	**A**
VPA, CLB, TPM, STP y CBD pueden usarse para el tratamiento de las distintas crisis del síndrome de Dravet.	**GESEN**
RFM, CLB y CBD son eficaces en el tratamiento de las crisis del síndrome de Lennox-Gastaut.	**A**
VPA, CLB, LTG, TPM, RFM y CBD pueden usarse para el tratamiento de las distintas crisis del síndrome de Lennox-Gastaut.	**GESEN**
VPA, LTG, CLB, CZP, ESM, LEV, TPM y ZNS pueden usarse para el tratamiento de las crisis del síndrome de Doose.	**GESEN**
VPA, ESM, CLB, LEV, STM y corticoides orales pueden usarse para el tratamiento de los síndromes epilépticos con POCS.	**GESEN**
La gran mayoría de las EBI-R tienen un curso autolimitado y no suelen necesitar medicación.	**GESEN**

TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO EN EL ADULTO

En las últimas décadas el número de FAE disponibles ha aumentado exponencialmente, por lo que se dispone de múltiples opciones actualmente para el tratamiento crónico de la epilepsia una vez establecido su diagnóstico y la indicación de tratamiento. Tras confirmarse el diagnóstico clínico de epilepsia, se debe focalizar el esfuerzo en establecer un diagnóstico sindrómico lo más preciso posible de cara a dirigir el tratamiento antiepiléptico y, en caso necesario, el tratamiento específico de la etiología.

La primera opción deberá ser la monoterapia en todos los casos, ya que más de la mitad de los pacientes se mantendrá libre de crisis, y paralelamente se minimizan efectos adversos, y además se mejoran la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes[23]. Debe tenerse en cuenta que VPA está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir (excepto que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos)[24].

En este capítulo se revisarán las opciones terapéuticas disponibles y la evidencia científica actual para el tratamiento de inicio de la epilepsia en adultos.

Evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia con crisis focales (con o sin evolución a generalizadas) en adultos (tabla XIV)

Se revisaron los distintos niveles de evidencia científica de las siguientes sociedades científicas, así como la literatura disponible relativa a ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas.

- ILAE, 2013[4].
- Sociedad Americana de Epilepsia (AES), 2018[8,25].
- Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia, 2015[7].
- Standard and new antiepileptic drugs (SANAD): 2007. ECA no ciego comparando 8 FAE, 4 clásicos (CBZ, PB, PHT, VPA) y 4 de segunda generación (GBP, LTG, OXC, TPM)[26,9].
- Consenso nacional sobre el inicio del tratamiento de la epilepsia (consenso Delphi 2019)[27].

La mayoría de los ensayos clínicos (EC) comparan la efectividad de los nuevos FAE con placebo o con un FAE clásico, siendo el más frecuentemente comparado CBZ seguido de PHT y VPA.

Hasta la fecha existen pocos ECA que comparen entre sí los nuevos FAE. Se han realizado algunos metaanálisis a partir de los ECA pivotales individuales de cada fármaco.

Tabla XIV. Evidencias sobre el tratamiento en la epilepsia con crisis focales con o sin evolución a generalizadas

Eficaces como tratamiento de primera línea en monoterapia	**Nivel de evidencia**
CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA, ZNS	I
ESL	I
Eficaces como tratamiento concomitante:	
BRV, CBZ, CLB, ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PER, PGB, TPM, ZNS.	I
Evidencias de eficacia y tolerabilidad:	
CBZ y PHT son igualmente eficaces respecto a PB, si bien su tolerancia es mejor.	I
CBZ presenta mayor eficacia respecto a VPA.	I
OXC es igualmente eficaz respecto a CBZ y PHT, si bien su tolerancia es mejor.	I
LTG es igualmente eficaz respecto a CBZ, si bien su tolerancia es mejor.	I
BRV es igualmente eficaz respecto a LCM, ESL y PER[28].	I
ESL, PER, LCM y OXC presentan una peor tolerancia a dosis elevadas respecto a LEV, GBP y BRV[29].	II
CBZ, LTG y OXC son más eficaces que GBP y presentan mejor tolerancia respecto a TPM.	III
LTG es más efectiva que CBZ, GBP y TPM y similar a OXC.	III
En pacientes ancianos, CBZ, OXC y TPM presentan peor tolerancia y/o más interacciones farmacológicas respecto a ESL, LCM, LEV, LTG.	IV

En los últimos años han obtenido la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como tratamiento concomitante en epilepsia con crisis focales (con o sin evolución a generalizadas) los siguientes FAE: PER (2012), ESL (2015), BRV (2017). Además, se añadió la indicación como monoterapia en primera línea en este tipo de epilepsia para ZNS (2012), LCM (2016) y ESL (2017).

En 2013 se restringió el uso de retigabina (que había sido aprobada en 2011 para el tratamiento adyuvante de la epilepsia con crisis focales con o sin generalización secundaria) tras la notificación de casos de pigmentación ocular y cutánea. Retigabina fue retirada del mercado en junio 2017.

Recomendaciones acerca del tratamiento crónico con fármacos antiepilépticos en la epilepsia con crisis focales en adultos

RECOMENDACIONES ACERCA DEL TRATAMIENTO CRÓNICO CON FAE EN LA EPILEPSIA CON CRISIS FOCALES EN ADULTOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
CBZ, ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA, ZNS son eficaces y están indicados en monoterapia.	A
BRV, CBZ, CLB, ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PER, PGB, TPM, ZNS son eficaces y están indicados como tratamiento concomitante.	A
VPA debe evitarse en mujeres en edad fértil.	B
LTG y LEV son las opciones preferentes en mujeres con capacidad de gestación.	C
BRV, ESL, LCM, LEV, LTG, OXC, PER son las opciones preferentes.	C
CBZ, ESL, LCM, LEV, LTG, OXC y ZNS son las opciones preferentes como tratamiento en monoterapia.	GESEN
BRV, CBZ, CLB, ESL, LCM, LEV, LTG, OXC, PER, TPM y ZNS son las opciones preferentes como tratamiento concomitante.	GESEN
ESL, LCM, LEV y LTG son las opciones preferentes en el tratamiento de la epilepsia focal en los pacientes ancianos.	GESEN

Evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia con crisis primariamente generalizadas en adultos (tabla XV)

Se revisaron los distintos niveles de evidencia científica de las siguientes sociedades científicas, así como la literatura disponible relativa a EC aleatorizados o revisiones sistemáticas.

- ILAE, 2013[4].
- Sociedad Americana de Epilepsia (AES), 2018[8,25].
- Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia, 2015[7].
- SANAD: Standard and new antiepileptic drugs. 2007. ECA no ciego comparando 8 FAE, 4 clásicos (CBZ, PB, PHT, VPA) y 4 de segunda generación (GBP, LTG, OXC, TPM)[26,9].
- Segundo consenso nacional sobre el inicio del tratamiento de la epilepsia (consenso Delphi 2019)[27].

No se dispone en la actualidad de ECA de metodología óptima acerca del tratamiento de este tipo de epilepsia. Sin embargo, varios estudios en distintos FAE en crisis focales incluyeron subgrupos de pacientes con crisis de inicio generalizado, aunque probablemente existan sesgos en la clasificación de la epilepsia en estos pacientes.

Tabla XV. Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia con crisis generalizadas[30]

Epilepsia con crisis generalizadas	Nivel de evidencia
CBZ, CLB, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA son eficaces en el tratamiento de la epilepsia generalizada.	I-II
LEV es eficaz en monoterapia y como tratamiento adyuvante en la epilepsia generalizada.	I-II
PER es eficaz como tratamiento adyuvante de las CTCG en la epilepsia generalizada genética[31].	I
BRV es eficaz y bien tolerado en el tratamiento de la epilepsia generalizada[32,33].	II-III
VPA es más eficaz que LTG y TPM y presenta mejor tolerabilidad que TPM en el tratamiento de la epilepsia generalizada con varios tipos de crisis.	III
LEV y LTG tienen una eficacia y tolerabilidad similar en el tratamiento de la epilepsia generalizada.	III
ZNS es eficaz en el tratamiento de la epilepsia generalizada con CTCG o crisis de ausencia.	IV
Epilepsia con crisis de ausencia	
ESM y VPA tienen una eficacia similar y superior a LTG para el tratamiento de las crisis de ausencia.	I
ESM es mejor tolerada que VPA.	I
LEV no es eficaz en monoterapia para el tratamiento de las crisis de ausencia.	II
ESM, LTG y VPA son eficaces en monoterapia para el tratamiento de las crisis de ausencia.	III
ESM no es eficaz en el tratamiento de las crisis generalizadas tónico-clónicas en las epilepsias con crisis de ausencia.	IV
CBZ, GBP, LEV, OXC, PHT, VGB pueden facilitar la aparición de las crisis de ausencia.	IV
Epilepsia con crisis mioclónicas	
LEV en combinación es eficaz en el tratamiento de las crisis mioclónicas.	I
VPA es el fármaco más eficaz en el tratamiento de las crisis mioclónicas.	IV
CLB, LEV, LTG, PER, TPM, VPA, ZNS son eficaces en el tratamiento de las crisis mioclónicas.	IV
CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB, PHT, VGB pueden empeorar las crisis mioclónicas.	IV

(Cont.).

Tabla XV. Evidencias sobre el tratamiento de la epilepsia con crisis generalizadas[30]

Epilepsia con crisis generalizadas	Nivel de evidencia
Epilepsia con crisis tónicas o atónicas	
VPA es efectivo en el tratamiento de la epilepsia con crisis tónicas o atónicas.	IV
CLB, CZP, LEV, LTG, RFM, TPM y ZNS son efectivos en el tratamiento de la epilepsia con crisis tónicas o atónicas.	IV
GBP, OXC, PGB, VGB pueden facilitar la aparición de las crisis tónicas o atónicas.	IV
Las BZD por vía intravenosa pueden facilitar la aparición de crisis tónicas en las encefalopatías epilépticas.	IV

Si bien CBZ, OXC y PHT han demostrado efectividad en el tratamiento de las crisis generalizadas tónico-clónicas, debe considerarse que pueden empeorar algunos tipos de crisis generalizadas y las crisis en determinados síndromes epilépticos. En mayo de 2015, PER obtuvo la aprobación de la AEMPS para el tratamiento concomitante de las crisis primariamente generalizadas tónico-clónicas en pacientes con epilepsia generalizada de edad igual o mayor a 12 años.

RECOMENDACIONES ACERCA DEL TRATAMIENTO CRÓNICO CON FAE EN LA EPILEPSIA CON CRISIS GENERALIZADAS EN ADULTOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
VPA y ESM son las opciones preferentes en el tratamiento de las crisis de ausencia.	A
PER es eficaz y está indicado como tratamiento concomitante en crisis generalizadas tónico-clónicas.	A
CBZ, CLB, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA son eficaces y están indicados.	B
LTG y LEV son las opciones preferentes en mujeres en edad fértil.	C
VPA es la opción preferente en varones.	C
LEV, LTG, TPM, VPA (en varones) y ZNS son las opciones preferentes.	GESEN
CBZ, GBP, OXC, PHT, VGB no deben emplearse en la epilepsia con crisis de ausencia, mioclónicas y/o tónicas o atónicas.	GESEN
LTG debe evitarse en la epilepsia generalizada que cursa con crisis mioclónicas.	GESEN
ESM debe evitarse en la epilepsia generalizada que cursa con crisis generalizadas tónico-clónicas.	GESEN

TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS TUBEROSA

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad de origen genético, multisistémica y de expresividad variable, que se caracteriza por el crecimiento de tumores benignos, llamados hamartomas. Las lesiones en el SNC aparecen en el 80-95 % de los casos: displasias corticales (túberes y líneas de migración radial), los nódulos subependimarios y los astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA). La epilepsia es el síntoma más frecuente, apareciendo en el 75-90 % de los pacientes, lo más frecuente es su inicio en la infancia.

En un reciente EC se ha demostrado la reducción del número de crisis epilépticas en estos pacientes con everolimus (un fármaco inhibidor de la vía mTOR, previamente aprobado por la EMEA y la FDA para su uso en los SEGA asociados al CET)[34]. **Nivel de evidencia I**. Estaría indicado en las crisis epilépticas de inicio parcial refractarias con o sin generalización secundaria, asociadas al CET en pacientes mayores de 2 años. Las dosis de inicio recomendadas vienen recogidas en la **tabla XVI**. Las dosis se deben ajustar para alcanzar concentraciones valle de 5 a 15 ng/ml. Los efectos adversos más frecuentes son las úlceras bucales y/o estomatitis.

Tabla XVI. Dosis de inicio del everolimus en pacientes con CET y CE refractarias

Edad	Dosis de inicio sin inductor CYP3A4/PgP	Dosis de inicio con inductor CYP3A4/PgP
< 6 años	6 mg/m^2	9 mg/m^2
> 6 años	5 mg/m^2	8 mg/m^2

3.2. TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO EN LA MUJER EN EDAD FERTIL

María Dolores Castro Vilanova
Meritxell Martínez Ferri

INTRODUCCIÓN

El manejo de la mujer con epilepsia (MCE) requiere estrategias que tengan en cuenta el control de las CE, los efectos secundarios de los FAE y el efecto de las hormonas sexuales sobre las CE en sus diferentes momentos vitales; así como el impacto de la epilepsia y de los FAE sobre su bienestar reproductivo y calidad de vida.

FERTILIDAD Y SEXUALIDAD

En las MCE se describe una mayor tasa de infertilidad y de disfunción sexual respecto a la población general. **Nivel de evidencia III**. Esto se relaciona con: factores psicosociales, la fisiopatología de la epilepsia y los FAE empleados. Se ha observado sobre todo en ER del lóbulo temporal y con el uso de politerapia y FAE inductores enzimáticos (FAE-IE)[35-37]. Se ha descrito una mayor incidencia de amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia funcional, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y fallo ovárico prematuro. La prevalencia del SOP es mayor en tratadas con VPA sobre todo si éste se inició antes de los 20 años; en cuyo caso el efecto suele ser reversible. **Nivel de evidencia III**.

Las técnicas de reproducción asistida forman parte del tratamiento de los trastornos de la fertilidad. A menudo requiere la estimulación ovárica con gonadotrofinas, llevando un aumento significativo y brusco de los niveles de estrógeno. Además, suelen precisar la administración de estrógenos para la preparación endometrial posterior. Todo ello podría empeorar el control de las CE sobre todo en tratadas con LTG[38]. **Nivel de evidencia IV**.

EPILEPSIA CATAMENIAL

Hablaremos de epilepsia catamenial (EC) ante un aumento al menos del doble en la frecuencia de las crisis durante una fase específica de ciclo menstrual (CM)[35,36,39]. Uno de los factores clave sería las variaciones en los niveles de estrógenos (proconvulsivante) y progesterona (anticonvulsivante) durante el mismo[36]. **Nivel de evidencia III**.

Considerando día 1 el primero de la menstruación y 14 el de la ovulación, se describen tres posibles patrones: C1: perimenstrual (del día -3 al 3), C2: periovulación (del 10 al 16) y C3: ciclo anovulatorio (del día 10 al -4 del ciclo siguiente).

En MCE con menstruaciones regulares se pueden plantear tratamientos hormonales o no hormonales. **Nivel de evidencia IV**. La progesterona ha demostrado ser útil cuando hay una exacerbación de la crisis, mayor de 3 veces, en el periodo C1. **Nivel de evidencia II**. En mujeres con ciclos irregulares podría valorarse medroxiprogesterona o ACO. **Nivel de evidencia IV**. Siempre hay que considerar los riesgos y efectos secundarios de los distintos fármacos[36] **(tabla XVII)**.

Tabla XVII. Tratamiento de la epilepsia catamenial

A. Métodos hormonales
A.1. Progesterona 200 mg/8 horas. Útil en patrón C1 en los días entorno exacerbación crisis o entre el 14-28 del ciclo (iniciar descenso el día 26).
A.2. Medroxiprogesterona 150 mg intramuscular cada 10-12 semanas*.
A.3. Anticonceptivos orales (ACO).
B. Métodos no hormonales (iniciar 2-3 días antes probable exacerbación crisis y mantener durante dicho periodo):
B.1. Acetazolamida 500 mg/día.
B.2. Clobazam 20-30 mg/día.
B.3. Aumento dosis tras FAE: valorar con LTG, precaución con CBZ y PHT (riesgo toxicidad).

*Riesgo osteoporosis. Al suspenderlo, posible exacerbación crisis por fluctuaciones hormonales.

MANEJO DURANTE LA EDAD FERTIL

Es importante el manejo individualizado y multidisciplinar (neurólogos y ginecólogos) considerando el momento vital de la mujer, sus características (enfermedad, FAE, antecedentes personales y obstétricos) y sus preferencias, sobre todo de cara a planificar el embarazo minimizando los posibles riesgos para ella y el feto[40] (**tabla XVIII**).

Dar ácido fólico desde al menos un mes antes de la gestación y manteniéndolo los primeros meses ha demostrado, en la población general, una reducción del riesgo de malformaciones congénitas mayores (MCM) sobre todo defectos del tubo neural. **Nivel de evidencia II**. Además, en MCE ha mostrado una reducción del riesgo de abortos espontáneos y beneficios sobre el neurodesarrollo y el lenguaje[36,40].

VPA está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir en España (excepto que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos)[24].

Tabla XVIII. Recomendaciones seguimiento en edad fértil

- Informar sobre los efectos de la epilepsia y de los FAE, sobre su salud y la de sus futuros hijos (teratogénesis) y de la necesidad de planificar el embarazo.
- Preguntar sobre el uso de método AC. Si no hay deseo de embarazo, indicar el más adecuado en cada caso (tablas XIX y XX).
- Optimizar el tratamiento para el mejor control posible de la epilepsia y garantizar la seguridad del futuro hijo (monoterapia, evitar VPA, dosis mínima eficaz).

ANTICONCEPCIÓN (TABLAS XIX Y XX)

En MCE, la mitad de los embarazos no son programados y muchas, especialmente las más jóvenes, utilizan métodos anticonceptivos (AC) de baja eficacia[37]. **Nivel de evidencia II**.

No existe clara evidencia de que los anticonceptivos hormonales (ACH) interfieran en el control de la epilepsia, pero sí que aquellos que contienen estrógenos puede reducir de forma muy significativa los niveles de LTG (hasta un 50 %, gran variabilidad interindividual) y llevar a una pérdida del control de las crisis. **Nivel de evidencia II**. Esta interacción se puede observar, pero en menor medida con VPA, OXC y ESL[36] **(tabla XIX)**.

Los FAE-IE interaccionan con los ACH reduciendo su eficacia. **Nivel de evidencia III**. No se observa interacción con el DIU levonorgestrel (DIU-LNG) por su acción local que sólo induce cambios en endometrio y en mucosa del cérvix. El acetato de medroxiprogesterona tampoco ha mostrado interacción significativa[41]. Teóricamente los FAE-IE pueden reducir la eficacia del implante de progesterona[36].

Los FAE-IE también interacciona con la AC de emergencia. En estos casos, el método de elección sería el DIU. De no ser posible se puede proponer, aunque sin suficiente evidencia, utilizar dosis doble de la píldora postcoital[41].

Tabla XIX. Aspectos a tener en cuenta en la anticoncepción en MCE

- Hay una relación bidireccional entre los FAE y los AC que debe tenerse en cuenta, junto con las preferencias de la mujer, en la elección de ambos **(tabla XX)**.
- El DIU será de elección en la mayoría de los casos por ser el más eficaz y no interaccionar con ningún FAE. **Nivel de evidencia IV**.
- El A-MP puede ser una opción en algunas pacientes. **Nivel de evidencia IV**.
- Junto con FAE-IE no se recomiendan AC que contienen combinación estrógenos/progestágenos o sólo progestágenos, parches ni anillo vaginal. **Nivel de evidencia III**.
- Ajustar dosis de LTG al iniciar o suspender AC con estrógenos. **Nivel de evidencia II**.
- Debe informarse del elevado riesgo de fallos de los métodos barrera.
- En casos necesario valorar doble método AC para asegurar su eficacia.

Tabla XX. Método AC recomendado teniendo en cuenta FAE

FAE	Anticoncepción recomendada
CBZ, OXC, FB, FBM, PHT, PRM	DIU, DIU-LNG, A-MP
CLB, ESL, FBM, TPM[1], PER[1],	DIU, A-MP
BRV, CZP, ESM, GBP, LCM, LEV, PGB, TGB, VGB, VPA, ZNS	Todos
LTG[1,2]	Cualquiera (si es posible evitar estrógenos)

[1]LTG dosis > 300 mg/día, PER > 8 mg/día y TPM >200 mg/día son FAE-IE débiles
[2]LTG > 300 mg/día reduce un 20 % los niveles séricos de levonorgestrel.

Embarazo (tabla XXI)

Riesgos obstétricos y control de crisis

La mayoría de las MCE tiene embarazo, parto y descendencia normales. **Nivel de evidencia II**. Sólo un 15-37 % sufre un incremento de la frecuencia de crisis que se relaciona con incumplimiento terapéutico, cambios farmacocinéticos de los FAE y deprivación de sueño[37,40]. La probabilidad de continuar libre de crisis durante el embarazo viene determinada por el hecho de haberlo estado los 9-12 meses previos al mismo[37]. **Nivel de evidencia II**.

Las MCE presentan un mayor riesgo de muerte materna (x10) y de complicaciones obstétricas (parto prematuro, cesárea y preeclampsia)[37]. **Nivel de evidencia II**. El neonato tiene un pequeño pero mayor riesgo de ser pequeño para la edad gestacional, de bajo peso al nacer y de ingresos en la unidad neonatal[37,39,40]. No hay evidencias que apoyen el aumento de complicaciones hemorrágicas durante el parto ni en el recién nacido de MCE, por lo que no está indicada la vitamina K oral a la madre previa al parto[42].

Durante el embarazo, con gran variabilidad interindividual, se incrementa el aclaramiento de PTH, CBZ, LTG, OXC, LEV y ZNS; por lo que se aconseja monitorizar sus niveles (preferible la fracción libre en los ligados a proteínas). **Nivel de evidencia II**[37,43]. Una reducción mayor del 35 % respecto a los preembarazo se ha asociado a un empeoramiento en el control de las crisis; hecho particularmente importante con LTG[37,40]. **Nivel de evidencia II**. Se aconseja mantenerlos al menos por encima del 65 % de los basales, desde el primer trimestre. Si durante el embarazo hemos aumentado la dosis de FAE hay riesgo de toxicidad en el postparto; hecho importante para LTG al aparecer pronto los síntomas (inestabilidad /diplopía)[40].

Tabla XXI. Consejos a la MCE: planificación embarazo, parto y puerperio

Tiempo del embarazo	Recomendación o medida a adoptar
Antes de los 6 meses de la concepción	Realizar las modificaciones de FAE factibles, tratando de alcanzar la monoterapia y/o la menor dosis posible.
3 meses antes y preconcepción	• Iniciar ácido fólico (mantener durante el embarazo) • Solicitar niveles de FAE, especialmente LTG y LEV, como referencia con los posteriores del embarazo y valorar si precisa ajustar dosis durante el mismo.
Durante el embarazo	• Control periódico obstétrico (de alto riesgo) y neurológico. • No retirar-sustituir FAE, salvo en casos muy concretos. • Niveles (mejor fracción libre) trimestral si PHT, CBZ, LTG, LEV y OXC y ajuste de dosis si es necesario.
Final del 1er trimestre y 2º trimestre	• Ecografía de alta resolución (semanas 14-16 repetir en torno a la 20). Se realizarán otros controles si es preciso.
Parto	• Si CE, tratar con BZD sin/con otro FAE (evitar PHT). • Eclampsia: Sulfato magnesio iv (bolo 4-6 g. Mantenimiento 1-3 g/h).
Puerperio	• Reajuste dosis de FAE, si se modificó durante el embarazo. • Higiene del sueño.

En el puerperio hay riesgo de empeoramiento en el control de las crisis debido, sobre todo, a privación de sueño por lo que se aconseja tener precauciones especiales como usar arnés en caso de mioclonías o carritos si hay riesgo de caídas, cambiar al niño en un lugar seguro y evitar bañarlo sola o dormir con él en la cama[40,41]. **Nivel de evidencia IV**.

Malformaciones fetales (MF)

El uso de FAE durante el embarazo se asocia a un aumento del riesgo de MF pasando del 1-3 % al 4-9 %. Las más comunes son las cardiacas (defectos septales), las hendiduras faciales (labio leporino), las genitourinarias (hipospadias, agenesias renales), las esqueléticas (agenesias, hipoplasias, pie equino) y los defectos del tubo neural (espina bífida)[37]. La mayoría se producen los primeros 28-70 días posconcepción, siendo factor de riesgo el antecedente familiar de primer grado de MF[36,41,44]. **Nivel de evidencia II**. En los diferentes registros VPA es el que comporta un mayor riesgo y LTG es el de menor riesgo, seguido de LEV **(fig. 1)**; siendo dosis dependiente para la mayoría de FAE[44]. **Nivel de evidencia II**.

Las MF asociadas a VPA incluyen un amplio abanico (espina bífida, defectos septales, hipospadias y hendiduras faciales). Las asociadas a PB son principalmente cardiacas y de la hendidura facial; siendo estas últimas las más descritas para TPM[37,45].

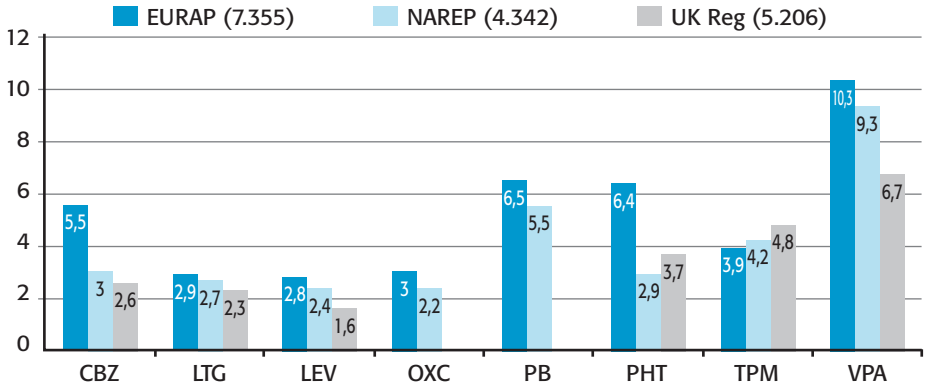


Figura 1. Porcentaje de MF mayores en las monoterapias más frecuentes en los registros de embarazo[44]. Registro Europeo e Internacional (EURAP), Registro Norteamericano (NAREP), Registro del Reino Unido (UK Reg).

La politerapia parece aumentar el riesgo fundamentalmente cuando incluye VPA, TPM, PB y posiblemente CBZ, siendo el efecto dosis dependiente[37,39,41]. **Nivel de evidencia III**. No hay datos suficientes de politerapia con otras combinaciones. Ante los escasos datos LCM, ESL, PER y BRV, éstos sólo deben utilizarse durante el embarazo cuando su beneficio para la madre se considere superior a los posibles riesgos para el feto.

Alteraciones cognitivo-conductuales

Estudios iniciales, la mayoría retrospectivos y no controlados, alertaban del riesgo de déficits cognitivos en hijos de madres que habían presentado más de 5 crisis convulsivas durante el embarazo, tomaban VPA o PB o estaban en politerapia. Estudios recientes muestran que los niños expuestos a VPA durante la gestación, tienen un coeficiente intelectual (CI) más bajo (hasta 10 puntos), con habilidades verbales y no verbales, memoria y funciones ejecutivas más pobres respecto a los expuestos a LTG, PTH, CBZ, LEV o TPM aunque este último con un menor número de casos[46,47]. El efecto es dosis-dependiente, aunque los expuestos a < 800 mg/día de VPA también tuvieron menos habilidades verbales y precisaron más ayuda escolar que los controles. **Nivel de evidencia II**. También se ha detectado en los expuestos a VPA, mayor riesgo de déficit de atención/hiperactividad, trastorno del espectro autista (x 3) y de autismo (x 5) y peores resultados en las escalas adaptativas[36,39,48]. **Nivel de evidencia II**.

Lactancia materna

Debido a sus beneficios tanto para el desarrollo del niño como para la salud de la madre la OMS recomienda la lactancia materna a todas las mujeres los primeros 6 meses. Además, en hijos de mujeres epilépticas ha mostrado mejores puntuaciones en habilidades motoras y sociales, así como un mayor CI[37,41,43].

La mayoría de los FAE son seguros durante la lactancia materna, aunque conviene asesorar individualmente valorando riesgo-beneficio. **Nivel de evidencia IV**. El paso significativo de los FAE a través de la leche materna se relaciona con: una elevada concentración en el plasma de la madre, una baja unión a proteínas y una alta liposolubilidad[49]. **Nivel de evidencia III (tabla XXII)**.

Tabla XXII. FAE y lactancia materna

Muy bajo riesgo	Bajo riesgo probable	Alto riesgo probable
CBZ, PHT, VPA, LEV	GBP, LTG, OXC, PRM, LCM, BRV*, ESL*, PER*, PGB*, TGB*, TPM*, VGB*	CZP, DZP, ESM, FB, ZNS, FBM

*Sin datos suficientes.

RECOMENDACIONES. MUJER EN EDAD FÉRTIL	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Preguntar sobre posible disfunción sexual. Descartar causas psicológicas y médicas y valorar usar FAE no inductores.	C
Monitorizar las irregularidades menstruales y endocrinas, sobre todo si sobrepeso y/o tratamiento con VPA.	C
Ante sospecha SOP realizar estudios endocrinológicos y ginecológicos. Si toma VPA, intentar sustituir por otro FAE.	C
Si se precisa terapia hormonal para tratamiento infertilidad, realizar un seguimiento estrecho, sobre todo con LTG.	GESEN
Ante sospecha EC registrar varios meses las CE. Observar un aumento $\geq$ 2 veces en su frecuencia durante una determinada fase del CM para su diagnóstico.	C
En la elección del tratamiento de la EC, debe valorarse las características de los CM (regulares/irregulares). Los tratamientos hormonales se harán bajo control por Ginecología.	GESEN
Evaluar periódicamente el deseo de gestación informando de la importancia de su planificación.	GESEN
Si no hay deseo de embarazo, recomendar un método AC efectivo.	B
Evitar VPA en MCE en edad fértil.	B
Informar de que el mayor riesgo de MF se relaciona con el tipo de FAE, su número y dosis.	B

Realizar los ajustes necesarios de los FAE para alcanzar el mejor control posible de las crisis antes de intentar la concepción.	**GESEN**
Iniciar ácido fólico unos 3 meses preconcepción, manteniéndolo durante el embarazo.	**C**
Realizar seguimiento estrecho del embarazo, junto con obstetricia.	**GESEN**
No realizar cambios de FAE (retirada/sustitución) durante el embarazo, salvo que sea necesario.	**C**
Se recomienda la lactancia materna, aunque realizando una valoración individualizada.	**GESEN**

3.3. TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO EN LOS ANCIANOS

José Ángel Mauri Llerda
Francisco Javier López-González

INTRODUCCIÓN

La epilepsia constituye junto con la patología vascular cerebral y las demencias una de las patologías más frecuentes en el anciano. La prevalencia de la epilepsia aumenta por encima de los 60 años, superando el pico de prevalencia que aparece en la infancia. La incidencia anual de epilepsia en los pacientes ancianos de los países desarrollados varía entre 55/100.000 en el grupo de edad de 65 a 69 años hasta más de 180/100.000 en los mayores de 85 años[50]. La elevada comorbilidad, la frecuencia de polifarmacia y el riesgo mayor de efectos secundarios son las causas de la exclusión de este segmento de la población de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), por lo que los FAE más apropiados para estos pacientes se basan en opiniones y consensos de expertos en epilepsia.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA EPILEPSIA EN LOS ANCIANOS

Diferente etiología

Las causas de epilepsia en el anciano son bien conocidas. Lo más frecuente son las crisis epilépticas (CE) sintomáticas agudas y remotas debido a enfermedad cerebrovascular (ECV), que aparece en el 40 a 50 % de los casos. Hay evidencias que sugieren una relación bidireccional entre las CE y la ECV; así, el riesgo de ictus se multiplica por tres al de la población general en los pacientes con CE *de novo* en la edad tardía, y hasta un 5-10 % de los pacientes con un ictus tienen historia previa de crisis en el pasado reciente de origen criptogénico[51]. Otras causas frecuentes son las enfermedades neurodegenerativas, los tumores cerebrales primarios o metastásicos, el trauma craneal o las infecciones del sistema nervioso central (SNC). A pesar de los avances en el diagnóstico debido a la mejora de las técnicas de imagen, entre el 25 y el 40 % de nuevos casos de epilepsia en el anciano no tienen una causa conocida.

Diferentes manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la epilepsia en el anciano es con frecuencia atípica y eso hace que a veces el diagnóstico se retrase durante bastante tiempo[52].

- Hasta un 70 % de las crisis del paciente anciano son de comienzo focal con o sin generalización secundaria.
- Son frecuentes las crisis parciales complejas (CPC) (38 %), aunque las auras y los automatismos son raros y cuando ocurren son poco específicos.
- Hay una mayor incidencia de síntomas motores y sensitivos que de síntomas psíquicos.
- En ocasiones, la semiología puede ser de características sincopales.
- Las crisis tónico-clónicas generalizadas (CGTC) son menos frecuentes que en el adulto joven, pero, si ocurren, pueden causar daños importantes. La duración de las postcrisis puede ser dilatada. La parálisis de Todd prolongada se ve muy frecuentemente en el caso de las CE de origen vascular.
- En ocasiones, el comienzo de la epilepsia en un paciente de edad avanzada puede darse en forma de estado epiléptico (EE), los que presentan manifestaciones motoras son fáciles de reconocer, pero si el EE es no convulsivo (con confusión, alteraciones en la personalidad, lentitud mental, con duración de días o semanas), el diagnóstico puede ser difícil.

Procedimientos diagnósticos

- La anamnesis es básica para establecer el diagnóstico correcto ante la sospecha de una crisis epiléptica en el anciano. Dado que en ancianos suelen prescribirse múltiples fármacos se efectuará un interrogatorio cuidadoso sobre medicamentos. Siempre deben considerarse los traumatismos, incluso en ausencia de un antecedente de ese tipo.
- El examen físico y neurológico puede ser orientador y es imprescindible.
- Deberán realizarse estudios hematológicos, bioquímicos, hormonales, de niveles séricos de fármacos, y la detección de tóxicos ante la sospecha de crisis de origen metabólico o tóxico para valorar posibles crisis agudas sintomáticas y también un ECG por la alta prevalencia de la patología cardíaca en el anciano.
- El EEG es esencial y el examen complementario más útil en el estudio de los pacientes con sospecha de CE o epilepsia. En el EEG de rutina, el registro de actividad epileptiforme es menos frecuente en los ancianos con epilepsia, detectándose sólo en un 26 a 38 % de los casos. La presencia de enlentecimientos focales de frecuencia theta y corta duración son hallazgos frecuentes y sin valor patológico en estas edades. Un aspecto muy importante del EEG es su valor en el estudio de los síndromes confusionales agudos del anciano, en especial en el estado epiléptico no convulsivo. Sólo el EEG crítico correctamente obtenido y analizado tiene valor diagnóstico definitivo (capítulo 1.5).
- La neuroimagen es esencial en la evaluación de cualquier paciente anciano con sospecha de crisis epiléptica. La resonancia magnética craneal es la técnica de elección. La TC debe usarse sólo en situaciones de emergencia o cuando está contraindicada la RM, para descartar hemorragias o grandes masas intracraneales (capítulo 1.5).

- El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es imprescindible en casos de sospecha de procesos inflamatorios e infecciosos cerebrales.

Diferente pronóstico

Las crisis epilépticas que se inician en el paciente anciano tienen un mayor riesgo de recurrencia sin el tratamiento, en especial por la presencia de factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular. El riesgo de recurrencia en estos pacientes tras una primera crisis sin tratamiento oscila entre el 40 y el 90 %. La respuesta al tratamiento en lo referente al control de las crisis es elevada, el 80 % de los pacientes permanecen libres de crisis.

Diferente respuesta y tolerabilidad del tratamiento antiepiléptico

El tratamiento antiepiléptico en el anciano estará indicado siempre que se presenten dos o más crisis y si el riesgo de recurrencia sea alto tras una primera crisis, bien por alteraciones epileptiformes del EEG o por la presencia de lesiones estructurales en las pruebas de neuroimagen.

El paciente anciano presenta una serie de cambios fisiológicos inherentes a la edad, que podemos ver en la **tabla XXIII**[52]. Debido a esto, en este grupo de edad la titulación será más lenta y la dosis a alcanzar puede ser hasta un 30 % menor.

Tabla XXIII. Modificaciones farmacocinéticas en el anciano

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

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

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

Existen escasos estudios de FAE realizados en la población de mayores de 65 años con evidencia alta[53]. Hoy en día disponemos de un amplio número de FAE, prácticamente todos son eficaces en el control de las crisis epilépticas en el anciano, por lo que, como ya hemos mencionado, va a resultar básico elegir fármacos con mejor tolerabilidad y que carezcan de interacciones en pacientes por lo general polimedicados.

En la **tabla XXIV** se recogen estos EA que consideramos de especial relevancia por las características de estos pacientes y los FAE con mayor o menor implicación en su aparición. Las recomendaciones sobre el tratamiento de las crisis epilépticas en los ancianos se basan en los mismos criterios que para la población general (capítulos 2.2, 2.3 y 3.1).

Los nuevos FAE de segunda y de tercera generación, tales como gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, zonisamida, eslicarbazepina y lacosamida, resultan preferidos como tratamiento en la epilepsia del anciano debido a su mejor tolerancia, menor número de EA en general y, en especial, cognitivos o sedantes y menor número de interacciones y/o alteraciones de tipo metabólicas **(tabla XXIV)**. **Nivel de evidencia I**[54].

Los pocos estudios comparativos llevados a cabo en el anciano entre los FAE clásicos y los nuevos antiepilépticos podemos resumirlos en:

- Muestran un perfil de eficacia similar.
- Un porcentaje de EA menor con los nuevos antiepilépticos.
- Un mayor porcentaje de pacientes que abandonan los estudios tanto con los fármacos clásicos como con los nuevos antiepilépticos.
- La recomendación, por lo tanto, para este grupo de enfermos es comenzar el tratamiento a dosis muy bajas con lentos incrementos hasta conseguir el control de las crisis epilépticas (iniciar a dosis bajas e ir escalando lento). **Nivel de evidencia IV**.

A la vista de estas características, se recogen en la literatura estudios clínicos, series de casos, opiniones y consensos de expertos en epilepsia.

Los FAE recomendados por un perfil más favorable en el anciano son el levetiracetam que no tiene metabolismo hepático y con escasa posibilidad de interacciones[55-57]. **Nivel de evidencia I**. A continuación se recomienda la lamotrigina, cuyo metabolismo hepático y su unión a proteínas aumenta ligeramente el riesgo de interacciones medicamentosas y de reacciones alérgicas graves, pero evitables con una titulación lenta[56,58-60]. **Nivel de evidencia I**. También han demostrado su efectividad en este grupo de edad gabapentina[59], topiramato[61] y zonisamida[62].

Tabla XXIV. Efectos adversos de especial relevancia en el anciano

Efecto secundario	Fármacos más implicados	Fármacos más seguros
Trastorno cognitivo	PB, PRM, BDZ, VPA, TPM ZNS	LTG, LEV, OXC, LCM, ESL
Depresión	LEV, TPM, ZNS, BZD, PB, PHT	VPA, LTG, CBZ, OXC, GBP, PGB, LCM, ESL
Trastornos psicóticos	LEV, PB, PER, TPM, ZNS, GBP, PHT, VPA	BZD, ESL, LCM, LTG, OXC, PGB, CBZ
Osteoporosis y riesgo de fracturas	PB, PHT, CBZ, VPA, TPM	LTG, LEV, LCM
Aumento de peso	VPA, CBZ, GBP, PGB, BZD	PHT, LTG, LEV, LCM, OXC, ESL
Pérdida de peso	TPM, ZNS	PHT, LTG, LEV, LCM, OXC, ESL
Hiponatremia	OXC, CBZ, PHT, ESL, VPA	LTG, PGB, GBP
Hipercolesterolemia	PHT, CBZ, OXC, PB	LEV, LTG
Engrosamiento carotídeo	PHT, VAL, CBZ	ESL
S. metabólico	VPA	
Hígado graso	VPA, CBZ	
Bloqueo AV	PHT, CBZ, OXC, LTG, LCM	LEV, VPA
Reacciones alérgicas	PHT, CBZ, LTG	LEV, VPA, GBP, PGB, TGB
Retención urinaria	CBZ	LTG, LEV, PGB, GBP
Incontinencia urinaria y fecal	GBP	
Trastornos extrapiramidales	VPA	ZNS
Anemia megaloblástica	PB, PHT	
Alteraciones en la visión	CBZ, PHT, OXC, TPM	LTG, LEV, PGB, GBP
Supresión respiratoria	PHT, PB, BZD	LTG, LEV

Lacosamida ha obtenido recientemente la indicación en monoterapia[63] demostrando su no inferioridad respecto a carbamazepina en el tratamiento de crisis parciales en una población amplia que incluyó pacientes de hasta 85 o incluso más años y, conjuntamente con acetato de eslicarbazepina[64,65], perampanel[66] y brivaracetam[67] completaran el grupo de nuevos FAE que, por su farmacocinética más favorable que la de los clásicos y el hecho de no agravar ningún tipo de CE, puede ser una alternativa para el inicio del tratamiento de la epilepsia en la población anciana. **Nivel de evidencia I**.

En la **tabla XXV** podemos ver un resumen de los principales estudios de fármacos en epilepsia del anciano de comienzo.

Tabla XXV. Principales estudios de fármacos antiepilépticos en epilepsia del anciano de inicio

Referencia	Diseño del estudio	Fármacos estudiados	Resultados principales
Brodie MJ *et al.* 1999[58]	EC doble ciego aleatorizado. n = 150	LTG (100 mg) *vs.* CBZ (400 mg)	LTG igual de efectiva y mejor tolerada que CBZ
Rowan AJ *et al.* 2005[59]	EC doble ciego aleatorizado. n = 593	LTG (150 mg) *vs.* CBZ (600 mg) *vs.* GBP (1500 mg)	Similar eficacia en los tres fármacos, CBZ peor tolerada
Saetre E *et al.* 2007[60]	EC doble ciego aleatorizado. n = 185	LTG (91 ± 28 mg) *vs.* CBZ-R (336 ± 96 mg)	Similar eficacia y tolerabilidad
Ramsay RE *et al.* 2008[61]	EC doble ciego aleatorizado. n = 77	TPM 50 mg *vs.* TPM 200 mg	Buena eficacia, suficiente tolerabilidad para ambas dosis
Consoli D *et al.* 2012[55]	EC abierto aleatorizado. n = 128	LEV (1.000 mg) *vs.* CBZ-R (600 mg)	Similar eficacia; mejor tolerabilidad de LEV
Werhahn KJ *et al.* 2015[56]	EC doble ciego aleatorizado. n = 359	CBZ-R (400 mg) *vs* LTG (100 mg) *vs.* LEV (1.000 mg)	Similar eficacia; CBZ peor tolerada
Pohlmann-Eden B *et al.* 2016[57]	Análisis *post hoc*. EC aleatorizado no ciego. n = 308	2 grupos paralelos: LEV (1.000 mg) *vs.* VPA (1.000 mg) y LEV (1.000 mg) vs CBZ-R (600 mg)	Eficacia y tolerabilidad de LEV
Baulac M *et al.* 2017[63]	EC doble ciego aleatorizado. n = 119	LCM (200 mg) vs CBZ-R (400 mg)	No inferioridad de LCM

RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO EN LOS ANCIANOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Las recomendaciones sobre la elección del tratamiento y del control regular de su efectividad son similares en el anciano que en la población general.	A
La mayoría de las crisis epilépticas de los ancianos son de etiología sintomática, con gran tendencia a la recurrencia, por lo que se debe proponer el tratamiento antiepiléptico desde la 1ª CE.	GESEN
Valorar las características farmacocinéticas de los FAE, la comorbilidad y polifarmacia en los pacientes ancianos con epilepsia.	GESEN
La titulación y dosis de mantenimiento de los FAE empleados en los ancianos deben ser inferiores a la población general con epilepsia.	GESEN
LEV y LTG son los FAE recomendados en la epilepsia del anciano.	A
Los nuevos FAE son más recomendables que los antiguos en la epilepsia del anciano.	B
ZNS, LCS y ESL son alternativas terapéuticas útiles en monoterapia de inicio en la epilepsia del anciano.	GESEN
Aunque se trata de epilepsias fácilmente controlables, es recomendable mantener el tratamiento de forma indefinida por la tendencia a recurrir de las CE.	GESEN

3.4. TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO AGUDO Y CRÓNICO EN SITUACIONES ESPECIALES

Ainhoa Marinas Alejo
María José Aguilar-Castillo
Pedro Serrano-Castro

INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos de base poblacional demuestran que los pacientes con epilepsia (PCE) presentan una mayor prevalencia de patologías comórbidas, tanto somáticas como psiquiátricas y neurológicas. Así, aproximadamente un 50 % de los adultos con epilepsia activa tiene al menos un trastorno médico comórbido. Progresivamente se va teniendo mayor consciencia del impacto que dichas comorbilidades tienen en la calidad de vida del PCE en incluso en el grado de control de la epilepsia[68].

Los mecanismos que explican estas asociaciones son diversos. Así, siguiendo el esquema propuesto por Keezer *et al.*[69], podemos distinguir 5 categorías de asociación:

- **Asociación artefactual:** no hay una mayor prevalencia de la patología comórbida en PCE respecto de la población general. No hay, por tanto, una asociación causal, pero sí son situaciones que se merecen abordar por las implicaciones clínicas y terapéuticas que pueden tener.
- **Asociaciones causales:** la patología comórbida surge en primer lugar y genera el síndrome epiléptico. Ejemplos: ictus, que es responsable del 10 % de los casos incidentes de epilepsia como causa directa y el tabaquismo, como causa indirecta.
- **Mecanismos resultantes:** similar al anterior, pero con secuencia temporal invertida. La epilepsia precede a la patología comórbida, que es secundaria a ella. Por ejemplo: neumonía aspirativa o fracturas esqueléticas secundarias a crisis.
- **Factores de riesgo compartidos:** epilepsia y patología comórbida surgen por los mismos factores de riesgo. Estos factores de riesgo pueden ser de índole genética, ambiental o estructural. Un ejemplo podría ser la comorbilidad entre epilepsia y paraparesia espástica en relación a encefalopatía hipóxica perinatal.
- **Efectos bidireccionales:** en este caso, la epilepsia provoca la comorbilidad y la comorbilidad provoca epilepsia. Algunos investigadores argumentan que este puede ser el caso de la epilepsia que aparece en el seno de los trastornos del espectro autista.

Todas estas constituyen situaciones especiales con implicaciones diagnósticas y terapéuticas que analizaremos de forma individualizada.

EPILEPSIA Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Es conocido que existe una estrecha relación bidireccional entre ictus y epilepsia. Así, los ictus son responsables del 45 % de los casos incidentes de epilepsia en pacientes mayores de 60 años y, por otro lado, la prevalencia relativa de ictus en pacientes con epilepsia oscila entre el 4 y el 15 %[70], siendo, por tanto, considerablemente superior a la de la población general. Las razones que explican esta asociación, pueden ser múltiples y a veces no tan evidentes y obligan a considerar esta asociación como una situación especial frecuente en la práctica clínica.

Recomendaciones terapéuticas

- **Profilaxis primaria:** sólo hay un ensayo clínico controlado (ECC) que evalúa la profilaxis primaria de la epilepsia en el ictus isquémico en fase aguda. Este ECC evaluó el uso de VPA frente a placebo y demostró que no existía beneficio[70]. **Nivel de evidencia I**. Tampoco existen evidencias que apoyen la profilaxis primaria de las crisis en pacientes con trombosis venosas cerebrales y/o hemorragia subaracnoidea.
- **Manejo de crisis en fase aguda:** se han de contemplar dos situaciones diferentes:
  - *Crisis en las primeras 24 horas tras el ictus:* se debe asumir que son crisis sintomáticas agudas (CSA) y es necesario identificar los posibles factores precipitantes (metabólicos, infecciosos, edema cerebral) antes de decidir las opciones terapéuticas. En muchas ocasiones el simple control de los factores predisponentes es suficiente.
  - *Crisis tempranas recurrentes post ictus o status epiléptico:* las que ocurren en el transcurso de la primera semana después del ictus. En este caso, la mayoría de las veces las crisis pueden ser fácilmente controladas usando un solo FAE.

Los FAE de elección serán aquellos que dispongan de posibilidad de administración IV: BZD, PHT, LEV, VPA, LCM o BRV. No existen estudios que nos muestren preferencia por alguno, por lo que se habrán de utilizar las recomendaciones generales de uso de FAE en función de tipo de crisis y comorbilidades, que recogemos en la **tabla XXVI**.

- *Epilepsia post ictus:* es un verdadero síndrome epiléptico cuya etiología es la lesión parenquimatosa secuelar al ictus. Para la elección del FAE en la epilepsia postictus deben seguir las mismas recomendaciones que para el tratamiento crónico de la epilepsia sintomática en general, a cuyo capítulo nos remitimos.

En general la epilepsia postictus tener buena respuesta a FAE por lo que, generalmente, será suficiente utilizar un FAE apropiado para crisis focales en régimen de monoterapia[72].

Tabla XXVI. Consideraciones en el tratamiento intravenoso en fase aguda del ictus en pacientes con comorbilidades somáticas

FAE IV	Consideraciones
PHT	Debe ser evitado en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica o arrítmica.
BZD	Deben evitarse en pacientes con insuficiencia respiratoria.
VPA	Debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática.
LCM	Debe ser usado con precaución en pacientes con cardiopatía arrítmica.
LEV	Obliga a ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
BRV	-

Es importante tener en cuenta que un paciente con antecedentes de ictus puede tener comorbilidades somáticas ligadas con el aumento del riesgo vascular, como la HTA, la ateromatosis o la dislipemia. Desde este punto de vista, la **tabla XXVII** refleja algunas de las consideraciones importantes a tener en cuenta.

Tabla XXVII. Consideraciones al tratamiento antiepiléptico en pacientes con factores de riesgo vascular

	FAE no recomendados	Observaciones
Dislipemia	Inductores enzimáticos (PHT, CBZ, PB) VPA	Los nuevos FAE, con mínima o sin capacidad inductora, son los más adecuados, sobre todo en pacientes mayores de 50 años y varones[73] **(Nivel de evidencia III)**
HTA	CBZ (casos descritos de HTA inducido por CBZ).	Los FAE inductores enzimáticos incrementan el metabolismo de los betabloqueantes y antagonistas del calcio. PHT reduce los metabolitos activos del losartán de forma significativa. VPA incrementa los niveles de nimodipina.
Cardiopatía	PHT (capaz de inducir arritmias o hipotensión. Contraindicada en pacientes con enfermedad miocárdica grave).	Otros bloqueantes de los canales del sodio (CBZ, OXC, LCM, ESL) deben ser usados con precaución.
Hiperhomocisteinemia	Inductores enzimáticos (PHT, CBZ, PB)	

Por último, los pacientes con enfermedad cardio y cerebrovascular suelen estar sometidos a tratamientos múltiples por otras patologías. Por este motivo, es importante tener en mente la posibilidad de interacciones con los fármacos usados para dichas comorbilidades. En la **tabla XXVIII** se resumen algunas de las principales consideraciones a tener en cuenta en este sentido.

Tabla XXVIII. Interacciones entre FAE y otros fármacos[74]

Antiagregantes	Salicilatos: aumentan la fracción libre de VPA. Ticlopidina: aumenta los niveles de CBZ y PHT.
Antiarrítmicos	Los FAE inductores enzimáticos aumentan el metabolismo de los antiarrítmicos y puede ser necesario aumentar sus dosis. Diltiazem y verapamilo: aumentan los niveles de CBZ. Amiodarona: aumenta los niveles de PHT.
Anticoagulantes orales (ACO)	Los FAE inductores enzimáticos disminuyen el efecto anticoagulante de los ACO. Interacción compleja con PHT: PHT aumenta el efecto de ACO al inicio y luego lo disminuye. Los ACO pueden aumentar los niveles de PHT. Es necesario ajustar las dosis de ambos si se usan en combinación.
Antihipertensivos	Los FAE inductores enzimáticos aumentan el metabolismo de betabloqueantes y de las dihidropiridinas antagonistas del calcio. PHT reduce hasta un 63 % el metabolito activo de losartán. VPA aumenta un 50 % los niveles de nimodipina.
Digoxina	PHT disminuye los niveles de digoxina de forma significativa.
Diuréticos	PHT disminuye la respuesta diurética de furosemida. Empleo con precaución junto a CBZ, OXC y ESL por riesgo de hiponatremia.
Hipolipemiantes	Los FAE inductores enzimáticos en general estimulan el metabolismo de estos fármacos.

EPILEPSIA Y ENFERMEDAD RESPIRATORIA

El principal reto terapéutico cuando coexisten enfermedades que producen insuficiencia respiratoria y epilepsia concierne al uso de las BZD, que son FAE con conocido poder depresor de la función respiratoria y, por tanto, deben ser considerados contraindicados en estas situaciones en fase aguda. Esta afirmación está corroborada, al menos, por un estudio controlado sobre pacientes con estado epiléptico en el que se constató una mayor incidencia de depresión respiratoria en el grupo tratado con BZD[75]. **Nivel de evidencia II**. Además, las BZD usadas de forma crónica se ha relacionado con el aumento de las secreciones respiratorias en pacientes niños con epilepsia.

También la PHT, usada por vía parenteral, se ha relacionado con insuficiencia respiratoria, por lo que también debe ser utilizada con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias.

De especial interés es la comorbilidad entre epilepsia y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Un pequeño ECC publicado en 2008 mostró que el tratamiento adecuado del SAOS con CPAP se correlacionaba con mejor control de las crisis en PCE. **Nivel de evidencia I**[76]. Más recientemente, un estudio retrospectivo ha demostrado que la coexistencia de epilepsia y SAOS aumenta el riesgo de muerte súbita, lo que también supone un incentivo para investigarlo y tratarlo siempre.

EPILEPSIA Y ENFERMEDADES DEL TRACTO DIGESTIVO

Existen algunas consideraciones a tener en cuenta en el tratamiento del PCE cuando coexistan comorbilidades con enfermedades el tracto digestivo, fundamentalmente referidas a las posibles interacciones de los FAE con los fármacos requeridos para dichas patologías. En la **tabla XXIX** se revisan estas interacciones.

Tabla XXIX. Interacciones entre FAE y fármacos utilizados en gastroenterología

Antiácidos (hidróxido de aluminio o magnesio o carbonato cálcico)	• Disminuyen la absorción intestinal de PHT, PB, CBZ y GBP. • Se recomienda administrarlos con una diferencia de dos horas antes o después de la toma de estos FAE.
Omeprazol	Aumenta los niveles plasmáticos de PHT y CBZ.

Un capítulo aparte supone el manejo de pacientes en situación de hepatopatía con fallo funcional. Es importante, en estos casos, tener claros algunos conceptos básicos de manejo de FAE, que resumimos en la **tabla XXX**.

EPILEPSIA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS Y ENDOCRINOLÓGICAS

Los PCE pueden sufrir comorbilidades metabólicas o endocrinológicas que hay que saber manejar, pero tal vez tenga más importancia el conocimiento de los efectos que los FAE pueden ejercer sobre los diferentes sistemas metabólicos.

- **Metabolismo óseo y de la vitamina D:** los FAE inductores enzimáticos (PHT, CBZ, PB) pueden afectar al metabolismo óseo a través de un incremento del catabolismo de las formas activas de vitamina D hacia formas inactivas llevando a una situación crónica de ***hiperparatiroidismo secundario.*** Existen evidencias directas de que los tratamientos crónicos con FAE inductores provocan una caída de

Tabla XXX. Manejo de FAE en situación de insuficiencia hepática según recomendaciones de los fabricantes. Los FAE que no constan en la tabla, no precisan ajuste de dosis.

FAE	Insuficiencia hepática leve-moderada	Insuficiencia hepática grave
VPA, PHT y FBM	No recomendado	No recomendado
BRV	Ajuste de dosis: 25 mg/12 horas inicial y dosis máxima de 75 mg/12 horas	Ajuste de dosis: 25 mg/12 horas inicial y dosis máxima de 75 mg/12 horas.
LCM	Dosis máxima: 150 mg/12 horas	No especificado
LMT	Reducir la pauta de escalado y dosis de mantenimiento en un 25 %	Reducir la pauta de escalado y dosis de mantenimiento en un 25 %
LEV		Reducir dosis en un 50 %
PER	Dosis máxima de 4-6 mg	No especificado
TPM	No ajuste de dosis	Ajuste de dosis en un 30 %

Los FAE más indicados serían: GBP, TPM, LEV, OXC, VGB, PGB y LCM.

densidad mineral ósea más evidente en mujeres ancianas, así como un aumento del riesgo de fractura y de que también el VPA puede conducir a situaciones de osteopenia-osteoporosis[77]. Probablemente, los EA del VPA deban ser explicados por una vía completamente diferente que la implicada en los FAE inductores.

- **Metabolismo de esteroides sexuales:** estudios tanto en hombres como en mujeres han demostrado un descenso significativo de los niveles plasmáticos de la forma activa de testosterona en pacientes en tratamiento con FAE inductores (sobre todo CBZ y PTH), lo que se ha correlacionado con disfunción sexual relevante en PCE[78].
- **Metabolismo de esteroides adrenales:** el metabolismo adrenal puede ser alterado por los inductores potentes del CYP, que pueden hacer disminuir la vida media de los esteroides usados en las terapias de reposición hormonal e incrementar el requerimiento de corticoides en pacientes con hipoadrenalismo o con hiperplasia adrenal congénita.
- **Eje hormonal tiroideo:** los FAE con capacidad inductora sobre el sistema UGT pueden alterar la ruta metabólica del tiroides a través de varios mecanismos, incluyendo la unión competitiva a las globulinas transportadoras de la tiroxina, incrementando la conversión periférica de T4 a T3 activa e interfiriendo con eje hipotálamo-hipofisario[79].

Las consecuencias de estas alteraciones es la inducción de un hipotiroidismo que puede ser clínico o subclínico a expensas de una disminución de los niveles de T4

libre y una elevación de los niveles de TSH. De los FAE disponibles, la CBZ parece ser el que produce este efecto con más frecuencia, llegando hasta un 30 % de los pacientes.

Los estudios disponibles con FAE no inductores o FAE inhibidores de la UGT (vg VPA) no provocan alteraciones significativas del metabolismo tiroideo.

- **Alteraciones del ciclo de la urea:** el propionato, un metabolito del VPA es capaz de inducir una caída de los niveles hepáticos de N-acetilglutamato (NAG), enzima responsable de la activación de la carbamil-fosfato-sintetasa I (CPS-I), que inicia el ciclo de la urea. Otro metabolito del VPA, el **4-en-VPA,** causa un descenso en la disponibilidad de acetil-CoA, necesario para producir NAG, por lo que los niveles de NAG también caen durante el tratamiento con VPA por este motivo.

La consecuencia de la disminución de NAG es una elevación de los niveles de ***amonio sérico.*** En sujetos sanos, esta elevación es moderada y no tiene repercusión clínica. Sin embargo, si el paciente padece simultáneamente alguna deficiencia enzimática del ciclo de la urea, la situación es diferente. Los déficits más habituales son el de **ornitina transcarbamilasa (OTC) o el de carnitina** (congénita o adquirida en el contexto de un fallo hepático o una dieta vegetariana).

Así, ante el desarrollo de una encefalopatía hiperamoniémica por VPA debemos descartar estas alteraciones metabólicas subyacentes. No existen evidencias de que los FAE de tercera generación provoquen alteraciones en las enzimas del ciclo de la urea.

- **Alteraciones hormonales hipofisarias:** existen evidencias de la existencia de alteraciones endocrinológicas a nivel hipofisario en pacientes menores de 25 años en tratamiento con VPA cuya consecuencia es una anovulación androgénica crónica que se cree inducida o facilitada por el tratamiento antiepiléptico y que se expresa clínicamente con el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

EPILEPSIA Y ENFERMEDAD RENAL[80]

La disminución de la excreción renal puede llevar a toxicidad por disminución de la eliminación de FAE.

Hay que tener en cuenta el posible aclaramiento del FAE durante la hemodiálisis. Algunos FAE precisan suplemento de dosis tras la diálisis.

La hipoalbuminemia es prevalente en la enfermedad renal y puede producir un aumento de la concentración libre de los FAE con alta unión a proteínas como PHT y VPA.

Se han descrito EA de toxicidad renal, incluyendo alteraciones iónicas, con casi todos los FAE. Se deben evitar específicamente TPM y ZNS en pacientes con nefrolitiasis o posibilidad de desarrollarla.

En la **tabla XXXI** se resumen las principales precauciones de los FAE en relación a enfermedad renal.

Tabla XXXI. Características y precauciones de FAE en la enfermedad renal

FAE	Unión de proteínas	Excreción urinaria	Ajuste dosis en Insuficiencia renal (> grado 3)	Suplemento dosis tras diálisis
LEV	Baja	Alta	Sí (disminuir 50 %)	Sí
VPA	Alta	Muy baja	No	No
LTG	Media	Baja	Posible	Posible
TPM	Baja	Alta	Sí (disminuir 50 %)	Sí
ZNS	Media	Media	Posible	Sí
PHT	Alta	Muy baja	No (pero monitorizar fracción libre)	No
PB	Media	Media	Posible	Posible
CBZ	Alta	Muy baja	No	No
OXC	Media	Alta	Sí	No
GBP	No	Muy alta	Sí	Sí
PGB	No	Muy alta	Sí	Sí
LCM	Baja	Media	Sí	Sí
ESL	Media	Alta	Sí	Posible
PER	Alta	Media	Posible	Desconocido
VGB	No	Muy alta	Sí	Desconocido
BRV	Baja	Metabolitos inactivos	No	Desconocido

EPILEPSIA Y TRASPLANTES[81]

Las crisis epilépticas son frecuentes en el paciente trasplantado, la mayoría en el periodo agudo peritrasplante. El mayor riesgo se observa tras el trasplante de hígado. La etiología es multifactorial.

Algunos inmunosupresores como tacrolimus, ciclosporina y OKT3 son neurotóxicos y pueden provocar crisis epilépticas.

Por otro lado, los FAE inductores enzimáticos se deben evitar ya que disminuyen los niveles de algunos inmunosupresores, principalmente ciclosporina, sirolimus, tacrolimus y posiblemente corticoides y el VPA puede aumentar los niveles de micofenolato por inhibición enzimática.

Busulfán puede producir crisis epilépticas en pacientes en los que se administra tras un trasplante de médula ósea.

Son FAE seguros por bajas o nulas interacciones farmacocinéticas: LEV, BRV, LCM, GBP, PGB, VGB.

EPILEPSIA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS[74,82,83]

Existen numerosos fármacos antiinfecciosos que pueden interaccionar con los FAE. Así:

- Los carbapenémicos disminuyen las concentraciones de VPA.
- Claritromicina, eritromicina, fluconazol, ketoconazol aumentan los niveles de CBZ.
- En el tratamiento de la tuberculosis, la isoniazida inhibe el metabolismo de CBZ, PHT y VPA provocando aumento de dosis de estos fármacos. Al contrario, la rifampicina disminuye el aumento de las concentraciones plasmáticas de CBZ, LTG, PB, PHT y VPA.
- Algunos inhibidores de las proteasas (IP) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) pueden aumentar los niveles de PHT, VPA y LTG por desplazamiento en la unión a proteínas plasmáticas y/o inhibición del metabolismo hepático.
- El tratamiento para el VIH con lopinavir/atazanavir requiere aumento de dosis de LTG. Los pacientes con VIH en tratamiento con VPA requieren disminuir las dosis de zidovudina.

Por otro lado, también los FAE pueden afectar a los antiinfecciosos. Por ejemplo, los inductores disminuyen la concentración de praziquantel y albendazol utilizados para el tratamiento de la neurocisticercosis o de los fármacos antirretrovirales. Algunos antibióticos favorecen la aparición de crisis epilépticas. **Nivel de evidencia III-IV**: penicilinas, cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos. De especial interés es el estatus no convulsivo en pacientes en tratamiento con cefalosporinas.

EPILEPSIA, DISCAPACIDAD MENTAL Y DETERIORO COGNITIVO[84-86]

En este grupo de pacientes se recomiendan FAE que no produzcan trastornos de conducta y desinhibición: CBZ, OXC, ESL, LTG, VPA. Por el contrario, se deben evitar FAE con mayor riesgo de agresividad y trastorno de conducta: LEV, PER, PB, TGB, TPM, VGB, ZNS.

Por otro lado, se deben evitar fármacos que puedan empeorar la función cognitiva: BZD, PB, PHT, TPM. La politerapia puede contribuir al empeoramiento cognitivo.

GBP y LTG están consideradas como tratamiento seguro en paciente con epilepsia y discapacidad intelectual. **Nivel de evidencia III**.

Aunque el TPM puede producir efectos psiquiátricos en población epiléptica general, hay evidencia nivel I-II de que TPM es efectivo en el control de crisis y no produce un impacto negativo en comportamiento ni en calidad de vida en pacientes con epilepsia y discapacidad intelectual (no se ha estudiado específicamente la función cognitiva).

No hay evidencia sobre una eficacia mayor en el control de crisis en la enfermedad de Alzheimer entre los distintos FAE.

Con muy baja evidencia en la enfermedad de Alzheimer LEV podría mejorar la cognición, pero empeorar el ánimo, LTG empeorar la cognición, pero mejorar la depresión y PB empeorar ambas.

EPILEPSIA E INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

En general no se contraindica la anestesia general en pacientes con epilepsia.

Asegurar la administración del FAE: vía oral previo a la cirugía y en cuanto se tolere la vía oral, o en forma parenteral si es posible. En el caso de FAE sin presentación parenteral y necesidad de ayuno prolongado, sustituir el FAE habitual por otro parenteral, con dosis de carga y posterior mantenimiento hasta que pueda administrarse por vía oral.

Tener en cuenta posibles alteraciones de farmacocinética por interacciones de FAE con otros fármacos.

RECOMENDACIONES: COMORBILIDADES	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
La profilaxis primara de las CE en los pacientes con ictus no está indicada.	A
El tratamiento intravenoso de las CE en la fase aguda del ictus debe ser individualizado en función de las comorbilidades.	GESEN
En situaciones de dislipemia o hiperhomocisteinemia, deben evitarse los FAE con potencial inductor enzimático.	B
En pacientes con HTA la CBZ debe ser usada con precaución.	GESEN
En pacientes con cardiopatía arrítmica se debe evitar el uso de PHT.	B
En pacientes con enfermedad pulmonar, se debe evitar el uso de BZD tanto de forma parenteral como en el tratamiento crónico.	B
En PCE que presenten SAOS, el tratamiento con ventilación no invasiva mejora el control de las crisis.	A
VPA, FBM y PHT son FAE contraindicados en pacientes con hepatopatía.	A
Los FAE recomendados en pacientes con hepatopatía son GBP, TPM, LEV, OXC, VGB, PGB y LCM.	GESEN
Debe evitarse el uso de CBZ en pacientes con hipotiroidismo.	GESEN
En PCE que presenten alteraciones congénitas del ciclo de la urea (por ejemplo: déficit ornitina transcarbamilasa (OTC) o de carnitina), se contraindica el uso del VPA.	GESEN
El VPA debe ser evitado en pacientes con SOP.	GESEN
Los FAE más recomendados en la insuficiencia renal y hemodiálisis son CBZ, BRV, PHT, VPA. No se recomienda el uso de GBP, PGB y VGB.	GESEN
En el paciente trasplantado, se deben evitar los FAE inductores.	GESEN
En pacientes con infección VIH en tratamiento con terapia antirretroviral, se desaconseja el uso de FAE inductores enzimáticos.	C
En pacientes con discapacidad intelectual y deterioro cognitivo son de elección: GBP, LTG, CBZ, OXC, ESL, VPA.	C (GBP, LTG) GESEN (resto)

Bibliografía

1. Van Dijkman SC, Alvarez-Jimenez R, Danhof M, Della Pasqua O. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection-a long way to go. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016; 12: 1143-56.
2. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. Pharmacol Res. 2016; 107: 211-9.
3. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia. 2015; 56: 1185-97.
4. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54: 551-63.
5. Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, Pugi A, Crescioli G, McGreevy KS, et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: a network meta-analysis. Epilepsia. 2018; 59: 297-314.
6. National Institute for Health Care Clinical Excellence (NICE), guideline [CG137]. Epilepsies: diagnosis and management. Published date: January 2012. Last updated: April 2018. www.nice.org.uk.
7. Sociedad Andaluza de Epilepsia (SADE). Guía Andaluza de Epilepsia 2015: Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. http://www.sade.org.es/index.php/formacion/documentacion.
8. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2018; 91: 74-81.
9. Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B, et al. A randomized controlled trial examining the longer-term outcomes of standard *vs.* new antiepileptic drugs. The SANAD trial. Health Technol Asses. 2007; 11: 1-134.
10. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2018; 91: 82-90.
11. Arzimanoglou A, D'Cruz O, Nordli D, Shinnar S, Holmes GL; Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation (PEACE). A review of the new antiepileptic drugs for focal-onset seizures in pediatrics: role of extrapolation. Paediatr Drugs. 2018; 20: 249-64.
12. Striano P, Belcastro V. Update on pharmacotherapy of myoclonic seizures. Expert Opin Pharmacother. 2017; 18: 187-93.
13. Poleon S, Szaflarski JP. Photosensitivity in generalized epilepsies. Epilepsy Behav. 2017; 68: 225-33.

14. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. Can J Neurol Sci. 2016; 43 (Suppl 3): S13-8.
15. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017; 376: 2011-20.
16. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. Clin Neuropharmacol. 2017; 40: 63-84.
17. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment *vs.* hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. Lancet Neurol. 2017; 16: 33-42.
18. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut Syndrome: treatment algorithms and practical considerations. Front Neurol. 2017; 8: 505.
19. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurol Sci 2018; 39: 403-14.
20. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. GWPCARE3 Study Group. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med. 2018; 378: 1888-97.
21. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. Neuropediatrics. 2002; 33: 122-32.
22. Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, Brazzo D, Balottin U, Tassinari CA. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. Epileptic Disord. 2012; 14: 1-11.
23. Kwan P, Brodie MJ. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? CNS Spectr. 2004; 9: 110-9.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS: Valproato (©Depakine/©Depakine Crono): Programa de prevención de embarazos [Internet]. Publicado el 24 Jul 2018. Consultado el 21 Ago 2019. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-10_2018-Valproato-Depakine.htm
25. Vossler DG, Weingarten M, Gidal BE; American Epilepsy Society Treatments Committee. Summary of Antiepileptic Drugs Available in the United States of America. Epilepsy Curr. 2018; 18: 1-26.
26. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblended randomized controlled trial. Lancet. 2007; 369: 1000-15.
27. Carreño M, Gil-Nagel A, Salas J, Sánchez JC, Villanueva V. Segundo consenso nacional sobre el inicio del tratamiento de la epilepsia. Resultados y conclusiones. Primera edición. Madrid: Editorial UFV; 2019.
28. Brigo F, Bragazzi NL, Nardone R, Trinka E. Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel as adjunctive

treatments in uncontrolled focal epilepsy: results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs. Seizure. 2016; 42: 29-37.
29. Zaccara G, Giovannelli F, Giorfi FS. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73: 811-7.
30. Coppola G, Piccorossi A, Operto FF, et al. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. Expert Opin Pharmacother 2017; 18: 925-936.
31. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Verrotti A. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. Neurology. 2015; 85: 950-7.
32. Kwan P, Trinka W, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. Epilepsia. 2014; 55: 38-46.
33. Strzelczyk A, Kay L, Bauser S, Immisch I, Klein KM, Knake S, et al. Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. Epilepsia. 2018; 59: 1549-56.
34. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016; 388: 2153-63.
35. Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. Lancet Neurol. 2013; 12: 72-83.
36. Sazgar M. Treatment of women with epilepsy. Continuum (Minneap Minn). 2019; 25(2): 408-30.
37. Harden C, Lus C. Epilepsy in Pregnancy. Neurol Clin. 2019; 37: 53-62.
38. Mostacci B, Esposto R, Lello S, Bisulli F, Licchetta L, Tinuper P. Estrogen-related seizure exacerbation following hormone therapy for assisted reproduction in women with epilepsy. Seizure. 2018; 61: 200-2.
39. Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a personalized treatment approach to women with epilepsy. Semin Neurol. 2017; 37: 611-23.
40. Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjørk MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: association to maternal folate status. Neurology. 2018; 91(9): e811-21.
41. Epilepsy in pregnancy. https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg68/ Acceso 26 de mayo del 2019.
42. Panchaud A, Choen JM, Patorno E. Anticonvulsants and the risk of perinatal bleeding complicatios: a pregnancy cohort study. Neurology. 2018; 91: e533-e42
43. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, et al. Antiepileptic drug clerances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. Neurology. 2018; 91(13): e1228-36.
44. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al.; and for the EURAP study group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol. 2018; 17(6): 530-8.

45. Hernadez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, Cohen JM, Mogun H, Pennell PB, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral cleft. Neurology. 2018; 90: e1-e10.
46. Baker G, Bromley R, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs. A controled cohort study. Neurology. 2015; 84: 382-90.
47. Bromley R, Calderbank R, Cheyne CP, Rooney CL, Trayner Cl, Clayton-Smith J, et al. Cognition in school-age children exposed to levetirazetam, topiramate, or sodium valproate. Neurology. 2016; 87: 1943-53.
48. Christense J, Koops T, Sorensen J, Shendel D, Thorlund E, Pedersen LH, Et al. Prenatal Valproate exposure and risk of Autism spectrum disorders and childhood Autism. JAMA 2013; 309 (16): 1696-703.
49. Drugs and Lactation Database (LactMed) 2018. Available at: https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm. Acceso 24 de mayo, 2019.
50. Begui E, Giussani G. Aging and the epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology. 2018; 51: 216-23.
51. Gibson LM, Hanby MF, Al-Bachari SM, Parkes LM, Allan SM, Emsley HC. Late-onset epilepsy and occult cerebrovascular disease. J Cereb Blood Flow Metab. 2014; 34: 564-70.
52. Mauri JA, Suller A, De la Peña P, Martínez M, Poza JJ, Gómez J, et al. Guía Oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Epilepsia en situaciones especiales: comorbilidades, mujer y anciano. Neurología. 2015; 30(8): 510-7.
53. Lezaic N, Gore G, Josephson CB, Wiebe S, Jetté N, Keezer MR. The medical treatment of epilepsy in the elderly: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2019, 60: 1325-40.
54. Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, Chakrabarti SS. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review. Acta Neurol Belg. 2019; 119(2): 163-73.
55. Consoli D, Bosco D, Postorino P, Galati F, Plastino M, Perticoni GF, et al. Levetiracetam *vs.* carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). Cerebrovasc Dis. 2012; 34: 282-9.
56. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, Unterberger I, Baum P, Deckert-Schmitz M, et al. A randomized, double blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. Epilepsia. 2015; 56: 450-9.
57. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, Ramírez F, Tofighy A, Werhahn KJ, et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup análisis of the randomized unblinded KOMET study. BMC Neurology. 2016; 16: 149-60.
58. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Epilepsy Res. 1999; 37: 81-7.
59. Rowan AJ, Ramsay RE, Collims JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology. 2005; 64(11): 1868-73.

60. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L; on behalf of the LAM 40089 study group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. Epilepsia. 2007; 48: 1292-302.
61. Ramsay RE, Uthman B, Pryor FM, Rowan AJ, Bainbridge J, Spitz M, et al. Topiramate in older patients with partial-onset seizures: a pilot double-blind, doce-comparison study. Epilepsia. 2018; 49(7): 1180-5.
62. Dogan EA, Genç E, Genç BO, Erdogan Ç. Efficacy, tolerability, and retention rates of zonisamide in older adult patients with focal-onset epilepsy: experiences from two tertiary epilepsy centers. Epilepsy Behav. 2017; 76: 19-23.
63. Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy *vs.* controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomized, double blind, non-inferiority. Lancet Neurol. 2017; 16: 43-54.
64. Gómez A, Serratosa JM, Guillamon E, Garcés M, Giráldez BG, Toledo M, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine-acetate in elderly patients with focal epilepsy: Case series. Seizure. 2017; 48: 53-6.
65. Villanueva V, Bermejo P, Montoya J, Massot-Tarrus A, Galiano ML, Toledo M, et al. MONOZEB: long-term observational study of eslicarbazepine acetate monotherapy. Epilepsy Behav. 2019; 97: 51-9.
66. Leppik IE, Wechsler RT, Wiliams B, Yang H, Zhou S, Laurenza A. Efficacy and safety of perampanel in the subgroup of elderly patients included in the phase III epilepsy clinical trials. Epilepsy Res. 2015; 110: 16-20.
67. Brodie MJ, Whitesides J, Schiemann J, D´Souza J, Johnson ME. Tolerability, safety, and efficacy of adjuntive brivaracetam for focal seizures in older patients: a pooled análisis from three pase III studies. Epilepsy Research. 2016; 126: 114-8.
68. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. Epilepsia. 2011; 52: 2168-80.
69. Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. 2016; 86(8): 704-12.
70. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. Epilepsia. 1996; 37(3): 224-9.
71. Gilad R, Boaz M, Dabby R, Sadeh M, Lampl Y. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? Epilepsy Res. 2011; 95(3): 227-31.
72. Jin J, Chen R, Xiao Z. Post-epilepsy stroke: a review. Expert Rev Neurother. 2016; 16(3): 341-9.
73. Serrano-Castro PJ, Fernández-Pérez J, López-González FJ, Toledo-Argany M, Estévez-María JC, Arjona-Padillo A, et al. Eslicarbazepine acetate and carotid intima-media thickness in epileptic patients. Epilepsy Res. 2017; 138: 81-7.
74. Ruiz-Giménez J, Sánchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. Seizure. 2010; 19(7): 375-82.

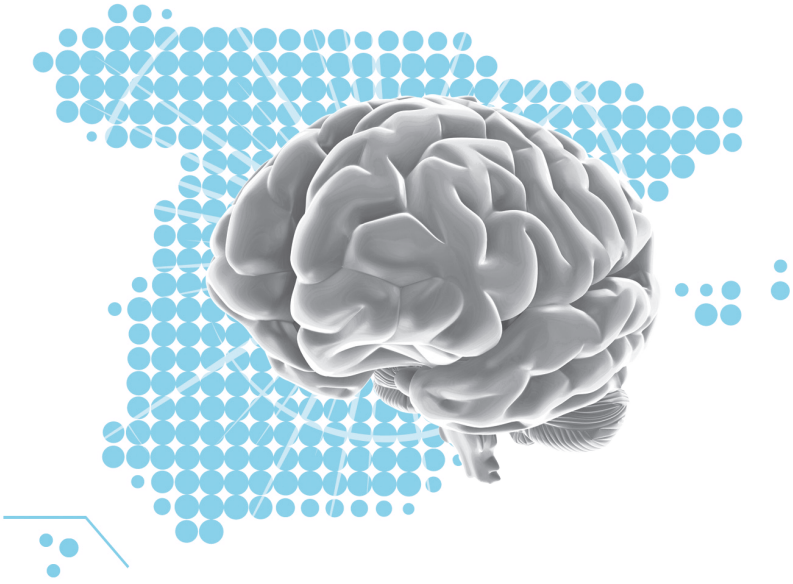
75. Chen WB, Gao R, Su YY, Zhao JW, Zhang YZ, Wang L, et al. Valproate *vs.* diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study. Eur J Neurol. 2011; 18(12): 1391-6.
76. Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV, Selwa LM, Chervin RD, Weatherwax KJ, et al. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. Neurology. 2008: 19;71(8): 572-7.
77. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. Neurology. 2006; 66: 1318-24.
78. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. Neurology. 2005; 65: 1016-20.
79. Shih F-Y, Chuang Y-C, Chuang M-J, Lu Y-T, Tsai W-C, Fu T-Y, et al. Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients. Seizure; 2017; 48: 7-10.
80. Bansal AD, Hill CE, Berns JS. Use of antiepileptic drugs in patients with chronic kidney disease and end stage renal disease. Seminars in Dialysis. 2015; 28(4): 404-12.
81. Asconape JJ. Pharmacokinetic considerations with the use of antiepileptic drugs in patients with HIV and organ transplants. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018; 18: 89.
82. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. Neurology. 2015; 85(15): 1332-41.
83. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. Epilepsia. 2012; 53: 207-14.
84. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. Pharmacol Rev. 2016; 68: 563-602.
85. Doran Z, Shankar R, Keezer MR, Dale C, McLean B, Kerr MP, et al. Managing anti-epileptic drug treatment in adult patients with intellectual disability: a serious conundrum. Eur J Neurol. 2016; 23(7): 1152-7.
86. Liu J, Wang LN, Wu LY, Wang YP. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer´s disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(12):CD011922.

4

PRONÓSTICO DE LA EPILEPSIA

COORDINADORA

Dulce María Campos Blanco



4.1. HISTORIA NATURAL DE LA EPILEPSIA

Alberto García Martínez
Javier Salas Puig

HISTORIA NATURAL DE LA EPILEPSIA

Es difícil estudiar la evolución de la epilepsia en países desarrollados ya que la mayoría de los pacientes sigue un tratamiento farmacológico tras el diagnóstico de epilepsia, lo cual modifica el curso natural de la enfermedad. Los datos de la evolución de la epilepsia sin tratamiento proceden de países en vías de desarrollo o de pacientes con un largo intervalo entre el inicio de la epilepsia y el inicio del tratamiento. Los estudios realizados sugieren que existe un porcentaje de sujetos en los que ocurre una remisión espontánea[1,2].

Un concepto diferente es la denominada oligoepilepsia en la que los pacientes tienen muy pocas crisis separadas por varios años en los que, en ocasiones, se puede cuestionar la utilidad del tratamiento antiepiléptico continuo. Estos casos no definen un determinado síndrome, sino que corresponden a una evolución favorable de determinados síndromes y la identificación suele realizarse de forma retrospectiva. Pueden llegar a corresponder a un 0,6 % de los pacientes de una consulta de epilepsia[3].

FACTORES PRONÓSTICOS

Recurrencia después de una primera crisis no provocada[4,5]

Los dos factores que se asocian a un mayor riesgo de recurrencia después de una primera crisis no provocada son una **etiología remota sintomática** y la presencia de **anomalías en el EEG,** en particular cuando se trata de anomalías epileptiformes.

Una primera crisis que ocurre durante el sueño y lesiones cerebrales en el estudio de neuroimagen también se correlacionan con un mayor riesgo de recaída **(tabla I)**[6].

Distintos estudios describen otros factores pronósticos cuya evidencia no es tan consistente como para los anteriores. Entre ellos se incluyen: **inicio focal** de la crisis, **examen neurológico anormal, edad** en la que ocurre la primera crisis (menores de 2 años, menores de 16 y mayores de 50) y **duración** del primer episodio. El pronóstico de las crisis febriles es generalmente benigno, aunque un 6-7 % de los pacientes desarrollará una epilepsia a largo plazo.

Tabla I. Factores que predicen la recurrencia de las crisis. Niveles de evidencia[6]

Nivel de evidencia	Factores predictivos de recurrencia
Nivel A	Adultos con daño cerebral previo (encefalopatía remota)
Nivel A	Anomalías epileptiformes en el EEG
Nivel B	Anomalía cerebral significativa en la neuroimagen
Nivel B	Crisis durante el sueño

No se ha podido demostrar que un debut, en forma de ***status*/racimo** de crisis en 24 horas, suponga un mayor riesgo de recidiva en individuos por otra parte normales, desde el punto de vista neurológico. Excepto para aquellos raros síndromes asociados a una herencia ligada al sexo, no existen diferencias relacionadas con el **género.**

Remisión en la epilepsia no tratada[2]

Estudios retrospectivos en poblaciones de países en vías de desarrollo con difícil acceso a los fármacos, pero también pequeñas series en países occidentales, sugieren que la epilepsia remite de una manera espontánea en un porcentaje desconocido de pacientes. En uno de los estudios, un diagnóstico de **epilepsia generalizada** fue el único predictor de remisión espontánea. Edad, etiología remota sintomática, tratamiento antiepiléptico considerado insuficiente (por ejemplo, duración inferior a 2 meses) o neurocisticercosis no se asocian de forma estadísticamente significativa con ausencia de remisión o con remisión espontánea de la epilepsia.

Remisión y epilepsia de reciente diagnóstico[1,4,7]

Una **epilepsia estructural,** sobre todo si su origen es precoz, tiene una menor probabilidad de remisión en contraposición a las epilepsias idiopáticas. No obstante, el pronóstico de muchas epilepsias parciales es favorable, características tales como tamaño, naturaleza y localización de la lesión pueden ser determinantes en la evolución.

Un **elevado número de crisis,** antes de iniciar el tratamiento o en las fases iniciales después del diagnóstico, es otro factor negativo para la remisión.

Retraso mental (IQ ≤ 70) es considerado en algunos estudios como un factor independiente de resistencia al tratamiento en niños con cualquier tipo de epilepsia.

Otras características desfavorables citadas en la literatura son determinados **tipos de crisis** (crisis atónicas, crisis parciales con alteración de la consciencia), **múltiples tipos de crisis** en un mismo paciente y **anomalías intercríticas** en el EEG.

Desde un punto de vista pronóstico, las epilepsias pueden clasificarse en **(tabla II)**:

- **Excelente pronóstico:** control de crisis incluso sin tratamiento. Si se tratan alcanzan un buen control con la primera o segunda monoterapia, generalmente con dosis moderadas. El objetivo del tratamiento es reducir el número de crisis hasta que ocurre la remisión. Las crisis no son benignas y pueden causar morbilidad e incluso en muy pocos casos mortalidad. Se incluyen convulsiones neonatales, epilepsia ausencias infantil y epilepsia focal idiopática con paroxismos centro-temporales. Aproximadamente corresponden a un 20-30 % de las epilepsias.
- **Remisión con tratamiento:** pacientes que están controlados de las crisis si continúan con el tratamiento antiepiléptico. Algunos precisan politerapia. Si suspenden el tratamiento las crisis reaparecen. Se incluyen la epilepsia mioclónica juvenil y algunas epilepsias focales tanto criptogénicas como sintomáticas. Corresponden al 20-30 % de las epilepsias.
- **Persistencia de crisis a pesar del tratamiento:** pacientes que continúan con crisis a pesar de seguir con el tratamiento. Pueden ocurrir periodos de mejor control y periodos con crisis frecuentes. Dentro de este grupo, se incluyen las denominadas epilepsias farmacorresistentes. Comprenden este grupo epilepsias sintomáticas como las debidas a displasias corticales, esclerosis medial temporal, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut. Corresponden al 30-40 % de las epilepsias[1].

Alrededor del 60 % de los pacientes con epilepsia de inicio en la edad infantil tendrán un control de las crisis de más de 5 años y podrá retirarse el tratamiento antiepiléptico[7].

Tabla II. Clasificación de las epilepsias según el pronóstico

Excelente	Crisis neonatales Ausencias infantiles Epilepsia con paroxismos rolándicos
Control con tratamiento	Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsias focales
Persistencia de crisis a pesar del tratamiento	Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsias mioclónicas progresivas Epilepsias focales

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

Asier Gómez Ibañez
Albert Molins Albanell

INTRODUCCIÓN

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)[8] recomienda iniciar tratamiento con FAE después de una primera CE no provocada tanto en adultos como en niños, cuando haya una predisposición a la aparición de otra crisis no provocada en los siguientes 10 años superior a un 60 %. Tras una primera CE, la decisión de iniciar o no el tratamiento con FAE va a depender de: el riesgo de recurrencia y de las ventajas o inconvenientes del tratamiento. En los casos en los que este riesgo no sea claro, la decisión se debe tomar en consenso con el paciente, sus familiares o sus cuidadores.

RIESGO DE RECURRENCIA DE UNA CRISIS EPILÉPTICA

Riesgo de recurrencia tras una primera crisis no provocada

Un metanálisis de estudios observacionales detectó que, tras una primera CE, el riesgo de recurrencia fue del 36 % en estudios prospectivos y del 47 % en estudios retrospectivos[9]. **Nivel de evidencia I y II**.

En un estudio observacional aleatorizado europeo tras una primera CE (Multicentre trial for Early Epilepsy and Single Seizure [MESS]), el riesgo de recurrencia en población adulta y pediátrica no tratada fue de un 39 % y un 51 % a los 2 y 5 años[10], respectivamente. **Nivel de evidencia I**.

En dos estudios pediátricos de cohortes prospectivos, que incluían a algunos pacientes con tratamiento, la proporción de recurrencias a los dos y cinco años fue de un 37 % y un 42 % en uno y del 57 % y 64 % en el otro[11,12]. **Nivel de evidencia I.**

El conjunto de los estudios observacionales estima riesgo de recurrencia a los dos años del 40 % entre los pacientes no tratados. Y entre el 80 % y el 90 % de los que presentan una recurrencia lo hacen en los dos años siguientes de la primera CE[13], por tanto, el riesgo de recurrencia tras una primera CE es mayor en los primeros dos años entre los pacientes no tratados.

Riesgo de recurrencia a partir de una segunda crisis no provocada

El estudio MESS pone de manifiesto que el riesgo de recurrencia tras dos o más CE no tratadas fue del 61 % a los dos años y del 69 % a los cinco, significativamente mayor que en pacientes con una sola CE[10] **(tabla III)**.

Otro estudio con población pediátrica mostró una mayor probabilidad de recurrencia al año, tras tres CE, que tras dos (61 % *vs*. 57 %)[14]. Este estudio tiene un sesgo importante y es el de poseer un elevado número de pacientes tratados.

El riesgo global de CE subsiguiente en los distintos estudios observacionales entre los pacientes no tratados alcanza el 70 %. A mayor número de CE en el momento del diagnóstico, mayor riesgo de recurrencia[10,14]. **Nivel de evidencia I y II**.

Tabla III Riesgo de recurrencia (RR) del estudio MESS

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

Factores de riesgo para la recurrencia de crisis

Los factores asociados con mayor riesgo de recurrencia en la mayoría de estudios clínicos incluyen: el tipo y número de CE, etiología sintomática, alteraciones en la exploración neurológica, crisis parciales (CP), crisis de inicio durante el sueño, presencia de anomalías epileptiformes intercrictales en el electroencefalograma (EEG) y alteraciones estructurales en la neuroimagen[6]. **Nivel de evidencia II**. En la **tabla IV** se recoge la gradación del índice pronóstico de recurrencia del estudio MESS.

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

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

TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Beneficios del tratamiento con fármacos antiepilépticos

Un metanálisis de los estudios clínicos aleatorizados (ECA) demostró que el inicio de tratamiento con FAE en pacientes tras la primera CE reduce el riesgo de recurrencia una media del 34 %, pero no modifica el pronóstico a largo plazo para el desarrollo de una epilepsia[9]. **Nivel de evidencia I**.

Una revisión sistemática Cochrane de los mismos ECA observó una probabilidad de recurrencia menor en los tratados con FAE a un año (RR 0,49; IC 95 %: 0,42-0,58) y a cinco años (RR 0,78; IC 95 %:0,68-0,89); sin embargo, no había diferencias entre los tratados inmediatamente y los tratados tras la segunda crisis en la probabilidad de remisión de la epilepsia a los 5 años (RR 1,02; IC: 95 %0,87-1,21)[15]. **Nivel de evidencia I**. Por tanto, los resultados de ambos análisis son superponibles.

El estudio MESS aleatorizó pacientes de población adulta e infantil con CE únicas o recientemente diagnosticadas a recibir tratamiento con FAE inmediato o diferido. El riesgo de recurrencia entre los que recibieron tratamiento inmediato fue menor de los que lo recibieron de forma demorada tanto a los 2 años (32 % *vs.* 39 %) como

a los 5 años (35 % *vs.* 44 %). No hubo diferencias respecto a libertad de CE entre los 3 y los 5 años de seguimiento (76 % *vs.* 77 %). Este estudio estableció un riesgo de recurrencia a 1, 3 y 5 años en función de número de CE previas al inicio del tratamiento, trastorno neurológico subyacente y EEG patológico[16]. **Nivel de evidencia II**.

El estudio FIRST analizó la recurrencia en pacientes tratados tras la primera CE generalizada tónico-clónica (precoz) o después de la segunda (tardío). La probabilidad de alcanzar la libertad de CE durante al menos 2 o 5 años no varió entre ambos grupos[17]. **Nivel de evidencia II**.

El tratamiento inicial con FAE disminuye el riesgo de recurrencia de CE a corto plazo, esto es, en los siguientes 2 años en aproximadamente un tercio, pero no modifica sustancialmente el riesgo de recurrencia a largo plazo, esto es, a partir de 3 años[9,15,18]. **Nivel de evidencia I**.

Factores determinantes del inicio del tratamiento

El primer paso antes de tomar la decisión de iniciar o no tratamiento con FAE es hacer una buena historia clínica que nos permita diagnosticar con un alto nivel de probabilidad el evento que nos describe el paciente como una CE[5]. Añadiendo a la historia el examen físico, un EEG y una RM cerebral de alta resolución se consigue llegar al diagnóstico de un síndrome epiléptico en aproximadamente dos tercios de los casos, lo que ayuda también a establecer el riesgo de recurrencia[19]. **Nivel de evidencia III**. El tratamiento con FAE no está indicado para prevenir crisis epilépticas cuando no se ha tenido ninguna. Además, para iniciar el tratamiento con FAE tras una primera CE hay que sopesar los beneficios con los riesgos de tomar medicación[9]. **Nivel de evidencia IV**.

Los **beneficios** son:

- Disminución de riesgo de recurrencia a corto plazo, especialmente en los primeros dos años.
- Capacidad legal de conducción de vehículos a motor, ya que, al disminuir las recaídas precoces, los pacientes podrán volver a conducir en cuanto cumplan los plazos establecidos por la ley.
- Beneficios psicosociales.

Los **riesgos más importantes de iniciar el tratamiento son**:

- Falta de efectividad en la prevención de la recurrencia.
- Posibles efectos adversos (EA) de los FAE, que aparecen en 7-31 % de pacientes con el primer FAE: toxicidad, reacciones idiosincráticas, teratógenos o crónicos; hay que tener especial atención con este punto en niños y población anciana, ya que la repercusión de los EA es mayor[5,18]. **Nivel de evidencia II**.

Respecto al impacto sobre la calidad de vida, es posible que el tratamiento inmediato tras la primera CE no mejore la calidad de vida[18]. **Nivel de evidencia III**.

Tras una segunda CE, la decisión es más clara a favor de iniciar tratamiento con FAE, ya que el riesgo de recurrencia asciende al 60 % en un año y hasta el 70 % en 4 años[9,15,18]. **Nivel de evidencia I**.

Existe un consenso entre la mayoría de autores sobre las situaciones en las que es recomendable el inicio de tratamiento[20]: **Nivel de evidencia IV**.

1. Después de una primera CE, si el paciente presenta un riesgo de recurrencia medio o alto:
   – Después de un estado epiléptico (EE) o de una primera CGTC en situaciones de riesgo como embarazo, tras un ictus, en ancianos, en pacientes con discapacidad y en pacientes VIH+.
2. Después de dos o más CE con sintomatología clínica que limite la funcionalidad del paciente en un periodo inferior a 6-12 meses.
3. Después de dos o más CE con sintomatología clínica que no limite la funcionalidad del paciente separadas por un tiempo prolongado, si el paciente se encuentra en un grupo de riesgo de recurrencia medio o alto.

RECOMENDACIONES DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON FAE	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
El inicio de tratamiento con FAE debe ser consensuado con el paciente y/o su familia, que deben estar informados de los beneficios y los riesgos.	GESEN
Debe iniciarse el tratamiento con FAE después de una primera CE si el riesgo de recurrencia es medio o alto según el modelo MESS.	B
Debe aconsejarse el inicio de tratamiento con FAE después de una primera CE en determinadas situaciones: CGTC en el embarazo, tras un ictus, en ancianos, en pacientes con discapacidad y en pacientes VIH+.	GESEN
Debe iniciarse el tratamiento con FAE después de dos CE no provocadas.	A

4.3. ESTILO DE VIDA EN EL PACIENTE EPILÉPTICO. EPILEPSIA REFLEJA. MUERTE SÚBITA

Jaime Parra Gómez
Rodrigo Rocamora Zúñiga

ESTILO DE VIDA EN PACIENTE EPILÉPTICO

La mayoría de las personas con epilepsia (PCE) llevan una vida sin grandes limitaciones, sujetas a la legislación vigente al respecto. Determinados hábitos de vida saludable contribuyen a un mejor control de las crisis. Un abordaje terapéutico integral contemplará recomendaciones para evitar factores desencadenantes de CE (tabla V) además del uso de FAE.

Tabla V. Factores potencialmente precipitantes de crisis

Alcohol	La intoxicación por alcohol puede desencadenar convulsiones debido a un efecto neurotóxico directo o al mayor riesgo de traumatismo craneal y complicaciones médicas. Los niveles de medicación anticonvulsiva también pueden reducirse sustancialmente en usuarios crónicos El consumo excesivo de alcohol agudo actúa como un agente proconvulsivo directo con un efecto dosis-dependiente, mientras que el efecto de la abstinencia de alcohol en la aparición de convulsiones es menos claro y posiblemente confundido por el efecto perjudicial de la exposición crónica al alcohol. El consumo social moderado rara vez se asocia con la precipitación de crisis en la epilepsia focal, pero puede afectar el control de las convulsiones en los síndromes generalizados, especialmente cuando se asocia con la privación del sueño. Se debe aconsejar a las PCE que tomen alcohol en cantidades moderadas (menos de dos unidades/día). Las personas con mayor ingesta deben ser advertidas de un mayor riesgo de crisis, especialmente de 7 a 48 h después de la última bebida. **Nivel de evidencia II**.
Cafeína	Controvertido. Estudios preclínicos sugieren que puede aumentar la susceptibilidad a las crisis. En algunos casos, el uso crónico de cafeína puede ser protector. Evitar ingestas excesivas (como el que incluyen las bebidas energéticas) y evitar que tenga impacto negativo en el sueño.
Drogas ilícitas	La cocaína, la heroína y los opiáceos, las anfetaminas y las anfetaminas sustituidas, incluida la metilendioximetanfetamina (MDMA), causan CE en la población general y exacerban las CE en PCE. El efecto del cannabis recreativo es controvertido. En general, la mayoría no informa de un efecto relevante sobre las crisis, aunque se ha descrito un efecto más negativo en personas con EMJ

(Cont.).

Tabla V. Factores potencialmente precipitantes de crisis	
Estímulos luminosos	Destellos luminosos entre 10 y 30 Hz en luz blanca o de color rojo saturado o alternante rojo y azul. 1/3 sensibles a patrones geométricos. Destellos de luz entre los árboles o el reflejo en las olas son situaciones naturales frecuentes. El uso de luz estroboscópica en los festivales musicales también es causa de crisis. Se puede disminuir el riesgo asistiendo durante el día en lugar de la noche. La mayoría de los aparatos de TV funcionan con tasa de refresco de frecuencia > 50 Hz, pero el contenido de los programas de TV puede ser aún lo suficientemente potentes como para generar crisis. Los videojuegos son un factor frecuente de crisis sobre todo en niños y adolescentes. Además del componente visual, puede haber un componente de praxis asociado. No hay medidas legales que restrinjan su contenido y éste es además muy difícil de testar. Se recomienda visualizar la TV o los videojuegos a una distancia de al menos dos metros y jugar con luz ambiente. La oclusión monocular con la palma de la mano puede evitar las CBTC* en situaciones comprometidas.
Estrés emocional	Mencionado por hasta el 80 % de las PCE como precipitante de las crisis. Esta asociación disminuye con la duración de la epilepsia, pero la mitad de las personas con epilepsia todavía la mencionan tras 30 años de evolución. Las crisis pueden ser precipitadas por el estrés agudo y algunas personas informan que pueden prever la aparición de crisis tras situaciones estresantes de determinado nivel, especialmente cuando experimentan cambios de humor prodrómicos preictales. El estrés crónico también puede afectar negativamente el control de la epilepsia.
Privación de sueño	Mencionada por 2/3 de las PCE, dormir sólo una hora menos de lo habitual es un factor de riesgo independiente para la aparición de crisis en pacientes hospitalizadas de forma aguda por convulsiones epilépticas. El riesgo mayor con epilepsias generalizadas, particularmente la EMJ.
Fatiga	Referida por > 50 % de las personas con epilepsia farmacorresistente, ya sea como una condición previa inespecífica o como pródromo de riesgo elevado.

*CBTC: crisis focales que evolucionan a bilaterales tónico-clónicas.

Riesgos domésticos

En la vivienda, los mayores riesgos surgen en la cocina, el baño o las escaleras. Algunas medidas sencillas disminuyen estos riesgos: muebles sin aristas, camas bajas, sistemas de seguridad para el agua caliente, protección de placas de cocina, cocina de inducción, evitar puertas de cristal en casa y en los baños y colocar puertas que abran hacia fuera para no bloquear la salida en caso de que el paciente se quede apoyado sobre ella. En el caso del cuidado de bebés, se aconseja, a la hora de tomarlos en brazos, colocarse en el suelo rodeado de cojines o un entorno blando.

Actividades deportivas

Como en cualquier otra persona, la práctica de ejercicio físico tiene efectos positivos en las PCE, incluyendo una mejora de la autoestima, sociabilidad y mejora de la salud general a largo plazo, e incluso puede ayudar a un mejor control de las CE en algunas personas. Con frecuencia se ha desaconsejado la práctica de estas actividades, por miedo, sobreprotección o ignorancia. Para la mayoría de estas actividades no existen regulaciones específicas en este sentido. La ILAE[21] reconoce estas carencias legales y aboga por individualizar la situación en cada persona según su estado de control de crisis y sus necesidades vitales e interés que muestre el paciente en determinadas prácticas deportivas, con mayores limitaciones en actividades deportivas que pueden poner en peligro la vida de otras personas **(tabla VI)**. Respecto a las profesiones desaconsejables y la conducción de vehículos, remitimos al lector al capítulo correspondiente.

ADHERENCIA TERAPÉUTICA (AT)[22]

La evidencia existente muestra que la adherencia al tratamiento en PCE oscila entre el 50-70 % similar a otras patologías crónicas. Los factores que influyen en este patrón son múltiples y muy complejos. Una mala AT es responsable de un aumento del número y gravedad de las crisis llegando a duplicar los ingresos hospitalarios y los accidentes de tráfico y triplicando el riesgo de muerte, incluyendo SUDEP. Puede ser causa de pseudorrefractariedad de las crisis, sobre todo en jóvenes. Claras explicaciones de cómo usar los FAE, así como el uso de regímenes sencillos de medicación en monoterapia y con el menor número posible de dosis tienen un efecto positivo sobre la AT. **Nivel de evidencia II**.

EPILEPSIAS REFLEJAS

Estímulos precipitantes de crisis[23,24]

Los precipitantes externos de crisis, al ser referidos por los mismos pacientes, pueden ser muy subjetivos. Situaciones comunes pueden asociarse con el inicio de las crisis, lo que aumenta la posibilidad de falsos positivos. El estímulo precipitante de crisis más mencionado por las PCE es el estrés emocional. La privación del sueño y el cansancio también se mencionan con frecuencia, independientemente del tipo de epilepsia **(tabla V)**.

Crisis reflejas[25-27]

Las crisis epilépticas reflejas son aquellas que ocurren segundos o minutos después de un estímulo precipitante bien definido. Epilepsias reflejas son aquellas en las que las crisis epilépticas son desencadenadas, a veces de forma exclusiva por un estímulo epiléptico reflejo sensorial o cognitivo. Los estímulos precipitantes son cualitativamente, y

Tabla VI. Estratificación de riesgo de actividades deportivas[21]

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Atletismo (excepto los listados en grupo 2)	Esquí alpino	Aviación
Bolos	Tiro al arco	Escalada
Deportes de contacto colectivos (judo, lucha)	Salto con pértiga	Saltos de trampolín
Deportes colectivos en tierra (fútbol, baloncesto, hockey, rugby, voleibol, etc.	Triatlón, pentatlón	Carreras de caballos
Esquí de travesía	Deportes con canoa	Deportes con vehículos a motor
Curling	Deportes colectivos de contacto que incluyan posible daño serio cerebral (boxeo, kárate, etc.)	Paracaidismo y similares
Baile	Ciclismo	Rodeo
Golf	Esgrima	Submarinismo
Deportes con raqueta (tenis, pádel, *squash*, etc.)	Disciplinas gimnásticas	Navegación en solitario
	Hípica	Surf, *windsurf*
	Hockey sobre hielo	
	Tiro deportivo	
	Skateboarding	
	Patinaje	
	Natación	
	Esquí acuático	
	Levantamiento de peso	

Grupo 1: actividades sin riesgo significativo adicional. **Grupo 2:** actividades con riesgo moderado para la persona con epilepsia, pero no para otras personas. **Grupo 3:** actividades de alto riesgo, también para otras personas además del paciente.

con frecuencia cuantitativamente, bien definidos y específicos para el tipo de crisis. Las crisis reflejas ofrecen posibilidades únicas para estudiar mecanismos de generación de crisis en epilepsias humanas. Además, su valor clínico es ahora más relevante ante la nueva definición de epilepsia de la ILAE que permite realizar el diagnóstico de epilepsia ante una única crisis de este tipo. La fotosensibilidad, expresada como respuestas fotoparoxísticas en el EEG y crisis generalizadas o focales ante la presentación de determinados estímulos visuales constituye el rasgo reflejo más frecuente en las epilepsias humanas, sin categoría de síndrome específico por parte de la ILAE **(tabla VII)**.

Tabla VII. Epilepsias reflejas

	Fotosensibles	**Epilepsia musicogénica**	**Epilepsia de la lectura**
Sexo/ prevalencia	M > H (60 %) 1/ 4.000 (2-10 % PCE)	1:10.000.000	Muy rara, H > M 1,8:1
Herencia	Probable AD con penetrancia reducida con la edad	Reportada en pacientes con ADTLE* y otras epilepsias genéticas raras (por ejemplo: Sd. Dravet)	AD con penetrancia incompleta
Genes/*loci*	Múltiples 6p21, 7q32,13q31, 16p13, CHD2	LGI1/epitímpano SCN1A	No descubierta aún
Tipo de crisis	Ausencias, Mioclonías, CBTC, Focales (occipitales)	Habitualmente crisis automotoras de lóbulo temporal	Mioclonías orofaciales que pueden progresar a CBTC. Más raramente crisis focales con alexia y grados variables de disfasia
Síndromes asociados	EGG** (EMJ) Epilepsia idiopática occipital Epilepsias mioclónicas progresivas Sd. de Dravet Excepcional en casos lesionales	Epilepsias con lesión y ADTLE*	Considerada variedad de EGG** Crisis similares pueden aparecer en EMJ
Pronóstico	Habitualmente respuesta favorable. Remisión espontánea en 25 % tras los 30 años	Variable, refractarias con frecuencia	Favorable respuesta al tratamiento en general
Tratamiento	Medidas preventivas (evitar estímulo, taparse un ojo) VPA, LEV, LTG	Evitar estímulos provocadores, FAE para epilepsias focales	Evitar estímulo. Dejar de leer para evitar CBTC VPA, LEV y CZP

*ADTLE: epilepsia temporal lateral autosómico dominante. **EGG: epilepsias generalizadas genéticas.

MUERTE SÚBITA

La muerte súbita en epilepsia (MSE) es la principal causa de muerte relacionada con la epilepsia y afecta aproximadamente a 1/1.000 pacientes/año[28]. Después del ictus, la MSE constituye la segunda causa de años potenciales de vida perdidos[29] dentro de las enfermedades neurológicas.

Definición

Muerte súbita, inesperada, presenciada o no, que ocurre en circunstancias benignas en un individuo con epilepsia, con o sin evidencia de una crisis en el que el examen *post mortem* no revela una causa de muerte. La muerte no ocurre por traumatismo o ahogamiento y se excluye el estado de mal epiléptico documentado.

Clasificación

Existen diferentes categorías de precisión diagnóstica: posible, probable, definitiva, cuasi-MSE y una subcategoría "plus" cuando existe otra causa posible de muerte, pero no se ha establecido su implicación[30] **(tabla VIII)**.

Epidemiología en España

En un estudio poblacional de mortalidad relacionada con la epilepsia en Málaga, la incidencia de MSE fue de 0,56 por 1.000 pacientes/año[31]. Sin embargo, en el primer reporte español realizado por una Unidad de Monitorización de Epilepsia, la incidencia de MSE fue de 1,3/1.000 pacientes por año, casi tres veces mayor que la descrita en el estudio poblacional[32]. Basados en los resultados del proyecto EPIBERIA, para una prevalencia de epilepsia activa de 5,79 por cada 1.000 habitantes, fallecerían alrededor de 150 pacientes/año debido a MSE, pero esta cifra ascendería a 350 pacientes/año en el grupo de las epilepsias farmacorresistentes. **Nivel de evidencia II**.

Factores de riesgo

Estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de factores de riesgo específicos para MSE, algunos de los cuales podrían prevenirse.

El mayor factor de riesgo es la presencia de crisis tónico-clónicas no controladas. Los factores de riesgo detectados por metanálisis incluyen crisis tónico-clónicas frecuentes, crisis nocturnas, duración de la epilepsia de 15 años o más, inicio de la epilepsia antes de los 16 años, sexo masculino y posición en decúbito prono[33] **(tabla IX)**.

En el estudio español, todos los pacientes tenían epilepsia focal y sufrían convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Todos los casos presenciados ocurrieron después de

Tabla VIII. Clasificación de muerte súbita en epilepsia (MSE)
MSE definitiva. Muerte súbita, inesperada, presenciada o no presenciada, no traumática, no por ahogamiento que ocurre en un individuo con epilepsia, con o sin evidencia de una crisis, y excluye el estado de mal epiléptico documentado, en el que el examen *post mortem* no revela una causa de muerte.
MSE definitiva "plus". Criterios cumplidos para MSE definitiva, si se identifica una afección concomitante distinta de la epilepsia antes o después de la muerte, si la muerte pudo deberse al efecto combinado de ambas afecciones, y si la autopsia, observaciones directas o el registro del evento terminal no demostraron que la condición concomitante fue la causa de la muerte.
MSE probable o MSE probable "plus". Misma definición que MSE definitivo o MSE "plus", pero sin autopsia.
Posible MSE. Una causa competitiva de muerte está presente.
Cuasi-MSE o cuasi-MSE "plus". Un paciente con epilepsia que sobrevive a la reanimación durante más de una hora después del paro cardiorrespiratorio y no tiene una causa estructural identificada después de la evaluación.
No MSE. Se identifica una clara causa alternativa de muerte.
Sin clasificar. Información incompleta disponible; imposible de clasificar.

Tabla IX. Factores de riesgo de MSE ordenados por grado de riesgo[33]

Factor de riesgo	*Odds ratio*
Crisis tónico-clónicas	
≥ 3 al año	6,4
1 o 2 al año	5,5
Crisis nocturnas	2,6
Duración de la epilepsia ≥ 15 años	2,0
Inicio de la epilepsia antes de 16 años	1,7
Sexo masculino	1,4
Decúbito prono (dormir)	73 % de los casos

una crisis tónico-clónica focal con evolución a bilateral. Cuatro casos se produjeron durante el sueño y todos los casos no presenciados se encontraron en posición prono. Un caso ocurrió durante la monitorización de video-EEG[32]. **Nivel de evidencia II**.

Causas

Los mecanismos etiopatogénicos de la MSE no están completamente dilucidados. El proyecto MORTEMUS analizó casos de MSE ocurridos en Unidades de Monitorización Epilepsia (UME). Se concluyó que el mecanismo principal que conduce a MSE comienza con una alteración grave de las funciones respiratorias y cardiacas después de CGTC, en forma de un fallo neurovegetativo postictal temprano[34]. **Nivel de evidencia II**.

Biomarcadores

Se distinguen 3 tipos de biomarcadores para MSE: **genéticos, electrofisiológicos y de neuroimagen (tabla X)**.

Ciertos genes tienen influencia tanto en el cerebro como en el corazón y son responsables del desarrollo de epilepsia y arritmias cardiacas. Aquellos que ocasionan síndrome de QT largo no sólo pueden generar arritmias potencialmente fatales, sino también epilepsia[35]. Otro caso es la mutación del gen SCN1A, responsable del síndrome de Dravet y que se asocia con un riesgo elevado de MSE[36]. Sin embargo, los

Tabla X. Biomarcadores de MSE

Genéticos	Electrofisiológicos	Neuroimagen
Genes cerebrales SCN1A KCNA1 SCN8A HCN2 PRRT2	***Electroencefalográficos*** Aplanamiento EEG generalizado postictal	***Hallazgos estructurales*** Cambios en el grosor cortical en pacientes con CGTC Alteraciones subcorticales de la sustancia gris Pérdida de volumen del tronco cerebral y cerebelo
Genes cardiacos KCNQ1 KCNH2 SCN5A RYR2	***Cardiorrespiratorios*** Apnea ictal prolongada Hipoxemia grave Alteraciones ECG Anomalías de conducción ECG ictales	***Hallazgos funcionales*** Alteración de conectividad entre estructuras corticales y subcorticales de control autonómico y respiratorio Conectividad funcional reducida Mayor conectividad entre estructuras frontales y límbicas

factores genéticos de la MSE son complejos y se relacionarían en una combinación de polimorfismos de nucleótidos y variaciones del número de copias en diferentes genes involucrados en circuitos de control cardiorespiratorio[33].

Los **marcadores electrofisiológicos** comprenden:

- Supresión generalizada del EEG postictal (PGES), definido como la reducción de la amplitud EEG menor de 10 μ V, que ocurre eventualmente tras CGTC[37]. Sin embargo, este marcador ha sido criticado últimamente como inespecífico por lo que debe ser tomado con precaución[38].
- Apnea o hipoxemia postictal[39]. La apnea ictal prolongada (≥ 60 s) se asocia con hipoxemia grave y puede ser un posible biomarcador SUDEP[40].
- Alteraciones ECG interictales o ictales pueden ser biomarcadores de MSE[41].

Los biomarcadores obtenidos por neuroimagen incluyen análisis morfométricos y de conectividad funcional (RNMf). En general, las alteraciones volumétricas indican daño estructural de vías de control clave para la función autonómica y respiratoria.

Los estudios funcionales muestran una alteración de la conectividad entre estructuras corticales y subcorticales relacionadas con el control autonómico y respiratorio además de una conectividad funcional reducida o bien una mayor conectividad entre estructuras frontales y límbicas en pacientes de alto riesgo[42]. Sin embargo, estos estudios se basan en pacientes de alto riesgo y no exclusivamente en aquellos que han sufrido MSE; por lo tanto, sus resultados deben ser tomados con precaución. **Nivel de evidencia II**.

Prevención y tratamiento

Los resultados de los estudios multicéntricos, así como de las series de caso publicados en la literatura, sugieren las normas de prevención de la MSE tanto en el paciente individual como en Unidades de Monitorización de Epilepsia reflejadas en la página siguiente. **Nivel de evidencia II**.

RECOMENDACIONES DE ESTILO DE VIDA	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Puede permitirse la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol < 25 g de alcohol por semana.	B
Las bebidas con cafeína (como café y el té) están permitidos en cantidades moderadas y sin que influyan negativamente en el sueño.	GE
Se recomienda un tiempo de sueño suficiente con horarios regulares, especialmente en epilepsias generalizadas genéticamente determinadas	GESEN
Los pacientes con epilepsia deben evitar factores estresantes psicológicos y estímulos reflejos	GESEN
Se informará al paciente con epilepsia sobre las limitaciones legales existentes aplicables a su situación y el control de las crisis, en especial en cuanto a la conducción de vehículos y las restricciones profesionales	GESEN
Se informará, asimismo, sobre los deportes desaconsejados y la forma de evitar riesgos en el ámbito doméstico	GE
Debe fomentarse la adherencia al tratamiento para evitar deterioro de las crisis, accidentes, mortalidad y demandas de asistencia sanitaria innecesarias	A

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUERTE SÚBITA EN EPILEPSIA (SUDEP)	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Paciente individual	
Control de CTCG	A
Reanimación temprana (> 3 min)	A
ECG de rutina con medición del QT	B
Supervisión nocturna	B
Evitación del decúbito prono al dormir	GESEN
En las Unidades de Monitorización	
Enfermería con dedicación exclusiva 24 horas	A
Personal entrenado en RCP	GESEN
Monitor cardiaco y pulsioxímetro	GESEN
Acceso expedito a carro de paradas	GESEN

4.4. SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO

Pablo Quiroga Subirana
Juan Carlos Sánchez Álvarez

INTRODUCCIÓN

En torno al 70 % de los pacientes con epilepsia consiguen una remisión mantenida tras el inicio del tratamiento con FAE[43]. Sobre las dos terceras partes de los pacientes tratados quirúrgicamente por resistencia a FAE, alcanzan el control de las CE tras la cirugía[44]. En los pacientes con una remisión prolongada de las CE, no existe ningún indicador absoluto que determine si la ausencia de CE es debida al tratamiento con FAE o a una remisión total de la epilepsia. Por tanto, existe el dilema sobre si los FAE deben ser retirados, al desconocerse la probabilidad de tener nuevas CE en ausencia de medicación. No obstante, la supresión de FAE constituye una opción razonable en pacientes en remisión prolongada de CE, si bien debe ser individualizada tras evaluar los beneficios físicos, cognitivos, psicológicos y económicos de la retirada de FAE y los riesgos de recaída de CE tras la supresión de FAE y analizar los factores de predicción de recurrencia de CE.

SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO EN PACIENTES EN REMISIÓN

Tiempo de espera libre de CE para la supresión del tratamiento

En un ECA prospectivo y multicéntrico, sobre la continuidad *versus* retirada de FAE, con 1.013 pacientes, niños y adultos, que habían estado libres de CE durante al menos dos años, se obtuvo un riesgo de recurrencia de las CE del 22 % de los pacientes en los que se mantuvo el tratamiento y del 41 % en los que se retiró, o sea, uno de cada 5 pacientes a los que se suspendió el tratamiento tuvo una recurrencia relacionada con la retirada de FAE[45]. En otro ECA prospectivo y cegado, con 160 adultos libres de CE al menos dos años con un solo FAE, el riesgo de recaída de CE a los 12 meses fue del 7 % en el grupo que continuó con el FAE, y del 15 % del grupo que lo suspendió, sin significación estadística. Los criterios de inclusión fueron restrictivos, seleccionándose mucho a los pacientes (se excluyó a pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, con EEG anormal y con retraso mental, entre otros). También se constató una mejoría significativa en el estado cognitivo en los pacientes que suspendieron el FAE con relación a los que lo mantuvieron[46]. **Nivel de evidencia I**.

En una RS con metanálisis de 45 artículos con 7.082 pacientes, niños y adultos, a los que se le retiró FAE tras un periodo libre de CE superior a dos años, salvo en 4 estudios que dicho periodo de remisión fue inferior a los dos años, el riesgo de recaída de CE tras la supresión, fue del 22 % al año de la retirada, del 28 % a los dos años, y del 34 % a los cuatro años[47]. **Nivel de evidencia II**.

En otra RS sobre retirada de FAE en pacientes libres de CE, de forma temprana (- de 2 años) *versus* tardía (+ de 2 años), se encontraron evidencias en niños que respaldan la espera mínima de al menos dos años sin CE antes de suprimir los FAE. Por el contrario, no se detectaron pruebas sobre el momento óptimo de retirada de FAE en adultos sin CE[48]. En dicha RS, se constató que de cada 8 pacientes menores de 16 años con epilepsia en remisión a los que se le suprimió FAE, 1 tuvo recurrencia de CE[48]. **Nivel de evidencia I**.

En la mayoría de los estudios, el tiempo de remisión de dos años prerretirada fue seleccionado de una forma artificiosa, comprobándose que por cada año de espera libre de CE se reduce el riesgo de recaída tras la suspensión del tratamiento[47]. **Nivel de evidencia II**.

Factores de predicción de recurrencia de CE tras supresión del tratamiento

En una RS con metanálisis, en 10 estudios con buena calidad metodológica con 1.769 niños y adultos, se evidenciaron los factores de predicción más importantes de recurrencia de CE y los de evolución a largo plazo tras la retirada de FAE, que se reflejan en las **tablas XI y XII[49]**. **Nivel de evidencia I**. Con estos factores de predicción, se confeccionó un nomograma de cálculo de riesgo de recurrencia a los 2 y 5 años y la probabilidad de permanecer libre de CE en último año de seguimiento a los 10 años de la supresión, accesible de forma abierta en la *web*, que es muy útil como herramienta de trabajo[50].

En cuanto al EEG prerretirada de FAE, en un metanálisis de 15 estudios con 2.349 pacientes, un EEG anormal predijo de forma significada la recurrencia de CE[51]. No obstante, la presencia de actividad epileptiforme antes de la supresión de FAE, aunque incremente el riesgo de recidiva de CE, no debe modificar el criterio de una posible retirada en un paciente con ausencia o baja presencia de otros factores de predicción[49]. **Nivel de evidencia III**.

Riesgos de la supresión del tratamiento antiepiléptico crónico

Los riesgos de la supresión de FAE tras un periodo de remisión prolongada son la recaída de CE con sus aspectos negativos, tales como lesiones físicas, estado epiléptico e incluso la muerte, similares a los considerados en el inicio de un tratamiento antiepiléptico en primera instancia. **Nivel de evidencia I**. También deben considerarse

Tabla XI. Factores de predicción de recurrencia de crisis epiléptica tras la retirada de un tratamiento crónico con FAE[50].

Factor de predicción	Recidiva de CE más probable...
Duración de la epilepsia antes de la remisión	… a mayor duración
Intervalo libre de CE antes de la retirada de FAE	… a menor duración
Edad al comienzo de la epilepsia	… a mayor edad, por > de 4 años … a menor edad, por < de 3 años
Historia previa de crisis febriles en el paciente	… si se han tenido
Número de CE antes de la remisión	… a mayor número
Existencia de síndrome epiléptico limitante	… si no existe
Retraso intelectual (CI < 70; si no disponible, a criterio médico)	… si existe
Actividad epileptiforme en EEG antes de la retirada	… si se constata

Tabla XII. Factores de predicción de libertad de CE en el último año de seguimiento a los 10 años de la retirada de FAE[50].

Factor de predicción	Libertad de CE en el último año de seguimiento a 10 años, más probable …
Duración de la epilepsia antes de la remisión	… a menor duración
Intervalo libre de CE antes de la retirada de FAE	… a mayor duración
Número de FAE tomados antes de la supresión	… a menor número
Sexo	… si masculino
Historia familiar de epilepsia (1er o 2º grado)	… si negativo
Número de CE antes de la remisión	… a menor número
Tipo de CE (focal/generalizada)	… si no se han tenido CE focales
Actividad epileptiforme en EEG antes de la retirada	… si no se constata

los efectos negativos de la posible recaída en el estado emocional, psíquico, social y laboral, y el riesgo de perder la licencia de conducción o el empleo, que pueden ser determinantes en algunos adultos.

Un aspecto relevante es la posibilidad de no alcanzarse una nueva remisión de las CE, como la existente antes de retirarse el FAE, tras la reintroducción del mismo. En la RS con metanálisis citada[49], 136 pacientes de 1.455 (9 %) no estuvieron libres de CE en el último año de seguimiento a largo plazo, por lo que la reintroducción de FAE falló en alcanzar una remisión como la previa a la retirada en 1/10 pacientes. Este hecho ha sido detectado por otros con hasta un 23 % de transformación de epilepsia controlada en resistente a FAE, tras la retirada de FAE y posterior reintroducción[52]. **Nivel de evidencia III**. Aunque no existen pruebas de la causalidad directa entre la retirada de FAE y subsiguiente descontrol de la epilepsia, este riesgo debe tenerse presente y se debe informar al paciente o familiares antes de la retirada de FAE.

Duración de la reducción de FAE hasta la supresión

Los periodos de reducción de FAE usados en los diferentes estudios son muy variables (cuatro semanas a varios años). En un ECA no cegado, en 216 niños se comparó la retirada en un periodo de 4-6 semanas con la retirada en 4-6 meses y no se encontraron diferencias significativas[53]. En el ECA prospectivo cegado, que incluyó 160 adultos se redujo la dosis del FAE en un 20 % de la dosis inicial en las primeras 6 semanas con reducción posterior de un 20 % de la dosis inicial cada dos semanas para suspender totalmente en 12 semanas[46]. El riesgo de recurrencia de CE en reducción muy lenta es similar con respecto a tiempos de retirada de uno a seis meses. **Nivel de evidencia III**.

Muchos clínicos opinan que la retirada de barbitúricos y benzodiacepinas debe ser más lenta (al menos 6 meses) porque podrían producirse CE por abstinencia de estos FAE, si bien esto no ha sido demostrado de forma categórica.

SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO TRAS CIRUGÍA DE EPILEPSIA

Tiempo de espera libre de CE para la reducción-supresión del tratamiento

En un ensayo clínico prospectivo sobre continuidad *versus* retirada de FAE en pacientes que alcanzaron una remisión de las CE tras 1 año de la cirugía, se observó que presentaron CE 73 de 162 pacientes (45 %) a los que no se redujo FAE y 41 de 129 (32 %) a los que se redujo de dos FAE a uno o de un FAE a ninguno, no encontrándose diferencias significativas[54]. En otro estudio comparativo, prospectivo y controlado, con 60 pacientes a los que se retiró FAE un año después de la cirugía,

26 de 34 (76,5 %) pacientes del grupo de retirada y 16 de 26 (61,5 %) pacientes en el grupo sin retirada, permanecieron sin CE cinco años tras de la cirugía[55]. En una RS con metanálisis que incluyó 16 artículos con 1.456 pacientes (niños y adultos) a los que se les redujo el tratamiento tras cirugía de resección y 685 a los que no se les redujo, tras un periodo mínimo de un año tras la cirugía, el riesgo de recurrencia promedio de CE fue del 18 % (rango: 0-55 %). La tasa de recaída de CE en pacientes con reducción de FAE fue más baja que en los pacientes sin cambios de tratamiento después de la cirugía (OR 0,39, CI 95 % 0,300-0,507, p > 0,001). **Nivel de evidencia III**. Estos datos sugieren un elevado sesgo de selección de los pacientes a los que se les redujo los FAE, al no ser aleatorizados los estudios. Un 90 % de los casos incluidos en la RS con metanálisis eran de resección del lóbulo temporal, con lesión focal en la RM (85 %), resección quirúrgica completa (81 %) y no se diferenciaba entre disminución y retirada total de FAE tras la cirugía[56].

En otra RS con metanálisis de 16 artículos con 2.441 pacientes tratados con cirugía, niños y adultos, a los que se le retiró FAE tras un periodo libre de CE superior a un año, el riesgo acumulado de recurrencia de CE tras la retirada de FAE, fue del 13,7 % al año de la retirada, del 21 % a los 2 años, del 24,1 % a los 3-4 años y del 28,5 % a los 5 años o más[47]. **Nivel de evidencia III**.

Factores de predicción de recurrencia de CE tras supresión del tratamiento

No son bien conocidos en la actualidad, puesto que los estudios existentes muestran resultados contradictorios por su baja-moderada calidad, como queda reflejado en las RS comentadas previamente[47,56]. En los distintos estudios se mencionan factores predictivos de poca consistencia por el sesgo de selección. En estos estudios, realizados sobre todo con pacientes adultos[56,57], han sido descritos como factores predictivos más habituales los que se reflejan en la **tabla XIII. Nivel de evidencia III**. En la **tabla XIV** consta el perfil del candidato ideal para la reducción-supresión de FAE después de la cirugía con éxito y remisión de CE[56]. **Nivel de evidencia III**.

Riesgos de la supresión del tratamiento crónico tras cirugía de epilepsia

La gran mayoría de los pacientes sometidos a cirugía de epilepsia están con tratamientos complejos de varios FAE, que tienen consecuencias de todo tipo, sobre todo cognitivas, por lo que los beneficios de la reducción-supresión de FAE son destacados en cuanto a la supresión o disminución de efectos secundarios. En estos pacientes, la reducción de FAE tras comprobar que se controlan las CE tras la cirugía es la norma, aun asumiendo la reaparición de las mismas con sus posibles consecuencias.

Existe también la posibilidad de no conseguirse una nueva remisión tras recidiva de las CE como antes de reducirse o suprimirse los FAE. En el ensayo clínico ya citado[54], alrededor de un tercio de los pacientes libres de CE después de la cirugía experi-

Tabla XIII. Factores de predicción de recurrencia de CE tras la reducción de FAE tras cirugía de la epilepsia[56,57].

Factor de predicción	Recidiva de CE más probable…
CE tras la cirugía y antes de la retirada	... si se ha tenido
Etiología de la epilepsia	… si no se identifica lesión
Lesiones en RM cerebral multifocal	… si se constatan
Retirada de FAE precoz	… antes de los 10 meses
Historia de epilepsia de larga duración	… ≥ 11 años
Edad avanzada en cirugía	… ≥ 30 años
EEG postoperatorio anormal	… si existe
Resección incompleta de la lesión	… si existe
CE generalizadas preoperatorias frecuentes	… ≥ 2 por año
Cirugía extratemporal	… si existe

Tabla XIV. Candidato ideal para la reducción de FAE después de cirugía de la epilepsia que controla las crisis epilépticas[56].

Perfil paciente ideal
Pacientes jóvenes en el momento de la cirugía
Breve duración de la historia de la epilepsia (< de 11 años)
Epilepsia del lóbulo temporal claramente demostrada por clínica y hallazgos de EEG
Epilepsia lesional por RM
Libertad completa de CE después de la cirugía
EEG postoperatorio normal (no actividad epileptiforme interictal)
Esclerosis del hipocampo en patología demostrada

mentaron una recaída después del intento de reducir tratamiento y, de éstos, en una tercera parte la reintroducción del FAE falló en alcanzar la remisión como la previa a la retirada. En el otro ensayo clínico prospectivo[55], de los pacientes que presentaron reaparición de CE tras la reducción-supresión del FAE, en un tercio de ellos la reintroducción de FAE no alcanzó la remisión como la previa a la retirada de FAE tras la cirugía. **Nivel de evidencia III**.

Duración de la reducción de FAE hasta la supresión

En la RS con metanálisis previamente citada[56], a los pacientes que se les redujo la medicación por control de CE tras cirugía de epilepsia, los FAE se reducían utilizando un programa individualizado para cada paciente. En sólo ocho estudios, se describió un protocolo específico para la reducción de FAE; el intervalo medio entre la cirugía y el comienzo de reducción de FAE fue de 14 meses; el tiempo medio para lograr la retirada fue de 30 meses. En general, se describen tres principios con respecto a la reducción: en los pacientes que tomaban varios FAE, cada uno se redujo individualmente por completo antes de comenzar a reducir el segundo y la reducción de dosis se realizó en pequeños pasos cada 2-3 meses. La reducción de FAE en pacientes en remisión de CE tras cirugía se realiza de forma individualizada y escalonada, entre varios meses a dos-tres años. **Nivel de evidencia IV**.

¿QUIÉN DEBE TOMAR LA DECISIÓN DE SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO?

La decisión de suprimir el tratamiento crónico, tanto en pacientes controlados medicamente como tras cirugía de epilepsia, debe ser consensuada entre el médico responsable y conocedor del caso, en conjunción con el paciente y/o sus familiares, después de aportarles toda la información sobre los beneficios y riesgos de la retirada, así como la probabilidad de recurrencia de CE y de la posibilidad existente de no alcanzarse de nuevo la remisión tras la reintroducción de FAE en caso de recidiva de CE.

RECOMENDACIONES SOBRE SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
La decisión de suspender el tratamiento antiepiléptico crónico con FAE debe ser consensuada entre el médico y paciente o familiares, tras proporcionar toda la información de las ventajas e inconvenientes de mantener o retirar el tratamiento.	GESEN
La decisión de suspender un FAE debe realizarse de una forma individualizada, tras un periodo de remisión de CE de al menos dos años, evaluando siempre la probabilidad de riesgo de recurrencia de CE antes de proceder a la retirada.	A

En pacientes con varios factores de riesgo conocidos, el aumento del tiempo de espera para la supresión disminuye la probabilidad de recidiva de CE y mejora el pronóstico de la epilepsia a largo plazo.	**B**
El uso de la aplicación *online* http://epilepsypredictiontools.info/aedwithdrawal, con todos los factores de predicción integrados, es una herramienta muy útil en el cálculo de la tasa de recaída de CE en un tiempo dado.	**A**
Se debe informar de los riesgos de recaída de CE tras la suspensión y de la probabilidad existente comprendida entre un 10-20 % de que no se obtenga control de la epilepsia tras la reintroducción de FAE en caso de recidiva.	**B**
Además de los factores de riesgo de recurrencia, deben tenerse en cuenta otros factores que pueden ser determinantes: efectos adversos de los FAE, desaparición de la carga de enfermedad, coste, riesgo de lesión física, estado epiléptico o muerte, calidad de vida, problemas psicológicos y socio-laborales.	**GESEN**
Son razonables los periodos de supresión del tratamiento con FAE comprendidos entre varias semanas y varios meses.	**C**
La decisión de reducción-supresión de FAE tras cirugía de la epilepsia, debe hacerse de forma individualizada, tras un periodo medio de un año posterior a la intervención, evaluando todos los factores de predicción de recaída conocidos.	**C**
Se debe informar de los riesgos de recaída de CE tras la suspensión de FAE tras la cirugía y de la probabilidad existente de que no se obtenga un control satisfactorio de la epilepsia, en caso de recidiva de las CE.	**B**
La reducción-retirada de FAE tras cirugía de epilepsia debe realizarse de forma individualizada y escalonada, siendo razonables los periodos de supresión comprendidos entre varios meses y 2-3 años.	**GESEN**

4.5. ALTERACIONES PSICOSOCIALES Y DISCAPACIDAD EN EPILEPSIA

Dulce M. Campos Blanco
Eduardo Rubio Nazabal

LIMITACIONES DEL PACIENTE CON EPILEPSIA

Epilepsia y actividad laboral

Se analizarán los requisitos del puesto de trabajo y la persona con epilepsia (PCE) en concreto para emitir un informe, que puede ser:

- Apto sin restricciones.
- En observación. Pendiente de vigilancia para valorar grado de capacidad.
- Apto con restricciones. Necesidad de adaptaciones en el puesto de trabajo.
- No apto.

En el momento actual, cuando la epilepsia es una patología sobrevenida, el trabajador no podrá ser despedido, sino que se adecuará su actividad laboral a las características de su enfermedad. En España se regula la situación del trabajador con discapacidad para garantizar la plena igualdad laboral. En este sentido, la Ley de Prevención de Riesgos Laborales establece que el empresario deberá garantizar la protección del trabajador tomando las medidas adecuadas para la adaptación del puesto de trabajo que garantice la seguridad del trabajador[58].

La ley española en aras de la seguridad tanto del propio paciente como del resto de personas establece normativas específicas restrictivas reguladas por ley que limita el acceso del paciente epiléptico al desempeño de determinadas actividades laborales **(tabla XV)**.

Epilepsia y conducción (B.O.E Nº 220/2010)

La normativa referida a este aspecto se especifica en la **tabla XVI**.

En el **informe neurológico** que se aporte para la obtención o prórroga del permiso de conducir se debe hacer constar el diagnóstico, tipo de crisis, el cumplimiento terapéutico, la frecuencia de crisis (periodo último libre de éstas), horario de presentación (fundamentalmente si son nocturnas) y que el tratamiento farmacológico prescrito no dificulta la conducción. En el caso del grupo II, además deberá constar que no existe ninguna patología cerebral relevante ni actividad epileptiforme en el EEG.

Tabla XV. Normativas específicas españolas que limitan el acceso del paciente epiléptico al desempeño de determinadas actividades laborales

Profesiones no permitidas	Profesiones no recomendadas
• Profesiones que incluyen la tenencia y uso reglamentario de armas de fuego: ejército profesional, cuerpos de Policía, Guardia Civil, cuerpo de ayudantes de instituciones penitenciarias, seguridad privada[59-61]. • Pilotaje de aeronaves y helicópteros[62]. • Responsabilidad en circulación aérea, marítima o ferroviaria[63,64] • Buceadores profesionales. • Trabajo en atmósfera hiperbárica[65]. En algunas circunstancias (si lleva más de 10 años sin tratamiento e informe favorable del neurólogo) puede ser considerado apto. • Bombero: los requisitos para ser bombero pueden variar de una comunidad a otra, pero en general la epilepsia es una causa de exclusión[66]. • Profesiones marítimas*.	• Conductor de vehículos pesados. • Conductor de transporte público u otras profesiones basadas en la conducción de vehículos. • Manejo de maquinaria peligrosa, o sustancias tóxicas o inflamables. • Trabajos que se realicen en altura (2 metros o más). • Trabajos nocturnos o a turnos que conlleven cambios en el ritmo del sueño. • Trabajos en instalaciones con circuitos eléctricos abiertos. • Exposición a altas temperaturas con riesgo de quemadura. • Entrenadores de deportes de riesgo.

*El Instituto Social de la Marina será en organismo encargado de la realización de los reconocimientos médicos.
a.- Actividad profesional en buque. No aptas. Excepcionalmente podrán ser considerados aptos con restricciones aquellos pacientes que no hayan presentado crisis en los últimos 2 años, con informe favorable del neurólogo. Para el caso de personal de puente dicho periodo se ampliará a 5 años[67].
b.- Patrón de embarcación de recreo. No se permite obtención o renovación del título cuando hayan aparecido crisis epilépticas convulsivas o con pérdida de conciencia durante el último año[68]. En las crisis durante el sueño, de deberá constatar que al menos ha transcurrido un año sólo con esta sintomatología. Si se trata de sacudidas mioclónicas que puedan afectar la seguridad en la navegación, existirá un periodo libre de sacudidas de, al menos, tres meses.

COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA EPILEPSIA O SU TRATAMIENTO

Comorbilidad psiquiátrica en epilepsia[69-72]

Entre un 20-30 % de las PCE presentan comorbilidad psiquiátrica, siendo lo más frecuente: depresión, trastorno de ansiedad, déficit de atención y psicosis. Esta prevalencia es mayor en pacientes con epilepsia farmacorresistente y antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Se ha establecido una relación bidireccional entre la epilepsia y la depresión, pero también con el autismo o la esquizofrenia. Es importante que el neurólogo esté entrenado en detectar esta patología psiquiátrica en pacientes epilépticos, tenga pericia en su tratamiento y conocimiento sobre la repercusión que los FAE puedan tener sobre esta patología. De esa manera, mejorará el pronóstico de ambas patologías y la calidad de vida de los pacientes **(tablas XVII y XVIII)**.

Tabla XVI. Normativa sobre epilepsia y conducción

Criterios para obtener o prorrogar el permiso de conducción en PCE

Grupo I: Conductores de vehículos a motor de dos ruedas (categoría A) y turismos para uso particular (categoría B), con la posibilidad de utilizar un remolque que no exceda los 750 kg de peso (categorías A y B)	No se permite cuando hayan aparecido crisis epilépticas o con alteración de la conciencia en el último año.
	En caso de crisis convulsivas, sólo durante el sueño se deberá constatar que al menos ha transcurrido un año sólo con esas crisis y sólo durante el sueño.
	En caso de crisis epilépticas repetidas sin alteración de conciencia o sobre la capacidad de actuar, se deberá constatar que al menos ha transcurrido un año con sólo ese tipo de crisis.
	En caso de crisis provocada por un factor causante: 6 meses sin crisis.
	Primera crisis única no provocada: 6 meses sin crisis.
	Crisis durante cambio o retirada de tratamiento: 12 meses*.
Grupo II: Conductores profesionales dedicados al transporte de personas y mercancías (categorías C y D)	Sólo se permite conducir cuando las crisis epilépticas o crisis convulsivas de otras etiologías no han precisado tratamiento ni se ha producido en los últimos 10 años, esto es válido tanto para crisis diurnas como nocturnas. La vigencia del permiso de conducir en estos casos será de 2 años.
	En caso de crisis convulsivas sólo durante el sueño se deberá constatar que al menos ha transcurrido 10 años solo con esas crisis y sólo durante el sueño, sin FAE y sin patología cerebral + EEG sin actividad epileptiforme.
	En caso de crisis epilépticas repetidas sin alteración de conciencia o sobre la capacidad de actuar se deberá constatar que al menos ha transcurrido un año con sólo ese tipo de crisis y sin tratamiento. Periodo de vigencia del permiso de conducir será de un año.
	En caso de crisis provocada por un factor causante: 12 meses sin crisis.
	Primera crisis única no provocada: libres de crisis y sin tratamiento 5 años
Categoría A: ciclomotores y motocicletas	
Categoría B: automóviles particulares	
Categoría C: automóviles de transporte público con 8 pasajeros o menos	
Categoría D: automóviles de transporte público de más de 8 pasajeros	

*A criterio de neurólogo podrá impedirse la conducción desde el inicio de la retirada del tratamiento y durante el plazo de 6 meses tras el cese del mismo.

Si se usan FAE inductores, puede requerirse aumento de un 25-30 % la dosis de antidepresivos como: ISRS (sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram), IRSN (duloxetina) o antidepresivos tricíclicos.

Tabla XVII. Propiedades psicótropas de los FAE[69]

PROPIEDADES PSICOTROPAS DE LOS FAE[69]

FAE	*Beneficios psiquiátricos*	*Efectos secundarios psiquiátricos*
BZD	Ansiolítico	Depresión Trastorno de conducta y/o TDHA
CBZ/OXC /ESL	Estabilizador del ánimo Efecto antimaniaco	No descritos
ESM	No descritos	Trastornos de conducta Síntomas psicóticos
GBP/ PGB	Ansiolítico Efecto beneficioso en fobia social y ansiedad generalizada	No descritos
LTG	Estabilizador del ánimo Antidepresivo	Ansiedad Trastorno de conducta en pacientes con déficit cognitivo
LEV	No descritos	Depresión Ansiedad Trastorno de conducta
PER	No descritos	Trastorno de conducta Depresión Psicosis
PB	Ansiolítico	Depresión, trastorno de conducta, TDHA
TPM	No descrito	Depresión Ansiedad Trastorno de conducta
VPA	Estabilizador del estado de ánimo Antimaniaco Antipánico	Trastorno de conducta en niños a altas dosis
ZNS	No descritos	Depresión

BZD: benzodiazepinas, CBZ:carbamazepina, OXC: oxcarbazepina, ESL: eslicarbazepina, ESM: etosuximida, GBP: gabapentina PGB: pregabalina, LMG: lamotrigina, LVT: levetiracetam, PB: fenobarbital, PER: perampanel, TPM: topiramato, VPA: ácido valproico, ZNS: zonisamida.

Tabla XVIII. Tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica en epilepsia[70-72]

Ataque de pánico	ISRS (paroxetina, sertralina, fluoxetina) + TCC TCC (terapia cognitivo conductual)
Ansiedad generalizada	Pregabalina Paroxetina, venlafaxina, paroxetina
Trastorno de ansiedad social	ISRS (sertralina, escitalopram, paroxetina).
Trastorno de *stress* postraumático	ISRS (sertralina, paroxetina)
Trastorno obsesivo-compulsivo	TCC (terapia cognitivo-conductual) TCC + sertralina TCC + clomipramina
Depresión aislada	ISRS. Si falla un fármaco de este grupo se usa otro ISRS o usar un antidepresivo del grupo IRSN
Depresión + ansiedad	ISRS (salvo sertralina, fluoxetina, citalopram)
Depresión + fatiga o lentitud de pensamiento Depresión y disfunción sexual	IRSN (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina)
Episodios depresivos con agitación	Amitriptilina
Episodios depresivos con ataques de pánico	Imipramina
Síntomas psicóticos	Aripiprazol, risperidona
TDHA	Metilfenidato

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Psicofármacos a evitar por posibilidad de aumento de crisis:

- **Antidepresivos: clomipramina, maprotilina, amoxapina, bupropion.**
- **Antipsicóticos: clozapina, clorpromacina.**

Litio: no sería considerado en el tratamiento de trastorno bipolar si hay otras opciones.

Aspectos a tener en cuenta por el neurólogo ante la patología psiquiátrica que puede presentar un paciente:

- **Identificar factores de riesgo de patología psiquiátrica: historia familiar y personal, en caso de que exista, escoger FAE con adecuado perfil psiquiátrico.**
- **Vigilar la aparición de patología: identificando síntomas de trastorno del ánimo (insomnio, disminución de apetito) o utilizando escalas adecuadas (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy [NDDI-E], o Generalized Anxiety Disorders-7).**

En caso de que una PCE presente un síntoma psiquiátrico se valorará:

- Relación del síntoma con la aparición de crisis (síntoma preictal, ictal, postictal o interictal).
- Valorar si su inicio tiene relación con introducción o retirada de algún FAE.
- Valorar si se relaciona con inicio de FAE inductor en paciente a tratamiento con psicofármacos.

Se recomienda tratar la patología psiquiátrica, iniciando fármaco a bajas dosis y ajustándolas a las 2-5 semanas. Continuar con el fármaco antidepresivo 6 meses tras curación del primer episodio depresivo y 2 años después de la recuperación del segundo o siguientes.

Se recomienda remitir a psiquiatría cuando:

- Aparecen síntomas psicóticos (pensamiento delirante, alucinaciones auditivas).
- Hay factores de riesgo de trastorno bipolar.
- Historia de abuso de alcohol o drogas.
- Riesgo de suicidio.
- Trastorno de personalidad.
- Síntomas que no remiten con dos intentos de tratamiento (uno con ISRS y otro con IRSN).

Discapacidad cognitiva y epilepsia[73-75]

La alteración de las funciones cognitivas en PCE disminuye la calidad de vida más que las propias crisis epilépticas. Los trastornos cognitivos pueden ser por factores estáticos, por lesiones cerebrales del desarrollo o adquiridas o por factores dinámicos como la epilepsia activa (crisis y descargas epileptiformes intercríticas), pero también por los efectos secundarios de los FAE y la comorbilidad psiquiátrica.

La evaluación neuropsicológica formal sería deseable en PCE tanto al diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad, ya que este aspecto genera mucha discapacidad que con frecuencia está infravalorada. La evaluación inicial puede guiar las opciones de tratamiento y servir como un indicador temprano de la necesidad de apoyo o rehabilitación; y la posterior al inicio del tratamiento permitiría la detección temprana de efectos secundarios cognitivos de los FAE.

Sin embargo, en muchas ocasiones esta evaluación neuropsicológica especializada no está disponible. El test EpiTrack, es un test rápido (10-12 minutos), sensible al efecto cognitivo de los FAE, abarca 6 pruebas (fluidez, inhibición de la respuesta, memoria de trabajo, anticipación, velocidad y flexibilidad) que se centran en atención y funciones ejecutivas. Además, ha mostrado buena correlación con medidas de

calidad de vida y con actividades de la vida diaria y es fácil de pasar en la consulta. Las funciones cognitivas más afectadas por los FAE son la atención y la función ejecutiva. Los efectos secundarios cognitivos relacionados con FAE son en la mayoría de los casos reversibles al reducir la dosis o retirar el fármaco. Lamotrigina, levetiracetam y lacosamida parecen tener un perfil cognitivo favorable, mientras que el topiramato, fenitoína, fenobarbital y presumiblemente la zonisamida representarían la última opción por los efectos secundarios cognitivos que ocasionan.

Disfunción sexual y FAE[76]

La disfunción sexual (SD) en PCE es probablemente multifactorial. Factores neurológicos, endocrinos, iatrogénicos, psiquiátricos y psicosociales estarían involucrados. Los FAE inductores es probable que produzcan cambios en las hormonas sexuales, disminuyendo la actividad de la testosterona, acelerando el metabolismo de las hormonas sexuales, y estimulando producción de globulina fijadora de las hormonas **(tabla XIX)**.

Tabla XIX. Disfunción sexual y FAE[76]

FAE		
CBZ	Disminución de la libido Impotencia Disfunción eréctil Disfunción orgásmica	7 % 13 % 65 % 15 %
VPA	Disminución de la libido	10 %
PHT	Disminución de la libido o impotencia	11 %
PB	Disminución de la libido o impotencia	16 %
PRM	Disminución de la libido o impotencia	22 %

Con los FAE de segunda y tercera generación los casos de disfunción sexual son muy poco frecuentes. Se ha descrito mejoría de la función sexual con oxcarbazepina y lamotrigina y disfunción eréctil en el 5 % de los pacientes en tratamiento con topiramato y en el 3 % de los pacientes en tratamiento con pregabalina.

VALORACIÓN DEL GRADO DE INCAPACIDAD LABORAL Y DISCAPACIDAD EN EPILEPSIA

Incapacidad laboral

- El diagnóstico y tipificación del grado de incapacidad para la profesión habitual se recoge en el Real decreto legislativo 8/2015 de 30 de octubre.
- Se entiende por incapacidad permanente parcial para la profesión habitual la que ocasione al trabajador una disminución no inferior al 33 % en su rendimiento normal sin impedirle la realización de tareas fundamentales.
- La incapacidad permanente total para la profesión habitual inhabilita al trabajador para la realización de todas o de las tareas fundamentales de dicha profesión siempre que pueda dedicarse a otra distinta.
- La incapacidad permanente absoluta inhabilita por completo al trabajador para toda profesión u oficio.
- *Gran invalidez:* necesita asistencia de otra persona para los actos más básicos de la vida.

Informe para solicitud de valoración del grado de incapacidad laboral

El informe clínico para la valoración de la incapacidad laboral debe reflejar factores que permitan la adopción de decisiones homogéneas atendiendo a criterios de homologación y dentro del criterio de equidad que debe presidir la concesión de prestaciones de la Seguridad Social[77]. En este tipo de informes no es tan importante una historia clínica muy detallada ni la descripción minuciosa de los estudios diagnósticos. Lo más importante es describir la situación del paciente en la vida real, tipo y frecuencia de crisis, tratamiento y resultado del mismo, pronóstico, patologías asociadas y requerimientos de adaptación tanto en la vivienda como en el entorno laboral. También se debería reflejar si el paciente es dependiente de terceras personas y en qué medida.

En un informe neurológico para la solicitud de incapacidad laboral por tanto deberían hacerse constar los siguientes aspectos:

- Tipo de crisis epiléptica, reflejando si hay o no pérdida de conciencia y/o manifestaciones motoras (convulsiones).
- Frecuencia de las crisis.
- Presencia de comorbilidades asociadas (psiquiátricas, cognitivas) que condicionan la capacidad del paciente.
- Limitaciones en su vida diaria: necesidad de vivir acompañado o de terceras personas para las actividades básicas de la vida diaria.
- Capacidad para uso de transporte público (limitación en conducción).
- Necesidad de adaptaciones laborales: evitar trabajos que supongan privación de sueño o cambios en el ritmo de sueño (trabajo a turnos, trabajo nocturno),

en alturas, en lugares aislados en solitario, trabajos sometidos a situaciones que puedan favorecer las crisis: estimulación luminosa intermitente, ejercicio físico exhaustivo.

Jurisprudencia del Tribunal Supremo al respecto: crisis que cursan con rigidez y pérdida de conciencia ("gran mal") y se repiten con periodicidad mensual, dan lugar a incapacidad permanente absoluta (jurisprudencia del tribunal supremo [TS] sentencias 20/04/1987 y 29/04/1991). Las crisis "parciales complejas" dan lugar a incapacidad permanente total (jurisprudencia TS sentencia 21/05/1987), en este caso al usar el término parcial se consideró que el grado de incapacidad laboral era menor. Estos términos resultan ya obsoletos usándose en la actualidad crisis generalizadas con/sin alteración de conciencia y con/sin componente motor; o bien crisis focales con/sin alteración de conciencia y con/sin componente motor y con/sin evolución a bilateral (generalizada).

Discapacidad en epilepsia

Se establecen unos criterios generales para la valoración de discapacidad en epilepsia:

- Que el paciente haya permanecido con crisis a pesar del tratamiento correcto durante más de 1 año.
- Que haya correcta dosificación de fármacos (demostrado mediante determinación de niveles plasmáticos de los FAE, que deben estar en rango terapéutico).

El Real Decreto 1977/1999 (BOE n. º 22, de 26 de enero de 2000) modificado por el BOE n.º 62, de 13 de marzo de 2000, y por el BOE n.º 311, de 26 de diciembre de 2009, regula el reconocimiento del grado de discapacidad, establece los baremos aplicables, determina los órganos competentes para realizar el reconocimiento y determina el procedimiento que se ha de seguir.

BAREMOS

Anexo I

- Apartado A: valora, en porcentaje, las limitaciones en la actividad debidas a deficiencias permanentes.
- Apartado B: evalúa los factores sociales complementarios relativos, entre otros, a su entorno familiar y situación laboral y educativa, que dificultan la integración social e influyen en sentido negativo según una escala de 0 a 15.

El grado de discapacidad se obtiene sumando la puntuación de ambos apartados. Para ello, el porcentaje del apartado A debe ser igual o superior a 25 %. Se considera discapacitada la persona que alcanza al menos el 33 %.

Anexo II

- Barema la necesidad del concurso de otra persona para realizar las actividades básicas de la vida diaria.

Anexo III

- Considera las dificultades para utilizar los transportes colectivos.

	Características	Grado de discapacidad
Clase 1	Paciente con epilepsia correctamente tratado. Paciente libre de crisis.	0 %
Clase 2	Paciente con epilepsia, correctamente tratado. Presenta menos de un episodio mensual de alteración de la conciencia. Con excepción de las ausencias, en las que la frecuencia podrá ser superior a una crisis al día.	1-24 % Grado de discapacidad leve
Clase 3	Paciente con epilepsia correctamente tratado presenta alteración episódica de la conciencia (excepto ausencias). Presenta de 1 a 3 episodios mensuales.	25-49 % Grado de discapacidad moderado
Clase 4	Paciente con epilepsia correctamente tratado presenta alteración episódica de la conciencia, (excepto ausencias). Presenta 4 o más episodios mensuales.	50-70 % Grado de discapacidad grave
Clase 5	Paciente con epilepsia correctamente tratado. Presenta alteración episódica de la conciencia, la vigilia, la alerta y el sueño. Depende de otra persona para realizar las actividades de autocuidado.	75 % Grado de discapacidad muy grave

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

Bibliografía

1. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J Neurol Neurosurg Psych. 2004; 75: 1376-1381.
2. Nicoletti A1, Sofia V, Vitale G, Bonelli SI, Bejarano V, Bartalesi F, et al. Natural history and mortality of chronic epilepsy in untreated population of rural Bolivia: a follow-up after 10 years. Epilepsia. 2009; 50: 2199-06.
3. Gasparini S, Ferlazzo E, Leonardi CG, Cianci V, Mumoli L, Sueri C, et al. The natural history of epilepsy in 163 untreated patients: looking for "oligoepilepsy". PLOS ONE. 2016; 11: 1-8.
4. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. Epileptic Disord. 2015; 17: 243-53.
5. Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: risk of seizure recurrence. Seizure. 2017; 49: 46-53.
6. Krumholz A, Shinnar S, French J, Gronseth G, Wiebe S. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2015; 84: 1705-13.
7. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. Brain. 2009; 132: 989-98.
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55(4): 475-82.
9. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. Epilepsia. 2008; 49: 50-7.
10. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. Lancet. 2005; 365: 2007-13.
11. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebril seizure in childhood: an extended follow-up. Pediatrics. 1996; 98: 216-25.
12. Ramos J, Cassinello E, Carrasco Ll, Vázquez M, Martín M, Muñoz A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. Epilepsia. 2000; 41: 1005-13.
13. Marson AG. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? Epilepsia. 2008; 49: 3-6.
14. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. Ann Neurol. 2000; 48: 140-7.
15. Leone MA, Giussani G, Nolan SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. Cochrane Database Syst Rev 2017(5) CD 007144.2016.
16. Jacoby A, Lane S, Marson A, Baker GA. Relationship of clinical and quality of life trajectories following the onset of seizures: findings from the UK MESS Study. Epilepsia. 2011; 52: 965-74.

17. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). Neurology. 1993; 43: 478-83.
18. Appendix A: Summary of Evidence-Based Guideline for Clinicians: management of an unprovoked first seizure in adults. Continuum (Minneap Minn). 2016; 22(1 Epilepsy): 281-2.
19. Pohlmann-Eden B, Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. Epilepsia. 2008; 49(s1): 19-25.
20. Stephen LJ, Brodie MJ. Special problems: Adults and elderly. Epilepsia. 2008; 49: 45-9.
21. Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshé SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. Epilepsia. 2016; 57(1): 6-12.
22. Parra J. Adherencia terapéutica en epilepsia. Majadahonda: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L; 2016. Pp 1-61.
23. Bartolini E, Sander JW. Dealing with the storm: an overview of seizure precipitants and spontaneous seizure worsening in drug-resistant epilepsy. Epilepsy Behav. 2019; 97: 212-8.
24. Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggerin factors) in patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2014; 33: 101-5.
25. Okudan ZV, Özkara Ç. Reflex epilepsy: triggers and management strategies. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018; 14: 327-37.
26. Parra J, Kalitzin SN, Lopes da Silva FH. Photosensitivity and visually induced seizures. Curr Opin Neurol. 2005; 18(2): 155-9.
27. Szúcs A, Rosdy B, Kelemen A, Horváth A, Halász P. Reflex seizure triggering: learning about seizure producing systems. Seizure. 2019; 69: 25-30.
28. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2017; 88: 1674-80.
29. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. Epilepsia. 2014; 55: 1479-85.
30. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. Epilepsia. 2012; 53: 227-33.
31. Chamorro-Muñoz MI, López-Hidalgo E, García-Martín G, Rodríguez-Belli AO, Gutiérrez-Bedmar M. Sudden unexpected death in epilepsy: incidence at a Spanish epilepsy unit. Neurologia. 2017 Dec 14. pii: S0213-4853(17)30348-1. doi: 10.1016/j.nrl.2017.10.003. [Epub ahead of print].
32. Sanchez-Larsen A, Fernandez-Perez I, Principe A, Ley M, Rocamora R. SUDEP in Spain: first case series and epidemiological analysis. Seizure. 2019; 69(May): 258-64.
33. Hampel KG, Rocamora R, Quesada CM. Desentrañando los misterios de la muerte súbita en epilepsia. Neurología. 2017; 17: 30142-1.

34. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. Lancet Neurol. 2013; 12: 966-77.
35. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. Neurology. 2009; 72: 224-31.
36. Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. Epilepsia. 2011; 52: 1144-9.
37. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. Ann Neurol. 2010; 68: 787-96.
38. Lamberts RJ, Gaitatzis A, Sander JW, Elger CE, Surges R, Thijs RD. Postictal generalized EEG suppression: an inconsistent finding in people with multiple seizures. Neurology. 2013; 81: 1252-6.
39. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization- related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. Brain J Neurol. 2008; 131(Pt 12): 3239-45.
40. Lacuey, N., Zonjy, B., Hampson, et al. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. Epilepsia 2018; 59(3), 573-582. https://doi.org/10.1111/epi.14006.
41. Lacuey N, Zonjy B, Hampson JP, Rani MRS, Zaremba A, Sainju RK, et al. Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs. Epilepsia. 2016; 57: 4-16.
42. Allen LA, Harper RM, Lhatoo S, Lemieux L, Diehl B. Neuroimaging of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Insights from structural and resting-state functional MRI studies. Frontiers in Neurology. 2019; 10: 1-8.
43. Shorvon SD, Goodridge DM. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. Brain. 2013; 136: 3497-510. doi: 10.1093/brain/awt223.
44. West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (7): CD010541. doi: 10.1002/14651858.CD010541.pub2.
45. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Lancet. 1991; 337: 1175-80. doi: 10.1016/s0140-6736(91)92856-w.
46. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbrandsen P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). Epilepsia. 2008; 49: 455-63. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01323.x.
47. Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, Braun KP. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. Epileptic Disord. 2015; 17: 211-28. doi: 10.1684/epd.2015.0764.

48. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. Cochrane Database Syst Rev 2015; (2): CD001902. doi: 10.1002/14651858.CD001902.pub2.
49. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Neurol. 2017; 16: 523-31. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30114-X.
50. AED withdrawl risk calculator. Disponible en: http://epilepsypredictiontools.info/aed-withdrawal [última visita el 1-julio-2019].
51. Tang L, Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: a meta-analysis. Clin Neurophysiol. 2017; 128: 297-302. doi: 10.1016/j.clinph.2016.11.024.
52. Schmidt D, Sillanpää M. Stopping epilepsy treatment in seizure remission: good or bad or both? Seizure. 2017; 44: 157-61. doi: 10.1016/j.seizure.2016.09.003.
53. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, Cassinello-García E. Recurrence risk after a withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. Eur J Paediatr Neurol. 2010; 14: 116-24. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.05.006.
54. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Shinnar S, Bazil C, et al; Multicenter study of Epilepsy Surgery. Reduction of AEDs in postsurgical patients who attain remission. Epilepsia. 2006; 47: 64-71. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00371.x.
55. Kerling F, Pauli E, Lorber B, Blümcke I, Buchfelder M, Stefan H. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: How safe is it? Epilepsy Behav. 2009; 15: 476-80. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.05.016.
56. Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis. Epilepsy Res. 2014; 108: 765-74. doi. 10.1016/j.eplepsyres.2014.01.024.
57. Harroud A, Weil AG, Bouthillier A, Nguyen DK. Prognostic tests and antiepileptic drug withdrawal after epilepsy surgery. Can J Neurol Sci. 2014; 41: 409-12 doi: 10.1017/S0317167100018412.
58. Boletín Oficial del Estado num. 289 de 3 de diciembre de 2013: 95635-73.
59. Boletín Oficial del Estado num. 92 de 18 de abril del 1994: 1772-75.
60. Boletín Oficial del Estado num. 289 de 3 de diciembre de 1998: 39719-39.
61. Boletín Oficial del Estado num. 150 de 21 de junio de 2010: 53530-38.
62. Boletín Oficial del Estado num. 87 de 11 de abril del 2000: 14338-99.
63. RENFE. Circular 13/1992.
64. Boletín Oficial del Estado num. 62 16 de marzo de 1994.
65. Boletín Oficial del Estado num. 280 de 22 de noviembre del 1997: 34419-56.
66. Boletín Oficial del Estado num. 89 de12 abril de 2018: 38020-52.
67. Boletín Oficial del Estado num. 313, 31 de diciembre 2007: 53975-85.
68. Boletín Oficial del Estado num. 264, de noviembre 2007: 10900.
69. Kanner AM. Management of psychiatric an neurological comorbidities in epilepy. Nat Rev Neurol. 2016; 12(2): 106-16.

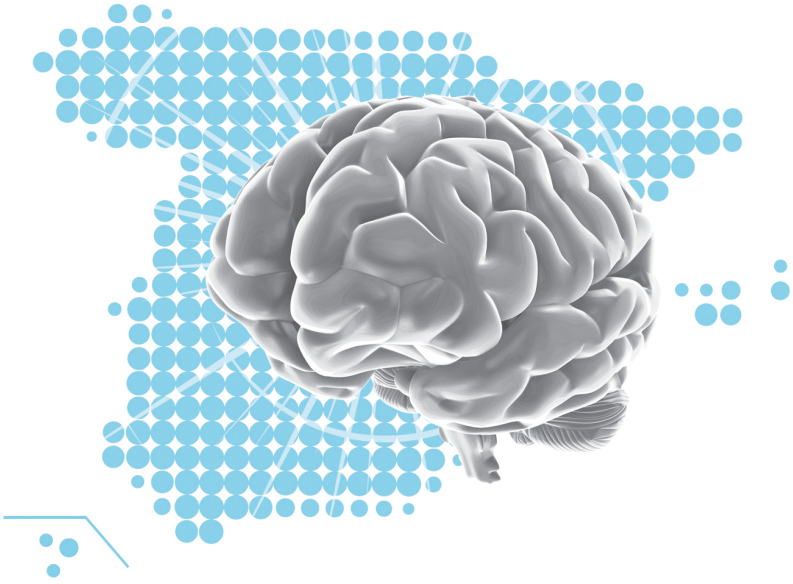
70. Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. Pharmacol Res. 2016; 107: 147-53.
71. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologist should know. Epilepsia. 2013; 54(Suppl. 1): 3-12.
72. Munger Clary HM, Salpekar JA. Should adult neurologists play a role in the management of the most common psychiatric comorbidities? Practical considerations. Epilepsy Behav. 2018 Nov 21. pii: S1525-5050(18)30673-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.10.020. [Epub ahead of print].
73. Witt JA, Helmstaedter C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy approaching the individual patient. Epilepsy & Behavior. 2013; 26: 450-6.
74. Witt JA, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? Expert Opinion On Pharmacotheray. 2017; 18(6): 551-4.
75. Javed A, Cohen B, Detyniecki K, Hirsch LJ, Legge A, Chen B, et al. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: an extended follow-up. Seizure. 2015; 29: 34-40.
76. Yang Y, Wang X. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15(1): 31-42
77. Vicente-Herrero MT, Terradillos MJ, Capdevila L, Ramírez MV, López-González AA, Aguilar E. La incapacidad laboral en epilepsia. Criterios de valoración. Semergen. 2016; 42(2): 103-9.

5

CONCEPTO Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN LA EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

COORDINADOR

José María Serratosa Fernández



5.1. EPILEPSIA REFRACTARIA A FÁRMACOS. POLITERAPIA RACIONAL

Rafael Toledano Delgado
José María Serratosa Fernández

EPILEPSIA REFRACTARIA A FÁRMACOS

Introducción

Afortunadamente, alrededor de un 60-70 % de pacientes con epilepsia se controlan con tratamiento farmacológico. No obstante, hasta un tercio de los pacientes seguirán presentando crisis pese a los fármacos antiepilépticos disponibles. Este subgrupo de pacientes con una epilepsia no controlada tiene más riesgo de exclusión social y laboral, accidentes y muerte prematura, así como una peor calidad de vida. Por ese motivo, es importante definir cuándo un paciente es refractario a los fármacos antiepilépticos al poderse beneficiar de otros tratamientos que no son necesariamente farmacológicos.

Definición

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)[1] define como epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos (ERF) o farmacorresistente a aquella en la que "ha fracasado el ensayo terapéutico con dos FAE (en monoterapia o en combinación), que han sido bien tolerados y adecuadamente seleccionados y empleados, para conseguir una libertad de crisis mantenida en el tiempo" (**tabla I**). Esta clasificación se basa en diferentes estudios que muestran que, cuando fallan dos FAE, la posibilidad de una respuesta completa con nuevos intentos terapéuticos se reduce sustancialmente[2-4]. Se define como libertad de crisis[1] a la ausencia de cualquier tipo de crisis (también auras), durante un periodo de tiempo que debe ser:

- Superior a tres veces el intervalo de tiempo más largo entre crisis que el paciente tuvo en el año previo al inicio del nuevo ensayo terapéutico o…
- … superior a los 12 meses desde que se inició el nuevo ensayo terapéutico, eligiendo el intervalo de tiempo que sea mayor.

Prevalencia

En países desarrollados, las cifras de ERF son diferentes en función de la definición de refractariedad empleada, la edad de los pacientes y las fuentes de donde se obtuvieron los datos. En registros hospitalarios y/o consultas más especializadas, un

Tabla I. Requisitos para considerar si el ensayo terapéutico con el FAE empleado es el adecuado[1]

Requisitos	Comentarios
FAE empleado	Correctamente seleccionado para el síndrome epiléptico que se está tratando.
Duración del tratamiento	El tratamiento se debe mantener el suficiente tiempo para valorar la respuesta al mismo.
Dosis y formulación del FAE	La dosis y la formulación del FAE debe ser la adecuada de acuerdo a las características del paciente. En el escalado de dosis se debe alcanzar la dosis mínima eficaz. La dosis del FAE se puede extrapolar de los ensayos clínicos cuando los hubo y/o de la dosis diaria definida por la Organización Mundial de la Salud.
Seguimiento	Se debe conocer la respuesta al tratamiento a lo largo del seguimiento del paciente.
Motivo de retirada del FAE	Falta de eficacia Efectos adversos Preferencia del paciente Falta de adherencia Libertad de crisis Otros motivos

30-35 % de los pacientes en edad adulta fueron refractarios[2,3]. En estudios poblacionales donde los pacientes no están tan seleccionados, las cifras son más bajas, con alrededor de un 17-26 % de refractariedad en función de la exigencia de la definición empleada[5]. En edad pediátrica, alrededor de un 23 % de los niños diagnosticados de epilepsia y seguidos prospectivamente cumplían criterios de farmacorresistencia de acuerdo a la definición de la ILAE[6]. **Nivel de evidencia III**.

Factores determinantes en el desarrollo de una epilepsia farmacorresistente

Son múltiples los factores que tienen un valor pronóstico en el desarrollo de una ERF y que cuando son identificados nos deben hacer pensar que existe un mayor riesgo de que ese paciente desarrolle una epilepsia de difícil control. Los principales son la etiología de la epilepsia, el síndrome epiléptico que estamos tratando, la presencia de una lesión epileptogénica en la RM cerebral y la historia farmacológica. **Tabla II. Nivel de evidencia I**.

Evolución de la respuesta al tratamiento

La farmacorresistencia no es necesariamente evidente desde el principio, especialmente cuando se trata de una epilepsia focal[12]. Cerca de un 30 % de niños en los que falló un segundo FAE lo hizo al cabo de los 3 años de haber recibido el primer trata-

Tabla II. Factores pronósticos para el desarrollo de ERF[1,3,4,6-11]

Factores asociados a refractariedad	Ejemplos
Síndrome epiléptico y etiología	• Síndromes quirúrgicos como epilepsias asociadas a esclerosis hipocampal, malformaciones del desarrollo cortical, hamartomas hipotalámicos, esclerosis tuberosa u otros. • Encefalopatías epilépticas con inicio en la edad pediátrica como Síndrome de Dravet, West, Lennox-Gastaut, Rasmussen, etc. • Etiología sintomática *vs.* criptogénica e idiopática. • Inicio en periodo neonatal. • Presencia de lesiones epileptógenas que típicamente se asocian con un mal pronóstico como esclerosis hipocampal, displasias corticales, lesiones porencefálicas extensas, lesiones hipóxico-isquémicas extensas, algunos tipos de tumor, etc. • Discapacidad intelectual y exploración neurológica con focalidad (suelen asociarse a los síndromes previos).
Características de las crisis	• Frecuencia elevada de crisis antes del inicio del tratamiento. • Demora hasta el control inicial de las crisis. • Las crisis agrupadas y la historia de *status epilepticus* durante el tratamiento se ha asociado en algunos estudios con farmacorresistencia. • La presencia de crisis típicas de algunos síndromes con mal pronóstico como las crisis tónicas y atónicas y las ausencias atípicas, así como la presencia de crisis multifocales que indiquen patología extensa. Las crisis que indican focalidad tienen peor pronóstico que las que se asocian con epilepsias generalizadas.
Historia farmacológica	• El fallo de varios FAE correctamente empleados, cuando no es por efectos adversos, indican un peor pronóstico, siendo una variable que se relaciona con los factores pronósticos previos. • La dosis a la que falla el primer y el segundo fármaco (dosis elevadas se asocian a mayor riesgo de farmacorresistencia).

miento[13]. En adultos en los que falló un primer FAE, un 25 % tuvo un segundo fallo de tratamiento al año, subiendo hasta un 45 % a los tres años[10]. **Nivel de evidencia I**.

La respuesta al tratamiento farmacológico es dinámica, existiendo diferentes patrones evolutivos:

- Respuesta inicial mantenida en el tiempo.
- Respuesta inicial con evolución posterior hacia farmacorresistencia.
- Respuesta intermitente con periodos de tiempo de diferente duración en los que puede existir una recurrencia de las crisis.
- Farmacorresistencia desde el principio.

La respuesta al tratamiento varía en función de la población del estudio (si se trata de epilepsia de reciente inicio, epilepsia refractaria y cómo de refractaria es) así como de la edad de los pacientes y del diseño del estudio. **Nivel de evidencia I**. En población adulta con epilepsia de reciente diagnóstico, hasta un 59 % tendrá una respuesta mantenida en el tiempo (un 37 % con respuesta inmediata) y un 25 % no alcanzará un periodo de tiempo mayor a un año libre de crisis. En el resto (16 %), el curso será fluctuante, con periodos de remisión superior al año[14]. En población adulta con ERF "incidental" (fracasan dos FAE) el pronóstico a largo plazo es peor con hasta un 53 % de pacientes sin un periodo libre de crisis superior al año. Un 31 % se controlará durante el periodo de observación (bien dentro del primer año o posteriormente) y un 16 % tendrá un curso fluctuante[11]. En población pediátrica con epilepsia de reciente inicio, alrededor de un 95 % tuvo un periodo de control de crisis de al menos un año de duración; aunque un 52 % tuvo recurrencia de crisis en algún momento de su seguimiento, tan sólo un 5 % de los pacientes nunca alcanzó un año completo libre de crisis[6]. En población pediátrica refractaria, definida como fallo de dos FAE, un 57 % entraron de nuevo en remisión (más de un año sin crisis), si bien la respuesta fue transitoria y tan sólo un 23 % estaba sin crisis en los tres últimos años de seguimiento[15].

¿Qué podemos esperar de los nuevos FAE en pacientes con ERF?

La respuesta al tratamiento farmacológico en la última década, aun cuando se han incorporado más de 10 FAE nuevos, no se ha modificado sustancialmente con respecto a años previos en los que no existían tantos fármacos. Un estudio reciente muestra que en pacientes con epilepsia de reciente comienzo que son seguidos durante décadas, un 63,7 % estaba controlado en el último año de seguimiento, siendo esta respuesta similar (64 % libres de crisis) a la observada 16 años antes por los mismos autores[2,3]. En este trabajo, un 50,5 % se controló con un primer FAE. No obstante, si el primer FAE fallaba, un segundo FAE tan sólo rescataba a un 11,6 % de los pacientes, cayendo la probabilidad de libertad de crisis al 4,1 % con un tercer FAE. A partir de ahí, la probabilidad de libertad de crisis con cada nuevo FAE era del 1 %. **Nivel de evidencia III**. Un subanálisis de esta cohorte[16] muestra que la respuesta en adolescentes es similar, con un 67 % libre de crisis en el último año (mejor respuesta en pacientes con epilepsia generalizada que focal, 72 % *vs.* 60 % libres de crisis). Otro trabajo cuantifica la respuesta al tratamiento con un nuevo FAE en función de los ensayos terapéuticos fallidos previos[4] (**fig. 1**). En este estudio, por cada 1,5 FAE que el paciente tomó y que fue ineficaz, la probabilidad de que se controle con el siguiente intento cae un 50 %. **Nivel de evidencia III**.

¿Qué aporta el cambio de tratamiento en los pacientes con ERF establecida?

En pacientes con ERF establecida, cambios secuenciales en el tratamiento con FAE pueden lograr el control de las crisis en un subgrupo de pacientes. En población

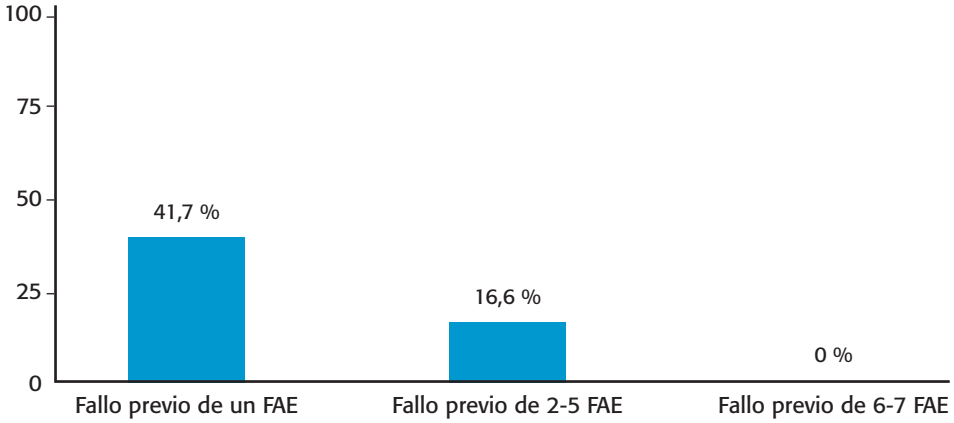


Figura 1. Probabilidad de libertad de crisis con el siguiente FAE en función de los FAE que fueron ineficaces previamente.

pediátrica donde habían fallado dos FAE (ERF incidental), un 80 % permanecerá sin crisis durante un año y uno de cada dos pacientes más de 5 años[17]. **Nivel de evidencia III**. No obstante, el tiempo hasta alcanzar un periodo prolongado de remisión no necesariamente es inmediato y puede llevar varios años de cambios secuenciales de tratamiento. Además, la remisión no siempre se mantiene en el tiempo, existiendo una recaída de hasta el 68 % de los niños con ERF que llegaron a alcanzar un año sin crisis[15]. En adultos con ERF de larga duración, alrededor de un 3-5 % de pacientes al año conseguirán un periodo libre de crisis superior al año durante el periodo de seguimiento[18,19]; aunque muchos de ellos tendrán recaídas (alrededor del 71-80 %), la frecuencia/intensidad de las crisis durante dicho periodo puede ser muy inferior al del previo[19]. **Nivel de evidencia III**.

Por ello, en los pacientes con ERF crónica, donde no existen opciones de tratamiento quirúrgico, debe intentarse tratamiento con diferentes FAE, empleando una politerapia racional.

Causas que simulan farmacorresistencia

Antes de diagnosticar a un paciente de ERF se debe descartar que realmente presenta una pseudorresistencia. Este concepto hace referencia a la persistencia de las crisis/episodios paroxísticos debido a un diagnóstico y/o manejo terapéutico inadecuado. **Tabla III**.

Actitud ante una epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos

Los pacientes con diagnóstico de ERF deben ser evaluados por un epileptólogo en una Unidad de Epilepsia. La **figura 2** muestra un algoritmo de manejo.

Tabla III. Causas frecuentes de pseudorresistencia

Causa	Escenario clínico
Diagnóstico equivocado	El paciente presenta otro tipo de evento paroxístico como síncopes, crisis no epilépticas psicógenas, trastornos del movimiento, parasomnias, etc.
Clasificación errónea del tipo de epilepsia	Pacientes con epilepsias generalizadas que son diagnosticados de focales o viceversa, lo que conlleva a una selección inadecuada del fármaco.
Clasificación errónea del tipo de crisis	Hay FAE que pueden empeorar algunos tipos de crisis.
Dosis del FAE inadecuada	Dosis guiadas por los "niveles terapéuticos" pueden ser inadecuadas y ser insuficientes. Dosis elevadas pueden favorecer efectos adversos.
Estilo de vida inapropiado	Privación del sueño, enfermedades intercurrentes, consumo de alcohol y de tóxicos, falta de adherencia al tratamiento, etc.

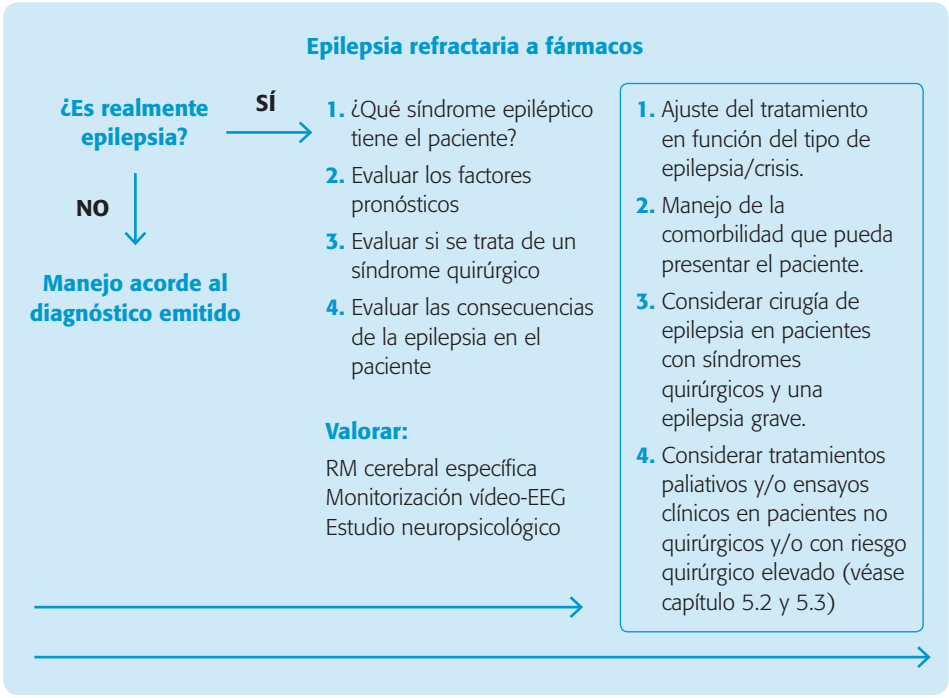


Figura 2. Epilepsia refractaria a fármacos.

RECOMENDACIONES PARA LA EPILEPSIA REFRACTARIA A FÁRMACOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Debemos emplear la definición de epilepsia refractaria a fármacos de la ILAE que es práctica y homogeneiza el concepto de farmacorresistencia.	GESEN
Es importante identificar a los pacientes con epilepsia refractaria a fármacos al poderse beneficiar de otras opciones de tratamiento.	GESEN
Los pacientes con diagnóstico de una epilepsia refractaria a FAE deben ser evaluados en una unidad de epilepsia.	GESEN
En todos los pacientes con una epilepsia refractaria a FAE se debe descartar pseudorresistencia.	GESEN
Es conveniente identificar precozmente aquellos factores pronósticos que se asocian con un mayor riesgo de farmacorresistencia.	A
Es importante conocer los distintos patrones evolutivos de la epilepsia refractaria a FAE, adaptando el tratamiento más adecuado en cada momento.	A
En pacientes con epilepsia refractaria a fármacos, los cambios secuenciales en el tratamiento farmacológico pueden mejorar el control de las crisis, así como disminuir la gravedad de las mismas.	C

POLITERAPIA RACIONAL

Introducción

La politerapia racional (PR) hace referencia a la combinación de varios FAE con el objetivo de potenciar su eficacia, siendo la eficacia de la combinación superior a la esperada por la suma individual de la eficacia de cada fármaco (supraaditiva). No obstante, al igual que se puede sumar o multiplicar la eficacia, también ocurre lo mismo con los efectos adversos (EA). Los escenarios clínicos hipotéticos que se pueden dar al combinar dos FAE en cuanto a la eficacia obtenida y a los efectos adversos los podemos ver en la **tabla IV**.

¿Está justificada la politerapia con FAE con diferente mecanismo de acción?

Basándose en estudios en modelos animales, es conocido que a nivel preclínico, son múltiples las combinaciones de FAE que han mostrado mayor eficacia cuando se dan juntas, si bien a nivel clínico sigue siendo controvertido. **Nivel de evidencia III**. El diseño de los ensayos clínicos actuales es válido para demostrar que el FAE añadido es superior al placebo, pero no demuestra necesariamente que exista un sinergismo real. No obstante, de forma indirecta, algunos estudios muestran que determinadas combinaciones

Tabla IV. Escenarios clínicos hipotéticos que se pueden dar al combinar dos FAE en cuanto a la eficacia obtenida y a los efectos adversos

Eficacia	Efectos adversos	Comentarios
Supraaditiva	Menos que cada FAE por separado	Potenciamos la eficacia y disminuimos los EA. Mejor escenario clínico posible.
Supraaditiva	Más que cada FAE por separado	Potenciamos la eficacia a expensas de aumentar los efectos adversos. Valorar esta combinación en función de la gravedad de la epilepsia y la gravedad de los EA.
Aditiva	Menos que cada FAE por separado	Mejoramos eficacia y disminuimos efectos adversos. Puede interesar en pacientes que presentaban EA con el primer FAE.
Aditiva	Más que cada FAE por separado	Mejoramos la eficacia a expensas de aumentar los efectos adversos. Puede interesar otra combinación con otro FAE u otra monoterapia alternativa.
Sin cambios o empeoramiento	Más que cada FAE por separado	No interesa.

pueden ser superiores a otras; un estudio observacional mostró que los pacientes que fueron tratados con combinaciones de FAE con diferente mecanismo de acción (MA) tenían más posibilidad de mantener el tratamiento en el tiempo y de usar menos recursos sanitarios[20]. **Nivel de evidencia III**. De las combinaciones posibles, la asociación de ácido valproico junto con la lamotrigina es la que más se acerca al concepto de PR[21].

Consideraciones a tener en cuenta cuando empleamos politerapia (tabla V)

Aunque la evidencia sobre la PR es escasa, las combinaciones que hagamos con los distintos FAE se guiará por las siguientes directrices:

- Emplearemos combinaciones de FAE que sean apropiados para el síndrome epiléptico que estamos tratando. Evitaremos FAE que pueden empeorar algunos tipos de crisis epilépticas en aquellos síndromes que tengan varios tipos de crisis.
- Emplearemos FAE que se complementen y que cubran todos los tipos de crisis que tenga el paciente (por ejemplo: un FAE que cubra las CGTC y otro las mioclonías).
- Emplearemos FAE con diferente MA. El riesgo de toxicidad es mayor cuando empleamos FAE con el mismo MA[20].
- Evitaremos combinar FAE que tengan un perfil de EA similar al aumentar el riesgo de toxicidad (por ejemplo: si los dos FAE son sedantes, aumentará la somnolencia del paciente).

Tabla V. Combinaciones de FAE de acuerdo al mecanismo de acción, efectos adversos y espectro de acción

Combinación	Tipo de epilepsia	Comentarios
VPA + LTG	Epilepsia focal Epilepsia generalizada	Interacción farmacocinética y potencialmente farmacodinámica.
VPA + ESM	Epilepsia con ausencias infantiles	
VPA + BCS	Epilepsias focales	Los BCS pueden empeorar el control de las epilepsias generalizadas y algún tipo de crisis como las mioclonías. Riesgo de toxicidad por carboxamidas, especialmente por CBZ al inhibir el metabolismo de este FAE ("incluso con niveles normales").
VPA + PER	Epilepsias focales, epilepsias generalizadas y encefalopatías epilépticas	
VPA + PHT/PB	Epilepsias focales y encefalopatías epilépticas	Riesgo de toxicidad por PHT al competir por el sitio de unión en las proteínas plasmáticas. La PHT puede empeorar algún tipo de crisis en las encefalopatías epilépticas. El VPA inhibe el metabolismo de PB, existiendo riesgo de intoxicación.
VPA + RFM/CLB	Síndrome de Lennox-Gastaut y encefalopatías epilépticas	
VPA + STP/CLB/CBD	Síndrome de Dravet y otras encefalopatías epilépticas	El CBD actúa como inhibidor y aumenta los niveles de CLB y sus metabolitos con riesgo de sedación. Mayor riesgo de toxicidad hepática en VPA + CBD.
VPA + LEV/TPM/ZNS	Epilepsias focales, epilepsias generalizadas y encefalopatías epilépticas	Se combinan múltiples mecanismos de acción. VPA + TPM aumenta el riesgo de encefalopatía.
LEV/BRV + BCS	Epilepsias focales	
ZNS + BCS	Epilepsias focales	
PER + BCS	Epilepsias focales	

BCS: FAE bloqueantes del canal del Na (CBZ, OXC, ESL, LCM, LTG, PHT).

- Se deben buscar combinaciones de FAE con un perfil de EA contrapuesto (por ejemplo: si un paciente toma VPA, buscaremos otro FAE que disminuya el peso).
- Emplearemos en número mínimo de FAE posibles. Combinaciones con más de tres FAE no suelen mejorar el control y aumentan sustancialmente los EA[3,21].
- Ajustaremos la dosis total en función de los FAE que asociemos (dosis altas no suelen ser superiores a dosis medias o bajas)[21].
- Elegiremos los FAE de acuerdo a las características del paciente y de los fármacos que pudiera estar tomando.
- Tendremos en cuanta las posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los diferentes FAE (véase capítulo 2.1).
  - Interacciones farmacocinéticas: tienen una repercusión directa sobre la concentración plasmática de los FAE en el individuo (son "medibles" a través de los niveles en los FAE más antiguos) y se deben al efecto/interacción que tiene un FAE sobre otro en su absorción, distribución, metabolismo y/o eliminación.
  - Interacciones farmacodinámicas: se deben al efecto que tiene un FAE sobre otro a nivel celular, en la diana donde ejercen su MA. No son medibles y, por lo tanto, no dependen de los niveles séricos de los FAE. En teoría justificarían la combinación de los FAE basándose en el MA, dentro de una posible PR. Cuando combinamos dos FAE con el mismo MA es más probable tener EA aún con niveles de los FAE "en rango" o "subterapéuticos".

RECOMENDACIONES PARA POLITERAPIA RACIONAL	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
La asociación de FAE con diferente mecanismo de acción disminuye el riesgo de efectos adversos y potencialmente puede aumentar la eficacia.	C
No es conveniente asociar más de 2-3 FAE al aumentar el riesgo de efectos adversos sin un claro beneficio en cuanto a la eficacia.	C
No es conveniente emplear dosis elevadas de FAE en politerapia al aumentar el riesgo de efectos adversos sin un claro aumento de la eficacia.	C
Cuando asociamos varios FAE, además de tener en cuenta las características de cada FAE, también debemos de considerar el síndrome epiléptico que estamos tratando, así como las características individuales del paciente.	C

5.2. CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Mar Carreño Martínez
Iratxe Maestro Saiz
Juan Rodríguez Uranga
Francisco Javier López-González

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Concepto

La cirugía de la epilepsia se entiende como la cirugía dirigida a eliminar o disminuir la frecuencia o gravedad de las CE. Para ello, hay que resecar o desconectar la zona epileptógena (aquella cuya resección o desconexión es necesaria y suficiente para que desaparezcan las CE), sin producir déficits al paciente. En el caso de que no sea posible una cirugía resectiva, se recurrirá a procedimientos de cirugía paliativa o a sistemas de neuroestimulación[22,23]. Se ha demostrado de forma consistente que, en pacientes bien seleccionados, la cirugía de epilepsia en un procedimiento con un buen coste-efectividad[24,25].

Indicaciones del tratamiento quirúrgico

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

- El paciente debe presentar una epilepsia farmacorresistente[1]:
  - Presencia de CE que interfieren en la vida diaria del paciente. Se ha de valorar también la interferencia producida por los efectos secundarios derivados de la medicación antiepiléptica, especialmente en el caso de los niños[26].
  - Las CE persisten tras la utilización adecuada de al menos dos FAE, en monoterapia o en combinación. Ver capítulo 5.1.
  - Evolución durante un periodo de tiempo razonable, probablemente de al menos dos años. En el caso de epilepsia que pueda amenazar la vida y en el caso de niños el periodo puede ser menor de dos años.
- Epilepsia tratable quirúrgicamente:
  - El paciente presenta uno de los "síndromes remediables quirúrgicamente" (definidos por historia natural conocida, evaluación prequirúrgica no invasiva, habitualmente mal control farmacológico y buenos resultados con cirugía), en cuyo caso se puede plantear una cirugía más precoz.

– La evaluación prequirúrgica muestra que la cirugía puede mejorar la epilepsia del paciente con secuelas aceptables, teniendo en cuenta la situación basal y la gravedad de las CE.

Contraindicaciones del tratamiento quirúrgico

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

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

Epidemiología

Entre un 30-40 % de las personas con epilepsia continúan teniendo CE a pesar del tratamiento farmacológico. Dichos pacientes serán subsidiarios de evaluación prequirúrgica y deber ser remitidos a una unidad especializada en epilepsia refractaria que tenga formación y experiencia en cirugía de la epilepsia. Alrededor del 5 % de los pacientes con epilepsia podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico[27].

Selección del candidato quirúrgico

La cirugía de la epilepsia actual requiere de un equipo multidisciplinario de especialistas con una formación específica en la materia, de su colaboración en una misma unidad, y de los medios tecnológicos necesarios **(tabla VI)**[28].

No hay un acuerdo unánime acerca de qué tipo y cantidad de información se debe obtener antes de indicar un tipo concreto de intervención quirúrgica, de entre las distintas opciones empleadas. La evaluación prequirúrgica de los pacientes comprenderá estudios encaminados a identificar la localización y extensión de la zona epileptógena y a valorar el posible impacto de la cirugía sobre las funciones neurológicas, cognitivas y estado emocional del paciente [29].

Tabla VI. Equipo multidisciplinario de una Unidad de Cirugía de la Epilepsia

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

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

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

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

Procedimientos básicos	Objetivos
Evaluación clínica detallada	Confirmar el diagnóstico de epilepsia, su resistencia a FAE y la posibilidad de realizar una evaluación prequirúrgica.
MVEEG con electrodos de superficie	Confirmar el diagnóstico de epilepsia mediante el registro de las CE habituales del paciente y localizar la zona epileptógena.
Estudio de RM cerebral con protocolos específicos de epilepsia	Identificar anomalías estructurales responsables de las CE.
Evaluación neuropsicológica	Ayudar a lateralizar y localizar el área de déficit funcional que se asocia al área epileptógena. Evaluar la situación cognitiva prequirúrgica para predecir posibles secuelas (memoria). Rehabilitación cognitiva tras la cirugía si es necesario.
Evaluación psiquiátrica	Evaluación de la calidad de vida, expectativas del paciente sobre la cirugía, patología psiquiátrica prequirúrgica, tratamiento de la misma y valoración de posibles riesgos psiquiátricos posquirúrgicos.

Epilepsias tratables mediante cirugía

Epilepsias tratables mediante técnicas resectivas o de desconexión

Cirugía curativa. El objetivo es la desaparición de las CE.

Síndromes tratables quirúrgicamente:

- **Epilepsia del lóbulo temporal medial secundaria a esclerosis del hipocampo**. La frecuencia de este síndrome parece haber disminuido en los últimos años, como demuestran el menor número de derivaciones para cirugía temporal tanto en Europa como en EEUU[30].
  La intervención indicada es la amigdalohipocampectomía, generalmente acompañada de una lobectomía temporal anterior. Hasta 2/3 de los pacientes suelen quedar libres de CE. En el único estudio aleatorizado, semicontrolado realizado en pacientes con epilepsia temporal cuyas CE no se controlaban adecuadamente con FAE, la lobectomía temporal anterior y tratamiento posterior con fármacos fue superior al tratamiento médico para suprimir las CE[31,32]. **Nivel de evidencia I**.
  No parecen existir diferencias en el resultado de la cirugía cuando se compara la lobectomía temporal anterior con la amigdalohipocampectomía selectiva, pues no

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

Procedimientos. Objetivos
RM estructural. Análisis morfométrico de las imágenes en T1. Mejorar la detección de lesiones estructurales en la RM. **RM funcional.** Lateralización del lenguaje y evaluación de la reserva funcional de memoria para predecir riesgos cognitivos postquirúrgicos.
Prueba de Wada. • Lateralización del lenguaje y evaluación de la reserva funcional de memoria. • Activación bilateral de lenguaje o memoria en la RM funcional (si se planea resección hipocampal izquierda o neocórtex próximo a zonas del lenguaje). • En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con hipocampo no atrófico y sin déficits de memoria.
***SPECT* cerebral crítico, SISCOM, PET (con o sin análisis SPM).** Detectar alteraciones funcionales interictales e ictales para localizar el área epileptógena, cuando otras exploraciones no son concluyentes.
Magnetoencefalografía, EEG-fMRI, EEG de alta resolución. Mapeo de fuentes de la actividad epileptiforme intercrítica.
Potenciales evocados, electrocorticografía intraoperatoria. Delimitar mejor y con mayor seguridad la zona a resecar durante el acto operatorio.
Estudio con electrodos invasivos (subdurales o profundos) o seminvasivos (electrodos de foramen oval o epidurales). • Si la evaluación con EEG de superficie y otras técnicas no ha permitido localizar el área epileptógena, pero existe una hipótesis firme sobre su posible localización. • Si hay discrepancias entre las diversas pruebas realizadas, que señalan a varias zonas como posibles responsables de la generación de CE. • Si existe riesgo de resección de áreas elocuentes (lenguaje, área motora).

hay estudios aleatorizados que comparen ambos procedimientos. No obstante, sí se ha observado en un ensayo clínico aleatorizado, que la resección completa del hipocampo se asocia a una mejor respuesta en el control de CE que la resección parcial, sin objetivarse un peor rendimiento neuropsicológico postquirúrgico[33]. **Nivel de evidencia II**. Tampoco se han descrito diferencias entre el abordaje subtemporal o transilvano en el caso de la amigdalohipocampectomía selectiva[34]. Se ha observado que no existen diferencias en cuando a la nominación ni en cuanto al resultado de la cirugía con respecto a la resección o no del girus temporal superior[35]. **Nivel de evidencia II**. Tampoco se han encontrado diferencias entre resecar 2,5 cm o 3,5 cm en la lobectomía temporal anterior[34].

Los pacientes son remitidos tarde para valoración quirúrgica. Se ha visto en un reciente estudio que la cirugía precoz es más eficaz que los FAE en pacientes con ER[36]. **Nivel de evidencia II**. Un análisis de decisión que utilizó datos publicados sobre

frecuencia de CE y calidad de vida mostró que la resección en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente proporciona mejoras sustanciales en la esperanza de vida a los 5 años comparado con el tratamiento médico[37].

- **Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita.**
  La intervención indicada es la lesionectomía. La RM suele ser suficiente para guiar la cirugía y lo habitual es que la zona epileptógena se sitúe en proximidad inmediata a la lesión estructural. Los estudios invasivos pueden ser necesarios para definir los límites de la zona epileptógena, especialmente si se halla en la proximidad de zonas elocuentes.
  Los porcentajes de pacientes libres de CE en series lesionales a nivel temporal son similares a los de la epilepsia del lóbulo temporal medial secundaria a esclerosis del hipocampo y ligeramente inferiores en las lesionectomías extratemporales[38].
  Se puede ofrecer tratamiento quirúrgico de una lesión epileptogénica con el propósito de obtener una mejora cognitiva en situaciones específicas como un estatus de punta onda durante el sueño, cuando hay deterioro cognitivo asociado[39].
- **Síndromes de epilepsia hemisféricos.**
  Destacan la hemimegalencefalia, el síndrome de Sturge-Weber, el síndrome de Rasmussen, las lesiones isquémicas congénitas unilaterales, la hemi-polimicrogiria y otras epilepsias catastróficas unilaterales en las que estaría indicada una técnica de desconexión en alguna de sus variedades (hemisferectomía funcional o hemisferectomía)[40]. **Nivel de evidencia III**.
  En estos pacientes, se debe valorar el riesgo de la cirugía frente a los efectos devastadores de las crisis continuadas y las posibles mejoras cognitivas postoperatorias en pacientes que quedan libres de CE.
  Los resultados son buenos y hasta un 60-80 % de los pacientes quedan libres de CE dependiendo de la patología subyacente, aunque las secuelas son hemiparesia y hemianopsia, que pueden mejorar parcialmente con el tiempo[29]. Salvo raras excepciones, esta intervención quirúrgica se realiza únicamente en pacientes con hemiparesia preexistente y sin función útil de la mano contralateral al hemisferio afectado.

Otros síndromes tratables quirúrgicamente con peores resultados

Están basados en opiniones de grupos de expertos. **Nivel de evidencia IV**.

- **Epilepsias neocorticales sin lesión única circunscrita.** En pacientes con patología dual, lesiones mal definidas o poco circunscritas puede plantearse la cirugía resectiva[41], en la mayoría de los casos, previo estudio con electrodos invasivos[42]. El pronóstico es peor en epilepsia extratemporal[41].
- **Epilepsias neocorticales no lesionales.** Este tipo de epilepsias representan un importante reto y, a menudo, requieren estudios con electrodos invasivos. Si la epilepsia es temporal, los pacientes libres de crisis pueden alcanzar el 60 %[43], reduciéndose al 35 % si el origen es extratemporal[44].

  - Epilepsias neocorticales no lesionales con claros signos lateralizadores[45]: Estos signos se basan en los hallazgos EEG interictales, ictales o la semiología ictal. En este grupo encontramos de forma frecuente las epilepsias frontales.
    El estudio mediante electrodos invasivos, fundamentalmente mediante estereoelectroencefalografía (E-EEG) suele ser de elección frente a otros tipos de estudios invasivos, dado que las zonas a explorar suelen ser muy extensas.
  - Epilepsias neocorticales no lesionales sin claros signos lateralizadores[42,45]:
    Éste es un punto muy controvertido; no obstante, los avances en técnicas como la E-EEG, realizados en centros de referencia, permiten en algunas ocasiones valorar a estos pacientes mediante implantación bilateral de electrodos profundos para determinar la lateralidad e implementar los estudios mediante la implantación ulterior de electrodos adicionales.
- **Epilepsias generalizadas.**
  - Epilepsias generalizadas de origen genético[45]: Este tipo de epilepsias, también conocidas como epilepsias generalizadas idiopáticas o generalizadas primarias, no suelen ser farmacorresistentes. Los raros casos refractarios suelen ser evaluados en profundidad, con el objetivo de descartar en todos los casos, la presencia de fenómenos semiológicos o electrográficos como la hipersincronía bilateral secundaria que sugieran una posible epilepsia de inicio focal potencialmente tratable con cirugía[46].
  - Epilepsias generalizadas tipo Lennox-Gastaut[45]: En estas epilepsias también conocidas como generalizadas sintomáticas o criptogénicas, la cirugía resectiva no es una opción, a no ser que exista una lesión visible en los estudios de imagen; pero otras alternativas como la callosotomía o la neuroestimulación mediante estimulador vagal (VNS) o la estimulación cerebral profunda (DBS) podrían considerarse.

En la **tabla IX** vemos los datos de pronóstico en los distintos procedimientos quirúrgicos.

Cirugía paliativa. Procedimientos encaminados a buscar la mejoría en las CE.

- **Resecciones subpiales múltiples:** técnica prácticamente abandonada de desconexión, empleada en el caso de cirugía en áreas elocuentes. Se puede plantear su empleo en algunas entidades como el S. de Landau-Kleffner. Los resultados de las mejores series, con un seguimiento de 4 años, muestran un 55 % de pacientes libres de CE, con un 4 % de déficits permanentes[29].
- **Callosotomía:** sección parcial o total del cuerpo calloso. Se puede plantear su empleo en pacientes que presenten CE con caídas, lográndose la mejoría en el 70 % de los intervenidos[29].

Técnicas no resectivas (véase capítulo 5.3.)

Tabla IX. Resultados de la cirugía de la epilepsia en cuanto a pacientes libres de CE

Síndromes tratables quirúrgicamente Procedimiento	**Pacientes libres de CE**
Epilepsia temporal medial *(Amigdalohipocampectomía sin/con lobectomía temporal anterior)*	70-80 %[31,32]
Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita *(lesionectomías)* Temporales Extratemporales	 70-80 %[38] 60-70 %[38]
Síndromes de epilepsia hemisféricos *Hemisferectomía funcional*	60-80 %[29]

CIRUGÍA DE EPILEPSIA Y ELECTRODOS INTRACRANEALES

La utilización de estudios mediante electrodos invasivos intracraneales no se recomienda en ausencia de una hipótesis razonable sobre la etiología de la epilepsia, la zona epileptógena (ZE) y su relación con el córtex elocuente[47].

Tampoco se recomienda en los casos en los que la información que se espera obtener del estudio con invasivos pueda recogerse mediante la realización de otros tipos de estudios de carácter no invasivo[47].

En los casos que se considere poco probable que el estudio con electrodos invasivos modifique de alguna manera el plan quirúrgico inicial, como puede ocurrir en el caso de los casos típicos de epilepsia y hamartoma hipotalámico o los síndromes hemisféricos, la utilización de electrodos invasivos no es de elección[47].

Las indicaciones generales incluyen aquellos casos en los que los estudios no invasivos no arrojan información concluyente sobre la localización de la ZE o pueden existir dos o más zonas implicadas como es el caso de las lesiones bilaterales, muy extensas o múltiples. El mapeo del córtex elocuente o el tratamiento mediante termocoagulación pueden ser otras indicaciones de los estudios mediante electrodos invasivos[47, 48]. **Nivel de evidencia IV**.

Electrocorticografía (ECoG)

Es el estudio EEG y mapeo mediante estimulación eléctrica de forma perioperatoria, a través de la craneotomía de forma previa y posterior a la resección. Se recomienda en casos de epilepsia del lóbulo temporal sin esclerosis mesial asociada con presencia de lesiones en neocórtex para determinar la extensión de la

resección. En los casos en los que existe esclerosis mesial, podría ser de utilidad si existe patología dual[47,49].

Esta técnica se utiliza, especialmente, en casos de displasia cortical, esclerosis tuberosa, malformaciones cavernomatosas o en los casos en los que se objetive actividad epileptiforme continua en los estudios de superficie[47,49].

Estudios invasivos extraoperatorios con electrodos implantados mediante craneotomía abierta (C-EEG)[47]

En esta técnica se utilizan electrodos de tiras o mantas subdurales que se colocan a través de la craneotomía y se mantienen de forma extraoperatoria por un tiempo variable pero limitado.

Se recomienda su uso en los casos en los que la ZE sea neocortical, unilateral y muy extensa, y sea necesario el mapeo preciso de zonas elocuentes atípicas.

Estéreo-electroencefalografía (E-EEG)

Consiste en el registro intracraneal del EEG mediante la implantación de electrodos intracerebrales colocados mediante cirugía estereotáctica a través de trépano en el cráneo.

Se utiliza tanto en casos lesionales como no lesionales, en los que sea necesaria la exploración de zonas profundas como los fondos de surco, la región temporal mesial, la región opérculo-insular, en casos de polimicrogirias y heterotopias nodulares periventriculares o cuando sea necesaria una exploración bihemisférica[48,50].

En los casos lesionales, debe considerarse especialmente, si existe una discordancia entre la localización de la lesión, el inicio ictal en superficie y la semiología ictal, cuando sea necesario determinar el rol de la lesión en la zona o red epileptógena o su relación con el córtex elocuente[47,48,50].

Se considera el método de elección en los casos no lesionales o en pacientes con craneotomías previas[48].

La E-EEG se realiza además en los casos en los que el tratamiento mediante termocoagulación se considere como opción terapéutica[47,48].

En el caso concreto de los hamartomas hipotalámicos, existe controversia. No obstante, y en general, se considera que en los casos típicos donde no se sospeche la implicación de otras zonas anatómicas en la ZE, no es necesario el estudio mediante E-EEG[47,48].

Estudios extraoperatorios mixtos o híbridos (HEEG)

Consiste en la implantación combinada de electrodos intracerebrales de profundidad (E-EEG) y electrodos subdurales (C-EEG).

Se recomienda, especialmente, en los casos en los que sea necesario determinar la localización de la ZE y para ello comparar zonas más superficiales y zonas profundas, en los casos en los que estén indicadas las exploraciones bihemisféricas extensas, en la valoración adicional de zonas remotas y en los casos en que sea necesario explorar zonas medio-posteriores de ambos lóbulos temporales[47].

RECOMENDACIONES EN CIRUGÍA DE EPILEPSIA	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
En epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente secundaria a esclerosis hipocampal la cirugía de epilepsia ha demostrado ser superior a continuar con el tratamiento médico en cuanto a pacientes libres de CE y calidad de vida.	A
En la epilepsia temporal medial secundaria a esclerosis hipocampal la intervención indicada es la amigdalohipocampectomía, generalmente acompañada de una lobectomía temporal anterior.	B
La resección completa del hipocampo se asocia a un mejor resultado que la resección parcial en el control de las CE, sin objetivarse un peor rendimiento neuropsicológico postquirúrgico.	B
No hay diferencias entre el abordaje subtemporal o transilvano para la amigdalohipocampectomía selectiva.	B
No hay diferencias entre resecar 2,5 cm o 3,5 cm en la lobectomía temporal anterior.	B
La lobectomía temporal anterior es superior a la radiocirugía[51]	B
La hemisferectomía funcional o alguna de sus variantes se indican en los síndromes convulsivos hemisféricos unilaterales refractarios a FAE.	C

5.3. OTROS TRATAMIENTOS

Xiana Rodríguez Osorio
Ángel Aledo Serrano
Antonio Gil-Nagel Rein

INTRODUCCIÓN

El desarrollo y consolidación de diversos tratamientos no quirúrgicos, como la neuroestimulación o las dietas cetogénicas, y de procedimientos de cirugía mínimamente invasiva, han ampliado el abanico terapéutico del que disponemos para el manejo de la epilepsia refractaria. En este capítulo revisaremos la evidencia acumulada en los últimos años sobre estas terapias.

NEUROESTIMULADORES

Los métodos de neuroestimulación se consideran tratamientos paliativos para pacientes con epilepsia farmacorresistente no tratados mediante cirugía, que presentan mecanismos de acción diferentes a los fármacos, un perfil distinto de efectos adversos, garantizan el cumplimiento terapéutico y es posible que no supongan un riesgo añadido de teratogenia. Se considera que son eficaces cuando se alcanza una reducción de la frecuencia de crisis igual o superior al 50 % de la frecuencia de crisis basal.

Estimulación del nervio vago

Supone un sistema de estimulación de localización extracraneal. Su empleo fue aprobado en Europa en 1994 como tratamiento coadyuvante para pacientes con epilepsia refractaria focal no candidatos a cirugía resectiva mayores de 12 años. Con los años se amplió su uso a niños, ancianos y epilepsias generalizadas.

Consta de un electrodo helicoidal que se dispone alrededor del nervio vago, un generador situado en la región infraclavicular, un cable que conecta ambos elementos, y un imán de uso externo[52].

El nervio vago tiene un 80 % de fibras aferentes que proyectan hacia el tronco cerebral y el encéfalo, con múltiples conexiones corticales. El dispositivo emite de forma periódica un estímulo que se transmite desde el generador hasta el nervio vago a través del electrodo de estimulación, y asciende siguiendo el trayecto de sus fibras aferentes. También

se puede inducir una estimulación extra con el imán aplicándolo sobre el generador. El otro 20 % son fibras eferentes e inervan, entre otras, a la musculatura de laringe y faringe, lo que condiciona la mayoría de efectos secundarios. El ENV se implanta en el nervio vago izquierdo para evitar la mayor influencia del vago derecho sobre el ritmo cardiaco.

Los nuevos generadores permiten una estimulación inducida por la presencia de una taquicardia ictal, programar varios ajustes secuenciales de parámetros o establecer dos modos de estimulación cada 24 horas (modo "diurno" y "nocturno").

Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas y relativas se describen en la **tabla X**.

Tabla X. Contraindicaciones del ENV

Contraindicaciones absolutas	- Parálisis de cuerda vocal derecha - Vagotomía bilateral o cervical izquierda - Arritmias cardiacas graves
Contraindicaciones relativas	- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - Síndrome de apnea obstructiva del sueño - Dificultades para la deglución - Profesionales "de la voz" - *Arritmias cardiacas o tratamientos que influyan sobre ritmo el cardiaco en caso de estimulación automática con taquicardia ictal*

Complicaciones

Relacionadas con la cirugía: infecciones (3-8 %), hemorragias, asistolia (1/1.000), o parálisis aguda de cuerda vocal.

Efectos a medio-largo plazo secundarios a la ENV: son dependientes de la intensidad de la estimulación y fácilmente controlables con los ajustes de ésta. Los más frecuentes son disfonía, tos, dolor cervical, molestias faríngeas o disnea.

Manejo práctico

El generador se activa unas 2 semanas tras la implantación. El sistema dispone de una sonda transcutánea y una tableta de datos para el ajuste de los parámetros.

La corriente de salida se ajusta a parámetros estándar (intensidad inicial 0,25 mA, frecuencia de señal de 20/30 Hz, ancho de pulso de 250/500 microsegundos, tiempo *on* de emisión del estímulo de 30 segundos y tiempo *off* de descanso entre

estímulos de 5 minutos)[1]. En sucesivas revisiones se incrementa la intensidad del estímulo a intervalos de 0,25 mA hasta alcanzar eficacia, intensidad máxima (3 mA) o efectos adversos no tolerables. Cuando el aumento de intensidad no resulta eficaz o aparecen efectos adversos se puede cambiar a un ciclo intermedio o rápido de estimulación (variando los periodos *on* rebajando la intensidad del estímulo), sin que el tiempo *on* llegue a sobrepasar al *off* **(fig. 3)**.

OFF (min) / ON (seg)	0,2	0,3	0,5	0,8	1,1	1,8	3	5	10
7	58 %	44 %	30 %	20 %	15 %	10 %	6 %	4 %	2 %
14	**69 %**	56 %	41 %	29 %	23 %	15 %	9 %	6 %	3 %
21	**76 %**	**64 %**	49 %	36 %	29 %	19 %	12 %	8 %	4 %
30	**81 %**	**71 %**	57 %	44 %	35 %	25 %	16 %	10 %	5 %
60	**89 %**	**82 %**	**71 %**	**59 %**	**51 %**	38 %	27 %	18 %	10 %

Figura 3. Pasos para incrementar el ritmo de trabajo con el ENV (flechas). En negrita, parámetros a evitar (tiempo *ON* superior a *OFF*). Dentro del cuadrado azul, parámetros a evitar en caso de estimulación inducida por ritmo cardiaco.

Eficacia

La aprobación del ENV para uso clínico se basó en los resultados de 2 ensayos clínicos (EO3 y EO5). Su seguimiento en abierto mostró una tasa de respondedores al año del 44,4 % y a los 5 años del 64,4 %. En un reciente metanálisis de 5.554 pacientes se evidenció una eficacia del 63 % entre los 2-4 años de estimulación y un 8,2 % de libertad de crisis[53]. **Nivel de evidencia I**. Hay evidencia de eficacia en población pediátrica, y se ha visto un especial beneficio en crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y en pacientes con comorbilidad depresiva[54]. **Nivel de evidencia II**. Y su uso se ha ampliado a otras epilepsias generalizadas, pacientes ancianos o pacientes con estados epilépticos de repetición, entre otras. **Nivel de evidencia IV**. La eficacia del estimulador mejora con el tiempo, especialmente en los dos primeros años.

Estimulación cerebral profunda

Se trata de un sistema de estimulación intracraneal que proporciona una estimulación de forma programada con diana en el núcleo anterior del tálamo. Para ello se implantan electrodos profundos de forma bilateral en este núcleo y se conectan

a un generador localizado en la región infraclavicular izquierda, modulando o interrumpiendo la propagación de crisis por el circuito límbico. Su empleo se aprobó tras conocerse los resultados del estudio SANTE. **Nivel de evidencia I**. A los 5 años el 68 % de los pacientes eran respondedores[55]. Por su implicación en el circuito de Papez existe riesgo de afectación anímica y de memoria.

Estimulación inducida por crisis

Supone un tipo de estimulación intracraneal que incluye un *software* capaz de detectar crisis electroencefalográficas espontáneas y de emitir una estimulación eléctrica de forma inmediata[55]. El dispositivo se implanta en el cráneo y va conectado a 1-2 electrodos intracraneales (profundos o tiras subdurales). Implica un conocimiento previo de la localización de la zona epileptógena. Su empleo está aprobado en EEUU pero no en Europa. **Nivel de evidencia I**.

Otras técnicas de neuroestimulación

La **estimulación trigeminal** es un tratamiento no invasivo aprobado como adyuvante en ERF en adultos y niños mayores de 9 años. Se colocan unos electrodos adheridos sobre la frente y se conectan a un estimulador, que envía un estímulo eléctrico al nervio trigémino con una determinada frecuencia e intensidad regulable. La respuesta clínica es discreta con una disminución de la frecuencia de crisis del 35 % a los 12 meses y del 14 % a los 48 meses[56].

Indicaciones y comparación entre los sistemas de neuroestimulación (tabla XI)[55].

DIETAS CETOGÉNICAS

Tienen una gran difusión entre pacientes pediátricos y su empleo en adultos cada vez es mayor. Su objetivo consiste en generar una situación de cetosis similar al ayuno restringiendo los hidratos de carbono y empleando grasas como fuente de energía[57].

Se distinguen 4 tipos de dietas cetogénicas (DC):

- **Dieta cetógena clásica:** muy rica en grasas (90 %), sobre todo triglicéridos de cadena larga, con contenido bajo en glúcidos y adecuada cantidad de proteínas. Puede ser 4:1 (4 g de grasa por 1 g de glúcidos y proteínas) o 3:1.
- **Dieta modificada de Atkins:** se limita la cantidad de carbohidratos y se promueve el consumo de grasas, sin restricción de fluidos, lípidos o proteínas. Estaría indicada para pacientes con dificultades para cumplir la dieta cetógena clásica.

Tabla XI. Comparación entre los sistemas de neuroestimulación

	ENV	ECP	RNS
Población	Epilepsias focales y generalizadas Niños y adultos	Epilepsias focales y generalizadas Adultos	Epilepsias focales (1-2 focos) Adultos
Diana	Nervio vago	Núcleo anterior del tálamo	Cerebral variable (electrodos profundos o tiras subdurales)
Generador	Infraclavicular	Infraclavicular	Craneal
Facilidad de implantación	+++	+	+
Facilidad de uso	+++	+++	+ (Requiere colaboración del paciente)
Eficacia	Un año: 44,5 % Cinco años: 64,4 %	Un año: 41 % Cinco años: 69 %	Un año: 44 % Dos años: 55 %
Efectos adversos	+	+++ (Memoria, ánimo)	++
Beneficios adicionales	Autoestimulación inducida (taquicardia)		Estimulación/ECoG
Compatibilidad con RM	Sí (apagando dispositivo, evitando región cervical)	Sí (apagando dispositivo)	No

ENV: estimulador del nervio vago. ECP: estimulación cerebral profunda. RNS: *responsive neurostimulation* (estimulación inducida por crisis). RM: resonancia magnética.

- **Dieta de bajo índice glucémico:** acepta mayores aportes de glúcidos, mientras que su índice glucémico sea inferior a 50.
- **Dieta de triglicéridos de cadena media:** hay mayor proporción de este tipo de ácidos grasos, que contienen más calorías y consiguen con rapidez una buena cetosis, lo que permite disminuir el % total de grasas de la dieta. Consigue mayor palatabilidad, pero la intolerancia digestiva es mayor.

Indicaciones

Las DC están indicadas en pacientes niños y adultos con epilepsia refractaria. **Nivel de evidencia I**. Es el tratamiento de elección en el déficit de la proteína 1 transportadora de glucosa (GLUT-1) y en el déficit de piruvato-deshidrogenasa. En estas

situaciones el cerebro no puede emplear la glucosa y necesita fuentes alternativas de energía por lo que la DC debe introducirse precozmente. **Nivel de evidencia III**. También ha resultado útil en determinadas encefalopatías epilépticas, como el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Ohtahara, o en epilepsias focales en espera de cirugía[58].

Contraindicaciones

Todas las patologías que supongan una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos o las que requieran dosis elevadas de carbohidratos en la dieta (déficits de la gluconeogénesis, trastornos de la b-oxidación de ácidos grasos, déficit primario de carnitina o porfiria aguda intermitente)[57,58].

Método de empleo

Se puede iniciar de forma extrahospitalaria si se realizan controles rigurosos del estado metabólico y nutricional. Se calculan los requerimientos energéticos diarios y se planifica la dieta, administrando suplementos vitamínicos y calcio entre otros. Es importante vigilar la aparición de hipoglucemias, hipercetosis y acidosis metabólica y controlar la frecuencia de crisis del paciente. Se instruye para monitorizar en domicilio las determinaciones de cetonas y los controles necesarios. Si no hay respuesta, se suspende en unos 3 meses. En caso de buena respuesta se mantiene 2 años, o incluso más (déficit de GLUT-1, déficit de piruvato-deshidrogenasa o eficacia > 90 %). La retirada debe ser progresiva salvo aparición de complicaciones graves[57,58].

Eficacia

Su empleo en epilepsia está avalado por dos ensayos clínicos. El primero, con DC clásica o de triglicéridos de cadena media, en niños de 2-16 años, mostró respuesta en el 38 % de pacientes (6 % en el grupo placebo) y un 7 % de eficacia > 90 %. El segundo, con dieta modificada de Atkins, obtuvo respuestas del 52 % a 3 meses (12 % del grupo placebo) y un 30 % con eficacia >90 %. **Nivel de evidencia I**. Una revisión Cochrane reciente revisa 11 ensayos clínicos en población infantil (n = 712) y adulta (n = 66) con resultados beneficiosos, concluyendo que las DC muestran resultados prometedores en epilepsia[59].

Efectos adversos

Las complicaciones agudas suceden tras su inicio o con circunstancias estresantes para el organismo (fiebre, infección, etc.). Las más temidas son las metabólicas. Es necesario prevenir y tratar deshidrataciones, acidosis, hiperuricemias, hipocalcemias, hipomagnesemias, hipercetonemias o hipoproteinemias. Lo más frecuente son las manifestaciones digestivas (vómitos, diarrea, estreñimiento). Es necesario vigilar es-

trechamente la aparición de hipoglucemia. A medio-largo plazo también pueden aparecer complicaciones generalmente transitorias y menos graves: hiperlipidemia, nefrolitiasis (es frecuente y conviene prevenirla con hidratación adecuada de administracion de citrato y de citrato potásico oral para alcalinizar la orina), alteraciones gastrointestinales (náuseas-vómitos, diarrea, estreñimiento, hepatopatías o pancreatitis; son los más frecuentes y los que condicionan mayores abandonos), déficits vitamínicos, de iones (incluyendo vitamina D, calcio o fósforo, que facilitan alteraciones del desarrollo óseo o fracturas; o selenio, con riesgo de cardiopatías).

TÉCNICAS DE CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

En los últimos años se han establecido tratamientos ablativos poco invasivos para el abordaje quirúrgico de la epilepsia refractaria. Las técnicas desarrolladas han sido tanto no invasivas (radiocirugía estereotáctica), como mínimamente invasivas (termocoagulación con radiofrecuencia, terapia térmica intersticial con láser). Estas técnicas suponen actualmente una alternativa a la cirugía convencional en algunos pacientes, llegando incluso a sustituir a la cirugía tradicional en algunas indicaciones.

Radiocirugía estereotáctica

La radiocirugía estereotáctica (RE) es el procedimiento mínimamente invasivo con más respaldo bibliográfico en el tratamiento de la epilepsia. La mayoría de estudios con RE en epilepsia se han realizado utilizando el sistema Leksel Gamma Knife® (GK), existiendo menos publicaciones con los aceleradores lineales. No existen por el momento estudios comparativos entre estas técnicas[60].

La indicación de RE que posee una mayor evidencia es la epilepsia del lóbulo temporal medial (ELTM). En 2018 se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado, comparando el GK con la cirugía convencional (*ROSE trial*, **nivel de evidencia I**)[51]. En este ensayo hubo una mayor proporción de pacientes libres de crisis en el grupo de cirugía convencional (78 %) que en el de GK (52 %, p = 0,82 para no-inferioridad). Con respecto a los efectos adversos, se observó una menor afectación de campo visual y de memoria verbal en el grupo de GK, sin alcanzarse significación estadística. Tanto la eficacia como los efectos adversos se observaron inmediatamente tras el procedimiento en el grupo de cirugía convencional y con una latencia de 1,5-2 años en el de GK. Estos datos son superponibles a los que se han encontrado en estudios observacionales prospectivos publicados previamente. **Niveles de evidencia II-III**[60]. En estudios recientes se ha observado la utilidad del GK como tratamiento en pacientes con ELTM en los que ha fallado previamente la cirugía convencional, tratando el remanente o áreas adyacentes. **Nivel de evidencia III**[61].

La segunda indicación con mayor evidencia de la RE es la epilepsia relacionada con el hamartoma hipotalámico (HH). Se han publicado numerosas series retrospectivas

Tabla XII. Resumen de las principales indicaciones de la radioterapia estereotáxica en epilepsia[51,61]

Indicación	Estudios publicados	Eficacia	Efectos adversos
Epilepsia del lóbulo temporal medial	Ensayo clínico controlado. Observacionales prospectivos	58-67 % libres de crisis	Menor tasa de defectos campimétricos y memoria verbal
Epilepsia secundaria a hamartoma hipotalámico	Ensayo clínico no controlado. Observacionales retrospectivos	55-68 % Engel I-II	Sin efectos neuropsicológicos ni endocrinológicos significativos
Epilepsia extratemporal de áreas elocuentes (displasias corticales)	Series de casos pequeñas (< 10 pacientes)	33-67 % libres de crisis	Sin déficits pese a tratarse de región paracentral e insular
Callosotomía paliativa (epilepsia generalizada sintomática)	Series de casos pequeñas (< 20 pacientes)	33-50 % libres de crisis con caída	Respuesta más rápida con edema a los 3 meses
Epilepsia por angioma cavernoso en áreas elocuentes	Observacionales retrospectivos	25-75 % libres de crisis	Déficit focal transitorio en < 10 %

y, en 2017, el primer ensayo clínico no controlado. **Nivel de evidencia II**[62]. En este ensayo se observó una proporción alta de pacientes con Engel I-II (68 %), con mejoría o resolución de la comorbilidad psiquiátrica en un 72 %. Además, no aparecieron déficits neuropsicológicos ni endocrinológicos relevantes, al contrario de lo que se observa en pacientes tratados con técnicas de cirugía convencional. La latencia para la mejoría en estos pacientes es similar a la encontrada en la ELTM. La respuesta fue mejor en HH de menor tamaño. Las indicaciones de RE se resumen en la **tabla XII**.

Termocoagulación por radiofrecuencia

La termocoagulación por radiofrecuencia guiada por estéreo-EEG (E-EEG) con electrodos profundos se basa en los siguientes principios: se realiza en la zona de inicio ictal detectada por E-EEG, los electrodos son los mismos utilizados para el registro de E-EEG (por lo que no aumenta el riesgo quirúrgico por implantación *per se*), se puede realizar un mapeo funcional e inducir crisis mediante estimulación eléctrica con los mismos electrodos, y la termocoagulación no requiere anestesia.

En global, las series retrospectivas de casos publicadas hasta el momento (la mayor con 162 pacientes) muestran unos resultados similares de eficacia, con un 50 % de pacientes con reducción > 50 % de las crisis, y menos de un 10 % de pacientes libres de crisis al año[63]. Los estudios a largo plazo muestran que el 58 % de respondedores mantienen la eficacia. En epilepsias no lesionales, la mejoría con termocoagulación predice una mayor probabilidad de éxito con la cirugía convencional posterior, si esta es necesaria. Las series de epilepsias lesionales (displasias corticales, heterotopias o tumores neurogliales) muestran tasas de libertad de crisis mayores, entre el 15 y el 85 %. Se han publicado déficits focales transitorios o permanentes leves en < 2 %.

Terapia térmica intersticial con láser

La terapia térmica intersticial con láser (TTIL) guiada por resonancia magnética es una técnica mínimamente invasiva que se realiza con anestesia local, requiriendo únicamente un trépano similar al necesario para la implantación de electrodos profundos y 24 horas de ingreso. Hasta la fecha, se han publicado series pequeñas y de seguimiento corto, con datos variables de eficacia en cada indicación: en ELTM (series de hasta 25 pacientes, 32-60 % de los pacientes con Engel I-II), en epilepsia por HH (series de < 15 pacientes, 50-85 % libres de crisis), o en epilepsia por angioma cavernoso y displasias corticales (series de < 5 pacientes, 40-80 % libres de crisis). Aunque los resultados neuropsicológicos tienden a ser mejores que con cirugía convencional, estos datos tendrán que ser corroborados por estudios de mayor tamaño y seguimiento[64].

RECOMENDACIONES EN OTROS TRATAMIENTOS	GRADOS DE RECOMENDACIÓN
Estimulador del nervio vago: • Adultos con epilepsia refractaria (ER) no quirúrgica • Niños con ER no quirúrgica	 A B
Estimulación cerebral profunda: • Adultos con ER focal no quirúrgica	 A
Dieta cetogénica: • Niños con ER no quirúrgica • 1ª línea de tratamiento en déficit de GLUT-1 y del complejo piruvato-deshidrogenasa • Adultos con ER no quirúrgica	 A B A
Radiocirugía estereotáctica • Epilepsia lóbulo temporal medial y hamartoma hipotalámico • Resto de indicaciones	 A B
Termocoagulación por radiofrecuencia	B
Terapia térmica intersticial con láser	B

Bibliografía

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51:1069-77.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 342: 314-9.
3. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. 2018; 75: 279-86.
4. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. Neurology. 2008; 70: 54-65.
5. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. Epilepsia. 2008; 49: 1230-8.
6. Berg AT, Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: A prospective, longitudinal study. Epilepsia. 2015; 56: 40-8.
7. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. Brain. 2009; 132: 989-98.
8. Sillanpää M, Schmidt D. Seizure clustering during drug treatment affects seizure outcome and mortality of childhood-onset epilepsy. Brain. 2008; 131: 938-44.
9. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Kwan P. Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome. Epilepsia. 2013; 54: 194-8.
10. Bonnett LJ, Tudur C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. Neurology. 2014; 83: 552-60.
11. Hughes DM, Bonnett LJ, Czanner G, Komárek A, Marson AG, García-Fiñana M. Identification of patients who will not achieve seizure remission within 5 years on AEDs. Neurology. 2018; 91: e2035-44.
12. Choi H, Hayat MJ, Zhang R, Hirsch LJ, Bazil C, Mendiratta A, et al. Drug-resistant epilepsy in adults: Outcome trajectories after failure of two medications. Epilepsia. 2016; 57: 1152-60.
13. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. Ann neurol. 2006; 60: 73-9.
14. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 2012; 78: 1548-54.
15. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of epilepsy after two drug failures in children: A prospective study. Ann Neurol. 2009; 65: 510-9.
16. Alsfouk BA, Alsfouk AA, Chen Z, Kwan P, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in teenagers with newly diagnosed epilepsy: a 30-year cohort study. Epilepsia. 2019; 60: 1083-90.
17. Sillanpää M, Schmidt D. Is incident drug-resistance of childhood-onset epilepsy reversible? A long-term follow-up study. Brain. 2012; 135: 2256-62.

18. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. Epilepsia. 2011; 52: 619-26.
19. Choi H, Heiman GA, Munger Clary H, Etienne M, Resor SR, Hauser WA. Seizure remission in adults with long-standing intractable epilepsy: an extended follow-up. Epilepsy Res. 2011; 93: 115-9.
20. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Investigation off effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. JAMA Neurol. 2014; 71: 985-93.
21. Poolos NP, Castagna CE, Williams S, Miller AB, Story TJ. Association between antiepileptic drug dose and long-term response in patients with refractory epilepsy. Epilepsy Behav. 2017; 69: 59-68.
22. Binnie CD, Polkey CE, International League Against Epilepsy. Commissión on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: Recommended Standards. Epilepsia. 2000; 41: 1346-9.
23. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery - European standards. European Federation of Neurological Societies Task Force. Eur J Neurol. 2000; 7:119-22.
24. Widjaja E, Li B, Schinkel CD, Puchalski Ritchie L, Weaver J, Snead OC, et al. Cost-effectiveness of pediatric epilepsy surgery compared to medical treatment in children with intractable epilespy, Epilepsy Res. 2011; 94: 61-8.
25. Langfitt JT, Holloway RG, McDermott MP, Messing S, Sarosky K, Berg AT, et al. Health care costs decline after successful epilepsy surgery. Neurology. 2007; 68: 1290-8.
26. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, et al. International League against Epilepsy, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. Epilepsia. 2006; 47: 952-9.
27. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain. 2001; 124: 1683-700.
28. Gumnit RJ, Walczak TS. National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for essential services, personnel and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. Epilepsia. 2001; 42: 804-14.
29. Grupo de Cirugía Funcional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Guías clínicas para la cirugía de la Epilepsia y de los Trastornos del Movimiento. Neurocirugía. 2009; 20: 329-34.
30. Van Gompel JJ, Ottman R, Worrell GA, Marsh R, Wetjen NM, Cascino GD, et al. Use of anterior temporal lobectomy for epilepsy in a community-based population. Arch Neurol. 2012; 69: 1476-81.
31. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Neurology. 2003; 60: 538-47.

32. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. N Engl J Med. 2001; 345: 311-8.
33. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. Neurosurgery. 1995; 37: 982-90.
34. West S, Nevitt SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2019; Jun 25: CD010541.
35. Hermann B, Davies K, Foley K, Bell B. Visual confrontation naming outcome after standard left anterior temporal lobectomy with sparing versus resection of the superior temporal gyrus: a randomized prospective clinical trial. Epilepsia. 1999; 40: 1070-6.
36. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al; for the early randomized surgical epilepsy trial (ERSET) study group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy. A randomized trial. JAMA 2012; 307: 922-30.
37. Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. JAMA. 2008; 300: 2497-505.
38. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A, et al. Epilepsy surgery in France. Neurochirurgie. 2008; 54: 453-65.
39. Loddenkemper T, Cosmo G, Kotagal P, Haut J, Klaas P, Gupta A, et al. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. Neurosurgery. 2009; 64: 328-37.
40. Cook SW, Nguyen ST, Hu B, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, et al. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. J Neurosurg. 2004; 100: 125-41.
41. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. Brain. 2005; 128: 1188-98.
42. Chassoux F, Navarro V, Catenoix H, Valton L, Vignal JP. Planning and management of SEEG. Neurophysiol Clin. 2018; 48: 25-37.
43. Bell ML, Rao S, So EL, Trenerry M, Kazemi N, Matt Stead S, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. Epilepsia. 2009; 50: 2053-60.
44. Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, Cascino GD, So E, Britton JW, et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. J Neurosurg. 2009; 110: 1147-52.
45. Benbadis SR, Geller E, Ryvlin P, Schachter S, Wheless J, Doyle W, et al. Putting all together: options for intractable epilepsy. An update algorythm on the use of epilepsy surgery and neurostimulation. Epilepsy Behav. 2018; 88s: 33-8.
46. Benbadis SR. Observations on the missdiagnosis of generalized epilepsy as partial epilepsy; causes and consequences. Seizure. 1999; 8:140-5.
47. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmini A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepy surgery: indications, modalities, and techniques. Epilepsia. 2016; 57(11): 1735-47.
48. Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, Catenoix H, Chassoux F, et al. French guidelines on stereoelectrencephalography (SEEG). Neurophysiol Clin. 2018; 48(1): 5-13.

49. Roessler K, Heynold E, Buchfelder M, Stefan H, Hamer HM. Current value of intraoperative electrocorticography (iopECoG). Epilepsy Behav. 2019; 91: 20-4.
50. Minotti L, Montavont A, Scholly J, Tyvaert L, Taussig D. Indications and limits of stereoelectroencephalography (SEEG). Neurophysiol Clin. 2018; 48: 15-24.
51. Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, Chang EF, Broshek DK, Langfitt JT, et al. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilespy: the randomized, controlled ROSE trial. Epilepsia. 2018; 59: 1198-207.
52. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. Epilepsy Behav. 2018; 88S: 2-10.
53. Englot DJ, Birk H, Chang EF. Seizure outcomes in non-resective epilepsy surgery: an update. Neurosurg Rev. 2017; 40: 181-94.
54. Ghani S, Vilensky J, Turner B, Tubbs RS, Loukas M. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acute response. Childs Nerv Syst. 2015; 31: 2291-304.
55. Dalkilic EB. Neurostimulation devices used in treatment of epilepsy. Curr Treat Options Neurol. 2017; 19: 7.
56. Olivié L, Giraldez BG, Sierra-Marcos A, Díaz-Gómez E, Serratosa JM. External trigeminal nerve stimulation: a long term follow study. Seizure. 2019; 69: 218-20.
57. Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. Practical Neurol. 2016; 16: 208-14.
58. Van der Louw E, van der Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2016; 20: 798-890.
59. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11: CD001903.
60. McGonigal A, Sahgall A, de Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, et al. Radiosurgery for epilepsy: Systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guideline. Epilepsy Res. 2017; 137: 123-31.
61. Lee EM, Kang JK, Kim SJ, Hong SH, Ko TS, Lee SA, et al. Gamma Knife radiosurgery for recurrent or residual seizures after anterior temporal lobectomy in mesial temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis: long-term follow-up results of more than 4 years. J Neurosurg. 2015; 123: 1375-82.
62. Régis J, Lagmari M, Carron R, Hayashi M, McGonigal A, Daquin G, et al. Safety and efficacy of Gamma Knife radiosurgery in hypothalamic hamartomas with severe epilepsies: a prospective trial in 48 patients and review of the literature. Epilepsia. 2017; 58(Suppl 2): 60-71.
63. Bourdillon P, Devaux B, Job-Chapron AS, Isnard J. SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation. Neurophysiol Clin. 2018; 48: 59-64.
64. Hoppe C, Witt JA, Helmstaedter C, Gasser T, Vatter H, Elger CE. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. Seizure. 2017; 48: 45-52.

ANEXO

VADEMECUM DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Íñigo Garamendi Ruiz
María Gómez Eguílaz

En este anexo se expone una tabla que incluye los principales fármacos antiepilépticos utilizados en la práctica clínica, especificando las características básicas de los mismos, tales como las presentaciones farmacéuticas disponibles, la dosis habitual, las indicaciones en epilepsia, las contraindicaciones para su uso, las principales interacciones con fármacos no antiepilépticos, y los condicionantes a tener en cuenta en caso de embarazo y lactancia.

Esta información pretende servir como complemento a la aportada en el capítulo 2.2.

Antiepiléptico	Presentación disponible	Posología habitual	Indicaciones en epilepsia	Contraindicaciones	Principales interacciones	Embarazo y lactancia
Acetazolamida (AZM)	250 mg comp	Dosis inicio: 250 mg/24 h Mantenimiento: 250-1.000 mg/ 24 h (en 2-3 tomas)	Tratamiento adyuvante de las ausencias	Alergia a sulfamidas IR o IH grave Primer trimestre de embarazo GAC	AAS Anfetaminas Ciclosporina Sales de Litio	Categoría C de la FDA durante el embarazo. Lactancia: compatible
Ácido valproico (VPA)	200 mg comp 200 mg/ml sol 300 mg comp lib prolong 400 mg vial 500 mg comp y comp lib prolong	Dosis inicio: 200 mg/8 h tras comidas Mantenimiento: 20-30 mg/kg (en 2-3 tomas)	CE focales y generalizadas Todo tipo de crisis EE	Alergia a VPA Enf. hepática Tr. del ciclo de la urea y aminoácidos ramificados Mujeres en edad fértil (firma anual de consentimiento)	AAS Ertapenem Meropenem Lesinurad Rufinamida	Categoría D de la FDA (nota EMA 2018) Lactancia: Se considera compatible
Brivaracetam (BRV)	10 mg/ml sol 10 mg/ml vial 25 mg comp 50 mg comp 75 mg comp 100 mg comp	Dosis inicio: 50-100 mg/24 h (en 2 tomas) Mantenimiento: 50-200 mg/24 h	Terapia añadida en CE focales con o sin generalización	Hipersensibilidad a BRV o cualquier otro componente	Rifampicina	Categoría C de la FDA Lactancia: se excreta en leche, valorar
Carbamazepina (CBZ)	200 mg comp 400 mg comp	Dosis inicio: 100-200 mg/ 12-24 h Mantenimiento: 400 mg/8-12 h (en 2-3 tomas)	CE focales con o sin generalización	Alergia a CBZ o ATD tricíclicos Bloqueo cardíaco Depresión medular Porfiria Tratamiento con IMAO	AOO ACO Clopidogrel Fluoxetina Isoniazida Litio Verapamilo	Categoría D de la FDA Lactancia: Se excreta en leche, según la AAP compatible

Clobazam (CLB)	10 mg comp 20 mg comp	Dosis inicio: 5-15 mg/24 h Mantenimiento: 10 mg-40 mg/d (en 1-3 tomas)	Tratamiento coadyuvante, sobre todo en CE focales con o sin generalización	Alergia a BZD. Miastenia *gravis* IResp IH grave GAC	Betabloqueantes IMAO Fluoxetina Haloperidol Disulfiram Levodopa	Evitar en embarazo (1er trimestre) Lactancia: vigilar
Clonazepam (CZP)	0,5 mg comp 2 mg comp 2,5 mg/ml got 1 mg/ml amp	Dosis inicio: 0,5-1 mg/24 h Mantenimiento: 3-6 mg/24 h (en 1-3 tomas)	Tratamiento coadyuvante, en CE focales con o sin generalización	Alergia a BZD. Miastenia *gravis* IResp Coma Drogodependencia	Levodopa	Categoría D de la FDA. Lactancia: vigilar somnolencia
Eslicarbazepina (ESL)	800 mg comp	Dosis inicio: 400 mg/24 h Mantenimiento: 1.200 mg/24 h	CE focales con o sin generalización	Hipersensibilidad a carboxamidas Bloqueo cardíaco grave IR e IH grave	AOO Clopidogrel Etinilestradiol Simvastatina	Categoría C de la FDA Lactancia: pocos datos
Etosuximida (ESM)	250 mg comp	Dosis inicio: 250 mg/12 h. Mantenimiento: 250 mg/6-8 h	Ausencias	Alergia a ESM o succinimidas	Isoniazida IMAO Mefloquina Antipsicóticos Ginkgo	Categoría C de la FDA Lactancia: compatible
Fenitoína (PHT)	100 mg comp 100 mg caps 30 mg/5 ml susp 100 mg/2 ml amp 250 mg/5 ml amp	Dosis inicio y mantenimiento: 100 mg/8 h	CE focales con o sin generalización CTCG EE	Alergia a hidantoínas Bloqueo cardíaco de 2º-3er grado Bradicardia sinusal Porfiria Puede empeorar mioclonías	Alopurinol ACO AOO Corticoides Digoxina Quimioterápicos Salicilatos	Categoría D de la FDA Lactancia: se excreta en leche, se recomienda control clínico

Antiepiléptico	Presentación disponible	Posología habitual	Indicaciones en epilepsia	Contraindicaciones	Principales interacciones	Embarazo y lactancia
Fenobarbital (PB)	15 mg comp 50 mg comp 100 mg comp 200 mg amp	Dosis inicio: 50-100 mg/24 h (cada 12 h) Mantenimiento: 60-250 mg/24 h	CE focales con o sin generalización CTCG EE	Alergia a barbitúricos Depresión Porfiria Enf. Respiratoria	AOO Antirretrovirales Cimetidina Cloranfenicol,	Categoría D de la FDA Lactancia: AAP: precaución por sedación.
Gabapentina (GBP)	100 mg caps 300 mg comp 400 mg comp 600 mg comp 800 mg comp	Dosis inicio: 300 mg/8-24 h Mantenimiento: 600 mg/8 h	Terapia añadida en CE focales con o sin generalización	Alergia al medicamento	Antiácidos PHT Morfina	Categoría C de la FDA Lactancia: compatible
Lacosamida (LCM)	50 mg comp 100 mg comp 150 mg comp 200 mg comp 10 mg/ml vial 10 mg/ml sol	Dosis inicio: 50 mg/12 h Mantenimiento: 100-200 mg/12 h	CE focales con o sin generalización Uso en EE no convulsivo	Hipersensibilidad a LCM Bloqueo cardíaco de 2º y 3er grado	Antiarrítmicos clase I	Categoría C de la FDA Lactancia: no hay suficientes datos
Lamotrigina (LTG)	2 mg comp 5 mg comp 25 mg comp 50 mg comp 100 mg comp 200 mg comp	Dosis inicio: 25 mg/24 h (si VPA: 25 mg/48 h) Mantenimiento: 100-300 mg/24 h (en 2 tomas)	CE focales y generalizadas Sd. Lennox-Gastaut	Alergia a LTG Puede empeorar mioclonías	Estradiol	Categoría C de la FDA (ajuste de dosis) Lactancia: compatible, vigilar

Levetiracetam (LEV)	250 mg comp 500 mg comp 1000 mg comp 100 mg/ml sol 250 mg sobre 500 mg sobre 750 mg sobre 1500 mg sobre 100 mg/ml amp	Dosis inicio: 250 mg /12 h Mantenimiento: 500-1500 mg/12 h	CE focales con o sin generalización Uso en todo tipo de crisis (según EMA como terapia añadida) EE	Hipersensibilidad al LEV o a otros derivados de la pirrolidina	Probenecid	Categoría C de la FDA (ajuste de dosis) Lactancia: compatible
Oxcarbazepina (OXC)	300 mg comp 600 mg comp 60 ml/ml sol	Dosis inicio: 600 mg/24 h Mantenimiento: 900-2400 mg/24 h (en 2 tomas)	CE focales con o sin generalización	Hipersensibilidad a la sustancia o a la CBZ. Alteraciones de la conducción cardiaca Uso de IMAO2 en las semanas previas	Etinilestradiol Rilpivirina Ulipristal	Categoría C de la FDA Lactancia: compatible, vigilar
Perampanel (PER)	2 mg comp 4 mg comp 6 mg comp 8 mg comp 10 mg comp 12 mg comp 0,5 mg/ml sol	Dosis inicio: 2 mg/24 h (al acostarse) Mantenimiento: 4-12 mg/24 h	Terapia añadida en CE focales con o sin generalización CTCG (todo tipo de crisis)	Hipersensibilidad a PER	Rifampicina	Categoría C de la FDA Lactancia: no hay suficientes datos
Pregabalina (PGB)	25 mg caps 75 mg caps 100 mg caps 150 mg caps 200 mg caps 300 mg caps	Dosis inicio: 150 mg/24 h Mantenimiento: 300-600 mg/24 h (en 2 tomas)	Terapia añadida en CE focales con o sin generalización	Hipersensibilidad a PGB o a cualquier otro componente del medicamento	Sotalol Opioides	Categoría C de la FDA Lactancia: compatible, valorar

Antiepiléptico	Presentación disponible	Posología habitual	Indicaciones en epilepsia	Contraindicaciones	Principales interacciones	Embarazo y lactancia
Primidona (PRM)	250 mg comp	Dosis inicio: 125 mg/24 h Mantenimiento: 500 mg/24 h (en 2-3 tomas)	CE focales con o sin generalización CTCG	Alergia a barbitúricos Depresión Porfiria Enfermedad respiratoria	ACO AOO Isoniazida Metadona	Categoría D de la FDA Lactancia: vigilar sedación
Rufinamida (RFM)	100 mg comp 200 mg comp 400 mg comp 40 ml/ml susp	Dosis inicio: 400 mg/24 h Mantenimiento: 1800-3200 mg/24 h (en 2 tomas)	Sd. Lennox-Gastaut	Hipersensibilidad a RFM	AOO	Categoría C de la FDA Lactancia: evitar
Tiagabina (TGB)	5 mg comp 10 mg comp 15 mg comp	Dosis inicio: 5-10 mg/24 h Mantenimiento: 15-50 mg/24 h (en 3 tomas)	Terapia añadida en CE focales con o sin generalización	Alergia a TGB Alteración grave de la función hepática	Cimetidina	Categoría C de la FDA Lactancia: no hay suficientes datos
Topiramato (TPM)	25 mg comp 50 mg comp 100 mg comp 200 mg comp 15 mg caps 25 mg caps 50 mg caps	Dosis inicio: 25-50 mg/24 h Mantenimiento: 200-500 mg/24 h (en 2 tomas)	CE focales con o sin generalización CTCG Sd. Lennox-Gastaut	Alergia a TPM	AOO ADO Amitriptilina Clopidogrel Litio Digoxina Hidroclorotiazida	Categoría D de la FDA Lactancia: compatible, vigilar

Vigabatrina (VGB)	500 mg comp 500 mg sobres	Dosis inicio: 1g/24 h (cada 12 h). Mantenimiento: 1-3 g/24 h (2-3 tomas)	En terapia añadida en CE focales con o sin generalización Sd. West	Alergia a VGB Precaución especial por alteración de campo visual		Categoría C de la FDA Lactancia: compatible
Zonisamida (ZNS)	25 mg caps 50 mg caps 100 mg caps	Dosis inicio: 50-100 mg/24 h Mantenimiento: 300-500 mg/24 h	CE focales con o sin generalización CTCG	Alergia al fármaco o a las sulfonamidas.	Ácido ascórbico IAC Rifampicina Saquinavir Triamtereno	Categoría C de la FDA Lactancia: vigilar

aa: aminoácidos; AAP: Academia Americana de Pediatría; AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; amp: ampolla; ADO: antidiabéticos orales; AOO: anovulatorios orales; ATD: antidepresivos; BZD: benzodiacepinas; caps: cápsulas; comp: comprimido; CTCG: crisis tónico clónicas generalizadas; EMA: Agencia Europea del Medicamento; enf: enfermedad; FDA: Food and Drug Administration; GAC: glaucoma ángulo cerrado; got: gotas; IAC: inhibidores de anhidrasa carbónica; IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa; IResp: insuficiencia respiratoria; lib prolong: liberación prolongada; sd: síndrome; sol: solución; sus: suspensión tr: trastornos.

Ficha técnica de cada uno de los fármacos (HYPERLINK "http://www.ema.europa.eu" www.ema.europa.eu). Sociedad Española de farmacia hospitalaria: www. Medimecum.com. Universidad de York: DARE (http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol. 2018;17(6):530-538.

Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals into Human Milk. Pediatrics. 2001; 108(3): 776-89.

¿Es compatible con la lactancia? Consulta la compatibilidad de la lactancia materna con 28.290 términos. Disponible en HYPERLINK "http://www.e-lactancia.org" www.e-lactancia.org

GLOSARIO

Abreviaturas de los fármacos antiepilépticos

BZD	Benzodiazepina
BRV	Brivaracetam
CBD	Cannabidiol
CBZ	Carbamazepina
CLB	Clobazam
CZP	Clonazepam
DZP	Diazepam
ESL	Eslicarbazepina
ESM	Etosuximida
FAE	Fármaco antiepiléptico
FBM	Felbamato
GBP	Gabapentina
LCM	Lacosamida
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
LZP	Lorazepam
MDZ	Midazolam
OXC	Oxcarbazepina
PB	Fenobarbital
PER	Perampanel
PGB	Pregabalina
PHT	Fenitoína
PPHT	Fosfenitoína
PRM	Primidona
RTG	Retigabina
RFM	Rufinamida
STM	Sultiame
STP	Estiripentol
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramato
VGB	Vigabatrina
VPA	Ácido valproico
ZNS	Zonisamida

Abreviaturas de términos habituales

AT	Adherencia terapéutica
CE	Crisis epiléptica
CF	Convulsiones febriles
CSA	Crisis sintomática aguda
CSR	Crisis sintomática remota
DC	Dieta cetógena
DEI	Descargas epilépticas interictales
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EA	Efectos adversos
EE	Estado epiléptico
EEG	Electroencefalograma
E-EEG	Estereo-electroencefalografía
EFG	Equivalente farmacéutico genérico
EGG	Epilepsia generalizada genética
ENV	Estimulador del nervio vago
EPNE	Episodios paroxísticos no epilépticos
ER	Epilepsia refractaria
GPC	Guía de práctica clínica
GR	Grado de recomendación
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
MA	Metanálisis
MVEEG	Monitorización vídeo-EEG
NE	Nivel de evidencia
PCE	Personas con epilepsia.
PET	Tomografía por emisión de positrones
RM	Resonancia magnética
RS	Revisión sistematizada
SNC	Sistema nervioso central
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
SPECT	Tomografía por emisión de fotón simple
TC	Tomografía computarizada
TCC	Terapia cognitivo conductual

Luzán5
HEALTH CONSULTING

1

RECOMENDACIONES
diagnóstico-terapéutico de la SEN2019

Bial

Eisai

ESTEVE

LivaNova
Health innovation that matters

SANOFI

ucb