



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

**GUÍA ANDALUZA DE EPILEPSIA
2015**

**Diagnóstico y tratamiento
de la epilepsia en niños y adultos**

GUÍA ANDALUZA DE EPILEPSIA 2015

SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA



Diagnóstico y tratamiento
de la epilepsia en niños y adultos

A Carlos.

A todas las personas con epilepsia que hemos conocido y tratado.

**Esta obra ha sido realizada con la colaboración de
EISAI FARMACÉUTICA S.A. y de BIAL INDUSTRIAL FARMACÉUTICA S.A.**

© 2015, derechos de esta edición cedidos por los autores
a la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAdE)

© 2015, de la presente edición:
Viguera Editores, S. L. U.
Plaza Tetuán, 7. 08010 Barcelona, España
Tel.: +34 932 478 188. Fax: +34 932 317 250
www.viguera.com

ISBN (edición impresa): 978-84-92931-46-0
ISBN (ebook): 978-84-92931-47-7

Printed in EU
D. L.: B.10404-2015

Ninguna parte de esta obra puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin obtener previamente el permiso por escrito del Editor.



JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

Presidente de la SAde

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Secretario de la SAde

Jesús Ruiz Giménez

Tesorera de la SAde

Susana Roldán Aparicio

Vocales

Carmen Arenas Cabrera

Rafael Camino León

Francisco Cañadillas Hidalgo

Juan Galán Barranco

Carlos Martínez Quesada

Pablo Quiroga Subirana

Julio Ramos Lizana

Pedro Serrano Castro



COORDINADOR DE LA PRESENTE EDICIÓN

Juan Carlos Sánchez Álvarez

COMITÉ EDITORIAL

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Jesús Ruiz Giménez

Susana Roldán Aparicio

Pedro Serrano Castro

PROMOTORES

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Jesús Ruiz Giménez

Susana Roldán Aparicio

Carmen Arenas Cabrera

Rafael Camino León

Francisco Cañadillas Hidalgo

Juan Galán Barranco

Carlos Martínez Quesada

Pablo Quiroga Subirana

Julio Ramos Lizana

Pedro Serrano Castro

Autores y revisores

María Aguilar Andújar	Neurofisiología	Sevilla
Olga Alonso Luengo	Neuropediatría	Sevilla
Carmen Arenas Cabrera	Neurología	Sevilla
Luisa Arrabal Fernández	Neuropediatría	Granada
Bárbara Blanco Martínez	Neuropediatría	Sevilla
Heriberto Busquier Hernández	Neurorradiología	Granada
Manuel Caballero Martínez	Neurofisiología	Sevilla
Rafael Camino León	Neuropediatría	Córdoba
Francisco Cañadillas Hidalgo	Neurología	Córdoba
M ^a Isabel Chamorro Muñoz	Neurología	Málaga
Luminita Dinca Avarvarei	Neurología&Neurofisiología	Sevilla
José Carlos Estévez María	Neurología	Córdoba
Victoria Fernández Sánchez	Neurofisiología	Málaga
Javier Fernández Pérez	Neurología	Almería
Juan Galán Barranco	Neurología	Sevilla
Benito Galeano Bilbao	Neurología	Ceuta
Alberto Galdón Castillo	Neurofisiología	Granada
Esther Gallardo Corral	Neurología	Jaén
Natalia García Casares	Neurología	Málaga
Guillermina García Martín	Neurología	Málaga
Fco. Javier Gascón Jiménez	Neuropediatría	Córdoba
Manuel Gómez Ríos	Medicina nuclear	Granada

Antonio Gutiérrez Cardo	Medicina nuclear	Málaga
Javier Gutiérrez García	Neurología	Granada
Francisco Hernández Ramos	Neurología	Sevilla
Eduardo López Laso	Neuropediatría	Córdoba
Irene Sofía Machado Casas	Neuropediatría	Granada
Antonio Maldonado Contreras	Neurofisiología	Granada
Paula Martínez Agredano	Neurología	Sevilla
Jacinto Martínez Antón	Neuropediatría	Málaga
Gema Martínez Espinosa	Neuropediatría	Almería
Manuel Martínez Grueiro	Psiquiatría	Córdoba
Carlos Martínez Quesada	Neurología	Bonn
Juan Mercadé Cerdá	Neurología	Málaga
Rafael Merino de Torres	Neurología	Ceuta
Antonio Molina Carballo	Neuropediatría	Granada
Amparo Montalvo Valdivieso	Neurología	Granada
M ^a Dolores Morales Martínez	Neurología	Sevilla
Manuel Nieto Barrera	Neuropediatría	Sevilla
Gonzalo Olivares Granados	Neurocirugía	Granada
Manuel Payán Ortiz	Neurología	Almería
Pablo Quiroga Subirana	Neurología&Neurofisiología	Almería
Julio Ramos Lizana	Neuropediatría	Almería
Luis Redondo Vergé	Neurología	Sevilla
M ^a Concepción Robles Vizcaíno	Neuropediatría	Granada
Juan Jesús Rodríguez Uranga	Neurología	Sevilla
Susana Roldán Aparicio	Neuropediatría	Granada
Jorge Romero Godoy	Neurología	Málaga
Miguel Rufo Campos	Neuropediatría	Sevilla
Jesús Ruiz Giménez	Neurología	Granada
Juan Carlos Sánchez Álvarez	Neurología	Granada
Carlos Sánchez Corral	Neurocirugía	Granada
Pedro Serrano Castro	Neurología	Almería
Iván Sladogna Barrios	Neurología	Granada
Francisco Villalobos Chaves	Neurología	Sevilla

Revisores externos independientes

Jorge Burneo	Neurología	London, Canadá
Roberto Horacio Carballo	Neuropediatría	Buenos Aires, Argentina

Carlos Casas Fernández	Neuropediatría	Murcia, España
Fernando Cendes	Neurología	Campinas, Brasil
Juan José García Peñas	Neuropediatría	Madrid, España
Antonio Gil-Nagel Rein	Neurología	Madrid, España
Fco. Javier López González	Neurología	Santiago, España
Fco. Javier López Pisón	Neuropediatría	Zaragoza, España
Hans Otto Lüders	Neurología	Cleveland, EE. UU.
Antonio Martínez Bermejo	Neuropediatría	Madrid, España
José Ángel Mauri Llerda	Neurología	Zaragoza, España
Marco Tulio Medina	Neurología	Tegucigalpa, Honduras
Juan José Poza Aldea	Neurología	Donosti, España
Miquel Raspall Chaure	Neuropediatría	Barcelona, España
Javier Salas Puig	Neurología	Barcelona, España
Jerónimo Sancho Rieger	Neurología	Valencia, España
José Serratos Fernández	Neurología	Madrid, España
Patricia Smeyers Durá	Neuropediatría	Valencia, España
José Téllez Zenteno	Neurología	Saskatoon, Canadá
Vicente Villanueva Haba	Neurología	Valencia, España
César Viteri Torres	Neurología	Pamplona, España

Prólogo I

Hace más de 10 años un grupo de profesionales de la medicina andaluza, con un interés común, en la promoción del estudio e investigación en epilepsia, se unieron y crearon la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAdeE).

Desde entonces no han parado de crecer, constituyéndose en el grupo más dinámico de investigación en epilepsia en España. Fruto de su labor son las abundantes publicaciones de referencia tanto nacional como internacional, las reuniones anuales de la SAdeE cuyo nivel se va superando año a año, y la reciente dirección y promoción, junto a la Sociedad Española de Neurología (SEN), del más importante estudio epidemiológico español en epilepsia (EPIBERIA).

Al realizar unas guías de práctica clínica es muy importante hacer una revisión completa de la bibliografía, usar una metodología correcta para la interpretación de esa evidencia, obtener un formato homogéneo, sobre todo si la guía está realizada por múltiples autores, y por último ser de fácil lectura y utilización. Todo esto se logró con la guía de la SAdeE del 2009, por lo que pronto se extendió su uso de Andalucía al resto de España, siendo las únicas referenciadas de epilepsia en el catálogo de Guía salud. Un acierto añadido fue su publicación resumida en *Revista de Neurología*, que ha aumentado su difusión, haciéndolas referencia casi obligada en la literatura nacional, pero incluso internacional, sobre todo en países hispanohablantes.

En la actual guía que se presenta, una vez más 'se ha rizado el rizo', y se ha ampliado la revisión bibliográfica, se ha hecho un gran esfuerzo metodológico previo para dotar de una estructura homogénea los distintos capítulos, y se ha mejorado la presentación anterior, ya excelente, aumentando el número de diagramas y tablas para facilitar su lectura e interpretación.

Quiero dar mi más sincera felicitación a 'ese grupo de descendientes directos de la cultura omeya y nazarí, que en un lugar profundo y recóndito de Al-Andalus, decidieron asociarse en torno a una experiencia vital común, como es el estudio, investigación, diagnóstico y tratamiento de las personas con epilepsia' (Juan Carlos Sánchez y Pedro Serrano / Prólogo Guía SAdE 2009). Y también a todos los que se les han ido uniendo progresivamente, para intentar ofrecer una atención óptima a las personas con epilepsia.

Estoy seguro del éxito de esta nueva edición de las Guías de Epilepsia de la SAdE, las cuales creo que se convertirán rápidamente en una referencia en el campo de la epilepsia, pero que también servirán como referencia metodológica para la confección de guías de práctica clínica en otros campos de la medicina.

Jerónimo Sancho Rieger

Ex-Presidente de la SEN

Presidente de la Comisión Nacional de Neurología

Prólogo II

Es para mí un honor prologar como presidente de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP) la *Guía de Práctica Clínica de Epilepsia 2015* de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAdeE), ampliación de la de 2009, que tuvo una gran acogida en España.

En esta nueva Guía han participado activamente como autores y revisores 55 especialistas de medicina nuclear, neurocirugía, neurofisiología, neurología, neuropediatría, neurorradiología y psiquiatría. Han trabajado durante meses con una exhaustiva revisión bibliográfica y de las evidencias científicas y alto grado de consenso en aquellos casos en los que las preguntas no pueden ser respondidas por las evidencias.

Esta Guía refleja la vitalidad de la SAdeE y la implicación, motivación y tesón de sus autores. Refleja igualmente una visión amplia de la medicina, que precisa sumar esfuerzos trabajando en Equipo para dar respuesta a las exigencias que suponen los continuos avances técnicos, científicos y sociales.

Los avances en neuroimagen y en técnicas de imagen cerebral funcional, la incesante identificación de mutaciones genéticas causantes de epilepsia, el mayor conocimiento de errores congénitos del metabolismo que pueden tener tratamiento específico, los nuevos fármacos antiepilépticos, la estimulación vagal, la dieta cetógena y la cirugía son parte de los planteamientos cotidianos de los epileptólogos, y hacen necesarias, como queda reflejado en la Guía, las Unidades Clínicas de Epilepsia, para optimizar nuestro trabajo, en beneficio de nuestros pacientes.

Felicito a la SAdeE y a todos los participantes en la Guía y les deseo un gran éxito, que sin duda tendrán.

Javier López Pisón

Presidente de la Sociedad Española de Neuropediatría (SENEP)

Prefacio

Sin duda, una de las principales razones por la que la SAde es conocida más allá de los límites comunitarios de Andalucía es por sus Guías de Práctica Clínica (GPC). La primera la realizamos en 2004 un grupo de diez socios al poco tiempo de constituirse la sociedad. En ese momento teníamos mucha ilusión pero poca experiencia en GPC y, a pesar de ello, el resultado fue muy bien acogido por los interesados en la epilepsia, dado que venía a cubrir una parcela inexistente en nuestro ámbito y la obra resumaba calidad y metodología homogénea. Por dicho motivo, a partir de ese momento, las actividades divulgativas del conocimiento en torno a la epilepsia entre los socios de la SAde, fueron una tónica constante. Se realizaron un gran número de publicaciones y cursos formativos de colaboración que calaron profundamente entre los miembros de nuestra joven sociedad.

Cinco años más tarde, en 2009, vio la luz la segunda GPC para Epilepsia de la SAde, realizándose ésta ya de una forma totalmente estructurada y sistematizada. Se triplicó el número de autores y se incrementó en gran medida su contenido, que incluía gran parte de las actividades relacionadas con la epilepsia. Por esto y por su alta calidad, tuvo el honor de ser una de las primeras GPC sobre patologías del Sistema Nervioso Central que obtuvo el reconocimiento del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, al incluirla en su repertorio de Guías Clínicas. Además, tuvo un amplio eco entre profesionales de las neurociencias de toda España y de otros países, gracias al libro editado con todo el contenido de la Guía, y en especial a las publicaciones concretas realizadas en revistas indexadas y a su versión electrónica.

Debido al grato recuerdo de aquella segunda GPC y sobre todo, porque contrajimos el compromiso de revisarla, es por lo que un nutrido grupo de miembros de la SAde hemos confeccionado esta nueva y rees-

estructurada GPC. Se han actualizado los conocimientos e incrementado el contenido, analizando casi todas las formas de actuación ante situaciones clínicas concernientes a la epilepsia. Para ello, nos hemos basado fundamentalmente en datos científicos, aunque también en nuestra ya dilatada experiencia como grupo, emitiendo unas recomendaciones basadas en evidencias y en el acuerdo conjunto. Porque lo que hemos buscado y lo que define esta GPC de 2015 es el ‘consenso’: ha habido hasta tres o más revisiones del documento desarrollado inicialmente por los autores y todos los participantes han podido revisar, opinar y re-ferendar los capítulos, evidencias y recomendaciones.

Deseamos transmitir nuestro reconocimiento y felicitación a todos los autores y revisores de cada uno de los capítulos, por su excelente trabajo y su enorme paciencia por las revisiones críticas constructivas que todos hemos recibido durante el proceso de confección de esta GPC. A todas las personas e instituciones que nos han ayudado, ya que gracias a su apoyo hemos generado esta tercera edición de GPC de la SAde. A Bial y Eisai por el patrocinio incondicional en la edición y difusión. De forma personal, quiero expresar mi gratitud a los compañeros y amigos de la Junta Directiva de la SAde por todo su esfuerzo y constancia para culminar esta ardua obra. Y finalmente, te agradecemos la lectura o consulta de esta GPC, puesto que ese ha sido uno de nuestros objetivos fundamentales y con ello nos sentimos totalmente compensados.

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Presidente de la SAde

Coordinador de la presente edición de la GPC de la SAde – 2015

Índice general

Autores y revisores	VI
Prólogo I	IX
Prólogo II	XI
Prefacio	XIII
Glosarios	XVIII
Introducción general	XXI
1.ª Sección Generalidades sobre las crisis epilépticas y la epilepsia	
Capítulo 1 Conceptos generales	3
Capítulo 2 Clasificaciones semiológicas y etiológicas de las crisis epilépticas (CE) y epilepsia	11
Capítulo 3 Etiologías habituales de la epilepsia	25
Capítulo 4 Epidemiología de las CE y de la epilepsia	35
Capítulo 5 La Historia Clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de las CE en las distintas edades	43

2.ª Sección Pruebas diagnósticas

Capítulo 6	EEG en las CE y epilepsia. Magnetoencefalografía	59
Capítulo 7	Monitorización vídeo-EEG en el diagnóstico de las CE y epilepsia	73
Capítulo 8	Técnicas de imagen cerebral estructural en las CE y en la epilepsia	83
Capítulo 9	Técnicas de imagen cerebral funcional en las CE y en la epilepsia	91
Capítulo 10	Otras pruebas diagnósticas en el paciente con CE y epilepsia	101

3.ª Sección Tratamiento de las crisis epilépticas en situaciones agudas

Capítulo 11	Integración diagnóstica de las CE y de la epilepsia en los servicios de urgencias	113
Capítulo 12	Aspectos farmacológicos generales de los fármacos antiepilépticos (FAE)	125
Capítulo 13	Profilaxis y tratamiento de las CE sintomáticas agudas	139
Capítulo 14	Tratamiento de las CE en fase aguda y del estado epiléptico convulsivo y no convulsivo	149
Capítulo 15	Evaluación y tratamiento de las convulsiones febriles	161

4.ª Sección Tratamiento farmacológico crónico de la epilepsia

Capítulo 16	Bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico crónico	173
Capítulo 17	Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos	183
Capítulo 18	Tratamiento farmacológico crónico de las CE focales y generalizadas	193
Capítulo 19	Tratamiento farmacológico crónico de los síndromes epilépticos	207
Capítulo 20	Tratamiento combinado con FAE	219

5.ª Sección Características del tratamiento farmacológico crónico en poblaciones especiales

Capítulo 21	Tratamiento farmacológico de la epilepsia en el niño	237
Capítulo 22	Epilepsia en la mujer y durante el embarazo. Epilepsia en el hombre	247
Capítulo 23	Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el anciano	261
Capítulo 24	Tratamiento antiepiléptico en pacientes con otras comorbilidades	275
Capítulo 25	Comorbilidades psiquiátricas en epilepsia. Tratamiento psiquiátrico en epilepsia	291

6.ª Sección Tratamientos alternativos en epilepsia

Capítulo 26	Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos (ERF)	307
Capítulo 27	Cirugía de la epilepsia. Indicaciones. Técnicas. Resultados	319
Capítulo 28	Conceptos generales sobre la evaluación prequirúrgica del paciente con ERF	329

Capítulo 29	Otras formas de tratamiento alternativo en la epilepsia	337
Capítulo 30	Integración y estratificación diagnóstica y terapéutica en consultas especializadas. Unidades Clínicas de Epilepsia	330
7.ª Sección	Otros aspectos de la epilepsia	
Capítulo 31	Pronóstico de la epilepsia. Mortalidad en epilepsia. SUDEP	365
Capítulo 32	Cese del tratamiento farmacológico crónico. Cese de FAE en pacientes tras cirugía	379
Capítulo 33	Fármacos antiepilépticos genéricos. Equivalentes terapéuticos en epilepsia	389
Capítulo 34	Estilo de vida del paciente epiléptico crónico	405
Capítulo 35	Calidad de vida y seguimiento a largo plazo del paciente con epilepsia crónica	419
	Índice de capítulos y preguntas	429

Glosarios

Abreviatura de los fármacos antiepilépticos en uso

BZD	Benzodiazepina
CBZ	Carbamazepina
CBZ ^R	Carbamazepina de liberación prolongada
CLB	Clobazam
CZP	Clonazepam
DZP	Diazepam
ESL	Acetato de eslicarbazepina
ESM	Etosuximida
FBM	Felbamato
GBP	Gabapentina
LCM	Lacosamida
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
LZP	Lorazepam
MDZ	Midazolam
OXC	Oxcarbazepina
PB	Fenobarbital
PGB	Pregabalina
PHT	Fenitoína
PMP	Perampanel
PRM	Primidona
RFM	Rufinamida
RTG	Retigabina
STP	Estiripentol
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramato
VGB	Vigabatrina
VPA	Ácido valproico
ZNS	Zonisamida

Abreviaturas de términos habituales

CE	Crisis Epiléptica
CEGTC	Crisis Epiléptica Generalizada Tónico-Clónica
CSA	Crisis Sintomática Aguda
DEI	Descarga Epileptiforme Inter-crítica
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EE	Estado Epiléptico
EEG	Electroencefalograma
EGI	Epilepsia Generalizada Idiopática
ENV	Estimulación del Nervio Vago
ERF	Epilepsia Resistente a Fármacos antiepilépticos
FAE	Fármaco AntiEpiléptico
ILAE	International League Against Epilepsy (Liga Internacional Contra la Epilepsia)
MEG	Magnetoencefalografía
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y Cuidados)
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
RM	Resonancia Magnética
RM-e	Resonancia Magnética espectroscópica
RM-f	Resonancia Magnética funcional
RS	Revisión Sistemática
SAdE	Sociedad Andaluza de Epilepsia
SUDEP	<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patient</i> (muerte súbita inesperada en epilepsia)
SNC	Sistema Nervioso Central
SPECT	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple
TC	Tomografía Computarizada
VEEG	Vídeo-EEG

Introducción general

Autor:

J.C. Sánchez Álvarez

Revisores:

J. Ruiz Giménez

S. Roldán Aparicio

P. Serrano Castro

Definiciones previas

Una Guía de Práctica Clínica (GPC), es un documento desarrollado con el objetivo de ayudar al clínico y a los pacientes en la toma de decisiones en situaciones clínicas concretas [1]. Una de las funciones más importantes de las GPC es conseguir una disminución de la variabilidad de la práctica clínica, uno de los principales enemigos de la calidad asistencial, a través de la homogeneización de las prácticas médicas, previniendo así posibles sesgos.

Para conseguir dicho objetivo, toda GPC debe ser capaz de revisar sistemáticamente y compendiar las evidencias científicas existentes y extraer de ellas las distintas recomendaciones para la práctica clínica habitual, así como la graduación de dichas recomendaciones [2]. Existen diferentes tipos de GPC. En la Tabla 1 se expone una clasificación de GPC en función del rigor metodológico utilizado para su elaboración.

El tercer tipo de dicha clasificación, el correspondiente a GPC basadas en la evidencia científica, incluye aquellas que proporcionan el máximo nivel de calidad, dado que acreditan un proceso de elaboración estructurado, sometido a una metodología formal, rigurosa y reproducible. Sin embargo, no siempre existen evidencias para todas las actividades y situaciones con las que el clínico puede encontrarse y además el conocimiento científico solo, es insuficiente en ocasiones para tomar decisiones clínicas, requiriéndose la integración del conocimiento científico y clínico, teniendo en cuenta las circunstancias y preferencias de los pacientes. Por dicho motivo, las GPC basadas en evidencias científicas solamente, tienen lagunas en determinadas parcelas, que tienen que ser complementadas con alguno de los otros dos modelos existentes.

Tabla 1. Tipos de guías de práctica clínica		
Opinión de expertos	Consenso	Basadas en la evidencia
No estructurado	Estructurado	Estructurado
Rápido y barato	Lento y Caro	Lento y caro
Informal	Formal	Formal
Posibles conflictos de intereses, y un único punto de vista	Muchos participantes Diferentes puntos de vista	Explícito Método reproducible
Evidencia implícita	Evidencia implícita	Evidencia explícita
Definición de experto según contenido	Posible enfrentamiento entre los participantes	Metodología formal y rigurosa
Desavenencias entre expertos	Como la finalidad es el consenso, se puede llegar a él a través de la evidencia	Los métodos y decisiones están disponibles para ser revisados y evaluados
Estrategias sesgadas en el muestreo de los resultados de las investigaciones	Puede haber sesgos en la selección de estudios	Muestreo riguroso, explícito y reproducible

Objetivo de la GPC en Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia

La epilepsia es un escenario ideal para la realización de una GPC, dado el elevado número de evidencias disponibles y la enorme variabilidad de situaciones clínicas concretas en las que no existen dichas evidencias. La Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde), a partir de los conceptos básicos previos y de la experiencia obtenida de la realización de dos GPC anteriores, una publicada en 2004 [3] con 4 artículos publicados en revistas indexadas [4-7] y otra en 2009 [8], con 5 artículos en revistas indexadas [9-13], ésta última acreditada e incluida en el catálogo de GPC de Guía Salud, organismo perteneciente al Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Igualdad y Servicios Sociales de España [14], decidió llevar a cabo la realización de una nueva GPC sobre epilepsia, actualizada, aunque ampliada y modificada en algunos aspectos con respecto a las anteriores, pero utilizando la base proporcionada por la GPC de la SAde de 2009.

Desde el Grupo Promotor de la GPC de la SAde de 2015, nos planteamos de nuevo su elaboración basada en evidencias científicas, extraídas tras un rastreo exhaustivo de la literatura y redactadas de forma unívoca e inteligible sobre aspectos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos concretos, relacionados con las crisis epilépticas (CE) y la epilepsia. En aquellas actividades o situaciones de la práctica clínica en las que no existieran evidencias, decidimos ofrecer nuestra experiencia global como expertos en el tema y ofrecer recomendaciones de total consenso, obtenido de todos los autores y revisores a través de correo electrónico y de reuniones presenciales, indicando de forma clara y resaltada en la GPC que son recomendaciones de consenso de la SAde. Teníamos un doble objetivo: primero, elevar nuestro nivel de conocimiento colectivo sobre las CE y la epilepsia y transmitirlo y segundo, obtener el consenso en la mayor parte de situaciones clínicas que aparecen en la práctica clínica diaria para homogeneizar nuestra práctica médica.

Destinatarios de la GPC de la SAdE

Las recomendaciones contenidas en la GPC de la SAdE están destinadas a los siguientes colectivos:

1. Todos los estamentos sanitarios implicados en el manejo de las CE y la epilepsia, incluyendo: médicos de atención especializada (neurólogos, neuropediatras, neurocirujanos, neurofisiólogos, neurorradiólogos, médicos especialistas en medicina nuclear, internistas, intensivistas, médicos de urgencia y otros), médicos de atención primaria y personal de enfermería.
2. Los pacientes con CE y epilepsia en todas sus formas y sus familiares.

Población diana de la GPC de la SAdE

La población diana de la GPC de la SAdE la constituyen todos los pacientes que hayan sufrido una CE de cualquier tipo o hayan sido diagnosticados de epilepsia en cualquiera de sus variantes. Se prevé, de manera previa a la implementación amplia de la GPC de la SAdE, la realización de una prueba y evaluación de sus resultados en la práctica clínica habitual. Dicha prueba se realizará en los pacientes ambulatorios atendidos en las consultas de epilepsia de las Unidades de Gestión Clínica de Neurología de los complejos hospitalarios de Almería y Granada.

Aspectos clínicos cubiertos por la GPC de la SAdE

En la GPC de la SAdE se dará respuesta razonada basada en evidencias científicas o en el total consenso de los autores y revisores, a un total de 250 preguntas específicas relacionadas con aspectos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos de las CE y de epilepsia y que se incluyen en el índice de capítulos y preguntas. Estas preguntas se han clasificado y distribuido en 35 capítulos pertenecientes a 7 secciones diferentes de 5 capítulos cada una, que son:

- 1.ª Sección: Generalidades sobre las crisis epilépticas y la epilepsia.
- 2.ª Sección: Pruebas diagnósticas.
- 3.ª Sección: Tratamiento de las crisis epilépticas y de la epilepsia en situaciones agudas.
- 4.ª Sección: Tratamiento farmacológico crónico de la epilepsia.
- 5.ª Sección: Características del tratamiento farmacológico crónico en poblaciones especiales.
- 6.ª Sección: Tratamientos alternativos en epilepsia.
- 7.ª Sección: Otros aspectos de la epilepsia.

Composición y capacitación del Grupo Elaborador de la GPC de la SAdE

El grupo de trabajo de las GPC de la SAdE de 2015 está constituido por 55 profesionales con probado conocimiento en distintas parcelas de la epilepsia y de reconocido prestigio en sus respectivos ámbitos de trabajo, en el manejo del paciente con CE y epilepsia, pertenecientes todos a la SAdE. De ellos, 27 son neu-

rólogos, 15 neuropediatras, 5 neurofisiólogos clínicos, 2 tienen la doble titulación de neurología y neurofisiología, 2 neurocirujanos, 2 especialistas en medicina nuclear, 1 neurorradiólogo y 1 psiquiatra.

Los 55 integrantes del grupo de trabajo fueron autores o primeros revisores como mínimo, de uno de los capítulos de la GPC de la SAde, con un máximo de cuatro capítulos por cada participante. Además de esta labor, toda la Junta Directiva en pleno actuó como promotora y programadora de la GPC, 9 miembros de la Junta Directiva (CAC, FCH, JGB, PQS, JRL, SRA, JRG, JCSA y PSC) realizaron una segunda revisión metodológica de capítulos previamente redactados y revisados por otros participantes y 4 (SRA, JRG, JCSA y PSC) realizaron una tercera revisión metodológica y de estilo, en los que no habían participado ni como autores ni primeros ni segundos revisores, realizando toda la labor de preparación editorial; finalmente, 2 (JRG y JCSA) realizaron una integración completa de toda la GPC. Previamente, JRG como Secretario de la Junta Directiva de la SAde, fue designado para recepción, remisión y coordinación de los capítulos y por último, JCSA fue designado coordinador editorial de la GPC de la SAde de 2015.

La contribución de cada uno de los integrantes en los capítulos aparece detallada en el Anexo I de esta introducción a la GPC. Como se aprecia, cada capítulo tuvo dos autores y recibió al menos tres revisiones completas que controlaron la calidad metodológica y el estilo homogéneo.

Además, 7 de los integrantes del grupo de trabajo (RCL, JGB, JMC, JRL, MRC, JCSA y PSC) habían participado previamente en el grupo de trabajo elaborador de la Guía Terapéutica en Epilepsia de la SAde de 2004 que contó en su momento con 10 autores y 24 miembros del grupo de trabajo (OAL, HBH, RCL, FCH, JGB, AGC, FJGJ, JGG, ELL, JMA, CMQ, JMC, MDMM, MNB, PQS, JRL, MCRV, JJRU, SRA, MRC, JRG, JCSA, PSC y FVC) habían participado también en la Guía Andaluza de Epilepsia de 2009 que contó con 31 autores en su momento, y por tanto, tenían dilatada experiencia en aspectos metodológicos necesarios para la elaboración de GPC.

Funcionamiento del Grupo Elaborador de la GPC de la SAde

El grupo de trabajo se constituyó formalmente durante la XI Reunión Anual de la SAde, celebrada en Córdoba el día 5 de abril de 2014. En dicha reunión presencial se decidió la mecánica de elaboración de la GPC. Todos los socios de la SAde interesados en participar rellenaron un formulario sobre sus preferencias de temas a revisar y se estableció un calendario preliminar de cumplimiento de objetivos.

Previamente a dicha reunión presencial, la Junta Directiva como promotora de la GPC de la SAde 2015, había redactado preliminarmente una primera versión de las 250 preguntas de investigación a responder y se habían distribuido por capítulos y secciones. Asimismo había analizado y decidido el sistema de evaluación a seguir en la confección de las recomendaciones.

Con posterioridad a la reunión de constitución del grupo de trabajo, la junta promotora decidió por preferencias solicitadas de los socios de la SAde, su especialidad y número de capítulos a realizar, los autores y revisores de cada capítulo (ver Anexo I). Cada tema se asignó a dos autores (en tres capítulos a tres), que colaboraron en su elaboración, con el respaldo del primer revisor, que asesoró sobre la bibliografía y formas de elaboración.

Una vez el capítulo quedó redactado en su primera versión y con su primera revisión realizada, fue remitido a los nueve segundos revisores de la sección correspondiente. Dichos revisores aportaron sugerencias

de cambios a la primera versión, de los que surgió una segunda versión de cada capítulo. Esta segunda versión fue devuelta a los dos autores y primer revisor. El intercambio de versiones se produjo hasta llegar a un documento final de consenso para cada uno de los capítulos.

El día 17 de enero de 2015 se realizó la segunda reunión presencial durante la cual, todos los integrantes del grupo de trabajo tras analizar el resultado final, dieron el visto bueno a la versión definitiva de las GPC de la SAde 2015, quedando los capítulos preparados y consensuados, una vez transcurridos 287 días desde la reunión de constitución del grupo de trabajo.

Con los documentos finales de cada capítulo, los cuatro revisores metodológicos y de estilo de la GPC realizaron la integración y homogeneización inter-capítulos de todo el material, consiguiendo de esta manera la versión definitiva de las GPC de la SAde 2015. Finalmente los dos integradores finales de la GPC realizaron el ensamblaje de toda la obra. En una fase posterior, la GPC de la SAde completa se remitió a determinados expertos de reconocido prestigio en epilepsia a los que se pidió que añadieran los comentarios que consideraran oportunos sobre la GPC de la SAde de 2015.

Metodología de elaboración de la GPC de la SAde

- A. Formulación de las preguntas de investigación:** la redacción de las 250 preguntas de investigación por parte de la Junta Directiva, como promotora de la GPC de la SAde, fue realizada siguiendo el método PICO (*Pacientes-Intervención-Comparación-Resultados*), según lo recomendado por el grupo de trabajo de GPC del Sistema Nacional de Salud [15]. La ventaja de formular las preguntas clínicas específicas con este formato es que definen sin ambigüedad lo que se pretende conocer y ayudan a realizar la búsqueda bibliográfica, ya que para cada tipo de pregunta corresponde un tipo de estudio con el diseño adecuado para responderla. No obstante, si a lo largo del desarrollo de la GPC se consideró apropiado por autores o revisores añadir o modificar alguna de las preguntas fue notificado a los promotores, que aprobaron o rechazaron dicho cambio.
- B. Búsqueda y selección de la evidencia científica relevante:** la búsqueda de la literatura científica se realizó para cada una de las preguntas partiendo de su redacción en formato PICO y siguiendo un esquema estandarizado que puede resumirse en los siguientes pasos [16]:
1. Se seleccionaron las palabras clave relacionadas con el tema de la pregunta y en todos los casos se realizó una búsqueda selectiva inicial en los siguientes buscadores de evidencia:
 - i. Tripdatabase (www.tripdatabase.com)
 - ii. Biblioteca Cochrane Plus (<http://www.update-software.com/Clibplus/Clibplus.asp>)
 2. Se recomendó complementar la búsqueda de evidencias en los siguientes buscadores en función de la temática específica de la pregunta de investigación:
 - i. Preguntas sobre tratamiento: DARE (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>)
 - ii. Preguntas sobre pronóstico o etiología: EMBASE (<http://www.embase.com>)
 3. Como último paso para completar la búsqueda, se recomendó realizar una búsqueda selectiva de las palabras clave en Pubmed-MEDLINE, utilizando los filtros de evidencia científica para la selección de RS, metaanálisis y ECA.

4. Todos los artículos recuperados se clasificaron en función de sus características metodológicas siguiendo las indicaciones de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) para la clasificación de la calidad de las evidencias científicas publicada en el año 2004 [17]. Existen en la actualidad más de cien sistemas para realizar dicha graduación [18], todos con sus limitaciones, de los cuales el que se está extendiendo y utilizando por la mayoría de organismos y sociedades en la elaboración de GPC es el sistema GRADE [19], dado que es sistemático y explícito, facilita la lectura crítica y guarda una gran similitud con el proceso de toma de decisiones que el clínico sigue en el día a día en su práctica clínica. Es el sistema adoptado por la EFNS recientemente para la realización de GPC [20]. Sin embargo, la Junta Directiva promotora de la GPC de la SAde decidió conservar el sistema de graduación de la EFNS de 2004 por tres razones:
 - i. Es el más conocido por todos los clínicos de nuestro entorno, al tener una amplia difusión previa.
 - ii. Es el más conocido por todos los participantes en la GPC de la SAde, al ser utilizado previamente y estar muy familiarizados con su uso.
 - iii. Es el sistema de graduación que se utilizó en la Guía de la SAde de 2009. Una parte de los artículos revisados y analizados en la GPC de la SAde de 2009, fueron utilizados en la GPC de la SAde de 2015, por no haber surgido nuevas evidencias que contestaran de diferente forma las preguntas PICO formuladas en ambas Guías.

En el caso de estudios sobre pronóstico se utilizó una versión modificada de la clasificación de evidencias propugnada por el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. La clasificación de evidencias asumida por nuestro grupo de trabajo es la recogida en las tablas 2, 3 y 4. En la redacción final del documento solo se seleccionaron en el apartado de bibliografía las citas que se consideraron más relevantes en cada uno de los capítulos, evitando la multiplicidad de citas para una misma evidencia al elegir los estudios con mayor nivel de evidencia y eliminar las evidencias de baja calidad. Esto explica que en determinados casos, en la bibliografía no se consignen todos los estudios recuperados.

C. Formulación de las Recomendaciones: una vez seleccionadas y clasificadas las evidencias científicas, se formularon las recomendaciones. Cada recomendación sufrió el siguiente proceso:

1. Formulación por parte de los autores de los capítulos respectivos.
2. Modulación por los revisores.
3. Aprobación por consenso de todo el grupo.

Se intentó que, en todos los casos, las recomendaciones consideraran los beneficios en salud, los efectos secundarios, los riesgos y los costes de cada una de las medidas propuestas.

Actualización de la GPC de la SAde

Esta GPC de la SAde – 2015 será revisada en el año 2019 o con anterioridad en el supuesto de que existiera alguna evidencia nueva de la suficiente magnitud para justificar el adelanto de dicho proceso de revisión.

Herramientas de diseminación de la GPC de la SAde

El presente manuscrito se distribuirá por las Unidades Asistenciales de Neurociencias de toda España y países Latinoamericanos. Se realizará con los siguientes soportes:

1. Edición completa de todo el documento en libro impreso.
2. Elaboración y edición de un manual de bolsillo que contenga todas las recomendaciones de la GPC.
3. Elaboración y mantenimiento de una versión electrónica de la GPC en castellano.

Además, se remitirán para publicar en revistas indexadas todos aquellos capítulos relevantes que hayan sufrido un cambio importante en actividad de práctica clínica en los últimos años.

Conflicto de intereses

- El presente trabajo ha contado con el apoyo expreso en labores de edición, de las empresas farmacéuticas BIAL y EISAI. Ambas empresas no han participado en ningún punto de la elaboración ni revisión del documento y sólo conocieron su contenido cuando se habían superado todas las fases de elaboración y redacción descrita.
- Aunque la mayoría de los integrantes del Grupo de trabajo de las GPC de la SAde desempeña su ejercicio profesional en el Servicio Andaluz de Salud (SAS), se ha mantenido independencia completa de las directrices de dicho organismo.
- No ha habido ninguna subvención externa adicional para este trabajo.
- Todos los autores han recibido en algún momento en los últimos años alguna ayuda para asistencia como docentes o discentes a congresos o reuniones científicas, o como contraprestación por trabajos científicos o colaboración en estudios en distintas fases por parte de las empresas farmacéuticas BIAL, EISAI, Esteve, Glaxo-Smithline-Beecham, Novartis, Jansen-Cilag, Pfizer, Shire y UCB-Pharma.

Tabla 2. Clasificación de evidencias para intervenciones terapéuticas.	
Evidencias	
Nivel I	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución cegada realizados sobre población representativa • Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados en población representativa <p>En ambos se requieren las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Muestreo aleatorizado (b) Objetivos claramente definidos (c) Criterios de exclusión/inclusión claramente definidos (d) Adecuado control de pérdidas de seguimiento (e) Las características basales de los pacientes son explícitas en el texto y equivalentes entre los grupos o las diferencias han sido ajustadas estadísticamente
Nivel II	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de cohortes prospectivos en una población representativa con evolución cegada que reúne los criterios a-e • Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución cegada realizados sobre población representativa que no cumple alguno de los criterios a-e
Nivel III	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los demás estudios controlados en una población representativa, en los que la evolución es independiente del tratamiento del paciente
Nivel IV	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios no controlados, series de casos, casos aislados u opiniones de expertos
Graduación de las recomendaciones	
Grado A	<p>Recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa</p> <p>Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel I o 2 estudios convincentes de Nivel II</p>
Grado B	<p>Recomendación probablemente efectiva, ineficaz o peligrosa</p> <p>Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel II o varios estudios de Nivel III</p>
Grado C	<p>Recomendación posiblemente efectiva, ineficaz, o peligrosa</p> <p>Requiere al menos 2 estudios convincentes de Nivel III</p>
R- SAdE	<p>Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz, o peligrosa</p> <p>No reúne los requisitos mínimos para Grado C pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la GPC</p>

Tabla 3. Clasificación de evidencias para estudios diagnósticos.

Evidencias	
Nivel I	<ul style="list-style-type: none"> Estudios prospectivos que incluyan un amplio número de personas con la enfermedad sospechada, diagnosticada a través del estándar-oro de diagnóstico, en los que el test es aplicado con evaluación cegada y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica
Nivel II	<ul style="list-style-type: none"> Estudios prospectivos que incluyan un número reducido de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada a través del estándar-oro de diagnóstico, en los que el test es aplicado con evaluación cegada 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 del estándar-oro y comparados con un amplio grupo control, en los que el test es aplicado con evaluación cegada y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica
Nivel III	<ul style="list-style-type: none"> Estudios retrospectivos en los que los grupos de casos y controles son reducidos y los test aplicados de manera cegada
Nivel IV	<ul style="list-style-type: none"> Diseños donde los test no son aplicados de manera cegada Evidencias provenientes de opiniones de expertos o series descriptivas de casos (sin controles)
Graduación de las recomendaciones	
Grado A	Test útil o no útil Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel I o 2 estudios convincentes de Nivel II
Grado B	Test probablemente útil o no útil Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel II o varios estudios de Nivel III
Grado C	Test posiblemente útil o no útil Requiere al menos 2 estudios convincentes de Nivel III
R - SAde	Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz, o peligrosa No reúne los requisitos mínimos para Grado C pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la GPC

Tabla 4. Clasificación de evidencias para estudios pronósticos.	
Evidencias	
Nivel I	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes de inicio. Regla de decisión clínica validada en diferentes poblaciones • Estudio de cohortes de inicio individual con $\geq 80\%$ de seguimiento. Regla de decisión clínica validada en una única población • Series de casos todos o ninguno
Nivel II	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes retrospectivos o grupos de control no tratados en ensayos clínicos controlados aleatorizados • Estudio de cohortes retrospectivo o seguimiento del grupo de pacientes de control no tratados en un ensayo clínico controlado aleatorizado • Derivación de reglas de decisión clínica o validación en muestras fraccionadas • Investigación de resultados finales
Nivel III	<ul style="list-style-type: none"> • No se considera Nivel III para artículos de pronóstico
Nivel IV	<ul style="list-style-type: none"> • Series de casos, estudios de cohortes de baja calidad • Opinión de expertos sin abordaje crítico explícito o basada en la fisiología, en la investigación básica o en principios básicos
Graduación de las recomendaciones	
Grado A	<p>Pronóstico definitivo Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel I o 2 estudios convincentes de Nivel II</p>
Grado B	<p>Pronóstico probable Requiere al menos 1 estudio convincente de Nivel II o varios estudios de Nivel III</p>
Grado C	<p>No hay Grado C en estudios pronósticos</p>
R - SAdE	<p>Pronóstico posible No reúne los requisitos mínimos para Grado B pero es un pronóstico de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la GPC</p>

Bibliografía

- Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 284: 1290-6.
- <http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica> [23-02-2015].
- Moreno V, Rufo M, Sánchez JC, Serrano PJ, eds. Recomendaciones terapéuticas en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia - 2004. Barcelona: Grupo Ars XXI SL; 2004.
- Serrano-Castro PJ, Ramos-Lizana J, Pita-Calandre E, et al. The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: I. Criteria for starting and discontinuing and the pharmacological bases of antiepileptic treatment. *Rev Neurol* 2005; 40: 563-71.
- Sánchez-Álvarez JC, Galán-Barranco JM, Camino-León R, et al. The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: II. Chronic therapy with antiepileptic drugs in adults and in children. *Rev Neurol* 2005; 40: 619-25.
- Serrano-Castro PJ, Casado-Chocán JL, Mercadé-Cerdá JM, et al. The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: III. Antiepileptic therapy in special situations. *Rev Neurol* 2005; 40: 683-95.
- Sánchez-Álvarez JC, Altuzarra-Corral A, Mercadé-Cerdá JM, et al. The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: IV. General principles of antiepileptic polytherapy and therapeutic strategies in refractory epilepsy. *Rev Neurol* 2005; 40: 743-50.
- Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro P, Mercadé-Cerdá JM, eds. Guía Andaluza de Epilepsia 2009. Madrid: Editorial EMISA; 2009.
- Serrano-Castro PJ, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo FM, et al; Sociedad Andaluza de Epilepsia. Consensus clinical practice guidelines of the Sociedad Andaluza de Epilepsia for the diagnosis and treatment of patients with their first epileptic seizure in emergencies. *Rev Neurol* 2009; 48: 39-50.
- Mercadé-Cerdá JM, Sánchez-Álvarez JC, Galán-Barranco JM, et al; Sociedad Andaluza de Epilepsia. Consensus clinical practice guidelines of the Andalusian Epilepsy Society: therapeutic recommendations when dealing with a first epileptic seizure and in epileptic status. *Rev Neurol* 2009; 48: 489-95.
- Cañadillas-Hidalgo FM, Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, et al; en representación de la Sociedad Andaluza de Epilepsia. Consensus clinical practice guidelines of the Andalusian Epilepsy Society on prescribing generic antiepileptic drugs. *Rev Neurol* 2009; 49: 41-7.
- Mercadé-Cerdá JM, Gascón-Jiménez FJ, Ramos-Lizana J, et al; Sociedad Andaluza de Epilepsia. Clinical practice guidelines of the Andalusian Epilepsy Society on prophylaxis and treatment of acute symptomatic epileptic seizures. *Rev Neurol* 2009; 49: 270-6.
- Ruiz-Giménez J, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, et al; Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure* 2010; 19: 375-82.
- <http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpcm> [23-02-2015].
- Marín I, Estrada, MD, Casariego E. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Apartado 4: Formulación de las preguntas clínicas de la GPC. En: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/apartado04/formulacion.html> [23-02-2015].
- Rotaeche R, Etxebarria A, Gracia J, et al. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Apartado 5: Búsqueda y selección de la evidencia científica. En: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/apartado05/busqueda.html> [23-02-2015].
- Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-81.
- The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches. *BMC Health Serv Res* 2004; 4: 38.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
- Leone MA, Brainin M, Boon P, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2012. *Eur J Neurol* 2013; 20: 410-9.

Anexo I. Distribución de los participantes en el Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de epilepsia de la SAde de 2015.						
	Coautor 1	Coautor 2	Primer Revisor	Segundo Revisor	Tercer revisor	
1.ª SECCIÓN						
Capítulo 1	Manuel Caballero Martínez	Manuel Nieto Barrera	Carmen Arenas Cabrera	Susana Roldán Aparicio	Jesús Ruiz Giménez	
Capítulo 2	Bábara Blanco Martínez	Esther Gallardo Corral	Manuel Nieto Barrera	Susana Roldán Aparicio	Jesús Ruiz Giménez	
Capítulo 3	Guillermina García Martín M ^a Dolores Morales Martínez	Susana Roldán Aparicio	Fco. Javier Gascón Jiménez	Francisco Cañadillas Hidalgo	Jesús Ruiz Giménez	
Capítulo 4	Guillermina García Martín	Pedro Serrano Castro	Francisco Hernández Ramos	Francisco Cañadillas Hidalgo	Juan Carlos Sánchez Álvarez	
Capítulo 5	M ^a Dolores Morales Martínez	Iván Sladogna Barrios	Luis Arrabal Fernández	Susana Roldán Aparicio	Jesús Ruiz Giménez	
2.ª SECCIÓN						
Capítulo 6	María Aguilar Andújar	Antonio Maldonado Contreras	Manuel Caballero Martínez	Pablo Quiroga Subirana	Jesús Ruiz Giménez	
Capítulo 7	Luminita Dinca Avarveri	Victoria Fernández Sánchez	Alberto Galdón Castillo	Pablo Quiroga Subirana	Jesús Ruiz Giménez	
Capítulo 8	Heriberto Busquier Hernández	Carlos Martínez Quesada	Juan Carlos Sánchez Álvarez	Pedro Serrano Castro	Jesús Ruiz Giménez	
Capítulo 9	Heriberto Busquier Hernández	Manuel Gómez Río Antonio Gutiérrez Cardo	Carlos Martínez Quesada	Juan Carlos Sánchez Álvarez Pedro Serrano Castro	Jesús Ruiz Giménez	
Capítulo 10	Natalia García Casares	Javier Gutiérrez García	Bábara Blanco Martínez	Pablo Quiroga Subirana	Susana Roldán Aparicio	
3.ª SECCIÓN						
Capítulo 11	Luisa Arrabal Fernández	José Carlos Estévez María	Luis Redondo Vergé	Pedro Serrano Castro	Juan Carlos Sánchez Álvarez	
Capítulo 12	Benito Galeano Bilbao	Rafael Merino de Torres	Miguel Rufo Campos	Julio Ramos Lizana Juan Carlos Sánchez Álvarez	Susana Roldán Aparicio	
Capítulo 13	Jacinto Martínez Antón	Juan Mercadé Cerdá	Francisco Cañadillas Hidalgo	Juan Galán Barranco	Juan Carlos Sánchez Álvarez	
Capítulo 14	Juan Mercadé Cerdá	Amparo Montalvo Valdivieso	Olga Alonso Luengo	Pablo Quiroga Subirana	Juan Carlos Sánchez Álvarez	
Capítulo 15	Bábara Blanco Martínez	Fco. Javier Gascón Jiménez	Susana Roldán Aparicio	Julio Ramos Lizana	Juan Carlos Sánchez Álvarez	

Anexo I. Distribución de los participantes en el Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de epilepsia de la SAde de 2015 (cont.).					
	Coautor 1	Coautor 2	Primer Revisor	Segundo Revisor	Tercer revisor
4.ª SECCIÓN					
Capítulo 16	Juan Galán Barranco	Miguel Rufo Campos	Antonio Molina Carballo	Julio Ramos Lizana Juan Carlos Sánchez Álvarez	Pedro Serrano Castro
Capítulo 17	Olga Alonso Luengo	Jorge Romero Godoy	Julio Ramos Lizana	Juan Carlos Sánchez Álvarez	Jesús Ruiz Giménez Pedro Serrano Castro
Capítulo 18	Juan Galán Barranco	Manuel Nieto Barrera	Irene Sofía Machado Casas	Julio Ramos Lizana Juan Carlos Sánchez Álvarez	Pedro Serrano Castro
Capítulo 19	Rafael Camino León	Paula Martínez Agredano	Juan Galán Barranco	Julio Ramos Lizana Juan Carlos Sánchez Álvarez	Pedro Serrano Castro
Capítulo 20	Irene Sofía Machado Casas	Juan Carlos Sánchez Álvarez	Jacinto Martínez Antón	Julio Ramos Lizana	Pedro Serrano Castro
5.ª SECCIÓN					
Capítulo 21	Olga Alonso Luengo	Irene Sofía Machado Casas M ^ª Concepción Robles Vizcaino	Antonio Molina Carballo	Susana Roldán Aparicio	Juan Carlos Sánchez Álvarez Pedro Serrano Castro
Capítulo 22	Carmen Arenas Cabrera	M ^ª Isabel Chamorro Muñoz	Paula Martínez Agredano	Juan Galán Barranco	Juan Carlos Sánchez Álvarez Pedro Serrano Castro
Capítulo 23	Guillermina García Martín	Luis Redondo Vergé	Francisco Cañadillas Hidalgo	Juan Galán Barranco	Jesús Ruiz Giménez Pedro Serrano Castro
Capítulo 24	Carmen Arenas Cabrera	Jesús Ruiz Giménez	Juan Carlos Sánchez Álvarez	Pedro Serrano Castro	Susana Roldán Aparicio
Capítulo 25	Francisco Cañadillas Hidalgo	Manuel Martínez Grueiro	Pedro Serrano Castro	Juan Galán Barranco Juan Carlos Sánchez Álvarez	Jesús Ruiz Giménez
6.ª SECCIÓN					
Capítulo 26	Juan Carlos Sánchez Álvarez	Carlos Sánchez Corral	Juan Rodríguez Uranga	Jesús Ruiz Giménez	Susana Roldán Aparicio
Capítulo 27	Pablo Quiroga Subirana	Iván Sladogna Barrios	Gonzalo Olivares Granados	Jesús Ruiz Giménez	Juan Carlos Sánchez Álvarez
Capítulo 28	Alberto Galdón Castillo	Juan Rodríguez Uranga	Jesús Ruiz Giménez	Juan Carlos Sánchez Álvarez	Pedro Serrano Castro
Capítulo 29	Eduardo López Laso	Paula Martínez Agredano	Francisco Villalobos Chaves	Jesús Ruiz Giménez	Juan Carlos Sánchez Álvarez
Capítulo 30	Javier Fernández Pérez	Gema Martínez Espinosa	Concha Robles Vizcaino	Jesús Ruiz Giménez	Susana Roldán Aparicio

Anexo I. Distribución de los participantes en el Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de epilepsia de la SADE de 2015 (cont.).						
	Coautor 1	Coautor 2	Primer Revisor	Segundo Revisor	Tercer revisor	
7.ª SECCIÓN						
Capítulo 31	Amparo Montalvo Valdivieso	Julio Ramos Lizana	Eduardo López Laso	Francisco Cañadillas Hidalgo	Juan Carlos Sánchez Álvarez	
Capítulo 32	Julio Ramos Lizana	Jesús Ruiz Giménez	Carmen Arenas Cabrera	Francisco Cañadillas Hidalgo	Juan Carlos Sánchez Álvarez	
Capítulo 33	Francisco Cañadillas Hidalgo	José Carlos Estévez María	Mª Dolores Morales Martínez	Carmen Arenas Cabrera Juan Carlos Sánchez Álvarez	Susana Roldán Aparicio	
Capítulo 34	Manuel Nieto Barrera	Manuel Payán Ortiz	Pedro Serrano Castro	Carmen Arenas Cabrera	Susana Roldán Aparicio	
Capítulo 35	Esther Gallardo Corral	Francisco Hernández Ramos	Jorge Romero Godoy	Carmen Arenas Cabrera	Susana Roldán Aparicio	

1.ª Sección

**Generalidades
sobre las crisis
epilépticas
y la epilepsia**

1

Conceptos generales

Autores:

M. Caballero Martínez. Neurofisiología

M. Nieto Barrera. Neuropediatría

Revisores:

C. Arenas Cabrera. Neurología

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

J. Ruiz Giménez. Neurología

Introducción

Este primer capítulo de la *Guía de Práctica Clínica de la SAdE* recoge las definiciones y conceptos principales que engloban ‘las epilepsias’, con arreglo a lo dictado por el Comité de Clasificación y Terminología de la International League Against Epilepsy (ILAE). Estos conceptos y definiciones serán los utilizados a lo largo de la Guía. Al ser un capítulo conceptual, no hay evidencias que exponer pero sí recomendaciones que dar sobre cómo estos conceptos deben ser aplicados en la práctica clínica y en los estudios de investigación en Epilepsia.

► **Pregunta Nº 1.- ¿Qué es una CE?**

La definición de CE ha variado poco desde que el Diccionario de la Epilepsia de la Organización Mundial de la Salud la establece como ‘disfunción cerebral transitoria, que resulta de una descarga neuronal excesiva’ [1].

En el 2001 el Comité de Clasificación y Terminología de la ILAE la define como ‘un acontecimiento ictal que representa un mecanismo patofisiológico y sustrato anatómico único. En este sentido se trata de una entidad diagnóstica con implicaciones etiológicas, terapéuticas y pronósticas’ [2].

Posteriormente, por consenso entre la ILAE y el International Bureau for Epilepsy (IBE), se propone la siguiente definición: ‘la CE es un acontecimiento transitorio de signos y/o síntomas debidos a una actividad

neuronal cerebral anormal excesiva o sincrona [3] que recuerda a la emitida por la OMS. La CE es el resultado de patrones anormales específicos de excitabilidad y sincronía entre neuronas en áreas del cerebro seleccionadas, generalmente, pero no necesariamente, afectando la corteza [4]. La definición propuesta es práctica y operativa, aplicable en medios médicos y no médicos, y será la asumida por la presente GPC.

► **Pregunta Nº 2.- ¿Qué es una CE sintomática?**

‘Son aquellas que se presentan en el curso de una agresión cerebral por causas muy diversas.’ El término ‘sintomático’, propuesto en 1993 por el Comité de Epidemiología y Pronóstico de la ILAE [5], continúa vigente en la práctica clínica por encima del término ‘estructural/metabólico’ propuesto más recientemente por la ILAE [6,7]. En las CE sintomáticas se distinguen dos subgrupos:

- **CE sintomáticas agudas (CSA).** Han sido también denominadas CE provocadas o CE reactivas [8]. Son CE que ocurren en asociación temporal estrecha con una enfermedad aguda sistémica, un trastorno metabólico o tóxico o en asociación con una agresión aguda al SNC. Las más frecuentes son las crisis o convulsiones febriles originadas por procesos febriles extracraneanos, incluidas dentro del apartado de procesos con CE que no requieren un diagnóstico de epilepsia [2,6]. En algunas de ellas existe un factor genético indudable, que con los conocimientos actuales sabemos que a veces constituye una entidad sindrómica propia denominada crisis febriles plus (CF⁺) [9] cuyas CE febriles permanecen más allá de lo habitual y no se limitan en ocasiones a CEGTC, pudiendo existir otros tipos de CE. Este síndrome se ha ubicado entre los síndromes epilépticos electroclínicos del niño [7]. Con frecuencia las CSA son breves, espaciadas, restringidas cronológicamente a la condición patológica aguda, pero también pueden recurrir o dar lugar a un estado de mal epiléptico cuando la condición aguda recurre [5]. En la década anterior se han descrito convulsiones benignas en el curso de gastroenteritis por rotavirus, que se presentan en racimos de CE breves, durante 24-48 horas [10]. Las CSA no deben confundirse con las CE desencadenadas por factores precipitantes –CE reflejas– ni tampoco factores provocadores, como algunas etiologías que producen una tendencia permanente a tener, tarde o temprano CE, pero no son agresiones transitorias agudas (por ejemplo un tumor, una malformación vascular, etc.) [7].
- **CE sintomáticas remotas.** Son aquellas que ocurren en un paciente con historia de una encefalopatía estática de origen pre o perinatal (como un retraso mental o una parálisis cerebral) o de una agresión previa al SNC de cualquier tipo que provoca un daño estructural que predispone a la reiteración de CE [5].

La diferencia entre CSA y CE sintomática remota es que la primera tiene lugar durante la fase aguda del insulto cerebral, siendo una CE provocada, que no se considera una epilepsia, mientras la segunda se produce cuando el daño cerebral ha remitido completamente y sus secuelas incrementan la excitabilidad cerebral; se estima como CE no provocada y constituye una epilepsia, considerada hoy estructural [6].

► **Pregunta Nº 3.- ¿Qué es una CE no provocada?**

Es aquella que ocurre en pacientes portadores de un trastorno que aumenta sustancialmente el riesgo de sufrir CE. Se observa en ausencia de un factor temporal y reversible que disminuya el dintel convulsivo y produzca una CE en ese momento [7]. Son las CE que caracterizan o definen la epilepsia. El descenso del

dintel convulsivo puede ser de origen genético, estructural, metabólico o desconocido como se contempla en el capítulo 2. El término de CE no provocada es impreciso porque no podemos nunca estar absolutamente seguros de que no exista algún factor desencadenante. Y al contrario, la identificación de un factor provocador no necesariamente contradice la presencia de una anomalía epileptógena permanente. En individuos predispuestos una provocación mínima puede desencadenar CE, mientras que en un individuo no predispuesto no tendrá lugar. El grupo de trabajo de la ILAE reconoce que hay límites imprecisos entre CE provocada y no provocada [7].

► **Pregunta N° 4.- ¿Qué es una epilepsia?**

La definición clásica de epilepsia como ‘afección crónica, de etiología diversa, caracterizada por CE recurrentes debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (CE) asociada eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas que requiere al menos una CE’, ha sido sustituida por ‘trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición permanente para generar CE y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición’ [3]. La definición tradicional de epilepsia exige la ocurrencia de al menos dos CE no provocadas. En la definición actual, la ILAE exige al menos una CE (no necesariamente no provocada) junto a una alteración duradera en el cerebro que aumenta la probabilidad de futuras CE. Una CE única debida a una alteración anormal epileptógena sería una epilepsia, pero una CE en un cerebro normal no. Esto implica una susceptibilidad epileptogénica del cerebro que es capaz de generar espontáneamente actividad paroxística. Esta propiedad puede ser responsable de las CE durante un periodo de tiempo relativamente corto (epilepsias idiopáticas edad dependiente), durante muchos años o durante toda la vida [6]. Esta nueva definición ha sido criticada por los epidemiólogos que consideran que es difícilmente aplicable en los estudios de campo. Después de serias deliberaciones el Comité Ejecutivo de la ILAE, recomienda adoptar la siguiente definición formulada por el Grupo de Trabajo como definición práctica de Epilepsia [7]: *Epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las condiciones siguientes:*

1. *Al menos dos CE no provocadas o reflejas que ocurren separadas por más de 24 horas.*
2. *Una CE no provocada (o refleja) y una probabilidad de CE posteriores (en los próximos 10 años) similar al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) de dos CE no provocadas.*
3. *Diagnóstico de un síndrome epiléptico.*

La epilepsia se considera resuelta para individuos que tenían una epilepsia edad-dependiente y han pasado la edad de expresión y para aquellos que han permanecido libres de CE al menos 10 años, sin tratamiento farmacológico en los últimos 5 años [7]. Los miembros del Grupo de Trabajo la definen como enfermedad, a pesar de ser conscientes de que puede estar producida por muchas causas. Estiman que el término trastorno es más adecuado pero menos conocido y menos preciso.

Es una definición práctica y operacional que cubre varios supuestos, siempre sustentados por la predisposición del cerebro a descargar, e incluye definitivamente las CE reflejas como epilepsia. Prefieren el concepto de resuelta al de curada o en remisión, para referirse a los pacientes libres de CE, ya que nunca se puede garantizar que en un momento dado de la vida por circunstancias diversas [11-13] y adversas no pueda presentarse una CE. Esta definición no obstante está abierta a controversias para algunos [11-13] con la mayoría de los autores a favor [14-17], con ligeros matices.

► **Pregunta Nº 5.- ¿Cómo se define un síndrome epiléptico?**

Se denomina síndrome epiléptico a un ‘complejo de signos y síntomas que definen una condición epiléptica única’ [2]. Este concepto está influenciado por un conjunto de factores entre los que el tipo de CE es solo uno más y entre los que cabe incluir cuestiones relacionadas con la evolución y las manifestaciones paraclínicas [3]. Esta definición y sus connotaciones se han ido perfilando cada vez más y actualmente se recomienda restringir el término síndrome epiléptico a ‘*un grupo de entidades que se identifican con seguridad por un conjunto de características electroclínicas*’ y se denominan ‘síndromes electroclínicos’ [4,6]. Estas características son la edad de comienzo, características EEG específicas, tipo de CE y con frecuencia otros hallazgos como antecedentes, repercusión sobre desarrollo psicomotor o rendimiento cognitivo, factores precipitantes, repercusión neurológica, relación con el sueño que, tomados juntos, permiten un diagnóstico específico. Este diagnóstico tiene implicaciones terapéuticas, pronósticas y de manejo total del paciente. Aunque en algunos síndromes está incluido el término de benigno, éste puede ser engañoso y actualmente, aunque permanece en la lista de síndromes epilépticos, no se recomienda su uso [4] y la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE propone sustituirlo por autolimitado [4].

► **Pregunta Nº 6.- ¿Cuál es el concepto de enfermedad epiléptica frente al de síndrome epiléptico?**

El concepto de enfermedad epiléptica fue introducido en el año 2001 [2] y se define como ‘*Condición patológica con una etiología única y específica bien definida*’. La diferencia conceptual entre enfermedad epiléptica y síndrome epiléptico es clara. La enfermedad epiléptica es una enfermedad bien definida de origen diverso, que incluye entre sus síntomas las CE, constituyendo éstas con frecuencia el síntoma más llamativo pero no siempre el más importante. El síndrome epiléptico no reconoce unidad etiológica, incluso dentro de un mismo síndrome, como en los síndromes de Ohtahara, West o Lennox-Gastaut, y viene definido como se ha expuesto en la pregunta anterior por las características electroclínicas. A pesar de ello últimamente se ha decidido no insistir sobre la distinción enfermedad-síndrome en referencia a la epilepsia, aunque ambos términos han sido y continuarán tendiendo a usarse dependiendo del contexto y costumbre [6].

► **Pregunta Nº 7.- ¿Qué entendemos por ictiogénesis y cuáles son los principales mecanismos implicados?**

El término ictiogénesis hace referencia a la generación de la CE, es decir, a los mecanismos implicados en la transición del estado interictal al ictal.

A pesar de numerosos estudios centrados en la ictiogénesis, aún se conoce muy poco sobre los mecanismos que producen el inicio de una CE. Se sabe, no obstante, que tienen que darse dos condiciones esenciales: la hiperexcitabilidad neuronal y la hipsincronía.

La hiperexcitabilidad hace referencia a la tendencia de las neuronas a generar una salva de potenciales de acción ante un estímulo que habitualmente solo generaría un único potencial de acción, y se debe a alteraciones en los procesos de despolarización y repolarización de la membrana.

La hipsincronía consiste en que un grupo de neuronas más o menos extenso desencadena estas salvas de potenciales de acción al mismo tiempo, debido a alteraciones en las redes neuronales [18].

La excitabilidad neuronal está mediada por los canales iónicos, que son proteínas transmembranas que permiten el paso de iones a través de la bicapa lipídica. En condiciones basales la membrana neuronal tiene

un potencial de reposo negativo, alrededor de -60 a -70 mV, que es el producto de una mayor concentración de iones negativos en el interior que en el exterior. A través de los canales iónicos se produce un transporte de iones de un lado a otro de la membrana, a favor del gradiente de carga y principalmente contra gradiente, a través de las bombas que transportan iones de forma activa consumiendo adenosintrifosfato (ATP), como por ejemplo la bomba Na^+/K^+ . Este transporte de iones es fundamental en la función de la neurona y permite la entrada a la célula de glucosa y aminoácidos.

La despolarización de la membrana consiste en la reducción del potencial de reposo, por la entrada de iones positivos (Na^+ y Ca^{++}) y la salida de iones negativos (Cl^-), mientras que la hiperpolarización se produce cuando aumenta dicho potencial, por la salida de iones con carga positiva (K^+) y la entrada de iones con carga negativa (Cl^-).

Un potencial de acción se genera en respuesta a la acción de neurotransmisores en el terminal postsináptico, y se produce por una despolarización de la membrana de forma rápida, alcanzando el potencial de membrana un umbral de aproximadamente -55 mV. El potencial de acción se transmite por el axón hasta la terminación presináptica, donde producirá la liberación de neurotransmisores que desencadenará un nuevo potencial de acción en otra neurona.

En una sinapsis excitadora, el neurotransmisor activa canales que permiten la entrada de Na^+ y se produce una despolarización conocida como potencial excitador postsináptico (PEPS), que permite la apertura de canales de Na^+ voltaje dependientes, que a su vez provoca otra despolarización que abre más canales de Na^+ , hasta que se produce el potencial de acción. Ante la despolarización mantenida se inactivan los canales de Na^+ voltaje dependientes y se abren canales de K^+ voltaje dependientes, produciéndose la repolarización de la membrana y la vuelta al potencial de reposo. Los principales neurotransmisores excitadores son el glutamato, el aspartato, la serotonina, la noradrenalina y la adrenalina. La dopamina y la acetilcolina son excitadores, pero pueden ser inhibidores dependiendo del receptor sobre el que actúen.

En una sinapsis inhibitoria el neurotransmisor produce la apertura de canales de Cl^- , produciéndose una hiperpolarización de la membrana, llamado potencial inhibitorio postsináptico (PIPS). Los principales neurotransmisores inhibitorios son el GABA y la glicina.

En circunstancias normales, en cada célula se producen al mismo tiempo PIPS y PEPS, y dependiendo de la relación entre ambos se producirá o no el potencial de acción. Estas despolarizaciones e hiperpolarizaciones son las responsables de los ritmos que se detectan en el EEG [19].

En la epilepsia, algunas neuronas presentan los fenómenos de hiperexcitabilidad e hipersincronía, de forma que ante determinados estímulos que generalmente desencadenarían un único potencial de acción, estas neuronas desencadenan simultáneamente una salva de potenciales de acción seguido de un periodo de inhibición. Generalmente estas salvas tienen lugar en pequeñas áreas y dan lugar a las descargas interictales del EEG, donde la suma de las despolarizaciones se relaciona con una punta y la suma de las repolarizaciones con una onda lenta. Pero en ocasiones estas descargas se propagan por una mayor superficie y dan lugar a CE. Los mecanismos que hacen que en un determinado momento se pase del estado interictal a la CE (ictiogénesis) no son bien conocidos hasta ahora.

Clásicamente se creía que las CE eran el resultado de un incremento en la acción de los mecanismos excitadores y/o de un decremento de los inhibidores, pero estudios recientes, que se basan en hallazgos derivados de los registros de EEG intracraneales, parecen concluir que esto no se corresponde con la realidad. Los registros prequirúrgicos con electrodos intracraneales permiten evaluar la correlación neurofisiolo-

lógica de los estados interictales e ictales en cerebros humanos, y se ha demostrado que la transición a la CE se correlaciona con determinados patrones EEG que constituyen excelentes biomarcadores de ictiogénesis [20-26]. Así, el inicio ictal se relaciona con la combinación de tres biomarcadores observados: (a) una actividad rápida de baja amplitud, asociada con (b) un cambio de polaridad lento transitorio y (c) una atenuación de la actividad. Estos patrones de actividad tienen gran valor para localizar el foco epileptógeno y la resección de la zona que la origina se relaciona con un buen pronóstico postquirúrgico. Diferentes autores han evaluado estos patrones ictales y han demostrado que se producen por una desincronización de redes corticales debido a un incremento de la inhibición [27]. Parece bien establecido que la actividad rápida cortical, en el rango beta-gamma, deriva de la sincronización de las redes inhibitorias gabérgicas [27,28]. Es probable que estas redes inhibitorias desempeñen un papel fundamental en la sincronización de la actividad cortical, que daría lugar a continuación a la actividad excitatoria excesiva e hipersincrónica asociada típicamente con la CE [27]. No obstante, el mecanismo que realmente da lugar al desencadenamiento de una CE está aún bajo discusión, y requiere aún más estudios que aporten evidencia.

► Pregunta Nº 8.- ¿Qué entendemos por epileptogénesis y cuáles son los principales mecanismos implicados?

Epileptogénesis es el proceso por el cual un tejido cerebral normal se transforma en un tejido capaz de generar CE espontáneas y recurrentes. Se refiere por tanto a un proceso dinámico que progresivamente altera la excitabilidad neuronal y establece interconexiones celulares alteradas antes de que aparezcan las CE clínicas.

El concepto de epileptogénesis se conoce desde hace tiempo. En 1881 Gowers observó que a menudo existe un intervalo de tiempo variable, pudiendo ser de meses a años, entre un insulto cerebral y el inicio de una epilepsia sintomática. Esto sugería que debía de existir un proceso activo a lo largo de un determinado tiempo que diese lugar a cambios cerebrales con posibilidad de causar epilepsia.

El término epileptogénesis suele relacionarse con el desarrollo de epilepsia sintomática inducida por lesiones cerebrales identificables, incluyendo traumatismos, ictus, infecciones, tumores, enfermedades neurodegenerativas y CSA prolongadas, como las CE febriles o EE. Pero también tiene lugar en causas criptogénicas de epilepsia, y numerosos estudios sugieren que también sucede en epilepsias idiopáticas, mediada por la expresión de genes que dan lugar a circuitos anormales durante el desarrollo.

Actualmente está ampliamente aceptada la hipótesis de que existe un periodo latente desde que sucede un daño cerebral hasta que comienzan las CE, durante el que tiene lugar una cascada de cambios no bien conocidos, que transforman un cerebro normal en uno que puede generar CE [29, 30].

Se han propuesto posibles mecanismos en el proceso de epileptogénesis, aunque aún no se conoce bien cuáles de los cambios observados son realmente causantes del proceso o consecuencias, ni cómo se relacionarían entre ellos. Por otro lado es importante considerar que ante una lesión cerebral el organismo tiende a reparar dicho daño, pero solo una proporción de individuos con lesiones cerebrales desarrollan epilepsia. Teniendo en cuenta esto, sería necesario conocer cuáles de los cambios moleculares y celulares desencadenados tras una lesión contribuyen directamente a la epileptogénesis y cuáles al intento de reparación [31].

Así, se ha sugerido que la inflamación, uno de los principales mecanismos de defensa endógenos del organismo, juega un papel primordial en la fisiopatología de un buen número de epilepsias y trastornos convulsivos en humanos y hay evidencias clínicas y experimentales que plantean que los procesos inflamatorios en el SNC pueden contribuir y/o ser consecuencia de la epileptogénesis [32].

La mayoría de los conocimientos que se tienen hoy día sobre los mecanismos de la epileptogénesis en humanos proceden de estudios en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT). La ELT se desarrolla tras una media de 7,5 años desde el daño inicial, con gran variabilidad interindividuos [33], lo que hace suponer que intervienen también otros factores que pueden modificar el riesgo de ELT, como la severidad y localización de la lesión cerebral, factores genéticos o ambientales o incluso la existencia de un segundo daño durante el periodo latente. Las causas de ELT son muy variadas, pero es común el hallazgo de esclerosis de hipocampo. La epileptogénesis en la esclerosis de hipocampo clásicamente se relaciona principalmente con una pérdida selectiva de neuronas en las regiones CA1 y CA3 y en el *hilus* dentado, además de con gliosis y fibras musgosas y la proliferación de colaterales aberrantes de los axones de neuronas granulares [34] que podrían crear circuitos de retroalimentación excitatoria que contribuirían al desarrollo de potenciales epileptiformes. Sin embargo el papel excitador de la proliferación de fibras musgosas es discutido, ya que en modelos animales se ha observado que las fibras musgosas terminan en interneuronas gárgicas que darían un incremento de inhibición [35].

Si los mecanismos de la epileptogénesis en ELT son discutidos, aun lo son más en otras epilepsias focales sintomáticas y criptogénicas y en epilepsias idiopáticas. Se postula que pueden existir diferentes procesos que den lugar a un tejido hiperexcitable con propensión a desarrollar CE. Es preciso por tanto más estudios con modelos animales y en humanos que arrojen evidencias al respecto.

Por otro lado, recientes estudios experimentales y datos de pacientes sugieren que el proceso de epileptogénesis continúa tras el diagnóstico de epilepsia, es decir, que una vez que comienzan las CE tras el insulto epileptogénico, continúan los cambios moleculares y celulares. Por tanto, el término epileptogénesis se extiende también a los conceptos de progresión de la enfermedad epiléptica y modificación de CE. Es decir, el término epileptogénesis comprende el periodo latente y la fase de enfermedad.

Otro aspecto a considerar cuando hablamos de epileptogénesis es la posibilidad de que las CE produzcan por sí mismas daños cerebrales responsables a su vez de epileptogénesis. La cuestión de si las CE engendran CE sigue siendo hoy día una incógnita.

Recomendaciones	Grado de recomendación
Los profesionales implicados en el manejo de las CE deben conocer el concepto actual de CE establecido por la ILAE	R - SAdE
Los profesionales implicados en el manejo de las epilepsias debe conocer el concepto actual de epilepsia, así como las nuevas entidades sindrómicas electroclínicas establecidas y su clasificación en función de la edad y etiología establecido por la ILAE	R - SAdE
Los profesionales implicados en el área de la epilepsia deben conocer los conceptos actuales de ictiogénesis y epileptogénesis y los mecanismos implicados	R - SAdE
Sólo el buen conocimiento de los conceptos de CE, epilepsia y síndromes epilépticos electroclínicos, establecidos y actualizados por la ILAE, permitirán un diagnóstico correcto	R - SAdE

Bibliografía

1. Diccionario de Epilepsia. Geneva: OMS; 1973.
2. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1-8.
3. Fisher RS, Van Ende Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and Epilepsy: definitions proposed by the Internacional League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
4. Engel J Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-68.
5. Commission on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy: guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 1-8.
8. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-5.
9. Sheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 20: 470-90.
10. Komori H, Wada M, Eto M, et al. Benign convulsions with mild gastroenteritis: a report of 10 recent cases detailing clinical varieties. *Brain Dev* 1995; 17: 334-7.
11. Mathern G, Nehlig A. From the editors: Names count –the new operational definition of epilepsy and epilepsy's poll. *Epilepsia* 2014; 55: 471-2.
12. Tin Tan CH. Commentary: ILAE definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 483-4.
13. Hauser A. Commentary: ILAE definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 488-90.
14. Shichuo L. Comments in response the changing name of 'epilepsy' in Korea. *Epilepsia* 2014; 55: 387.
15. Schachter SC. Commentary: ILAE definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 485.
16. Ben-Menachem E. Commentary: ILAE definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 486.
17. Solodar J. Commentary: ILAE definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 491.
18. Wolf P, Beniczky S. Understanding ictogenesis in generalized epilepsies. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 787-98.
19. Avoli M, De Curtis M, Köhling R. Does interictal synchronization influence ictogenesis? *Neuropharmacology* 2013; 69: 37-44.
20. Gnatkovsky V, de Curtis M, Pastori C, et al. Biomarkers of epileptogenic zone defined by quantified stereo-EEG analysis. *Epilepsia* 2014; 55: 296-305.
21. Fernández IS, Loddenkemper T. Electrocorticography for seizure foci mapping in epilepsy surgery. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30: 554-70.
22. Engel J Jr, Pitkänen A, Loeb JA, et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 4): 61-9.
23. Engel J Jr. The Hans Berger lecture. Functional explorations of the human epileptic brain and their therapeutic implications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 296-316.
24. Engel J Jr. Intracerebral recordings: organization of the human epileptogenic region. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 90-8.
25. Munari C, Hoffmann D, Francione S, et al. Stereo-electroencephalography methodology: advantages and limits. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 152: 56-67.
26. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, et al. Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy. *Neurology* 1990; 40: 74-9.
27. De Curtis M, Gnatkovsky V. Reevaluating the mechanisms of focal ictogenesis. *Epilepsia* 2009; 50: 2514-25.
28. Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 45-56.
29. Pitkänen A. Therapeutics approaches to epileptogenesis-hope in the horizon. *Epilepsia* 2010; 51 (Suppl 3): 2-17.
30. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14 (Suppl 1): 16-25.
31. Jacobs MP, Leblanc GG, Brooks-Kayal A, et al. Curing epilepsy: progress and future directions. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 438-45.
32. Falip M, Salas-Puig X, Cara C. Causes of CNS inflammation and potential targets for anticonvulsants. *CNS Drugs* 2013; 27: 611-23.
33. French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; 34: 774-80.
34. Sutula TP, Golarai G, Cavazos J. Assessing the functional significance of mossy fiber sprouting. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 7: 251-9.
35. Davenport CJ, Brown WJ, Babb TL. Sprouting of GABA-ergic and mossy fiber axons in dentate gyrus following intrahippocampal kainite in the rat. *Exp Neurol* 1990; 109: 180-90.

2

Clasificaciones semiológicas y etiológicas de las CE y epilepsia

Autores:

B. Blanco Martínez. Neuropediatría

E. Gallardo Corral. Neurología

Revisores:

M. Nieto Barrera. Neuropediatría

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

J. Ruiz Giménez. Neurología

Introducción

Este capítulo revisa, analiza y actualiza las diferentes clasificaciones de las CE y de la epilepsia. Expone las últimas propuestas y recomendaciones de la ILAE, así como los últimos conceptos y la actual terminología, en función sobre todo de los nuevos avances en las posibilidades diagnósticas. Al tratarse de un capítulo conceptual, no hay evidencias que exponer, aunque sí recomendaciones, acerca de la necesidad de que los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia los conozcan y sobre cómo estos conceptos deben ser aplicados en la práctica clínica y en los estudios de investigación en Epilepsia.

► **Pregunta Nº 9.- ¿Cuál es la utilidad de las clasificaciones de las CE?**

Las clasificaciones de las CE nacen de la necesidad de diferenciarlas entre sí, según el sitio y la extensión de la descarga neuronal hipersincrónica de la cual dependen y determina su sintomatología [1].

Durante los últimos 50 años, la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE ha propuesto sucesivamente varias clasificaciones con la finalidad de contar con un instrumento común para los epileptólogos, práctico, sencillo y útil. En el año 2001 [2] el Grupo de Trabajo sobre Clasificación y Terminología de la ILAE, haciéndose eco de críticas en algunos aspectos y de los avances habidos en otras ciencias, propone un esquema diagnóstico para los pacientes con CE y con epilepsia, que se describen y categorizan de acuerdo a un sistema que usa una terminología estandarizada y que es lo suficientemente flexible para tener en

Tabla 2.1. Utilidad del esquema diagnóstico para crisis epilépticas y epilepsia (modificado de [2]).

1. Muchos pacientes no pueden ser diagnosticados de un síndrome reconocido
2. Los tipos de CE y síndromes cambian cuando se obtiene nueva información
3. Los tipos de CE y síndromes pueden cambiar con la edad
4. Algunos pacientes muestran hallazgos de más de un tipo de CE
5. Algunos síndromes adquieren su fisionomía típica meses o años después de la primera CE
6. Una completa y detallada descripción de la fenomenología ictal no siempre es necesaria
7. Esquemas múltiples de clasificaciones pueden y serían realizados para propuestas específicas (vg. comunicación y enseñanza; ensayos terapéuticos, investigación etiológica; selección de candidatos quirúrgicos, investigación básica, caracterización genética)

cuenta los principales aspectos prácticos y dinámicos del diagnóstico (Tabla 2.1). Las clasificaciones basadas en este esquema facilitan una aproximación lógica a un paciente individual y, además, constituyen un lenguaje válido para la comunicación científica que permite comparar los resultados de investigaciones realizadas en ambientes epidemiológicos muy diferentes, reproducirlas, e intercambiar información entre grupos científicos diferentes.

► **Pregunta Nº 10.- ¿Cómo se clasifican las CE desde el punto de vista semiológico en la actualidad?**

Como se deduce de la pregunta anterior se pueden establecer múltiples clasificaciones. Las Clasificaciones Internacionales propuestas desde 1964 [3] hasta 1.981 [4] se basaban fundamentalmente en el tipo de CE y los hallazgos –críticos e intercríticos– del EEG. A pesar de su aceptación prácticamente universal, el Grupo de Trabajo de la ILAE en el año 2001 [2] las desaconseja, basándose en las críticas recibidas respecto a la distinción entre CE parcial simple y CE parcial compleja, el término convulsivo y la dicotomía CE parcial/CE generalizada, y en los avances realizados en los mecanismos fundamentales de la epileptogénesis, en neuroimagen y neurogenética. Sin embargo, en la última propuesta de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, en el año 2010 [5], se retoman los apartados de CE generalizadas, CE focales y CE desconocidas, pero con delimitación conceptual diferente a la establecida hasta ahora. Se define como CE generalizadas aquellas que se originan en algún punto localizado dentro de redes distribuidas bilateralmente y que las involucra rápidamente. Estas redes bilaterales pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no incluyen necesariamente la corteza entera. Aunque los inicios de las CE individuales pueden parecer localizados, la localización y lateralización no son constantes de una CE a otra. Las CE generalizadas pueden ser asimétricas [5]. Las CE focales se originan en redes limitadas a un hemisferio. Pueden estar muy localizadas o distribuidas más ampliamente. Las CE focales pueden originarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de CE, el inicio ictal es constante de una CE a otra, con patrones preferentes de propagación que pueden involucrar al hemisferio contralateral. Cabe la posibilidad de que en un paciente haya

Tabla 2.2. Clasificación de las crisis epilépticas (ILAE 2010) ^a.

CE generalizadas	Tónico-clónicas (en cualquier combinación)		
	Ausencias	• Típicas	
		• Atípicas	
		• Con características especiales:	Ausencias mioclónicas Mioclonias palpebrales
	Mioclónicas	• Mioclónicas	
		• Mioclónico-astáticas	
		• Mioclónico-tónicas	
	Clónicas		
Tónicas			
Atónicas			
CE focales			
CE desconocidas	• Espasmos epilépticos		

^a La CE que no pueda incluirse dentro de ninguna categoría se considerará no clasificada hasta que la información posterior permita asegurar su diagnóstico.

más de una red neuronal implicada y, en consecuencia, más de un tipo de CE, pero cada una con un comienzo diferenciado y consistente. Las CE desconocidas son las que no pueden considerarse ni CE generalizadas ni CE focales (Tabla 2.2). Se recuperan las CE neonatales y los espasmos infantiles, incluidos en la Clasificación de 1964 [3], y no en clasificaciones posteriores, se simplifica la subclasificación de CE de ausencia, reconociéndose las CE de ausencia mioclónicas y las mioclonías palpebrales. Se mantienen la CE mioclónico-atónica, en lugar de mioclónico-astática y la eliminación de la distinción entre los diferentes tipos de CE focales (por ejemplo focales simples y focales complejas) expuestas en el Grupo de Trabajo del 2.001. Sin embargo propone las ampliación de las características de las CE focales añadiéndoles una serie de términos descriptivos como reconocer la alteración de la conciencia u otras características discognitivas y la localización y progresión de los acontecimientos ictales, que puede ser de importancia primordial para evaluar a los pacientes individuales y para fines específicos (por ejemplo diagnóstico diferencial de acontecimientos no epilépticos de CE, ensayos aleatorizados, cirugía). Por razones prácticas pueden ser usados otros descriptores de CE, individualmente o en combinación con otras características dependiendo del propósito [4,6,7]. La clasificación semiológica propuesta por Lüders et al, en 1998 [6] (Tabla 2.3), modificada y aceptada por la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, en el año 2001 [7] resulta de gran utilidad en cirugía de la epilepsia (Tabla 2.4).

Tabla 2.3. Clasificación semiológica de crisis epilépticas [6]		
Aura	• Somatosensorial ^a	• Visual ^a
	• Auditiva	• Gustativa
	• Olfatoria	• Autonómica ^a
	• Abdominal	• Psíquica
CE autonómica		
CE dialéptica^b	• Dialéptica típica	
CE motora^a	• Simple ^a	
	• Mioclónica ^a	Tónica ^a
	• Espasmos ^a	Clónica ^a
	• Tónico-clónica	Versiva ^a
	• Compleja	
	• Hipermotora ^b	Gelástica
	• Automotora ^b	
CEEspeciales	• Atónica ^a	• Astática
	• Hipomotora ^a	• Acinética ^a
	• Mioclónica negativa ^a	• Afásica ^b
Episodios paroxísticos		

En la clasificación semiológica de las CE también considera los parámetros de localización siguientes: ^a Izquierdo, derecho, axial, bilateral asimétrico, generalizado; ^b Hemisferio izquierdo, hemisferio derecho.

► **Pregunta Nº 11.- ¿Cómo se clasifican las CE desde el punto de vista etiológico en la actualidad?**

El Grupo de Trabajo de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, en el año 2001 [2] establece una clara delimitación entre los términos ‘idiopáticos’, ‘genéticos’ y ‘benignos’ y el concepto de ‘criptogénico’. Todos estos conceptos han sido revisados de nuevo en el 2010 [5] y se establece la siguiente clasificación desde el punto de vista etiológico (Figura 1):

- **CE provocada (reactiva o sintomática aguda):** una CE provocada por un factor transitorio que actúa sobre un cerebro por lo demás normal para reducir temporalmente el umbral de CE. No se considera diagnóstico de epilepsia.
- **CE no provocada:** implica la ausencia de un factor temporal o reversible que reduzca el umbral y provoque una CE en ese momento [8].

Dentro de las no provocadas, la ILAE (2010) en el informe de la comisión sobre clasificación y terminología, recomienda utilizar en lugar de los términos idiopática, sintomática y criptogénica, los siguientes tres términos y sus conceptos asociados [2,5]:

Tabla 2.4. Glosario de terminología descriptiva para la semiología ictal [7]

1.0 Motor	1.2.13 Espontáneo	4.1.2.2 Simétrica
1.1 Motor elemental	1.2.14 Interactivo	4.2 Parte corporal
1.1.1 Tónico	2.0 No motor	4.3 Central
1.1.1.1 Espasmo epiléptico	2.1 Aura	4.3.1 Axial
1.1.1.2 Postural	2.2 Sensorial	4.3.2 Miembro proximal
1.1.1.2.1 Versivo	2.2.1 Elemental	4.3.3 Miembro distal
1.1.1.2.2 Distónico	2.2.1.1 Somatosensorial	5.0 Modificadores y descriptores del tiempo de CE
1.1.2 Mioclónico	2.2.1.2 Visual	5.1 Incidencia
1.1.2.1 Mioclónico negativo	2.2.1.3 Auditiva	5.1.1 Regular, irregular
1.1.2.2 Clónico	2.2.1.4 Olfativa	5.1.2 Racimo
1.1.2.2.1 Marcha jacksoniana	2.2.1.5 Gustativa	5.1.3 Factor precipitante
1.1.3 Tónico-clónico	2.2.1.6 Epigástrica	5.1.3.1 Reactiva
1.1.3.1 CE tónico clónica generalizada	2.2.1.7 Cefálica	5.1.3.2 Refleja
1.1.4 Atónica	2.2.1.8 Autonómica	5.2 Dependiente del estado
1.1.5 Astática	2.2.2 Experiencial	5.3 Catamenial
1.1.6 Síncrona	2.2.2.1 Afectiva	6.0 Duración
1.2 Automatismos	2.2.2.2 Mnemónica	6.1 Estado epiléptico
1.2.1 Oroalimentario	2.2.2.3 Alucinatoria	7.0 Severidad
1.2.2 Mimético	2.2.2.4 Ilusoria	8.0 Pródromo
1.2.3 Manual o pedal	2.3 Discognitiva	9.0 Fenómeno postictal
1.2.4 Gestual	3.0 Acontecimientos autonómicos	9.1 Fenómeno de lateralización (de Todd o Bravais)
1.2.5 Hiperquinético	3.1 Aura autonómica	9.2 Fenómeno no lateralización
1.2.6 Hipoquinético	3.2 CE autonómica	9.2.1 Cognición afectada
1.2.7 Disfásico	4.0 Modificadores somatotópicos	9.2.1.1 Amnesia anterógrada
1.2.8 Dispráxico	4.1 Lateralidad	9.2.1.2 Amnesia retrógrada
1.2.9 Gelástico	4.1.1 Unilateral	9.2.2 Psicosis
1.2.10 Dacrístico	4.1.1.1 Hemi	
1.2.11 Vocal	4.1.2 Generalizado (sin. 'bilateral')	
1.2.12 Verbal	4.1.2.1 Asimétrica	

La tabla se completa con los modificadores, descriptores, duración y gravedad de la CE, así como del pródromo y fenómeno postcrítico si lo hubo.

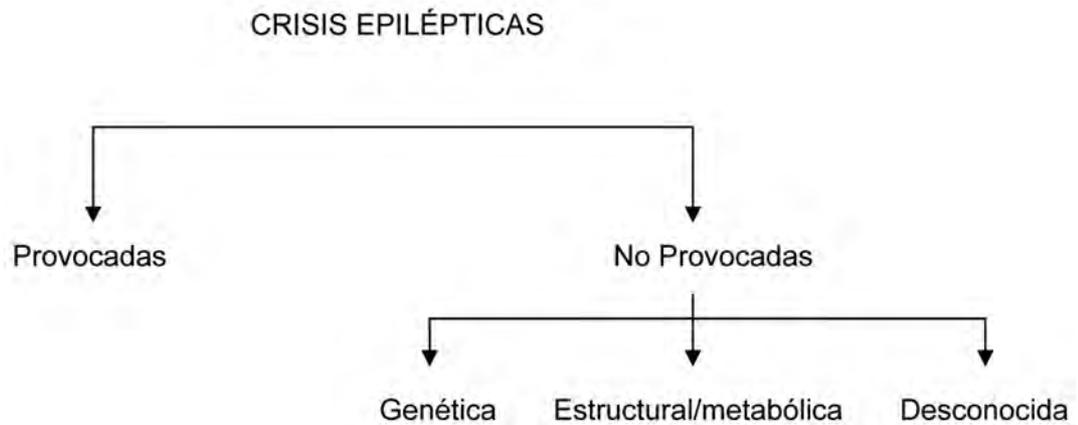


Figura 2.1
Clasificación etiologica de las CE.

1. '*Genética*': en el que la epilepsia es el resultado directo de un defecto genético que se conoce o se supone que existe, en el que las CE son el síntoma fundamental de la alteración. El hecho de que se determine como genética la naturaleza fundamental de la alteración, no excluye la posibilidad de que factores ambientales puedan contribuir a la expresión de la enfermedad.
2. '*Estructural/metabólica*': conceptualmente, existe una condición o enfermedad estructural o metabólica que, en estudios apropiadamente diseñados, se ha demostrado que se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar epilepsia. Las lesiones estructurales incluyen trastornos adquiridos como accidente cerebrovascular, traumatismos o infecciones. También pueden ser de origen genético (por ejemplo esclerosis tuberosa o malformaciones del desarrollo cortical); sin embargo existe una alteración diferente que se interpone entre el defecto genético y la epilepsia.
3. '*Causa desconocida*': cuando la naturaleza de la causa subyacente no es conocida todavía; puede tener en su núcleo un defecto fundamentalmente genético o puede ser la consecuencia de una alteración diferente y todavía no reconocida.

► **Pregunta Nº 12.- ¿Existen otras formas de clasificación de las CE?**

En función de la frecuencia de reiteración de CE se clasifican en:

- **CE única o aislada:** cuando el paciente solo ha presentado una CE o varias en un tiempo inferior a 24 horas; puede no repetirse pero puede ser el comienzo de una epilepsia.
- **CE esporádicas:** las que recurren con frecuencia inferior a una al año.
- **CE en serie:** varias CE en un corto período.
- **CE cíclicas:** cuando se repiten a intervalos más o menos regulares.
- **CE recurrentes:** cuando se repiten con frecuencia variable.
- **Estado de mal:** una CE de larga duración o varias CE sin recuperar conciencia entre ellas, durante habitualmente media hora.

En función de la existencia o no de precipitantes específicos:

- **CE reflejas:** son CE precipitadas por estímulos exógenos. Las CE reflejas se pueden presentar en dos contextos: asociadas a otras CE, focales o generalizadas, y no constituyen una epilepsia refleja pura, o bien como única manifestación crítica y configura una epilepsia refleja.
- **CE espontáneas:** son aquellas en las que no se encuentra ningún desencadenante específico.

En 2001, el Grupo de Trabajo de la ILAE [2], al prescindir de la dicotomía focal/generalizada propone una lista de tipo de CE y estímulos precipitantes para CE reflejas, muy completa, en la que distingue tres grandes grupos –CE autolimitadas, CE continuas y CE reflejas– que no contempla la dicotomía señalada de forma explícita pero sí implícitamente. Esta clasificación de tipo de CE ha sido modificada por la ILAE en el año 2006 [9], excluyendo las CE reflejas, denominando estado epiléptico el de CE continuas, introduciendo cambios en la semiología clínica, algunas localizaciones anatómicas y connotaciones, aunque escasas, sindrómicas (Tabla 2.5), que enriquecen sensiblemente la clasificación actual del 2010 [5], que ha tenido en ella su base.

Tabla 2.5. Tipos de crisis y estímulos precipitantes para crisis epilépticas [2,9]			
CE autolimitadas			
I. Comienzo generalizado	A. CE con manifestaciones tónica y/o clónica	1. CE tónico-clónica	
		2. CE clónica	
		3. CE tónica	
	B. Ausencias	1. Típicas	
		2. Atípicas	
		3. Mioclónicas	
	C. CE mioclónicas	1. Mioclónica	
		2. Mioclónico-astática	
		3. Mioclonias oculares	
	D. Espasmos epilépticos		
E. CE atónicas			
II. Comienzo focal	A. Local	1. Neocortical	a. Sin propagación local
			b. Con propagación local
			2. Hipocampal y parahipocampal
	B. Con propagación ipsilateral	1. Áreas neocorticales	
		2. Áreas límbicas	
	C. Con propagación contralateral	1. Áreas neocorticales	
		2. Áreas límbicas	
	D. Secundariamente generalizadas		
III. CE neonatales			
Status epilepticus			
CE precipitadas por estímulos (apartado presente en clasificación de 2001 [2], no en 2006 [9])			
Estímulos visuales	Luz intermitente		
	Patrones		
	Otros	Pensamiento, música, comida, praxias, somatosensorial, propioceptiva, lectura, agua caliente, sobresalto	

► **Pregunta N° 13.- ¿Cuál es el esquema diagnóstico de las epilepsias que recomienda la ILAE?**

El Grupo de Trabajo de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE basándose en los aspectos prácticos y dinámicos expuestos sobre la utilidad de un esquema diagnóstico flexible, cuyas características se han expuesto en la pregunta 1, contempla 5 ejes para clasificar las CE y las epilepsias en cualquier presupuesto [2]:

- **Eje 1.** Fenomenología ictal (glosario de fenomenología ictal descriptiva). Puede usarse para describir acontecimientos ictales con los detalles necesarios. La descripción de las CE puede ser muy sencilla o muy detallada, dependiendo de su finalidad (clínica, investigadora, quirúrgica). Se recomienda utilizar la terminología recogida en las clasificaciones expuestas en las tablas 2.3 y 2.4.
- **Eje 2.** Tipo de CE (lista de CE). Se especifica la localización cerebral. Propone una lista de CE inicial, que ha sido modificada en el año 2006 [9] de la que han sido excluidas las CE precipitadas por estímulos. No obstante en la tabla 2.5 se mencionan todas las recogidas en la lista del año 2001.
- **Eje 3.** Síndromes (lista de síndromes epilépticos). El diagnóstico de un síndrome epiléptico no siempre es posible. No obstante propone una lista de síndromes que también ha sido modificada con posterioridad [5] (Tabla 2.6).
- **Eje 4.** Etiología (clasificación de enfermedades frecuentemente asociadas a CE o síndromes epilépticos). En epilepsias focales sintomáticas, los defectos genéticos o los sustratos patológicos específicos, cuando sea posible. Tratada en líneas generales en la pregunta 3 se expone con más detalle en la pregunta 6.
- **Eje 5.** Repercusión psicosocial (capacidad funcional) adaptada del WHO ICIDH-2. Parámetro adicional, opcional, pero con frecuencia útil.

► **Pregunta N° 14.- ¿Cómo clasifica la ILAE los síndromes epilépticos?**

En el año 2001 [2], se define el síndrome epiléptico como un ‘complejo de signos y síntomas que definen una condición epiléptica única’. Se estima, entonces, que la CE es un factor más entre los que cabe incluir cuestiones relacionadas con la evolución y las manifestaciones paraclínicas. De hecho la ILAE en 2010 introduce el término de Síndrome electro-clínico entendiendo como tal a las entidades clínicas que se identifican de forma fiable por un grupo de características electroclínicas y establece la clasificación de ellos que esta recogida en la tabla 2.6 [5]. En ella observamos como algunos síndromes considerados en vías de desarrollo como las CE parciales migratorias de la infancia, encefalopatía mioclónica no progresiva, epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus y epilepsia focal familiar con foco variable, han sido ya admitidas definitivamente por la ILAE. Se incluyen también epilepsias atribuidas a causas estructurales o metabólicas, así como a causa desconocida.

► **Pregunta N° 15.- ¿Cómo clasifica la ILAE la enfermedad epiléptica en la actualidad?**

La epilepsia se ha conocido tradicionalmente como un trastorno o familia de trastornos más que como una enfermedad, para enfatizar que constaba de muchas enfermedades y condiciones [8].

El término ‘trastorno’ implica un deterioro funcional, no necesariamente duradero, mientras que el término enfermedad puede (pero no siempre) expresar un deterioro más permanente. Además el término trastorno es poco comprensible y minimiza la seria naturaleza de la epilepsia. Recientemente la ILAE y la International Bureau for Epilepsy han acordado y ratificado lo expuesto en 2001, que es más correcto considerar la epilepsia una enfermedad [8]. La enfermedad epiléptica, en las definiciones de términos clave, se

Tabla 2.6. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias [5].	
Síndromes electroclínicos (según la edad de comienzo)	
Periodo neonatal	CE neonatales benignas, epilepsia neonatal familiar benigna, síndrome de Ohtahara, encefalopatía metabólica temprana
Lactancia	CE febriles plus, epilepsia benigna de la infancia (de la lactancia), epilepsia benigna familiar de la infancia, síndrome de West, síndrome de Dravet, epilepsia mioclónica de la infancia (de la lactancia), encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos, epilepsia de la infancia (de la lactancia) con CE focales migratorias
Infancia	CE febriles plus, epilepsia occipital de la infancia de inicio temprano (síndrome de Panayiotopoulos), epilepsia con CE mioclono atónicas (previamente astáticas), epilepsia ausencia infantil, epilepsia benigna con puntas centrotemporales, epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (tipo Gastaut), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Lennox-Gastaut, encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño, síndrome de Landau-Kleffner
Adolescente/adulto	Epilepsia con ausencias juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con CE generalizadas tónico-clónicas solamente, epilepsia mioclónica progresiva, epilepsia autosómica dominante con características auditivas, otras epilepsias familiares del lóbulo temporal
Con relación menos específica con la edad	Epilepsias reflejas, epilepsia familiar focal con foco variable
Constelaciones distintivas / Síndromes quirúrgicos	
Epilepsia temporal mesial con esclerosis del hipocampo, síndrome de Rasmussen, CE gelásticas con hamartoma hipotalámico, epilepsia con hemiconvulsión-hemiplejía	
Epilepsias atribuidas a causas estructurales-metabólicas	
Malformaciones del desarrollo cortical, síndromes neurocutáneos, tumor, infección, trauma, angioma, lesiones prenatales y perinatales, accidente cerebrovascular, etc	
Epilepsias de causa desconocida	
Por ejemplo, epilepsia rolándica benigna	
Entidades con CE no diagnosticadas como epilepsia	
CE febriles	

define como una condición patológica con una etiología específica y bien definida (así, una epilepsia mioclónica progresiva es un síndrome, pero Unverricht-Lundborg es una enfermedad) [2]. Más recientemente, sin embargo se ha decidido no insistir en hacer la distinción entre enfermedad y síndrome en lo que se refiere a la epilepsia, aunque uno u otro término se usará dependiendo del contexto y costumbre [5]. En la tabla 2.7 se recoge un ejemplo de clasificación de enfermedades frecuentemente asociadas a CE.

► Pregunta Nº 16.- ¿Existen otras formas de clasificación sobre la epilepsia en la actualidad?

A pesar de las clasificaciones propuestas por los grupos de trabajo de Clasificaciones y Terminología de la ILAE, algunos autores han considerado establecer clasificaciones propias basándose en conceptos ya des-

Tabla 2.7. Ejemplo de una clasificación de enfermedades frecuentemente asociadas con CE o síndromes epilépticos [2].	
Epilepsias mioclónicas progresivas	
Ceroidlipofuscinosis Enfermedad de Lafora Distrofia neuroaxonal Atrofia dentatorrubropalidoluisiana	Sialidosis Enfermedad de Unverricht-Lundborg MERRF Otras
Enfermedades neurocutáneas	
Complejo esclerosis tuberosa Hipomelanosis de Ito Síndrome de Sturge-Weber	Neurofibromatosis Síndrome del <i>nevus</i> epidérmico
Malformaciones por desarrollo cortical anormal	
Secuencia lisencefalia aislada Lisencefalia ligada a X Heterotopía periventricular nodular Hemimegalencefalia Polimicrogiria unilateral Displasia cortical focal o multifocal	Síndrome de Miller-Dieker Heterotopía en banda subcortical Heterotopía focal Síndrome perisilviano bilateral Esquisencefalia Microdisgenesia
Otras malformaciones cerebrales	
Síndrome de Aicardi Síndrome acrocallosal	Síndrome PEHO Otros
Tumores	
DNET Angiomas cavernosos Hamartoma hipotalámico	Gangliocitoma Astrocitomas Otros
Anomalías cromosómicas	
Monosomía 4p parcial o síndrome de Wolf-Hirschhorn Síndrome duplicación inversión 15	Trisomía 12p Cromosoma 20 en anillo
Enfermedad monogénica mendeliana con mecanismos patogénicos complejos	
Síndrome X frágil Síndrome de Rett	Síndrome de Angelman Otros
Errores innatos del metabolismo	
Hiperglicinemia no cetogénica Acidemia propiónica Deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa Dependencia de piridoxina Trastornos del ciclo de la urea Trastornos del metabolismo de la biotina Deficiencia de glucosa en transporte de proteína Trastornos del depósito de glucógeno Deficiencia de fumarasa Síndrome de Sanfilipo	Acidemia D-glicérida Deficiencia de sulfato-oxidasa Otras acidurias orgánicas Aminoacidopatías (fenilcetonuria, enf. jarabe de arce...) Trastornos del metabolismo de los carbohidratos Trastornos del metabolismo del ácido fólico y vitamina B ₁₂ Enfermedad de Menkes Enfermedad de Krabbe Trastorno peroxisomal Enfermedades mitocondriales

Tabla 2.7. Ejemplo de una clasificación de enfermedades frecuentemente asociadas con CE o síndromes epilépticos [2]. (cont.)

Lesión axónica o isquémica pre o perinatal o infecciones cerebrales que causan encefalopatías no progresivas	
Porencefalia Microcefalia	Leucomalacia periventricular Calcificaciones cerebrales y lesiones por infecciones
Infecciones posnatales	
Cisticercosis Meningitis bacteriana	Encefalitis herpética Otras
Otros factores posnatales	
Traumatismo craneal Ictus	Abuso de alcohol y drogas Otras
Miscelánea	
Enfermedad celíaca Síndrome de Coffin-Lowry Enfermedad de Huntington	Síndrome de epilepsia nórdica Enfermedad de Alzheimer Enfermedad de Alpers

plazados. Así, Shorvon propone una clasificación etiológica de la epilepsia, diferenciando 4 categorías: idiopática (epilepsia predominantemente genética o que se presume origen genético y en la que no hay anomalías neuroanatómicas ni neuropatológicas groseras), sintomática (epilepsia de causa genética o adquirida que asocia anomalía grosera anatómica o patológica), provocada (epilepsia en la que hay un factor específico sistémico o ambiental que es la causa predominante de las CE y en la que no hay anomalía grosera ni anatómica ni patológica) y criptogenética (epilepsia que se presume de naturaleza sintomática en la que la causa no ha sido identificada [10]).

Otras propuestas de clasificaciones por los grupos de trabajo de Clasificación y Terminología de la ILAE establecen una clasificación en función de las enfermedades frecuentemente asociadas a CE epilepticas (Tabla 2.7) [2] y de epilepsias y síndromes en función de la edad (Tabla 2.8) [9], que son de gran utilidad y valor práctico no solo a la hora de clasificar un enfermo concreto sino también al establecer un pronóstico.

En realidad, y como expresa en el esquema diagnóstico propuesto en 2001, las clasificaciones serían muy diferentes según el objetivo a buscar.

Tabla 2.8. Ejemplo de clasificación de epilepsia/síndromes epilépticos. Grupos de síndromes/síndromes específicos [9].	
Focales de la infancia	
CE benigna infantil (no familiar) EPB del niño de comienzo temprano (Panayiotopoulos)	EPB del niño con puntas centrotemporales EP occipital del niño de comienzo tardío (Gastaut)
Focales familiares AD	
CE neonatales familiares benignas EP nocturna lóbulo frontal AD EP focal familiar con focos variables	CE benignas familiares infantiles EP lóbulo temporal familiar
Focales sintomáticas (probablemente sintomáticas)	
Epilepsias límbicas Epilepsia del LTM por etiologías específicas Síndrome de Rasmussen Otros tipos definidos por localización y etiología	Epilepsia del LTM con esclerosis del hipocampo Epilepsias neocorticales Síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía CE parciales 'migrantes' de la infancia
Generalizadas Idiopáticas	
EP mioclónica benigna de la infancia Epilepsia ausencia del niño EP generalizada idiopática con fenotipos variables Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia generalizadas con CE febriles plus	EP con CE mioclónico-astática Epilepsia con ausencias mioclónicas Epilepsia ausencia juvenil Epilepsia con CE tónico-clónicas generalizadas solamente
Reflejas	
EP idiopática fotosensible del lóbulo occipital Epilepsia primaria de la lectura	Otras epilepsias visuosensibles Epilepsia del sobresalto
Ecefalopatías epilépticas (anomalías epileptiformes contribuyen a la disfunción progresiva)	
Encefalopatía mioclónica temprana Síndrome de West Status mioclónico en encefalopatía no progresiva Síndrome de Landau-Kleffner	Síndrome de Ohtahara Síndrome de Dravet Síndrome de Lennox-Gastaut EP de punta-onda continua durante el sueño lento
Mioclónicas progresivas	
Ceroidlipofuscinosis Enfermedad de Lafora Distrofia neuroaxonal Atrofia dentatorrubropalidoluisiana	Sialidosis Enfermedad de Unverricht-Lundborg MERRF Otras
CE que no requieren necesariamente el diagnóstico de epilepsia	
CE neonatales benignas CE reflejas CE químicamente inducidas por drogas u otros CE única o racimo aislado de CE	CE febriles CE por privación de alcohol CE postraumática inmediata y temprana CE esporádicamente repetidas (oligoepilepsia)

Recomendaciones	Grado de recomendación
Los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia deben conocer y utilizar preferentemente la clasificación de CE propuesta por la ILAE	R - SAdE
Los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia deben conocer y utilizar preferentemente la clasificación de epilepsias propuesta por la ILAE	R - SAdE
Los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia deben conocer y utilizar preferentemente la clasificación de síndromes epilépticos electroclínicos propuestos por la ILAE	R - SAdE
Los profesionales implicados en el manejo de la epilepsia deben conocer y utilizar preferentemente la clasificación etiológica de epilepsias propuesta por la ILAE	R - SAdE

Bibliografía

- Gastaut H. *Epilepsias*. 3 ed. Buenos Aires: EUDEBA; 1970.
- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
- Gastaut H. Proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964; 5: 297-306.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
- Berg AT, Berkovic SM, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
- Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-13.
- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-8.
- Fisher RS, Acevedo A, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-82.
- Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006; 70 (Suppl 1): S5-10.
- Shorvon S. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1052-7.

3

Etiologías habituales de la epilepsia

Autores:

G. García Martín. Neurología

M.D. Morales Martínez. Neurología

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

Revisores:

F. Cañadillas Hidalgo. Neurología

F.J. Gascón Jiménez. Neuropediatría

J. Ruiz Giménez. Neurología

► **Pregunta Nº 17.- ¿Qué diferencias fundamentales existen entre las causas de la epilepsia según las edades?**

Los estudios epidemiológicos constatan que el mayor porcentaje de individuos con epilepsia (niños y adultos) se incluyen en la categoría etiológica de idiopático/criptogénico. En este grupo cada vez más consideramos la condición de presuntamente genética (en los últimos años se ha producido a una eclosión de determinantes genéticos específicos de diferentes síndromes epilépticos) [1]. En la misma línea de los importantes avances genéticos, asistimos a la detección cada vez mayor de causas estructurales (patología malformativa, vascular, traumática, trastornos del neurodesarrollo, patología infecciosa, neoplásica y degenerativa), en relación directa a los progresos en técnicas de neuroimagen, ampliándose la categoría de epilepsia sintomática, y disminuyendo la incidencia del grupo idiopático/criptogénico o posiblemente sintomático [2,3]. Así pues, cada una de estas categorías etiológicas mencionadas se asocian con epilepsia de comienzo en los diferentes grupos de edad [4-9]:

- Las epilepsias idiopáticas y/o genéticas se inician generalmente en el niño y en el adolescente. A medida que aumenta la edad, se hacen más frecuentes las etiologías sintomáticas adquiridas.
- Las epilepsias sintomáticas secundarias a alteraciones metabólicas acontecen fundamentalmente en el niño pequeño (neonato o lactante) y, a veces, en el anciano.
- En los niños existen encefalopatías epilépticas bien definidas que debutan con unas características clínicas, de edad y de hallazgos neurofisiológicos que las definen, sin que el origen de las mismas pueda ser aclarado en muchas ocasiones, suponiéndose un origen genético o criptogénico.

► **Pregunta N° 18.- ¿Cuáles son las principales etiologías de causa sintomática según la edad?**

En el recién nacido, la etiología sintomática más común es la encefalopatía hipóxico-isquémica seguida de la hemorragia intracraneal y las de causa infecciosa [4,5,10]. El resto de las etiologías propias de esta edad se recogen en el siguiente apartado.

En el lactante también la etiología sintomática es la más frecuente, destacando las lesiones cerebrales secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica pre-perinatal, seguida de patología malformativa del SNC y, como etiología específica en este grupo de edad, los errores congénitos del metabolismo, en los que diagnóstico y tratamiento precoz marcarán su pronóstico [8].

En el niño mayor, aunque es menos habitual la etiología sintomática, puede haber casos de esclerosis mesial temporal o anomalías del desarrollo cortical, tumores o epilepsias postraumáticas [7].

En el adolescente y adulto, la etiología sintomática se reparte fundamentalmente entre la esclerosis mesial temporal, las alteraciones del desarrollo cortical y los procesos de origen vascular, infeccioso y tumoral [11].

En el anciano, predomina netamente la etiología vascular, y por su especificidad, la epilepsia secundaria a demencia degenerativa primaria tipo enfermedad de Alzheimer [12-14].

► **Pregunta N° 19.- ¿Cuáles son las etiologías habituales de las epilepsias de aparición en la infancia por grupos de edad (neonatal, lactante, niño mayor)?**

Neonatal

La mayoría de las crisis neonatales corresponden a etiología sintomática. La más frecuente, con diferencia, es la encefalopatía hipóxico-isquémica por agresión pre-perinatal (prematuridad, sufrimiento fetal agudo, etc.); seguida de las hemorragias cerebrales secundarias, asimismo, a hipoxia y traumatismo obstétrico; y en tercer lugar, figuran las de causa infecciosa [4,5,10,15].

Aunque en este periodo de la vida la mayoría de las crisis son secundarias a causas identificables, se reconocen síndromes epilépticos neonatales bien definidos de causa idiopática (convulsiones neonatales benignas), genética (convulsiones familiares neonatales benignas) y sintomática o criptogénica (síndrome de Ohtahara o encefalopatía epiléptica infantil precoz y síndrome de Aicardi o encefalopatía mioclónica infantil precoz) [10].

Todas las etiologías vienen detalladas en la tabla 3.1.

Lactante

En esta etapa continúan destacando como entidades más frecuentes las epilepsias sintomáticas, principalmente las de causa lesional por agresión pre-perinatal (prematuridad, asfixia neonatal) y patología malformativa de causa genética. El periodo de lactante es en el que con mayor frecuencia debutan los errores congénitos del metabolismo que se manifiestan con crisis [5]. Entre las epilepsias genéticas destacan las convulsiones familiares benignas de la infancia y, entre las idiopáticas, la epilepsia mioclónica benigna de la infancia y las convulsiones benignas de la infancia no familiares [4].

Como síndromes específicos de este periodo destacan dos: síndrome de West, en su mayoría de causa sintomática (siendo las más frecuentes lesiones perinatales como la encefalopatía hipóxico-isquémica, malformaciones del SNC o el complejo esclerosis tuberosa) o criptogénica [16], aunque en un escaso porcen-

Tabla 3.1. Etiología de la epilepsia en el neonato.	
Encefalopatía hipóxico-isquémica	
Hemorragia intracraneal	Intraventricular
	Intracerebral
	Subdural
	Subaracnoidea
Infección del sistema nervioso central	Meningitis
	Encefalitis
	Intraútero
Metabólica	Hipoglucemia
	Hipocalcemia
	Hipomagnesemia
Cromosomopatías	
Malformaciones congénitas del sistema nervioso central	
Errores congénitos del metabolismo	
Convulsiones neonatales benignas	
Convulsiones familiares neonatales benignas	
Intoxicaciones (drogas, fármacos)	

taje se admite el carácter idiopático (aquellos en los que no se encuentran una causa y evolucionan favorablemente sin secuelas) y el síndrome de Dravet (en su primera fase) de origen genético.

Todas las etiologías vienen detalladas en la tabla 3.2.

Niño mayor

En el niño mayor las más frecuentes son las epilepsias focales idiopáticas [1-3] denominadas epilepsias benignas de la infancia, de las que se distinguen tres síndromes epilépticos bien definidos: epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales y las epilepsias del lóbulo occipital temprana y tardía (síndromes de Panayiotopoulos y de Gastaut, respectivamente).

Otras epilepsias focales de esta etapa son de origen familiar: epilepsia nocturna del lóbulo frontal y epilepsia del lóbulo temporal lateral.

Entre las epilepsias focales sintomáticas, destacan por su frecuencia la esclerosis mesial temporal, el síndrome de Rasmussen y el síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía, además de las alteraciones del desarrollo cortical, los traumatismos o los tumores [7,8].

Tabla 3.2. Etiología de la epilepsia en el lactante.	
Secundaria a agresión pre-perinatal	
Malformaciones del sistema nervioso central: trastornos del desarrollo cortical	
Errores congénitos del metabolismo	
Genéticas	Convulsiones familiares benignas de la infancia
	Síndromes neurocutáneos (complejo esclerosis tuberosa)
	Síndrome de Dravet (en su primera fase)
Idiopáticas	Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
	Convulsiones benignas de la infancia no familiares
Sintomático/criptogénico o presuntamente sintomático	Síndrome de West

Los síndromes específicos de debut en el niño mayor, que cursan como encefalopatías epilépticas de origen en muchas ocasiones incierto, son el síndrome de Lennox-Gastaut, y las epilepsias con punta-onda continua durante el sueño (POCS): síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Tassinari y epilepsia parcial benigna atípica de Aicardi.

Por último, existen epilepsias idiopáticas generalizadas: síndrome de Doose, ausencias infantiles, mioclonías palpebrales con o sin ausencias (síndrome de Jeavons) y epilepsias generalizadas con base genética como la epilepsia generalizada con crisis febriles plus [17].

Todas las etiologías vienen detalladas en la tabla 3.3.

► Pregunta Nº 20.- ¿Cuáles son las etiologías habituales de las epilepsias de aparición en la adolescencia y en la vida adulta?

La mayoría de las epilepsias de aparición en la edad adulta (Tabla 3.4) van a ser de origen focal. El origen de las mismas sólo queda aclarado en menos de la mitad de los casos, aumentando la posibilidad de identificar la causa cuanto mayor es la edad.

Existen numerosos estudios epidemiológicos realizados en diferentes poblaciones a lo largo del mundo. La gran mayoría son estudios de cohortes que recogen casuísticas de pacientes epilépticos procedentes de bases de datos médicas o a través de encuestas poblacionales, y que son representativas de la población epiléptica [18].

De todos ellos se extrae que la epilepsia de origen desconocido representa 55-75% de los casos. Se incluyen en este origen tanto las epilepsias idiopáticas y/o genéticas, como las criptogénicas y/o de causa desconocida, porque la nomenclatura no ha sido igual en todos los estudios revisados y de otro modo no es posible compararlos. En aquellos estudios en que ambos tipos se han diferenciado, se reparte la proporción prácticamente a partes iguales entre una y otra [18-20].

En las etiologías conocidas o epilepsias sintomáticas (estructurales/metabólicas), las proporciones entre unas y otras varían mucho entre los diferentes estudios. Probablemente la diferencia entre los estudios ra-

Tabla 3.3. Etiología de la epilepsia en el niño mayor.		
Epilepsias idiopáticas	Epilepsias benignas de la infancia	Epilepsia benigna con puntas centrotemporales (rolándica)
		Epilepsia benigna occipital temprana (Panayiotopoulos)
		Epilepsia benigna occipital tardía (Gastaut)
	Ausencias infantiles	
	Síndrome de Jeavons	
	Síndrome de Doose	
	Epilepsias con punta onda continua en sueño (POCS)	Síndrome de Landau-Kleffner
Síndrome de Tassinari		
Epilepsia parcial benigna atípica de Aicardi		
Origen genético	Epilepsia focal nocturna del lóbulo frontal	
	Epilepsia del lóbulo temporal lateral	
	Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	
Origen sintomático	Esclerosis mesial temporal	
	Anomalías del desarrollo cortical	
	Tumores	
	Traumatismos	
	Síndromes neurocutáneos	
	Procesos inflamatorios/inmunomediados/paraneoplásicos	
Origen criptogénico / presuntamente sintomático	Síndrome de Rasmussen	
	Síndrome hemiconvulsión-hemiplegia (H-H)	

dica en la fecha en que se realizaran cada uno de ellos. Los estudios de los años 90 presentan mayores proporciones de etiologías desconocidas y menos definidas, probablemente porque los medios técnicos diagnósticos de que se disponía entonces eran menos sofisticados que los actuales. Etiologías como la esclerosis mesial temporal y las displasias corticales han ido cobrando importancia a medida que la resonancia se ha impuesto en el diagnóstico de la epilepsia [21], cambiando el porcentaje de epilepsias idiopáticas/criptogénicas. Es de esperar que en el futuro, el desarrollo de técnicas diagnósticas estructurales y funcionales, mejoren el diagnóstico etiológico de las epilepsias.

En traumatismos craneales es relativamente poco frecuente el desarrollo de epilepsia, pudiendo ir desde un bajo riesgo, cuando presentan bajo nivel de conciencia o amnesia menor de 30 minutos, a un riesgo

Tabla 3.4. Etiología de la epilepsia en el adulto.	
Idiopática/criptogénica	
Sintomática	Esclerosis mesial temporal
	Displasias corticales y malformaciones cerebrales congénitas
	Vascular (accidentes cerebrovasculares, malformaciones)
	Traumática
	Tumores
	Tóxicos, metabólicos
	Infecciones intracraneales
	Procesos inflamatorios, inmunomediados, paraneoplásicos
	Cuadros degenerativos cerebrales

creciente en los siguientes 10 años, en pacientes con amnesia prolongada, hematoma subdural o contusión cerebral [22].

Merece especial mención el protagonismo que cobran las epilepsias idiopáticas o genéticas que debutan fundamentalmente en la adolescencia (Tabla 3.5).

► Pregunta Nº 21.- ¿Cuáles son las etiologías habituales de las epilepsias de aparición en la senectud?

Lo más frecuente es que se trate de epilepsias de origen focal y etiología sintomática, siendo la causa más frecuente la vascular [12,13,23,24]. Es muy raro que una epilepsia generalizada idiopática debute en este grupo de edad. Se piensa, además, que la etiología vascular subyace en muchos casos de etiología criptogénica en este grupo de edad. Hay evidencias que sugieren asociación entre epilepsia en el anciano y factores de riesgo vascular o patología vascular cerebral en neuroimagen, incluso en pacientes sin antecedentes de ictus [24,25]. Además parece haber un riesgo incrementado de ictus en pacientes ancianos con epilepsia *de novo*, según diferentes estudios. A medida que aumenta la edad, la etiología vascular aumenta en frecuencia.

Destaca otra etiología muy específica en el anciano, la demencia, y en concreto, la enfermedad de Alzheimer. Estudios de cohortes han encontrado un riesgo incrementado de crisis epilépticas en ancianos con demencia comparando con grupos control con el paso de los años desde el diagnóstico [26].

Fuera del concepto de epilepsia, también son más frecuentes las alteraciones metabólicas como precipitantes de crisis agudas sintomáticas, favorecidas por la pluripatología y el politratamiento, y el mal control de éstas. Este uso de politerapia favorece la aparición de crisis derivadas de algunos fármacos cuyo uso es más habitual en estas edades como sucede con las crisis por privación de benzodiazepinas y barbitúricos [27].

Aunque en estas edades existe mayor susceptibilidad para presentar traumatismos craneales, la posibilidad de desarrollar epilepsia secundaria es inferior a la de adultos jóvenes.

El resto de etiologías son las mismas que en otros grupos de edad (Tabla 3.6).

Tabla 3.5. Epilepsias generalizadas idiopáticas de debut en la adolescencia.

Epilepsia con ausencias mioclónicas
Epilepsia con ausencias de la juventud
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas

Tabla 3.6. Etiología de la epilepsia de debut en el anciano.

Vascular
Demencia
Tumoral
Traumática
Malformaciones vasculares
Procesos inflamatorios, inmunomediados, paraneoplásicos

► Pregunta Nº 22.- ¿Existe relación entre la etiología de la epilepsia y su pronóstico?

Los estudios de cohortes con amplio seguimiento, y de carácter prospectivo, llevados a cabo en diferentes países y grupos de edad, encuentran asociación estadísticamente significativa entre la etiología subyacente y el pronóstico de la epilepsia, si bien no es el único factor implicado [28-30].

La edad de inicio es un factor determinante del pronóstico, pero probablemente porque está relacionado con la etiología [6]. Se sabe que la epilepsia del recién nacido tiene en general mal pronóstico, salvo que se trate de convulsiones familiares benignas.

La epilepsia del lactante, generalmente debida a alteraciones metabólicas tendrá buen pronóstico si se trata rápidamente la alteración subyacente [8].

Entre las epilepsias del niño, adolescente y adulto, el pronóstico será mejor, en general, en las epilepsias generalizadas idiopáticas, que en las epilepsias focales y sintomáticas [31].

En general, los síndromes electroclínicos tienen una historia natural y un pronóstico más o menos definido. Si bien es cierto, que dentro de cada síndrome, se van a encontrar características que hagan que unos pacientes tengan mejor pronóstico que otros, y por tanto la etiología no es el único factor implicado.

La epilepsia del anciano tiene también, en general, buen pronóstico.

Una reciente revisión sistemática recoge todos los estudios observacionales prospectivos de al menos dos años de seguimiento de cohortes de pacientes epilépticos, tanto niños como adultos [29]. En general, recogen diferencias significativas en el pronóstico entre epilepsias idiopáticas o criptogénicas y sintomáticas, siendo peor el pronóstico en estas últimas. Señalan, en concreto, a las alteraciones estructurales cerebrales como causantes de mal pronóstico, siendo además importante la naturaleza y la localización de la lesión en la respuesta al tratamiento. El pronóstico de las epilepsias focales no lesionales es en general más favorable.

Otra observación sobre farmacorresistencia en epilepsia pediátrica recoge como primer predictor de ésta la etiología: tendrán peor pronóstico aquellas epilepsias sintomáticas generalizadas, seguidas de aquellas focales no idiopáticas, y por último, las epilepsias de mejor pronóstico serán las idiopáticas, basándose en los estudios publicados al respecto, de carácter poblacional y prospectivos [6]. La presencia de una neuroimagen con alteraciones es otro importante factor pronóstico.

Asimismo, una revisión sistemática sobre factores pronósticos en caso de estado epiléptico, pone de manifiesto, de nuevo, que la etiología postanóxica y los tumores cerebrales están relacionados de forma independiente con la muerte tras un primer *status*, y otro factor de mal pronóstico sería el origen vascular [32].

Recomendaciones	Grado de recomendación
Es importante tener en consideración las etiologías más frecuentes para cada grupo de edad, y así facilitar el enfoque diagnóstico en cada caso, evitando pruebas complementarias innecesarias	R - SAdE
Es necesario llegar a un diagnóstico etiológico, en la medida de lo posible, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que puede tener	R - SAdE

Bibliografía

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
- Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1052-7.
- Shorvon SD. The cause of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia* 2011; 52: 1033-44.
- Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2009; 36: 881-900.
- Sinverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007; 62: 112-20.
- Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in paediatric epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 2): 19-22.
- Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
- Alam S, Lux AL. Epilepsies in infancy. *Arch Dis Child* 2012; 97: 985-92.
- Wirrell EC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980-2004: a population based study. *Epilepsy Res* 2011; 95: 110-8.
- Mizrahi EM, Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. In Roger J, Bureau M, Dravet CH, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3 ed. London: John Libbey; 2002. p. 15.
- García-Martín G, Pérez-Errázquin F, Chamorro-Muñoz MI, et al. Prevalence and clinical characteristics of epilepsy in the south of Spain. *Epilepsy Res* 2012; 102: 100-8.
- Stefan H, May TW, Pfäfflin M, et al. Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 283-93.
- Lawn N, Kelly A, Dunne J, et al. First seizure in the older patient: clinical features and prognosis. *Epilepsy Res* 2013; 107: 109-14.
- Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1019-30.
- Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 185-91.
- Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, et al. The underlying etiology of infantile spasm (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* 2010; 51: 2168-74.
- Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 171-81.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe –a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245-53.
- Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res* 2010; 92: 209-18.
- Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurés JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49: 1230-38.
- Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, et al. Adult epilepsy. *Lancet* 2006; 367: 1087-100.
- Kharatishvili I, Pitkänen A. Posttraumatic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 183-8.
- Cloyd J, Hauser W, Town A, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006; 68 (Suppl 1): S39-48.
- Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 2): S24-9.
- Brigo F, Tezzon F, Nardone R. Late-onset seizures and risk of subsequent stroke: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 9-12.
- Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, et al. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia* 2013; 54: 700-7.

27. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 223-37.
28. Nickels K, Grossardt BR, Wirrell EC. Epilepsy-related mortality is low in children: a 30 year population based study in Olmsted County, MN. *Epilepsia* 2012; 53: 2164-71.
29. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure* 2013; 22: 333-44.
30. Brodie MJ. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 2): 5-8.
31. Kenney D, Wirrell E. Patient considerations in the management of focal seizures in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther* 2014; 5: 49-65.
32. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus –what really counts. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 525-34.

4

Epidemiología de las CE y de la epilepsia

Autores:

G. García Martín. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

Revisores:

F. Cañadillas Hidalgo. Neurología

F. Hernández Ramos. Neurología

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

► **Pregunta N° 23.- ¿Qué incidencia tienen las CE aisladas no provocadas (CEANP) en la población?**

Las CEANP se definen como aquéllas que ocurren en ausencia de una condición tóxica, metabólica, estructural, infecciosa o inflamatoria con potencialidad para generar CE [1]. Su ocurrencia de forma aislada no es suficiente para el diagnóstico de epilepsia. La incidencia de CEANP solo puede ser estimada a partir de estudios prospectivos con muy largo seguimiento, virtualmente de toda la vida de la persona. Los estudios transversales o de corto seguimiento tienen el inconveniente de carecer de potencia para discriminar entre CEANP y una primera CE no provocada en el seno de un síndrome epiléptico.

En este sentido, el estudio metodológicamente más relevante, es el desarrollado en Rochester, Minnesota [2], que realizó un seguimiento de una cohorte de personas durante un periodo de 50 años. En el mismo, la incidencia de CEANP ajustada por edad fue de 61 casos por 100.000 personas-año, lo que representaba aproximadamente un 33% de la incidencia de epilepsia en el mismo estudio. Desde otro punto de vista, el riesgo acumulado de CEANP en 80 años (equivalente a la esperanza de vida) en este estudio fue del 8% [3]. La incidencia de CEANP, analizada por grupos de edad, fue mayor en pacientes de menos de 12 meses de edad (130,2 casos por 100.000 personas-año) y de 65 años o más (110,5 casos por 100.000 personas/año).

Todos los demás estudios, tienen la deficiencia metodológica antes señalada, por lo que la interpretación de sus datos debe ser realizada con cautela. Existe un estudio realizado en Londres, Reino Unido, de base poblacional, prospectivo a lo largo de un periodo de 18 meses que encontró una incidencia de CEANP de

11 casos por 100.000 personas-año [4]. Otro, realizado en Islandia, con un seguimiento de 39 meses, entre diciembre de 1995 y febrero de 1999, encontró una incidencia de CEANP de 22,8 casos por 100.000 personas-año estandarizada para la población europea [5]. Un estudio más reciente, también prospectivo durante un periodo de 24 meses y realizado en Manhattan, reportó una incidencia de 23,9 CEANP por 100.000 personas-año [6]. Por último, existe otro estudio publicado en el año 2009 [7], prospectivo durante 24 meses, que calculó la incidencia de CE no provocadas de etiología desconocida (concepto equiparable a CEANP) en la isla de La Reunión, en el océano Índico y encontró 44,2 casos por 100.000 habitantes-año. En cualquier caso, por las razones antes comentadas, la incidencia de todos estos estudios podría estar subestimada en base a sus cortos periodos de seguimiento.

Los estudios comentados discriminaban entre CEANP y CSA, por lo que podemos afirmar que ofrecen los datos más fiables de los que disponemos para la estimación de la incidencia de CEANP. El resto de los estudios disponibles ofrecen una cifra global para todas las CE no provocadas, incluyendo también las CSA, motivo por el cual los datos no son concluyentes.

Evidencias	Nivel
La incidencia global de las CE aisladas no provocadas se sitúa alrededor de los 60 casos por 100.000 habitantes y año	I

► **Pregunta N° 24.- ¿Qué incidencia existe de CE sintomáticas agudas (CSA) y cómo se distribuyen etiológicamente en nuestro medio?**

Las CSA son eventos que ocurren en relación temporal con una agresión al SNC que puede ser secundario a trastornos tóxicos, metabólicos, estructurales, infecciosos o inflamatorios. El intervalo entre la agresión cerebral y la CE varía en función de cual sea la condición clínica subyacente [1]. Pocos estudios epidemiológicos se han centrado de manera exclusiva en el análisis de la incidencia de las CSA. Sin embargo, diversos estudios sobre la incidencia global de la epilepsia han incluido también este tipo de CE. En concreto, la mayoría de aquéllos que han mostrado las tasas de incidencia más alta de epilepsia son los que han incluido las CSA en el cómputo general [8], hasta el punto de que este dato ha sido fuente de críticas metodológicas a los estudios epidemiológicos más antiguos que los hace poco comparables con los actuales [9]. En cualquier caso, estos estudios clásicos, a pesar de su veteranía, son la principal fuente de información acerca de la incidencia de las CSA.

De esta forma, el estudio que aporta más información sobre este tema, nuevamente, es el de Rochester, Minnesota [3]. En él, las CSA representan un 34% del total de las CE afebriles. Si incluimos las convulsiones febriles en el grupo de las CSA, el porcentaje sobre el total de las CE sube al 55%. En líneas generales, la incidencia de CSA en este estudio es sólo ligeramente inferior a la incidencia global de epilepsia y la morfología de la curva de incidencia en función de la edad también es muy similar [2]. Así, la incidencia ajustada por edad para el periodo 1955-1984 en Rochester fue de 39,0 casos por 100.000 personas-año. Esta incidencia fue considerablemente mayor en hombres que en mujeres (52,0 vs 29,5).

Un segundo estudio de relevancia a este respecto es el publicado en 1990 sobre población francesa, que también incluye CSA en su análisis y en el que la incidencia global de este tipo de CE se situó en 29 casos por 100.000 personas-año [10]. Se trató de un prospectivo, de un año de duración, basado en registros sa-

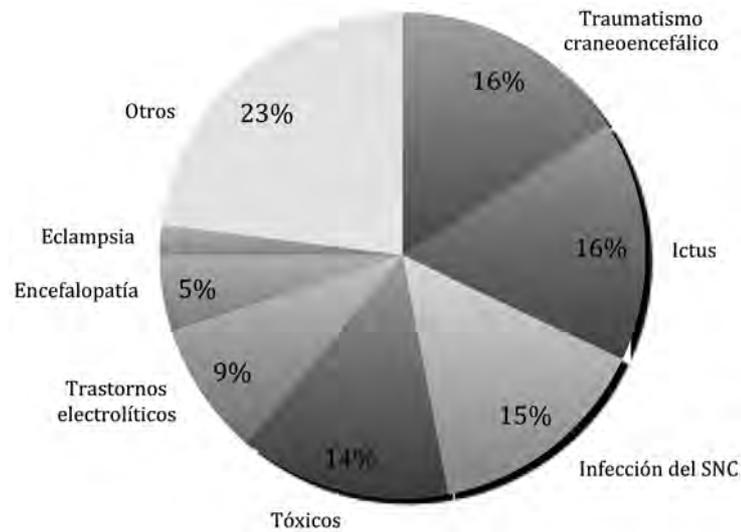


Figura 4.1
Distribución etiológica de las CSA [2].

nitarios de todos los neurólogos que trabajaban en el Departamento de Gironde, Francia. Estos estudios poblacionales muestran que el riesgo acumulativo para desarrollar CSA desde el nacimiento hasta los 80 años es del 3,6%. Como esa es la esperanza de vida aproximada en países desarrollados, podemos equiparar esa cifra con el riesgo general de padecer CSA a lo largo de la vida.

Las causas principales de CSA en estos estudios clásicos realizados en países desarrollados fueron los traumatismos craneoencefálicos, la enfermedad cerebrovascular, la retirada de fármacos y las infecciones del SNC. En la figura 4.1 se representa la distribución etiológica de las CSA en el estudio de Rochester [2,3]. Las CSA son más comunes en edades extremas de la vida. Así, el estudio de Rochester calcula una incidencia de 253 CSA por 100.000 personas-año en recién nacidos y de 123 casos por 100.000 habitantes-año en ancianos, probablemente debido al aumento de incidencia de enfermedades metabólicas, infecciosas o trastornos encefalopáticos entre los primeros, y de los ictus entre los segundos.

En los estudios específicamente dirigidos a analizar la frecuencia de las CSA en países en vías de desarrollo o subdesarrollados, se mantienen los principales grupos etiológicos pero los primeros puestos son ocupados por las etiologías infecciosas. Así, en un estudio realizado en India, la causa infecciosa representó el 28% de todas las CSA, siendo, por orden, las más frecuentes: neurotuberculosis, neurocisticercosis, meningitis piógena, abscesos cerebrales y encefalitis [11]. Se trató de un estudio de base no poblacional, sobre registros sanitarios de 2.531 pacientes hospitalizados y ambulatorios atendidos en un hospital universitario situado en el sur de India.

Evidencias	Nivel
La incidencia global de las CSA se sitúa en torno a los 29-39 casos por 100.000 habitantes/año	I
Las etiologías de las CSA más frecuentes son la enfermedad cerebrovascular, los traumatismos craneoencefálicos, las infecciones del sistema nervioso central y los tóxicos	I
Las CSA son más frecuentes en edades extremas de la vida	I
En países en vías de desarrollo adquieren especial importancia las infecciones del sistema nervioso central	I

► **Pregunta N° 25.- ¿Cuál es la incidencia de la epilepsia a nivel mundial?**

En el año 2009, Banerjee et al, publicaron una RS de todos los estudios epidemiológicos sobre epilepsia a nivel mundial desde el año 1965 [12], centrándose en el análisis metodológico y de calidad de los diferentes estudios. En esta RS se identificaron 15 estudios de incidencia de epilepsia de base poblacional en todas las edades, reportando una incidencia ajustada por edad mundial de la epilepsia en una horquilla que oscila entre los 16 y los 51 casos por 100.000 personas-año.

Si hacemos referencia a estudios de ámbito local, el único estudio de incidencia español hasta la fecha, ha sido el publicado por Durá-Travé et al en el año 2007 [13]. Fue éste un estudio de 4 años de duración referido exclusivamente a edad pediátrica y restringido también geográficamente a la Comunidad Foral de Navarra. Su cifra global de incidencia fue de 62,6 casos por 100.000 personas-año. Aunque esta cifra fue superior a la de los estudios poblacionales incluidos en la revisión de Banerjee et al, hemos de considerar que el estudio de Durá-Travé et al se centra sólo en población infantil y no de todas las edades.

Con posterioridad, en el año 2011 Ngugi et al [14] publicaron una nueva RS, en esta ocasión utilizando métodos metaanalíticos sobre todos los estudios de incidencia publicados en inglés, castellano, francés, italiano, alemán y portugués (nivel I). Seleccionaron un total de 33 estudios sobre incidencia de epilepsia y de ellos, 19 tenían un diseño prospectivo y los otros 14 eran estudios de cohortes retrospectivas. 24 estudios fueron realizados en países desarrollados y 9 en países con bajo nivel de ingresos. La incidencia combinada de todos los estudios se situó en 50,4 casos por 100.000 personas-año (rango intercuartílico: 33,6-75,6). Los resultados en los países de bajo nivel de ingresos fue superior al de los países desarrollados (81,7 frente a 45).

Con posterioridad al año 2011 y hasta la fecha, no se han publicado nuevos estudios de incidencia de base poblacional.

Evidencias	Nivel
La incidencia global de epilepsia en el mundo oscila alrededor de los 50 casos por 100.000 habitantes y año	I

► **Pregunta N° 26.- ¿Qué prevalencia de epilepsia existe en países desarrollados?**

Banerjee et al, en la RS a la que ya hemos aludido [12], encontraron 48 estudios de prevalencia, de los cuales 29 eran estudios base poblacional, siendo el resto estudios extraídos de registros sanitarios. Si restringimos la búsqueda a los estudios de base poblacional con metodología puerta-puerta realizados en países desarro-

llados de nuestro entorno recopilados en esta revisión sistemática, sólo encontramos tres estudios europeos. El primero por orden cronológico, fue un estudio italiano [15], restringido a tres municipios de la isla de Sicilia. Este estudio reveló una prevalencia de epilepsia activa (aquella que ha presentado CE en los últimos 5 años) de 3,3 casos por 1.000 habitantes (3,5 para hombres y 3,2 para mujeres). Con posterioridad, se publicó un estudio realizado en una ciudad de tamaño medio del sudeste francés (Béziers) cuya prevalencia ajustada por edad de epilepsia activa fue de 5,4 casos (7,8 en hombres y 5,2 en mujeres) [16]. Por último, existe un estudio puerta-puerta llevado a cabo en un suburbio de Estambul en el año 2002, en el que se encontró una prevalencia global de epilepsia (incluyendo epilepsia no activa) de 8 casos por 1.000 habitantes [17].

En Norteamérica se recogen dos estudios de similar grado de calidad científica a los mencionados en Europa (base poblacional y metodología puerta-puerta). El primero data del año 1986, está realizado en Mississippi y encuentra una prevalencia de epilepsia activa de 7,1 casos por 1.000 habitantes [18]. El otro, más reciente [19], realizado en el área de Nueva York, reporta una prevalencia de epilepsia activa de 5 casos por 1.000 habitantes.

En el año 2012 vio la luz una revisión del tema realizada en España [20], que reveló que desde la publicación de la revisión sistemática de Banerjee et al a la actualidad han existido puntuales estudios adicionales publicados en países europeos, aunque ninguno con base poblacional y metodología puerta-puerta. En el año 2013 se realizó en España el estudio EPIBERIA [21]. Se trata del primer estudio de base poblacional con metodología puerta-puerta realizado en España sobre tres áreas geográficas con diferentes características sociodemográficas (área metropolitana de Almería, área metropolitana de Zaragoza y área rural de la Sierra Norte de Sevilla), seleccionadas con el objetivo de que los resultados pudieran ser extrapolables al total nacional. La base poblacional total fue de 648.016 personas mayores de 18 años. Este estudio encontró una tasa de prevalencia estandarizada para población europea de epilepsia activa de 5,79 casos por 1.000 habitantes y una tasa global de prevalencia de epilepsia estandarizada para población europea de 14,87 casos por 1.000 habitantes. Una aportación novedosa de este estudio fue la alta tasa de pacientes con epilepsia no activa (9,08 casos por 1.000 habitantes), entendiendo como tal aquellos síndromes epilépticos que no han padecido CE en los últimos 5 años. La gran mayoría de los estudios previos se habían centrado en la prevalencia de epilepsia activa por su impacto sociosanitario, olvidando esta población que sigue siendo epiléptica y padeciendo las comorbilidades y el tabú social asociadas a esta enfermedad, aunque no padezcan CE.

Evidencias	Nivel
La prevalencia de epilepsia activa en países desarrollados oscila entre 3,3 y 5,8 casos por 1.000 habitantes	I
La prevalencia global de epilepsia activa en España es de 5,79 casos por 1.000 habitantes, y de epilepsia global, de 14,87 casos por 1.000 habitantes	I

► Pregunta Nº 27.- ¿Existen variaciones en la prevalencia de epilepsia según áreas geográficas mundiales?

Revisando y comparando los diferentes estudios sobre prevalencia llevados a cabo en las diferentes regiones del planeta, se han realizado varios meta-análisis en los últimos años con resultados dispares, aunque hay que tener en cuenta varios factores que hacen difícilmente comparables los distintos estudios. En primer lugar, desde el punto de vista metodológico, el diseño de los mismos no es igual en todos los casos, con recogidas de datos puerta a puerta, fundamentalmente en los países en vías de desarrollo, y recogida a par-

tir de registros médicos, en la mayoría de los estudios procedentes de los países desarrollados; si bien es cierto, que suelen emplear métodos adicionales para evitar la pérdida de pacientes. En segundo lugar, puede haber errores diagnósticos relacionados con la carencia de métodos diagnósticos sofisticados en los países con rentas más bajas; o dependiendo del nivel de conocimiento del personal que se encargue de la recogida de datos, ya que entre otros problemas, puede llevar a la inclusión de CSA como casos de epilepsia, aunque esto influye más en los estudios de incidencia que de prevalencia. Finalmente, hay disparidad en las definiciones empleadas sobre epilepsia, pero sobre todo como epilepsia activa, lo cual dificulta la comparación entre estudios [22].

De la revisión sistemática de Banerjee et al, que incluye 48 estudios desde 1965 hasta 2009 [12], los datos sobre la prevalencia de los países desarrollados se resumieron en la pregunta 26. En cuanto a los países subdesarrollados, existen varios estudios africanos, asiáticos y de centro y sur de América, con prevalencias que varían entre 2,2 casos por 1.000 habitantes de un estudio indio y 41 casos por 1.000 habitantes de un estudio nigeriano. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran prevalencias entre 4 y 10. En cualquier caso, no existen diferencias significativas en cuanto a la prevalencia en las diferentes regiones del planeta, salvo estudios puntuales que recogen cifras de prevalencia extremadamente altas.

Con posterioridad a esta revisión, un metaanálisis de Ngugi et al recoge información sobre prevalencia en 65 estudios, utilizando métodos cuantitativos para el procesamiento de los datos, obteniendo una cifra media de prevalencia de 5,8 casos por 1.000 habitantes en los países desarrollados; mientras que en los países en vías de desarrollo existe una prevalencia que varía entre las áreas rurales (15,4 casos por 1.000 habitantes) y las áreas urbanas (10,3 casos por 1.000 habitantes) [23]. Cuando se analiza la prevalencia media de la epilepsia activa, en los países desarrollados se estima en 4,9 casos por 1.000 habitantes; en las áreas urbanas de los países en vías de desarrollo se estima en 5,9 casos por 1.000 habitantes; y en las áreas rurales de estos países asciende a 12,7 casos por 1.000 habitantes.

Por tanto, la prevalencia es algo mayor en países en vías de desarrollo que en los países más desarrollados, pero no tanto como la mayor incidencia en estas áreas haría suponer. Y pese a ello, la proporción de epilepsia activa será mayor en los países desarrollados que en los países en desarrollo. Ngugi et al encuentran que las diferencias pueden estribar en que los métodos que siguen los diferentes estudios son heterogéneos, fundamentalmente por la existencia de registros médicos en los países desarrollados, y en las zonas urbanas de los países en vías de desarrollo, pero no así en las áreas rurales de estos últimos, así como por la falta de estudios con metodología puerta a puerta. Analizan diferentes factores involucrados que puedan explicar la prevalencia en cada caso como el tamaño muestral o la procedencia del estudio. Autores posteriores que revisan este meta-análisis apuntan a la disparidad metodológica, de nuevo, así como que también es posible que la falta de tratamiento en muchos casos de epilepsia en países en vías de desarrollo favorezca la pérdida de información sobre estos pacientes epilépticos no tratados [9,24].

En 2014, Bell et al publica una nueva revisión de los estudios epidemiológicos publicados hasta 2012, incluyendo las revisiones sistemáticas de Banerjee et al y Ngugi et al, estableciendo distinción entre economías altas, medias-altas, medias-bajas, y bajas, encontrando que las cifras de prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida son similares en las diferentes economías del planeta, con variaciones que oscilan entre 2,5 y 32,1 casos por 1.000 habitantes; así como las cifras de prevalencia activa, que oscilan entre 2,3 y 22,8. Sin embargo, cuando restringe los estudios a los que utilizan la metodología puerta a puerta, se encuentra que la prevalencia en los países más desarrollados tienen una prevalencia menor (3,2 a 10,4 casos por 1.000

habitantes), mientras que en los países con menos desarrollo no se alteran las cifras de prevalencia, porque la mayoría de los estudios utilizan la metodología puerta a puerta [24].

De fechas posteriores, existen algunos estudios procedentes de países en vías de desarrollo con base poblacional y metodología puerta a puerta. Destaca un estudio de Nigeria [25] que centra su estudio en dos áreas adyacentes, una rural, y la otra semiurbana, y diferencia una prevalencia de epilepsia de 20,8 casos por 1.000 habitantes en zonas rurales frente a 4,7 casos por 1.000 habitantes en áreas semirurales, lo cual coincide con lo referido por Ngugi et al. Otro estudio recoge una prevalencia en Sudáfrica de 7 casos por 1.000 habitantes [26]. En un estudio realizado en cinco países del área subsahariana utilizando en todos la misma metodología, se encontraron cifras variables de prevalencia de epilepsia convulsiva activa, dependiendo de diversos factores de riesgo fundamentalmente infecciosos, y estaban comprendidas entre 7,0 (Sudáfrica) y 14,8 (Uganda) casos por 1.000 habitantes [27]. Existen también dos estudios procedentes de China con una prevalencia muy baja (1,8 casos por 1.000 habitantes y 3,7 casos por 1.000 habitantes pero llama la atención el bajo porcentaje de pacientes que siguen tratamiento [28,29], por lo que es posible que se hayan perdido muchos pacientes no tratados también. No hemos encontrado estudios posteriores a 2012, llevados a cabo en países desarrollados con metodología puerta a puerta salvo el estudio EPIBERIA ya reseñado en la pregunta 26.

En definitiva, ni Banerjee et al [12], ni Bell et al [24], ni los últimos estudios que aportamos nosotros, consiguen encontrar diferencias significativas como las encontradas en el metaanálisis de Ngugi et al, pese a la dificultad para poder compararlos entre sí. Sin embargo, sí parece claro que la incidencia de la epilepsia es mayor en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados, como se ha recogido en la pregunta 25.

Esta disparidad entre incidencia y prevalencia se puede explicar porque es posible que en los estudios de incidencia se incluyan pacientes con CSA que después no se prolonguen en el tiempo; pero también porque el riesgo de muerte prematura sea mayor en los países en vías de desarrollo –relacionado con las etiologías subyacentes para epilepsia (traumatismos e infecciones)– y eso haga que los pacientes epilépticos de los países desarrollados, al vivir más tiempo, hagan aumentar las cifras de prevalencia en estos países [9,20,24]. Esta disparidad no es tan evidente en las áreas rurales de los países en vías de desarrollo, quizá por un aumento en la incidencia de factores de riesgo para epilepsia, o porque pacientes con epilepsia tienen más limitadas sus posibilidades de salir o emigrar hacia áreas urbanas para trabajar [22].

En cualquier caso, no podemos estar totalmente seguros de las cifras de prevalencia por la falta de estudios de prevalencia con metodología puerta a puerta, así como por la heterogeneidad en los conceptos de epilepsia activa que se emplean en los diferentes estudios [9,24].

Evidencias	Nivel
En los países desarrollados, la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida es de 5,8 casos por 1.000 habitantes, mientras que la de epilepsia activa es de 4,9 casos por 1.000 habitantes	I
En los países en vías de desarrollo, la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida en áreas urbanas y rurales es de 10,3 y 15,4 casos por 1.000 habitantes, respectivamente En estos países, la prevalencia de epilepsia activa en áreas urbanas y rurales es de 5,9 y 12,7 casos por 1.000 habitantes, respectivamente	I

Bibliografía

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-5.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-68.
3. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 576-86.
4. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123: 665-76.
5. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 627-34.
6. Benn EK, Hauser WA, Shih T, et al. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low income urban community of Northern Manhattan, New York City. *Epilepsia* 2008; 49: 1431-9.
7. Mignard C, Tchalla E, Marin B, et al. Incidence of newly diagnosed epileptic seizures in a French South Indian Ocean Island, La Reunion (EPIREUN). *Epilepsia* 2009; 50: 2207-12.
8. Placencia M, Shorvon D, Paredes V, et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador. *Brain* 1992; 115: 771-82.
9. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy an unknown quantity. *Epilepsia* 2014; 55: 963-7.
10. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, et al. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990; 31: 391-6.
11. Murthy JM, Yangala R. Acute symptomatic seizures incidence and etiological spectrum: a hospital-based study from South India. *Seizure* 1999; 8: 162-5.
12. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy: a review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31-45.
13. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Epilepsy in children in Navarre, Spain: epileptic seizure types and epileptic syndromes. *J Child Neurol* 2007; 22: 823-8.
14. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 77: 1005-12.
15. Reggio A, Failla G, Patti F, et al. Prevalence of epilepsy. A door-to-door survey in the Sicilian community of Riposto. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 147-51.
16. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49: 1230-8.
17. Onal AE, Tumerdem Y, Ozturk MK, et al. Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul. *Seizure* 2002; 11: 397-401.
18. Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial United States population. *Epilepsia* 1986; 27: 66-75.
19. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Res* 2007; 77: 141-50.
20. García-Martín G, Pérez-Errázquin F, Chamorro-Muñoz MI, et al. Prevalence and clinical characteristics of epilepsy in the South of Spain. *Epilepsy Res* 2012; 102: 100-8.
21. Serrano-Castro PJ, Mauri-Cerda JA, Hernández-Ramos FJ, et al. Prevalence of epilepsy in Spain: the EPIBERIA Study [in press].
22. Newton CH, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* 2012; 380: 1193-201.
23. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51: 883-90.
24. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity. The worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 958-62.
25. Osakwe C, Otte WM, Alo C. Epilepsy prevalence, potential causes and social beliefs in Ebony State and Benue State, Nigeria. *Epilepsy Res* 2014; 108: 316-26.
26. Wagner RG, Ngugi AK, Twine R, et al. Prevalence and risk factors for active convulsive epilepsy in rural northeast South Africa. *Epilepsy Res* 2014; 108: 782-91.
27. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al; SEEDS group. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol* 2013; 12: 253-63.
28. Pi X, Zhou L, Cui L, et al. Prevalence and clinical characteristics of active epilepsy in southern Han Chinese. *Seizure* 2014; 23: 636-40.
29. Hu J, Si Y, Zhou D, et al. Prevalence and treatment gap of active convulsive epilepsy: a large community-based survey in rural West China. *Seizure* 2014; 23: 333-7.

5

La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de las CE en las distintas edades

Autores:

M.D. Morales Martínez. Neurología

I. Sladogna Barrios. Neurología

Revisores:

L. Arrabal Fernández. Neuropediatría

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

J. Ruiz Giménez. Neurología

► **Pregunta N° 28.- ¿Qué valor diagnóstico tiene la historia clínica en pacientes con CE y epilepsia?**

El diagnóstico de epilepsia es eminentemente clínico. En el 85% de los pacientes el diagnóstico se hace por la historia clínica. La realización de estudios complementarios ayudará a la clasificación y predicción de la evolución de la epilepsia, aunque en muchos casos las pruebas complementarias pueden ser normales [1]. Este es el motivo por el que la historia clínica constituye el eje central sobre el que se basa el diagnóstico de las CE, de la epilepsia y el diagnóstico diferencial con los episodios paroxísticos no epilépticos. El porcentaje de error diagnóstico tras una primera CE puede llegar hasta el 25% en niños en adultos y hasta el 32-38% en personas con discapacidad intelectual [2,3].

Un estudio de cohortes prospectivo, en 127 niños con una primera CE, valorados en una unidad de epilepsia, mostró una mayor precisión diagnóstica al momento de clasificar el evento como epiléptico en los pacientes que eran derivados por neuropediatras o neurólogos [2]. En los adultos la situación es similar, con una concordancia del 90% en el diagnóstico de aquellos pacientes que han sido remitidos a la consulta de epilepsia por un neurólogo. Es destacable que dicha concordancia se obtiene con información obtenida exclusivamente de la historia clínica en la mayoría de los casos, demostrando su valor diagnóstico cuando ésta se realiza por personal especializado [4].

La información obtenida debe ser interpretada con cautela siempre que el episodio no haya sido presenciado por el profesional. Estudios prospectivos demuestran que los datos reportados por testigos pueden ser incorrectos en el 6-79% de los pacientes con CE psicógenas no epilépticas [5-9].

Tabla 5.1. Historia clínica del paciente con episodios paroxísticos sugerentes de CE o epilepsia.

Historia clínica	Datos relevantes a precisar en la historia clínica
Antecedentes familiares	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades neurológicas en la familia • Antecedentes de CE, epilepsia, o síndromes epilépticos en la familia
Antecedentes personales	<ul style="list-style-type: none"> • Periodo gestacional y perinatal (prematurez, traumatismo obstétrico, hipoxia neonatal, convulsiones neonatales...) • Desarrollo psicomotor • Crisis convulsivas febriles • Traumatismos craneoencefálicos • Hábitos tóxicos • Enfermedades neurológicas • Enfermedades sistémicas • Tratamientos concomitantes
Enfermedad actual	<ul style="list-style-type: none"> • Cronología de los episodios paroxísticos • Detallada descripción de la semiología de los episodios (desde el inicio y su progresión hasta la recuperación) • Fenómenos motores, autonómicos y del lenguaje durante la fase ictal y periictal • Dirigidamente investigar posibles episodios paroxísticos previos desapercibidos (mioclonías, auras, ausencias) • Síntomas generales y posibles enfermedades asociadas. • Patología psiquiátrica asociada
Exploración	<ul style="list-style-type: none"> • Exploración neurológica completa con especial atención a signos focales, meningismo, hipertensión intracraneal o alteración cognitiva • Exploración física general con atención a rasgos dismórficos, estigmas cutáneos, disfunción hepática y alteraciones cardiovasculares • Valoración del estado psíquico

Dado el gran impacto negativo que puede suponer un diagnóstico erróneo de epilepsia, los pacientes con sospecha de CE/epilepsia deben ser evaluados por profesionales expertos en esta patología con el fin de mejorar la precisión diagnóstica, implantar el tratamiento más apropiado y establecer un pronóstico.

Evidencias	Nivel
El porcentaje de error diagnóstico en pacientes tras una primera CE es alto	II
La capacidad diagnóstica de la historia clínica en epilepsia se relaciona directamente con el grado de especialización	II

► Pregunta N° 29.- ¿Qué datos son fundamentales en la historia clínica del paciente con CE y epilepsia?

Es importante que la historia clínica incluya una buena anamnesis recogiendo antecedentes familiares y personales que posteriormente orienten la exploración (Tabla 5.1) [4]. Una historia clínica detallada y sistemática es laboriosa pero necesaria. El diagnóstico incorrecto puede estar causado por fallos en la anamnesis o por una mala interpretación del EEG [10,11].

Tabla 5.2. Características clínicas básicas de distintos tipos de crisis.

Tipos de crisis	Características
CE focales simples	No afectan conciencia. Distintos síntomas y signos según la zona del córtex cerebral en la que se originan
CE focales complejas	La más común. Apariencia de consciente, pero con desconexión del entorno. Se puede acompañar de fijación de mirada, automatismos, etc. Duración breve y se puede preceder de una CE parcial simple. Tienen fase postictal y no tiene recuerdo del episodio
CE generalizadas	Tienen su origen en una afectación simultánea de todo el córtex. Existen varios tipos: ausencias, crisis tónico-clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas y atónicas

En el caso de las CE es fundamental la aportación del paciente (incluidos los niños) y del sujeto que presencia el episodio para describir los síntomas y su cronología. Cuanto más precisa sea la descripción más fácil es llegar al diagnóstico por lo que en ocasiones es preferible no dirigir demasiado la entrevista hasta el final. Se debe investigar el estado de conciencia, coloración cutánea, tono muscular, movimientos involuntarios, relajación de esfínteres o cualquier otro signo acompañante, teniendo en cuenta que estos signos pueden aparecer también en crisis no epilépticas. Algunas características básicas pueden orientarnos en cuanto al tipo de CE y su localización [12] (Tablas 5.2 y 5.3).

Es importante recoger si han existido episodios previos, similares o no, que puedan tener características epilépticas y que hayan pasado desapercibidos, ya que hasta la mitad de pacientes con una ‘primera CE’ tienen síntomas de CE no convulsivas o CE nocturnas [12].

La existencia de pródromos o auras podría tener un valor localizador del evento.

Es importante recoger en qué condiciones aparece la CE y su posible relación con el sueño o despertar, y también si existe un factor ambiental o fisiológico precipitante, aunque la mayoría de los pacientes no lo identifican [13].

Son importantes los datos de la fase ictal, del periodo postcrítico (alteración del nivel de conciencia u otro déficit neurológico que pueda tener valor localizador) y su recuperación hasta llegar al estado basal de conciencia y funcionalidad (Tabla 5.3). El estado postictal puede durar segundos, minutos u horas [14].

Hay que detallar los antecedentes personales del paciente, desde el embarazo, parto, periodo perinatal, desarrollo psicomotor y escolarización, recoger la existencia de cualquier cuadro que pueda ser desencadenante de CE (traumatismos craneales, infecciones del sistema nervioso central), CE febriles o cualquier otra patología neurológica o general que pueda orientarnos hacia la naturaleza del episodio. Pueden existir síntomas que nos hagan sospechar una etiología autoinmune. Hay que recoger hábitos tóxicos del paciente como consumo de alcohol o drogas, fármacos y otras alteraciones neurológicas, psiquiátricas o sistémicas con potencial de desencadenar CE [13]. También es importante recoger antecedentes familiares de epilepsia u otras enfermedades neurológicas que puedan estar relacionadas [15].

Realizar una buena y detallada historia clínica influye favorablemente en una orientación diagnóstica correcta (Tabla 5.1). En ocasiones contar con un registro visual con video casero de la CE puede ayudar mucho en el diagnóstico [16].

Evidencias	Nivel
La historia clínica debe incluir una buena anamnesis donde se recojan antecedentes personales y familiares del paciente, una exploración tanto neurológica como general	III
La anamnesis debe recoger con detalle todos los datos preictales, ictales y postictales	III
Los antecedentes personales y familiares pueden orientarnos sobre la etiología de las CE	III

► **Pregunta N° 30.- ¿Qué datos de exploración deben buscarse sobre todo en el paciente con CE y epilepsia?**

Debemos realizar una exploración física tanto neurológica como general, buscando signos que puedan orientarnos hacia el diagnóstico de una CE u otro episodio que pueda simularla. La exploración neurológica debe ser lo más completa posible, y tomará aún más relevancia cuanto más próxima en el tiempo esté del episodio crítico. Se debe valorar el estado mental y la existencia de algún déficit neurológico focal con valor localizador, como paresia de Todd o alteración del lenguaje (Tabla 5.3).

A nivel sistémico es importante recoger las constantes vitales durante la fase aguda, y realizar una valoración cardiovascular, datos de disfunción hepática y de otros órganos. Realizar examen dermatológico puede descartar síndromes neurocutáneos o dismórficos. Es importante completar la exploración con una valoración del estado psíquico del paciente y su posible repercusión en la clínica (Tabla 5.1).

Evidencias	Nivel
Realizar una exploración neurológica es útil para descartar posibles etiologías sintomáticas de la CE	IV
Realizar una exploración sistémica, sobretodo cardiovascular, y psicológica puede ayudar a descartar otros tipos de CE no epilépticas	IV

► **Pregunta N° 31.- ¿Qué procesos paroxísticos pueden simular una CE en la infancia y cuáles en la edad adulta?**

En las tablas 5.4 y 5.5 se resumen los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) que pueden simular una CE en la edad pediátrica y en la edad adulta. Hay que tener en cuenta que cualquier alteración cerebral transitoria que curse con alteraciones clínicas de inicio brusco puede simular una CE. Entre las causas más frecuentes destacan:

- **Síncopes.** Son episodios de pérdida de conciencia acompañados de pérdida del tono muscular producidos por una hipoperfusión cerebral transitoria. Son más frecuentes que las CE. La etiología de los síncope puede ser diversa y en ocasiones los síncope pueden acompañarse de actividad motora como mioclonías o incontinencia urinaria (Tabla 5.6) [22,23].
- **Crisis no epilépticas psicógenas (CPNE).** Son eventos clínicos paroxísticos que se asemejan a las CE pero sin descargas eléctricas anormales corticales por lo que no producen cambios electrofisiológicos [24]. El diagnóstico diferencial puede ser difícil sobre todo con epilepsia del lóbulo frontal. Un 20-30 % de los pacientes que son remitidos a las unidades de epilepsia por una supuesta epilepsia refractaria,

Tabla 5.3. Valor lateralizador y localizador de algunos eventos en fase ictal o periictal.

	Evento	Lateralización/localización Frecuencia y valor predictivo positivo (VPP)
Automatismos	Automatismos manuales unilaterales	Ipsilateral al foco epiléptico. VPP: 90%
	Automatismos bipedales	CE del lóbulo frontal (30%) CE del lóbulo temporal (10%)
	Automatismos con respuesta preservada	CE del lóbulo temporal no dominante
	Clonías palpebrales unilaterales	Ipsilateral al foco epiléptico. VPP 83%
	Tos postictal	CE del lóbulo temporal (40%)
	Frotamiento de la nariz postictal	CE del lóbulo temporal ipsilateral (50%) CE del lóbulo frontal ipsilateral (10%)
	Escupir	CE lóbulo temporal no dominante
	Crisis gelásticas	Hipotalámicas. En ocasiones CE temporal medial o del cíngulo frontal
	Automatismos sexuales/genitales	Área mesiotemporal o frontal
Eventos motores ictales	Clonías focales unilaterales	Hemisferio contralateral (30%). VPP>95%
	Posturas distónicas unilaterales	Hemisferio contralateral (67%). VPP: 93%
	Posturas tónicas unilaterales	Hemisferio contralateral (13%). VPP: 85%
	Postura del 'esgrimista'	Área motora suplementaria contralateral al miembro extendido (25%). VPP: 90% Lóbulo temporal contralateral (3%)
	Paresia ictal	Corteza premotora contralateral (5%) VPP:100%
	Paresia postictal (de Todd)	Lóbulo frontal, lóbulo temporal contralateral. VPP: 80-100%
	Versión cefálica	Lóbulo temporal, frontal, área motora suplementaria. Contralateral si es previo a la generalización. Ipsilateral si se presenta tras la generalización
Fenómenos autonómicos	Nauseas o vómito ictal	CE del lóbulo temporal no dominante
	Urgencia urinaria ictal	CE del lóbulo temporal no dominante
	Piloerección ictal	CE lóbulo temporal dominante
	Sed postictal (compulsión por beber agua)	Lóbulo temporal no dominante
	Bostezo	Lóbulo temporal no dominante
	Arritmias	Lóbulo temporal
Lenguaje	Bloqueo del lenguaje	CE del lóbulo temporal (75%). VPP para hemisferio dominante: 67%
	Preservación ictal del lenguaje	VPP para hemisferio no dominante: 83%
	Disfasia postictal	Afectación del hemisferio dominante (90%)

Tabla 5.4. Diagnóstico diferencial de trastornos paroxísticos no epilépticos en edad pediátrica.		
Eventos psicógenos	Crisis psicógenas	
	Crisis por hiperventilación	
	Síndrome de Munchausen	
	Síndrome de Munchausen por poderes	
	Rabietas (síndrome de descontrol episódico), ataques de ira y ataques de pánico	
TP motores	Coreoatetosis paroxística cinesigénica	
	Discinesias paroxísticas	
	Distonía paroxística nocturna	
	Hipereplexia	
	Temblor	
	Mioclónías benignas del lactante	
	Tics	
	Desviación tónica paroxística de la mirada	
	Ataxia episódica	
	Síndrome de Sandifer	
TP del sueño	Mioclónía neonatal benigna del sueño	
	Narcolepsia-cataplejía	
	Parasomnias	Terrores nocturnos Sonambulismo Pesadillas Enuresis Bruxismo Somniloquios
	Mioclónías hípnicas	
	Parálisis hipnagógica	
TP por hipoxia o anoxia	Espasmos del sollozo	
	Apnea del sueño	
	Síncope cardiogénico	
	Síncope neurogénico	
Misceláneos	Estereotipias, hábitos y conductas de autoestimulación	Hemiplejía alternante de la infancia Migraña con aura Vértigo paroxístico benigno Ensoñación, inatención y episodios de fijación de la mirada Episodios de estremecimiento

Tabla 5.5. Diagnóstico diferencial de trastornos paroxísticos no epilépticos en edad adulta.	
Síncope: neurocardiogénico, vasovagal, ortostático, cardíaco	
Cerebrovascular: ataque isquémico transitorio	
Migraña con aura	
Movimientos anormales: distonías, tics, hipereplexia, mioclonos benignos nocturnos, ataxia paroxística, temblores	
Trastornos del sueño: narcolepsia, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas, terrores nocturnos, sonambulismo	
Psicógenas: hiperventilación, espasmos del sollozo, ataques de pánico, estados disociativos, trastorno conversivo, pseudo CE	
Amnesia global transitoria	
Encefalopatías tóxicas y metabólicas con fluctuación del nivel de conciencia: hepática, renal, tóxicos, hipoglucemia	
Sensoriales: vértigo paroxístico, alucinaciones visuales asociadas a defectos de visión	
Alteraciones gastrointestinales: cólicos abdominales recurrentes, vómitos cíclicos	
Fenómenos endocrinos paroxísticos: feocromocitoma, síndrome carcinoide	
Trastornos paroxísticos más frecuentes en el anciano	Ictus transitorios
	Amnesia global transitoria
	Drop attacks

no son epilépticos y presenta únicamente CPNE, porcentaje que se incrementa si tenemos en cuenta que en pacientes epilépticos pueden coexistir también las CPNE [25]. Se necesita una detallada historia clínica aunque en muchas ocasiones es preciso realizar monitorización con video-EEG para apoyar el diagnóstico [25,26]. En las tablas 25.7 y 25.8 se muestran algunos datos que pueden ayudara diferenciar entre CE y CPNE.

- **Trastornos paroxísticos del movimiento durante el sueño.** Son comunes y con una amplia variedad de manifestaciones (Tabla 5.7) [27]. Lo mejor en la práctica clínica para el diagnóstico diferencial de estos eventos, será una anamnesis detallada, valorar la semiología, al paciente y su entorno. Para descartar una posible epilepsia nocturna, sobre todo del lóbulo frontal, puede ayudar la grabación de la CE con videos caseros y en ocasiones se necesita video-EEG [28].

Otras entidades que pueden ser confundidas con CE serían la migraña, sobre todo el aura visual con CE parciales simples y las migrañas basílicas, que producen alteración del nivel de conciencia. Otras causas serían las alteraciones paroxísticas del movimiento de base genética como las ataxias episódicas, coreoate-tosis y discinesias paroxísticas y la hipereplexia. En adultos y ancianos también hay que descartar la posibilidad de ictus transitorio que produzca déficits focales con alteraciones motoras o sensitivas. Dado que afectan solo a un hemisferio cerebral no suelen acompañarse de alteración en el nivel de conciencia, salvo si se producen en territorio vertebrobasilar.

Tabla 5.6. Características clínicas del síncope y de las CEGTC.

	Síncope	CEGTC
Factores precipitantes	~50%	No habitual
Tono muscular	Flácido o rígido	Rígido
Duración convulsiones	~50% < 30 segundos, arrítmica, multifocal y/o generalizada	Siempre. De segundos a 1-2 minutos. Generalizada rítmica
Ojos	Abiertos transitoriamente, revulsión o desviación lateral	Abiertos con desviación mantenida
Alucinaciones	Excepcionalmente pueden aparecer al final de la CE	Pueden preceder a la CE en la epilepsia focal
Incontinencia	Rara	Común
Movimiento lengua	Raro	Común
Confusión post CE	< 3 segundos	2-20 minutos
Factores precipitantes	Bipedestación, micción, dolor, tos, etc.	Privación sueño, alcohol, drogas, luces intermitentes, hiperventilación
Inicio	Frecuentemente gradual	Brusco o aura
Pródromos	Síntomas vegetativos	Auras

Evidencias	Nivel
Múltiples trastornos paroxísticos pueden simular una CE, siendo a veces difícil de diferenciar clínicamente	I
Las entidades que pueden producir confusión diagnóstica con las CE son los síncope, las crisis psicógenas no epilépticas, los trastornos paroxísticos del movimiento durante el sueño, la migraña, el ictus transitorio, las alteraciones paroxísticas del movimiento	IV
Las crisis psicógenas no epilépticas son de difícil diagnóstico diferencial y más cuando coexisten en pacientes epilépticos	III

► Pregunta N° 32.- ¿Qué estudios resultan más útiles para el diagnóstico diferencial de las CE en la infancia?

Siendo el diagnóstico de CE y epilepsia un diagnóstico de base fundamentalmente clínica, la necesidad y elección de las pruebas complementarias más útiles como parte del diagnóstico diferencial de CE debe individualizarse en cada caso particular.

Varios estudios demuestran el escaso valor diagnóstico que tienen las pruebas analíticas en una primera CE no febril en niños mayores de 6 meses que han vuelto a su situación basal tras el episodio en ausencia de otros datos sugestivos de enfermedad [29]. La excepción a lo anterior son los niños menores de 6 meses, capaces de presentar CE por alteraciones analíticas sin otros datos clínicos sospechosos. Debe también realizarse estudio analítico dentro de las primeras 24 horas tras una primera CE en cualquier edad cuando

Tabla 5.7. Trastornos paroxísticos durante el sueño.

Trastornos del despertar	Confusión del despertar Sonambulismo Terror nocturnos Pesadillas
Trastornos de la transición sueño-vigilia	Movimientos rítmicos Mioclonías Somniloquias Calambres nocturnos de las piernas
Parasomnias usualmente asociadas al sueño REM	Pesadillas nocturnas Parálisis del sueño Priapismo asociado al sueño Arritmia sinusal asociada al sueño REM Trastornos en el comportamiento del sueño REM
Otras parasomnias	Bruxismo del sueño Enuresis nocturna Trastornos de la deglución Distonía paroxística nocturna Síndrome de la muerte súbita nocturna Ronquido primario Síndrome de apnea obstructiva del sueño Síndrome de hipoventilación central congénita Mioclonías neonatales benignas del sueño Otras parasomnias

se sospeche una CE sintomática aguda a alteración metabólica [30]. La punción lumbar tiene un valor limitado en niños con una primera CE no febril y solo debe realizarse en pacientes con CE febril y sospecha clínica de infección del SNC o hemorragia subaracnoidea. El análisis toxicológico es una opción a considerar si existe sospecha clínica. Por lo tanto los estudios de laboratorio se deben solicitar de manera individualizada según la clínica. Son necesarios en niños con datos clínicos que hagan sospechar una etiología sintomática (vómito, diarrea, deshidratación, bajo nivel de consciencia) o en aquellos que no han vuelto a su situación basal después de una CE.

En los casos en los que la historia clínica sugiere una CE, las anomalías epileptiformes en el EEG son específicas y el valor predictivo positivo de la prueba es elevado. Sin embargo, si la historia no es sugerente de CE los hallazgos epileptiformes pueden ser incidentales. Un EEG normal no descarta una CE y por el contrario un EEG con descargas epileptiformes interictales no es suficiente para diagnosticar una epilepsia en ausencia de clínica sugerente. No se debe usar el EEG de manera aislada en el diagnóstico diferencial de epilepsia. Por el contrario, sí debe realizarse en pacientes con clínica sugestiva para apoyar el diagnóstico [31,32]. En todos los niños una vez diagnosticados de CE generalizada no febril debe solicitarse un EEG para ayudar en la clasificación de la epilepsia y detectar factores precipitantes. La video-EEG debe ser considerada para el diagnóstico diferencial en niños con fenómenos paroxísticos de naturaleza indeterminada que no se ha podido aclarar tras evaluación clínica y EEG basal, sobre todo en pacientes con retraso en el desarrollo o epilepsia refractaria [33-37] (ver capítulo 6).

Las indicaciones precisas sobre las técnicas de neuroimagen estructural en pacientes con CE o epilepsia serán abordadas en el capítulo 8. Como parte del diagnóstico diferencial se debe individualizar cada caso en particular en función de los datos clínicos. La mayor rentabilidad del estudio de imagen se obtiene en casos con datos que hagan sospechar una lesión estructural responsable de CE de origen focal ya sea por antecedentes, anamnesis, exploración neurológica o EEG. Debe realizarse neuroimagen estructural en todos los niños menores de dos años con diagnóstico reciente de epilepsia y en aquellos mayores con CE de inicio focal, excepto en el grupo de entidades de las epilepsias parciales benignas de la infancia. También debe realizarse en casos en que se sospecha una epilepsia idiopática cuando ésta no responde rápida y completamente al tratamiento antiepiléptico. La RM es la prueba diagnóstica de elección [32,37,38].

En los pacientes con síncope de causa desconocida o aquellos en que se sospecha un origen cardiaco, se debe solicitar una valoración cardiológica para descartar cardiopatía estructural o funcional.

Evidencias	Nivel
La elección de las pruebas complementarias más útiles como parte del diagnóstico diferencial de CE debe individualizarse y solicitarse de manera orientada en función de los datos clínicos de cada caso en particular	III
Un EEG normal no excluye una CE	III
Un EEG con descargas epileptiformes interictales no es suficiente para diagnosticar una epilepsia en ausencia de clínica sugerente	III
La video-EEG debe ser considerada para el diagnóstico diferencial en niños con fenómenos paroxísticos de naturaleza indeterminada que no se ha podido aclarar después de una evaluación clínica y EEG basal	II

► Pregunta N° 33. ¿Qué estudios resultan más útiles para el diagnóstico diferencial de las CE en la edad adulta?

Podemos necesitar realizar analíticas que descarten la existencia de patología metabólica o endocrina responsable de episodios críticos sintomáticos durante la fase aguda. Se valorará determinación y despistaje de alteraciones de glucemia, iónicas, renales, tiroideas y porfiria aguda intermitente. A veces precisamos determinación de tóxicos, drogas o alcoholemia. En ciertos casos harán falta estudios para descartar anoxia cerebral secundaria a patología respiratoria o cardiaca [12].

El estudio de líquido cefalorraquídeo no se suele realizar salvo que se sospeche infección del SNC, pacientes con VIH e inmunodeprimidos.

La mejor prueba para apoyar el diagnóstico es la realización de estudio de EEG. Este puede aportar datos para apoyar el diagnóstico de epilepsia y dar información sobre sus posibles causas. Es importante para reconocer ciertos síndromes epilépticos con un patrón electroencefalográfico específico. Podemos indicar, según precisemos, la realización de un EEG intercrítico basal con activaciones como la hiperventilación o la estimulación luminosa intermitente o la privación de sueño. Más específica es la realización de EEG crítico, aunque es más difícil de obtener. Cuanto más precoz se realiza el registro más aumenta su sensibilidad diagnóstica, hasta el 70% si se realiza en las primeras 48 horas tras una CE. Podemos usar otros registros neurofisiológicos con mayor especificidad como el EEG en privación de sueño o un registro de poligrafía de sueño tanto nocturno como de siesta, que pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico diferencial de

las CE paroxísticas [39]. Se debe tener en cuenta que el registro EEG no confirma ni excluye una Epilepsia por sí solo si no está integrado en la historia y orientación clínica. La combinación de EEG de vigilia y de sueño aumenta la información diagnóstica. Para pacientes con CE recurrentes y EEG interictal no concluyente puede ser necesario la realización de una video-EEG de larga duración [40]. La video-EEG proporciona una mayor posibilidad de registrar una CE y su correlato eléctrico, siendo su objetivo analizar con detalle el tipo de CE, su origen y poder englobarla en un síndrome epiléptico [40]. También puede detectar CE subclínicas. Es importante conocer las limitaciones y realizar una buena indicación integrada en la historia clínica, para evitar falsos positivos.

En ocasiones podemos necesitar realizar estudios de imagen para descartar la existencia de alteración estructural como causa de CE (ver capítulo 8). Más del 70% de las epilepsias focales se asocian a lesiones estructurales. La realización de TC craneal suele usarse en áreas de Urgencias como alternativa a la RM por su disponibilidad, bajo coste, rapidez de realización y una mejor visualización de lesiones calcificadas y hemorragias. Entre sus inconvenientes está la dificultad para detectar lesiones infratentoriales, cavernomas, lesiones temporales mesiales o alteraciones del desarrollo cortical. La RM tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico de estas alteraciones [41]. Según la ILAE, debe realizarse RM en todo paciente con epilepsia, excepto cuando estemos ante un diagnóstico inequívoco de epilepsia benigna de la infancia o epilepsia generalizada idiopática o contraindicación (marcapasos cardíacos, clips quirúrgicos...). Se debe realizar un nuevo estudio cuando las CE no se controlen o reaparezcan CE tras estar controladas [1]. En ocasiones puede ser necesario el uso de técnicas de neuroimagen funcional (ver capítulo 9) como la RM funcional, SPECT y PET que pueden servir para delimitar e identificar el foco epileptógeno y ser útiles en el diagnóstico y clasificación de CE/síndrome epiléptico [42].

Podemos necesitar una valoración cardiológica cuando sospechemos la posibilidad de cuadros sincopales de origen cardiogénico.

Por último, podemos necesitar otras pruebas diagnósticas, como los estudios genéticos o estudios de anticuerpos (antineuronales, antitiroideos, anticardiolipina, etc) cuando sospechemos una causa autoinmune. La presencia de síntomas abdominales puede hacernos sospechar una intolerancia al gluten, que se ha encontrado con relativa frecuencia en epilepsia [43].

Evidencias	Nivel
En ocasiones hay que realizar estudios analíticos para descartar posible etiología de una CE	III
El estudio de líquido cefalorraquídeo sólo estará indicado cuando se sospeche una causa infecciosa del SNC	III
El EEG es una de las pruebas más importantes para el diagnóstico de epilepsia. Tiene mayor especificidad cuando se añaden activaciones específicas (hiperventilación, fotoestimulación, privación de sueño o registro prolongados)	III
La video-EEG de larga duración es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de CE con otros procesos paroxísticos no epilépticos. También es útil para clasificar el tipo de CE o síndrome que presenta	II
La realización de RM de cráneo es de elección cuando no existen contraindicaciones. La TC sólo se debe prescribir cuando existen contraindicaciones o en área de urgencias	II
El uso de fusión de pruebas de neuroimagen y pruebas funcionales aumenta la sensibilidad para el diagnóstico etiológico de CE y síndromes epilépticos	II

Recomendaciones	Grado de recomendación
Los pacientes con sospecha de epilepsia deben ser estudiados por neurólogos o neuropediatras con experiencia y entrenamiento en epilepsia	B
Es importante realizar una historia clínica completa del paciente y entorno, individualizada, para plantear el diagnóstico diferencial de CE con trastornos paroxísticos no epilépticos de cualquier naturaleza	B
La necesidad y elección de pruebas complementarias en el diagnóstico diferencial de las CE y la epilepsia debe ser individualizada	R - SAdE
Si sospechamos existencia de cuadro sincopal, se debe realizar un estudio cardiológico específico	C
Si se sospecha crisis psicógenas no epilépticas se precisa valoración específica psicológica	C
No se debe usar el EEG de manera aislada en el diagnóstico diferencial de epilepsia y sí realizarse en pacientes con clínica sugerente para apoyar el diagnóstico de CE o epilepsia	C
La video-EEG debe ser considerada para el diagnóstico diferencial en niños y adultos con epilepsia y otros fenómenos paroxísticos intermitentes de naturaleza indeterminada que no se ha podido aclarar después de una evaluación clínica y EEG basal y/o con activaciones	B
La RM craneal es la prueba de imagen cerebral de elección para el diagnóstico etiológico cuando no existe contraindicación	B
Se indicará TC de cráneo cuando esté contraindicado el uso de RM o en situaciones urgentes en las áreas de urgencias	B

Bibliografía

- Berg AT, Bercovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of de ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
- Hamiwka L, Singh N, Niosi J, et al. Diagnostic inaccuracy in children referred with 'first seizure': role for a first seizure clinic. *Epilepsia* 2007; 48: 1062-6.
- Chapman M, Iddon P, Atkinson K, et al. The misdiagnosis of epilepsy in people with intellectual disabilities: a systematic review. *Seizure* 2011; 20: 101-6.
- Angus-Leppan H. Diagnosing epilepsy in neurology clinics: a prospective study. *Seizure* 2008; 17: 431-6.
- La France WC Jr, Baker G, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach. A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013; 54: 2005-18.
- Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic non-epileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 719-25.
- Syed TU, LaFrance WC Jr, Kahrman ES, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. *Ann Neurol* 2011; 69: 997-1004.
- Syed TU, Arozullah AM, Suciú GP, et al. Do observer and self-reports of ictal eye closure predict psychogenic nonepileptic seizures? *Epilepsia* 2008; 49: 898-904.
- Thijs RD, Wagenaar WA, Middlekoop HA, et al. Transient loss of consciousness through the eyes of a witness. *Neurology* 2008; 71: 1713-8.
- Leach JP, Lauder R, Nicolson A, et al. Epilepsy in the U.K: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment: the Wrexham area epilepsy project. *Seizure* 2005; 14: 514-20.
- Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2 ed. London: Springer; 2010.

12. So EL. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 353-7.
13. Schachter, SC. Evaluation of the first seizures in adults [Internet]. Wolters Kluwer Health; May 21, 2014. URL: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-first-seizure-in-adults> [20-02-2015].
14. Ito M. Neuropsychiatric evaluations of postictal behavioral changes. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 134-7.
15. Ottman R, Barker-Cummings C, Leibson CL, et al. Accuracy of family history information on epilepsy and other seizure disorders. *Neurology* 2011; 76: 390-6.
16. Perrig S, Jallon P. Is the first seizure truly epileptic? *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): S2-7.
17. Kutluay E, Selwa L, Minecan D, et al. Nonepileptic paroxysmal events in a pediatric population. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 272-5.
18. Yılmaz U, Serdaroğlu A, Gürkaş E, et al. Childhood paroxysmal nonepileptic events. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 124-9.
19. Uldall P, Alving, J, Hansen LK, et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child* 2006; 91: 219-21.
20. Reilly C, Menlove L, Fenton V, et al. Psychogenic nonepileptic seizures in children: a review. *Epilepsia* 2013; 54: 1715-24.
21. Stroink H, van Donselaar CA, Geerts AT, et al. The accuracy of the diagnosis of paroxysmal events in children. *Neurology* 2003; 60: 979-82.
22. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guideline for the diagnosis and management of syncope (version 2009) *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-71.
23. Moya-i-Mitjans A, Rivas-Gándara N, Sarrias-Mercè A, et al. Syncope. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 755-65.
24. Lortie A. Psychogenic nonepileptic seizures. *Handb Clin Neurol* 2013; 112: 875-9.
25. La France WC Jr, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach. A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013; 54: 2005-18.
26. Hubsch C, Baumann C, Hingray C, et al. Clinical classification of psychogenic non-epileptic seizures based on video-EEG analysis and automatic clustering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 955-60.
27. Malagón-Valdez J. Trastornos paroxísticos no epilépticos durante el sueño. *Rev Neurol* 2013; 57 (Supl 1): S115-23.
28. Vidal-Soto YE. EEG video monitoring. *Medscape: Drugs, Diseases and Procedures* 2012. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1137908-overview>. [20-02-2015].
29. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, 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.
30. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-67.
31. Khan A, Baheerathan A. Electroencephalogram after first unprovoked seizure in children: routine, unnecessary or case specific. *J Pediatr Neurosci* 2013; 8: 1-4.
32. National Institute of 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. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137/niceguidance>. [20-02-2015].
33. Sohal A, Khan A, Hussain N. Prolonged video-EEG in identifying paroxysmal nonepileptic events in children with epilepsy: a useful tool. *J Clin Neurophysiol* 2014; 31: 149-51.
34. Cuthill F, Espie C. Sensitivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures: a systematic review. *Seizure* 2005; 14: 292-30.
35. Lobello K, Morgenlander JC, Radtke RA, et al. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: duration, effectiveness, and limitations. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 261-6.
36. Velis D, Plouin P, Gotman J, et al. ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 379-84.
37. Gaillard W, Chiron C, Cross H, et al. for the ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric Neuroimaging. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2147-53.
38. Hsieh DT, Chang T, Tsuchida TN, et al. New-onset afebrile seizures in infants. Role of neuroimaging. *Neurology* 2010; 74: 150-6.
39. Giorgi FS, Maestri M, Guida M, et al. Controversial issues on EEG after sleep deprivation for the diagnosis of epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013: 614685.
40. Hirsch LJ, Arif H, Moeller J. Video and ambulatory EEG monitoring in the diagnosis of seizures and epilepsy [Internet]. Wolters Kluwer Health; Nov 19, 2013. URL: <http://www.uptodate.com/contents/video-and-ambulatory-eeg-monitoring-in-the-diagnosis-of-seizures-and-epilepsy>. [20-02-2015].
41. Erasmo A, Passaro. Neuroimaging in epilepsy. Jul 2013. *Med-*

- scape: Drugs, Diseases and Procedures. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1155295-overview>. [20-02-2015].
42. Pittau F, Dubeau F, Gotman J. Contribution of EEG/fMRI to the definition of the epileptic focus. *Neurology* 2012; 78: 1479-87.
43. Peltola M, Kaukinen K, Dastidar P, Haimila K, et al. Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 626-30.

2.^a Sección

**Pruebas
diagnósticas**

6

EEG en las CE y epilepsia. Magnetoencefalografía

Autores:

M. Aguilar Andújar. Neurofisiología

A. Maldonado Contreras. Neurofisiología

Revisores:

M. Caballero Martínez. Neurofisiología

P. Quiroga Subirana. Neurología & Neurofisiología

J. Ruiz Giménez. Neurología

Introducción

El electroencefalograma (EEG) se ocupa del registro de la actividad bioeléctrica cerebral espontánea generada de forma sincrónica por la corteza cerebral. Desde su nacimiento (Hans Berger fue el primero que aplicó la técnica en seres humanos acuñando el término electroencefalograma, 1921) con los electrodos de superficie, hasta nuestros días con la aparición de electrodos intracerebrales, la electroencefalografía ha aportado y continúa aportando grandes avances en el estudio de la epilepsia.

► **Pregunta N° 34.- ¿Qué es el EEG?**

El EEG realiza el estudio y análisis de los campos eléctricos cerebrales (topografía, polaridad y su variación espacio-temporal) con la amplificación de la diferencia de potencial entre los electrodos receptores de la señal. Se puede registrar con electrodos en la superficie del cuero cabelludo (no invasivo) o intracranalmente (invasivo). Es el método diagnóstico más útil para el estudio de la epilepsia y el más específico para estudiar el córtex epileptógeno. El EEG de superficie es la prueba más usada en la práctica habitual, siendo una exploración indolora y de bajo coste, y que consiste en el registro funcional de la actividad eléctrica generada por la suma temporal y espacial de los potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales del córtex cerebral [1]. El uso del EEG en el diagnóstico en epilepsia tiene las siguientes finalidades [2,3]:

- Apoyar el diagnóstico de epilepsia cuando la clínica es sugestiva.
- Ayudar para precisar el tipo de CE y/o síndrome epiléptico.
- Ayudar en la identificación de precipitantes de las CE.

Evidencias	Nivel
El EEG no debe usarse para apoyar el diagnóstico de epilepsia cuando la presentación clínica apoya el diagnóstico de paroxismo no epiléptico, ni su resultado negativo o normal debe excluir el diagnóstico de epilepsia	III

► Pregunta Nº 35.- ¿Cuáles son los requisitos técnicos y modalidades para la realización de un EEG?

Se requiere un equipo EEG con un mínimo de 16 canales de registro simultáneo, con al menos 21 electrodos colocados según el sistema 10-20 (sistema oficialmente recomendado por la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica). Se recomienda comprobar las impedancias de los electrodos antes de iniciar el registro, que no deben exceder los 5 kΩ.

Deben usarse montajes bipolares y referenciales. Los EEG digitales nos permiten tanto durante la grabación como a posteriori modificar estos montajes. En montajes referenciales, la referencia debe ser neutral (el electrodo de referencia en la oreja no está correctamente situado para valorar ondas agudas temporales, por el contrario, será excelente para valorar actividad epileptiforme generalizada). La sensibilidad del equipo de EEG recomendada para registros rutinarios se sitúa entre 50-100 µV/mm. El filtro de baja frecuencia no debe ser mayor de 1 Hz y el de alta frecuencia no debe ser menor de 70 Hz. La velocidad del registro de 15-30 mm/s, con una duración de un mínimo de 20 minutos de registro técnicamente satisfactorio y que incluya periodos con ojos abiertos y cerrados [4,5]. En niños se deben de usar los mismos montajes y electrodos que en adultos siempre que se pueda, siendo conveniente ajustar la sensibilidad. En niños muy pequeños donde el voltaje en mayor, se debe registrar con sensibilidad a 100 o incluso a 150 µV. En neonatos y lactantes se deben usar también 16 canales, empleando 2 o más de éstos para variables poligráficas, como ECG y respiración y también conviene cambiar el filtro de baja frecuencia a 0,3-0,6 Hz. Excepto si el EEG es claramente anormal, 20 o 30 minutos de registro suelen ser insuficientes en neonatos siendo necesario obtener al menos 60 minutos de registro para demostrar que el trazado tiene escasa probabilidad de cambiar [6].

Las distintas modalidades de EEG y sus respectivas indicaciones [2] aparecen resumidas en la tabla 6.1.

Evidencias	Nivel
Existen unos estándares técnicos básicos para la realización de EEG de rutina, EEG de privación de sueño, EEG de sueño con poligrafía y EEG con electrodos especiales que mejoran su eficacia como prueba diagnóstica de la epilepsia	IV
La realización de los registros EEG por personal técnico entrenado y su interpretación por personal cualificado mejoran su eficacia como prueba diagnóstica de la epilepsia	IV

► Pregunta Nº 36.- ¿Cuáles son las técnicas habituales de estimulación durante el registro EEG y cuál es su sensibilidad y especificidad?

Las técnicas de activación aumentan la excitabilidad cortical y así de manera secundaria la facilidad para la detección de anomalías en un registro EEG [1,7,8].

Las técnicas habituales de activación y sus características básicas son [1,7-10]:

Tabla 6.1. Modalidades de EEG y sus indicaciones.

Modalidades de EEG	Indicaciones
Corta duración	
<p>EEG basal o de rutina: Debe tener una duración mínima de 20 min de registro satisfactorio (con los requisitos anteriormente mencionados) y debe incluir las siguientes estimulaciones:</p> <p>a) Ojos abiertos y cerrados b) Hiperventilación: 3-4 min c) Estimulación luminosa intermitente a distintas frecuencias</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar diagnóstico de epilepsia, determinar el tipo de epilepsia y de síndrome epiléptico en función de la clínica, DEI y actividad crítica • Valoración pronóstica de recurrencia de CE • Diagnóstico y valoración de respuesta al tratamiento en EE • Apoyo de las decisiones de manejo terapéutico y retirada de medicación
Duración intermedia	
<p>EEG con privación de sueño: debe incluir un periodo de vigilia y otro de sueño espontáneo (suele ser suficiente 40-60 min)</p> <p>EEG de sueño con poligrafía: (EEG + movimientos oculares + ECG + EMG + respiración torácica). Puede ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De siesta: vigilia + 2-3 horas de sueño, con o sin privación previa • Nocturno: duración media de 8 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sospecha de epilepsias con patrón típico en el EEG de sueño como EPBI-R, SLG, ENADLF, EPOCS • Cuando los EEG basales seriados son normales • Manejo terapéutico y retirada de medicación • Control evolutivo de epilepsia en la infancia
Duración prolongada	
<p>EEG ambulatorio Registro domiciliario durante las actividades habituales del paciente, capturando sueño natural y variaciones circadianas. Inconvenientes de mayores artefactos, menor registro interpretable y nula valoración clínica de CE</p> <p>Monitorización video-EEG prolongada (MVEEG) Registro supervisado por técnicos. Posibilidad de modificación del tratamiento habitual y exploración clínica durante las CE</p>	<p>EEG ambulatorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • En el contexto clínico adecuado cuando el EEG basal no es concluyente para el diagnóstico y clasificación de epilepsia, valorando EEG en condiciones habituales del paciente, cuando las maniobras de activación de CE no se requieren. Son necesarios estudios prospectivos mejor diseñados para definir su lugar como herramienta EEG <p>Monitorización video-EEG prolongada (MVEEG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de pacientes con epilepsia farmacorresistente y confirmación del diagnóstico de epilepsia frente a trastornos paroxísticos no epilépticos • Tipificación clínica y EEG de las CE en pacientes con respuesta parcial o nula al tratamiento • Evaluación prequirúrgica de epilepsia
<p>Otros EEG: con electrodos especiales semiinvasivos, invasivos, profundos y electrocorticografía</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Localización de área epileptogénica en evaluación prequirúrgica de epilepsia refractaria • Mapeo de áreas corticales elocuentes en evaluación prequirúrgica

Hiperventilación (HV)

Recomendaciones técnicas. Respiración regular y profunda a una frecuencia de 18-24 rpm durante 3 min (+2 min registro de posthiperventilación). Se debe realizar a mitad o al final de registro permaneciendo con los ojos cerrados. Se debe registrar cualquier cambio observado durante la hiperventilación. En los niños

pueden utilizarse juguetes o globos para conseguir la hiperventilación. Contraindicaciones: hemorragia intracraneal reciente, enfermedad cardiovascular, anemia drepanocítica, hipertensión no controlada y falta total de colaboración.

Utilidad diagnóstica. Activa las descargas de punta-onda (PO) a 3 Hz en el 80% de las epilepsias tipo ausencia y punta-onda lenta a 2-2,5 Hz en el 40% de las epilepsias generalizadas sintomáticas (síndrome de Lennox-Gastaut). Activa la aparición de DEI en un 6-9% y de CE en 4% en la epilepsia focal. Puede activar descargas de PO a 3 Hz en la hipoglucemia. Se destaca que tiene más valor una hiperventilación durante 5 min que un registro continuo EEG de 6 horas, en el caso de la epilepsia tipo ausencia.

Existe un estudio prospectivo multicéntrico del 2014 que pone de manifiesto su clara utilidad y rendimiento en epilepsias generalizadas (88% de respuesta en epilepsia tipo ausencia), aunque en epilepsias focales o parciales es más variable con rango de respuesta entre 0,46-4,4% [7].

Fotoestimulación o estimulación luminosa intermitente (ELI)

Recomendaciones técnicas. Se debe realizar con luz ambiente mínima y una distancia de 30 cm del flash al paciente. Se recomienda una secuencia de frecuencias de estimulación crecientes de 1-20 Hz y después descendente de 60-25 Hz, con trenes de estimulación por frecuencias de 10 s con intervalo entre ellos de 7 s. Comenzar la ELI para cada frecuencia con ojos abiertos y después de 5 s indicar al paciente que cierre los ojos. La duración de la técnica estándar es de 6 min y se debe realizar antes de la HV o al menos 3 min después de la misma [9]. La fotoestimulación repetitiva es raramente de utilidad clínica en neonatos por lo que no está recomendada como activación rutinaria en ellos [6].

Utilidad diagnóstica. Aunque la ELI puede hacer aparecer diferentes tipos de actividad en el EEG, hay que tener en cuenta que no todas ellas tienen un claro valor epileptiforme. De esta manera los principales tipos de respuestas ante la ELI son:

- *Respuesta fotomiogénica o fotomioclónica:* aparece en un 0,3% de sujetos sanos y en un 3% de pacientes con epilepsia. Se define como la existencia de clonías musculares de defensa ante el estímulo, de origen fronto-cervical. Es fisiológica y se bloquea con la apertura ocular.
- *Respuesta fotoparoxística:* paroxismos bilaterales de punta y polipunta-onda, a más de 3 Hz, sincronicos y simétricos, de predominio en regiones frontocentrales. Aparece en un 30% de sujetos por presentar fotosensibilidad. Puede aparecer en un 30% de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, 18% en epilepsia tipo ausencia en la infancia, 15% de epilepsias generalizadas idiopáticas y 3% en epilepsias focales. De esta manera puede asociarse a CE, desde sacudidas mioclónicas hasta una CE tónico-clónica, llamándose entonces respuesta fotoconvulsiva. Puede aparecer una respuesta a baja frecuencia (1-5 Hz) que se da en enfermedades neurodegenerativas (epilepsias mioclónicas progresivas).

Privación de sueño

La combinación de registro de vigilia y sueño tras privación de sueño aumenta la rentabilidad diagnóstica entre un 30-70%. La privación de sueño puede ser total o parcial, según la edad del paciente. Aumenta la presencia de DEI entre un 30% en epilepsia tipo ausencia y un 70-98% en epilepsias generalizadas. Un estudio retrospectivo de 2013 muestra una especificidad para el EEG en privación de sueño de 91,1% para el diagnóstico de epilepsia. Se destaca que para epilepsias focales, la proporción de anomalías que aparecen en un EEG con privación de sueño es mayor que las que se obtienen en un segundo EEG basal [10].

Sueño

El sueño puede activar las descargas críticas e intercríticas. Según el tipo de sueño, se verá como el sueño NREM, facilita las DEI que no están presentes en vigilia y el sueño REM servirá para la focalización de anomalías. Las distintas fases de sueño son importantes en el estudio de las epilepsias generalizadas.

Tareas cognitivas

Se pueden realizar tareas como cálculos matemáticos, puzzles, lectura/escritura, durante la realización del EEG. Estas praxias pueden desencadenar actividad de PO generalizada y puede ser útil para el diagnóstico diferencial entre epilepsia focal y EGI. También puede ser de utilidad en las epilepsias reflejas.

Evidencias	Nivel
Las técnicas habituales de activación en el EEG aumentan la excitabilidad cortical	I
El papel de la hiperventilación en la epilepsia tipo ausencia infantil es seguro y muestra descargas generalizadas de punta-onda a 3 Hz en 88% de los casos	II
La hiperventilación durante 5 min tiene más rendimiento que un registro EEG basal de 6 h en el diagnóstico de epilepsia tipo ausencia	III
Las técnicas de activación han demostrado su capacidad para aumentar de forma significativa el registro de DEI	III
Cuando el EEG de rutina no muestra DEI la privación de sueño aumenta de manera significativa la oportunidad de recoger DEI, especialmente en la EGI	III
En epilepsia focal, el EEG en privación de sueño muestra más proporción de anomalías que un segundo EEG basal	III

► **Pregunta Nº 37.- ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la presencia de descargas epileptiformes intercríticas (DEI) en el EEG para el diagnóstico de la epilepsia?**

En general, los estudios revisados muestran gran variabilidad, siendo muchos de ellos retrospectivos y realizados en centros de tercer nivel, lo que puede introducir un sesgo de muestreo. Además, existe variabilidad interobservador en la detección de DEI. No obstante, pese a estas limitaciones, en una revisión sistemática de la literatura aparecen datos razonablemente consistentes: en estudios realizados en centros de epilepsia la sensibilidad oscila entre el 29 y el 55% en los adultos y 29-77% en niños (resultado que con registros EEG sucesivos puede aumentar) y la especificidad entre el 78 y el 98%. Después de un tercer registro EEG basal normal la posibilidad de detectar DEI en registros posteriores de similares características es mínima [1-13]. En definitiva, un EEG anormal puede ayudar a confirmar el diagnóstico de epilepsia pero un EEG normal no lo descarta. No obstante, existen factores que influyen en la sensibilidad del EEG basal:

- **Edad.** Las DEI son más frecuentes en la epilepsia infantil.
- **Tipo de epilepsia.** Las DEI son más frecuentes en epilepsias de inicio precoz y dependen del síndrome epiléptico, siendo más frecuentes en las ausencias infantiles, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial con paroxismos rolándicos y síndrome de Landau-Kleffner. Las DEI en el adulto, son más frecuentes en epilepsias temporales que en las epilepsias extratemporales.
- La **alta frecuencia de CE** puede aumentar la probabilidad de registrar DEI.

- **Sueño.** Las DEI son más frecuentes en los EEG en los que se recoge sueño durante la prueba, que en los de vigilia. Cuando el EEG inicial no muestra DEI la privación de sueño aumenta la oportunidad de recoger DEI entre el 30-70%.
- **Electrodos.** Las DEI son más frecuentes cuando se utilizan electrodos especiales.
- **Tiempo transcurrido desde la última CE.** La sensibilidad aumenta en los EEG realizados poco después de la CE, aunque los trazados postcríticos inmediatos pueden enmascarar parte de la información. La sensibilidad del EEG basal tras una primera CE fue estudiada por King et al [14], quienes evaluaron de forma no aleatorizada a 300 pacientes 24 horas tras una primera CE y encontraron un aumento en la detección de DEI. En un estudio en niños [15] que comparó la frecuencia de DEI en el EEG realizado 48 horas después de la CE y más de 48 horas después de ésta, no había diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, la mayor detección de DEI con el EEG basal parece limitarse a las primeras 24 horas [15].
- **Fármacos antiepilépticos.** Los FAE disminuyen la frecuencia de DEI, sobre todo en los síndromes epilépticos generalizados.
- **Estrategia de secuencias en la realización de los registros.** La sensibilidad del EEG es algo dinámico, depende de la estrategia diagnóstica utilizada (Fig. 1). Existe un estudio [10] de 2013, ya mencionado en la pregunta anterior, donde se destaca que para epilepsias focales la proporción de anomalías en un EEG con privación de sueño es mayor que en un segundo EEG basal.

No obstante, la sensibilidad de la presencia de DEI en el EEG basal de superficie no puede llegar al 100% debido a limitaciones intrínsecas: a) el EEG es de duración limitada b) se registra un tercio del córtex (las descargas de regiones basales e interhemisféricas no se detectan); c) el hueso, la duramadre y tejido superficial atenúan la señal del EEG; d) los dipolos que sean paralelos a la superficie no se pueden detectar por los electrodos colocados en ésta; e) un área de córtex de al menos 6 cm² se debe activar simultáneamente para registrar una punta u onda aguda (la resolución espacial es por tanto limitada) [11].

La especificidad de las descargas epileptiformes en el EEG es alta (en torno al 90% aproximadamente) en sujetos sanos en vigilia, aunque disminuye en pacientes con alteraciones neurológicas sin CE, y en sujetos sanos durante el adormecimiento y el sueño. Aunque la tasa de prevalencia de DEI en sujetos sin CE es en general baja, ésta varía hasta en 8 veces en los estudios revisados. Esta variación en los estudios es debida principalmente a diferencias en las técnicas de registro EEG, el tipo de población estudiada, así como errores en la interpretación del registro EEG [12].

En un estudio en más de 13.000 jóvenes candidatos sanos a personal de vuelo se observaron DEI en aproximadamente el 0,5% (58% de éstas solo durante la fotoestimulación). Los 43 sujetos que mostraban DEI fueron seguidos durante 29 años y solo 1 desarrolló epilepsia. Los autores concluyen que el riesgo de desarrollar epilepsia en sujetos sanos con DEI es de 2-3% [16]. En los estudios en niños sanos aparecen DEI entre el 1,9 y el 3,5 % sin fotoestimulación, de los cuales en torno al 15% desarrollará una epilepsia. En niños con alteraciones neurológicas o del comportamiento sin CE, el porcentaje de actividad epileptiforme detectada en el EEG es mayor (por ejemplo en TDAH es de aproximadamente el 6% y en autismo entre el 20-60%). En los estudios que muestran la tasa más alta de DEI en autismo influye además de la alta asociación entre epilepsia y autismo, el hecho de que se han realizado de forma retrospectiva con registro ambulatorio de 24 horas, los cuales aumentan la detección por el mayor tiempo de registro respecto a un EEG basal.

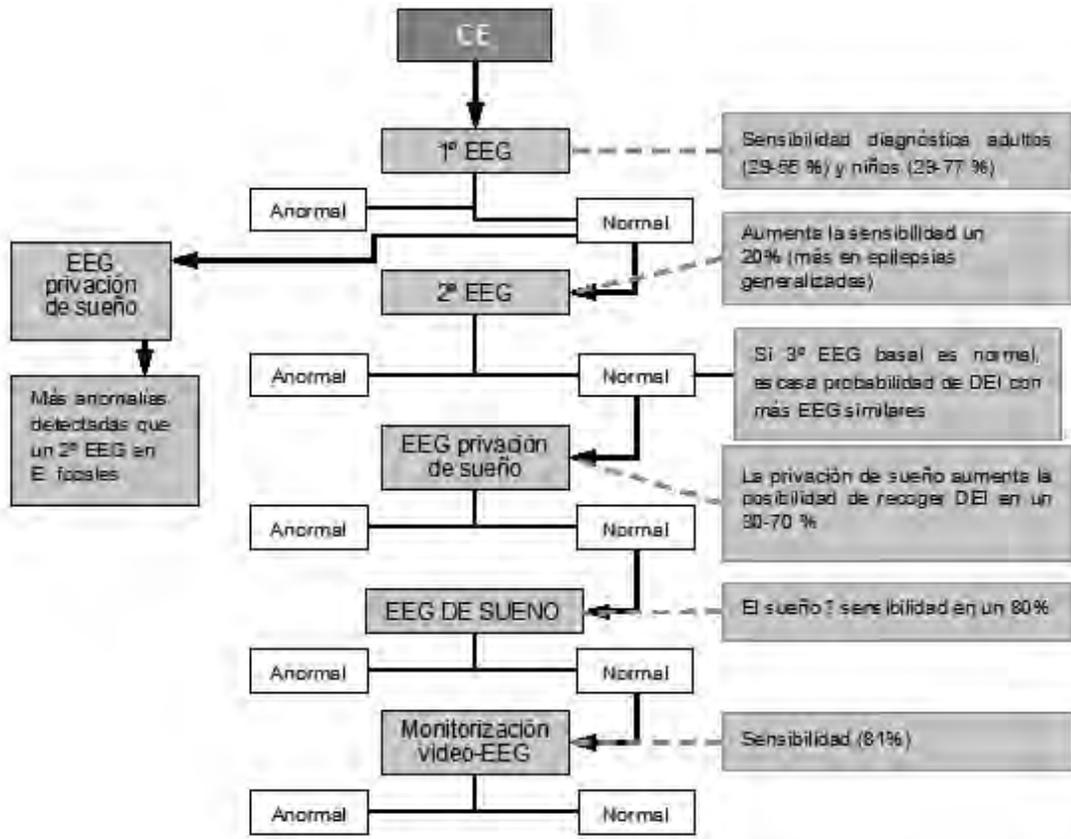


Figura 6.1
Secuencia diagnóstica EEG.

La especificidad del EEG es mayor para el diagnóstico de los síndromes epilépticos que para el de CE. La localización del foco también influye en la especificidad del EEG.

La mayoría de estudios muestran que las descargas epileptiformes en el EEG tienen valor predictivo respecto a la recurrencia de CE, especialmente en pacientes con epilepsia idiopática, siendo aproximadamente el doble el riesgo de recurrencia que cuando el EEG es normal. En un metaanálisis de 16 estudios que valora el riesgo de recurrencia de CE tras una primera CE no provocada, se muestra el EEG con anomalías epileptiformes como uno de los principales indicadores de recurrencia de CE. El ratio de riesgo de recurrencia cuando se obtiene un EEG epileptiforme comparado con un EEG normal era significativo (2,0; intervalo de confianza al 95%: 1,6-2,6). Si aparecían anomalías no epileptiformes la recurrencia de CE también era mayor pero sin significación estadística. El valor predictivo de anomalías no epileptiformes no está claramente definido. En el 2007 la Academia Americana de Neurología y la Sociedad Americana de Epilepsia, evaluando distintos parámetros en una primera CE, llegan a conclusiones similares [20]: la probabilidad postest de recurrencia de CE es del 27,4% si los EEG son normales y del 49,5% en adultos con anomalías epileptiformes en el EEG. En niños, la variación en este sentido pasa del 35% al 65%. Por tanto el riesgo de recurrencia de CE en presencia de DEI aumenta aproximadamente al doble [18-20].

Evidencias	Nivel
Los registros realizados en el transcurso de las primeras 24 horas después de una CE aumentan la probabilidad de detectar DEI	III
El consumo de FAE disminuye la probabilidad de detectar DEI	IV
La detección de DEI en los registros EEG basales sugiere mayor riesgo de recurrencia de CE	II
Las DEI en el adulto, son más frecuentes en epilepsias temporales que en las epilepsias extratemporales	IV
Después del tercer registro EEG basal normal, la posibilidad de detectar DEI en registros posteriores de similares características es mínima	III

► Pregunta Nº 38.- ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la presencia de CE durante el registro EEG para la clasificación del tipo de epilepsia y síndrome epiléptico?

El *gold standard* para el diagnóstico de epilepsia es el registro de una CE clínica con correlación en el EEG. Los principales tipos de CE que se asocian de manera más o menos específica a distintos tipos de síndromes epilépticos se resumen en la tabla 6.2 [1].

Evidencias	Nivel
El registro de una CE clínica con correlación EEG es el <i>gold standard</i> para el diagnóstico de epilepsia	I

► Pregunta Nº 39.- ¿Cuál es la utilidad del registro EEG ante la sospecha del estado epiléptico no convulsivo y/o convulsivo?

El estatus epiléptico (EE) es una urgencia neurológica asociada con una alta tasa de mortalidad y morbilidad. El EEG es esencial para el diagnóstico y manejo adecuado del EE. Sobre todo nos va a aportar información esencial en el estatus no convulsivo (EENC), permitiendo el diagnóstico diferencial con otras entidades y establecer la respuesta al tratamiento y el pronóstico [21,22,24,25].

Respecto al estatus no convulsivo, es de especial importancia la monitorización continua EEG en pacientes ancianos que presentan un cuadro confusional. Un estudio prospectivo del 2014 [21] expone que en el 28% de pacientes ancianos que acuden al hospital con un cuadro confusional se encuentra un patrón de estatus no convulsivo. La presencia de EENC se asocia con un mayor tiempo de hospitalización y una mayor tasa de mortalidad.

El registro EEG puede ayudar al control y seguimiento del tratamiento y nos aporta información pronóstica crucial, pudiendo predecir la existencia de un estatus epiléptico refractario [23]. Los patrones EEG son un factor de riesgo independiente para predecir la aparición de este tipo de estatus refractario. Existe una correlación positiva entre la persistencia de descargas epileptiformes intercricas y las descargas epileptiformes periódicas en el EEG y la evolución a un status epiléptico refractario. Así la realización de un EEG prolongado de al menos 60 min de duración sirve para controlar la efectividad del tratamiento y poder identificar CE subclínicas y EE sutiles.

Tabla 6.2. Patrones EEG específicos de distintos tipos de CE y síndromes epilépticos.

Tipo de CE	Actividad EEG	Síndrome epiléptico
Ausencias típicas	PO a 3 Hz	Epilepsia tipo ausencia de la infancia Epilepsia tipo ausencia juvenil Epilepsia con ausencias mioclónicas Epilepsia mioclónico-atónica Epilepsia sintomática del lóbulo frontal con ausencias
Ausencias atípicas	POL a 2 Hz	Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsia mioclónica severa Epilepsia parcial atípica de la infancia (Aicardi)
Crisis mioclónicas Crisis clónicas	POR >3 Hz	Epilepsia mioclónica benigna de la lactancia Epilepsia mioclónica severa Epilepsia mioclónica-atónica Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia mioclónica sintomática
Crisis mioclónicas Crisis tónicas	PP y PPO	Epilepsias mioclónicas Epilepsia con CE generalizadas tónico-clónicas Síndrome de Lennox-Gastaut (sueño)
Espasmo tónico	Brote-supresión	Encefalopatías mioclónicas neonatales (Aicardi y Ohtahara) Síndrome hipóxico-isquémico neonatal severo
Espasmo infantil	Atenuación de la actividad. Se acompaña de trazado típico de hipsarritmia intercrítico	Síndrome de West

Evidencias	Nivel
La monitorización EEG es importante en el estudio de ancianos que presentan cuadro confusional, por la presencia de patrón de estatus epiléptico no convulsivo	II
El registro EEG puede ayudar al control y seguimiento del tratamiento en el estatus epiléptico, existiendo una correlación entre determinados patrones en el EEG y evolución desfavorable a estatus epiléptico refractario	II

► Pregunta N° 40.- ¿Qué es la magnetoencefalografía, cuál es su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la epilepsia focal y generalizada y cuándo se debe plantear su uso en un paciente con epilepsia?

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica no invasiva que registra la actividad funcional cerebral mediante la captación de campos magnéticos, permitiendo investigar las relaciones entre las estructuras cerebrales y sus funciones. Esta técnica proporciona una combinación de resolución temporal en milisegundos y de una alta resolución espacial (varios mm) de forma segura y no invasiva, con la ventaja de que su señal no se ve distorsionada por el cráneo y resto de tejido subyacente.

Tabla 6.3. Ventajas e inconvenientes de la magnetoencefalografía.

Ventajas	Inconvenientes
Alta resolución espaciotemporal	Coste
No se distorsiona su señal por defectos en el tejido subyacente	Insensibilidad para focos orientados de forma radial
Sensibilidad complementaria al EEG	Baja sensibilidad para focos profundos
Alto ratio señal/ruido en áreas superficiales. Alta sensibilidad focos orientados tangencialmente	Artefactos de artículos metal implantados
Localización del foco, <i>mapping</i> funcional, localización de áreas elocuentes	Limitada para monitorizaciones largas. Baja probabilidad para registros ictales
No invasiva. Pacientes con epilepsia neocortical	

Respecto a la sensibilidad para el diagnóstico de epilepsia, en el caso de epilepsias generalizadas, los estudios son escasos y de serie de casos, y han utilizado la MEG principalmente para valorar las posibles redes regionales específicas implicadas en la aparición de actividad epileptiforme generalizada, o en las epilepsias generalizadas secundarias como herramienta complementaria para valorar la posibilidad de cirugía de epilepsia. La mayoría de estudios se centran en la MEG para la valorar actividad epileptiforme focal. El concepto más importante es que EEG y MEG son técnicas de sensibilidad complementaria en cuanto a la detección de actividad epileptiforme intercrítica focal, es decir cada método puede detectar actividad epileptiforme que no se observa en el otro, y también se detecta actividad simultáneamente en ambas. Las puntas que son visibles en EEG y no en MEG, se explican por la mayor sensibilidad del EEG para detectar focos profundos y actividad orientada de forma radial, mientras que las detectadas solo por MEG se explican por la mejor ratio señal/ruido para focos superficiales, áreas neocorticales y su mayor sensibilidad para los campos eléctricos orientados tangencialmente[26].[27] En resumen, podríamos decir que la sensibilidad de la MEG para detectar actividad epileptiforme intercrítica es del 70-80%, siendo más sensible que el EEG de superficie en la detección de puntas en algunas áreas como la región superficial del lóbulo frontal y el neocórtex temporal, por tanto, en epilepsia neocortical.

En una revisión sistemática de la literatura [28] entre 1987 y 2006 los estudios no mostraban una evidencia científica suficiente para el uso de MEG (también referida como MSI si se combina MEG con neuroimagen estructural) en evaluación prequirúrgica de epilepsia. Esta revisión llega a esta conclusión debido a la gran variabilidad en cuanto al análisis de MEG, tipo de población, tamaño de muestra y diferentes tipos de epilepsia, entre otros aspectos, en los estudios incluidos. Posteriormente, han aparecido estudios más consistentes :

En un estudio prospectivo con cegamiento [29], considerado de clase I por la academia americana de Neurología, encontraron información no redundante proporcionada por la MEG unido a la imagen por resonancia, MEG/MSI (*magnetic source imaging*), en un 33% de los 69 pacientes incluidos con epilepsia refractaria focal (sospecha de epilepsia neocortical que presentaban criterios de EEG intracraneal), que no

se evidenciaba en el Video-EEG, Neuroimagen, SPECT y PET y que modificaba la decisión quirúrgica en un 20% de los pacientes.

En otro estudio [30] prospectivo y con cegamiento, investigaron 160 pacientes con insuficiente localización tras neuroimagen y monitorización de CE, de los cuales 77 fueron investigados con EEG invasivo. De estos últimos, en 23% la MEG sugirió nuevas áreas a cubrir, y en 39% de estos pacientes, estos electrodos adicionales mostraron patrones de inicio de CE. Además, los hallazgos localizadores de MEG estaban significativamente asociados a resultado libre de CE, la mayor meta en cirugía de epilepsia.

El uso de MEG debe plantearse principalmente en estudio prequirúrgico de epilepsias refractarias focales en las que los métodos tradicionales no han sido concluyentes, siempre indicado por un epileptólogo o equipo de epilepsia y ajustado a los estándares de la utilización racional de recursos [31,32].

La repetición de MEG, como ocurre con el EEG, podría aumentar la sensibilidad de esta técnica en porcentajes similares al EEG, aunque en este apartado la literatura revisada es todavía limitada, con todos los estudios revisados con tamaño de muestra pequeños [33].

Un futuro estudio prospectivo multicéntrico de MEG investigará la información adicional en el diagnóstico y elección del procedimiento terapéutico en pacientes epilépticos.

Las ventajas e inconvenientes de la MEG se resumen en la tabla 6.3.

Evidencias	Nivel
MEG/MSI proporciona información no redundante obtenida de forma no invasiva en evaluación prequirurgica de pacientes con epilepsia refractaria de origen focal	I

Recomendaciones	Grado de recomendación
Los registros EEG deben ser realizados por personal técnico entrenado, e interpretados por personal cualificado	R - SAdE
El EEG de rutina debe tener una duración mínima de 20 minutos técnicamente satisfactorios y técnicas de activación básicas: ojos abiertos y cerrados, hiperventilación y ELI	C
No está recomendado por baja rentabilidad realizar más de tres EEG de rutina en búsqueda de DEI	C
Siempre debe realizarse hiperventilación ante la sospecha de epilepsia de ausencias al ser el método diagnóstico neurofisiológico más rentable	C
Es recomendable la realización de EEG postcríticos inmediatos cuando la situación lo posibilite, dada su mayor rentabilidad	C
El EEG en privación de sueño debe incluir un periodo de vigilia y otro de sueño espontáneo de al menos 40 min	R - SAdE
Debe realizarse EEG en privación de sueño ante la sospecha de EGI en la que no se haya podido detectar DEI en los registros de rutina	R - SAdE
Está indicado la realización de EEG de sueño en los siguientes síndromes epilépticos: síndrome de West, epilepsia rolándica benigna de la infancia, epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal, síndrome de Landau-Kleffner y epilepsias que cursan con punta-onda continua durante el sueño, si el EEG estándar no ha sido diagnóstico	R - SAdE
La interpretación del EEG debe perseguir la identificación y caracterización de los grafoelementos con significado epileptogénico (DEI), que son: puntas, ondas agudas, punta-onda, polipunta y polipunta-onda	R - SAdE
En casos de duda, es recomendable la lectura ‘conservadora’ de un primer estudio EEG, ya que interpretar hallazgos normales como epileptiformes es más perjudicial que el caso contrario	R - SAdE
El uso de MEG debe plantearse principalmente en estudio prequirúrgico de ERF en las que los métodos tradicionales no han sido concluyentes, siempre indicado por un epileptólogo o equipo de epilepsia y ajustado a los estándares de la utilización racional de recursos	R - SAdE

Bibliografía

1. Blanco T, López-Trigo F, Aguilar-Amat M, et al. Métodos diagnósticos en epilepsia: Neurofisiología. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Luzán 5; 2012.
2. Blanco T, Rubio P, Ortiz P. Indicaciones del electroencefalograma en epilepsia. *Medicine* 2011; 10: 5055-9.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline no. 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London; 2012. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137/niceguidance> [20-02-2015].
4. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 91-6.
5. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 6: a pro-

- posal for standard montages to be used in Clinical EEG. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 111-7.
6. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 2: Minimum technical standards for pediatric electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 92-6.
 7. Kane N, Grocott L, Kandler R et al. Hyperventilation during electroencephalography: safety and efficacy. *Seizure* 2014; 129-34.
 8. Adans DJ, Luders H. Hyperventilation and 6 hour EEG recording in evaluation of absence seizures. *Neurology* 1981; 31: 1175-7.
 9. Kasteleijn-Nolst TD, Rubboli G, Hirsch E, et al. Methodology of photic stimulation revisited: update European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia* 2012; 53: 16-24.
 10. Giorgi FS, Perini D, Maestri M, et al. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 2101-7.
 11. Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and diagnosis of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl): 14-22.
 12. So EL. Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? *J Clin Neurophysiol* 2010; 27: 229-38.
 13. Salinsky N, Kanter R, Dasheif R. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28: 331-4.
 14. King MA, Newton MR, Jackson GD. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-11.
 15. Hamiwka L, Singh N, Kozlik S, et al. Feasibility and clinical utility of early electroencephalogram (EEG) in children with first seizure. *J Child Neurol* 2008; 23: 762-5.
 16. Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86: 75-7.
 17. Noachtar S, Remi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 22-33.
 18. Wirrell EC. Prognostic significance of interictal epileptiform discharges in newly diagnosed seizure disorders. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27: 239-48.
 19. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-72.
 20. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007; 69: 1996-2007.
 21. Gilles N, Chantal D, Claire M, et al. EEG patterns compatible with nonconvulsive status epilepticus are common in elderly patients with delirium: a prospective study with continuous EEG monitoring. *Epilepsy Behav* 2014; 36: 18-21.
 22. Pro S, Vicenzini E, Rocco M, et al. An observational electroclinical study of status epilepticus: from management to outcome. *Seizure* 2012; 21: 98-103.
 23. Tian F, Su Y, Chen W, et al. RSE prediction by EEG patterns in adult GCSE patients. *Epilepsy Res* 2013; 105: 174-82.
 24. Bleck TP. Status epilepticus and the use of continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18: 560-78.
 25. Binnie CD, Stefan H. Modern EEG: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1671-97.
 26. Goldenholz DM, Ahlfors SP, Hamalainen MS, et al. Mapping the signal-to noise ratios of cortical sources in magnetoencephalography and electroencephalography. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 1077-86.
 27. Ito T, Otsubo H, Shiraishi H, et al. Advantageous information provided by magnetoencephalography for patients with neocortical epilepsy. *Brain Dev* 2015; 37: 237-42.
 28. Lau M, Yam D, Burneo JG. A systematic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. *Epilepsy Res* 2008; 79: 97-104.
 29. Sutherling WW, Mamelak AN, Thyerlei D, et al. Influence of magnetic source imaging for planning intracranial EEG in epilepsy. *Neurology* 2008; 71: 990-6.
 30. Knowlton RC, Razdan SN, Limdi N, et al. Effect of epilepsy magnetic source imaging on intracranial electrode placement. *Ann Neurol* 2009; 65: 716-23.
 31. Stefan H, Rampp S, Knowlton RC. Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 172-7.
 32. American Clinical MEG Society (ACMEGS) position statement: the value of magnetoencephalography (MEG)/magnetic source imaging (MSI) in non invasive presurgical evaluation of patients with medically intractable localization-related epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2009; 26: 290-3.
 33. Alkawadri R, Burgess R, Isitan C, et al. Yield of repeat routine MEG recording in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 416-9.

7

Monitorización vídeo-EEG en el diagnóstico de las CE y epilepsia

Autores:

L. Dinca Avarvarei. Neurología & Neurofisiología

V. Fernández Sánchez. Neurofisiología

Revisores:

A. Galdón Castillo. Neurofisiología

P. Quiroga Subirana. Neurología & Neurofisiología

J. Ruiz Giménez. Neurología

Introducción

La monitorización vídeo-EEG y los avances en tecnología digital ha significado un gran avance en el campo de la neurología. Ha permitido conocer en profundidad la epilepsia, y otros trastornos paroxísticos no epilépticos, a través del estudio de forma detallada de la semiología y de forma correlativa del trazado EEG. Estos avances ayudan enormemente a poder realizar un diagnóstico de certeza, permitiendo realizar un tratamiento adecuado.

► **Pregunta Nº 41.- ¿Qué es la monitorización vídeo-EEG y qué sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico de las CE?**

La monitorización vídeo-EEG (MVEEG) consiste en el registro simultáneo de los fenómenos clínicos con imagen de video y de la actividad eléctrica cerebral mediante el EEG. La duración del registro puede variar según la indicación de la MVEEG y la frecuencia de los eventos que pretendemos registrar, pudiendo ser de horas a semanas. A mayor duración del registro EEG aumenta la probabilidad de encontrar eventos críticos o intercríticos. La MVEEG puede ser utilizada desde el neonato hasta el anciano. El término 'monitorización', no implica necesariamente el análisis inmediato de los registros. El desarrollo de la tecnología digital permite adquirir, almacenar y revisar los datos de larga duración de forma pormenorizada, tiempo después de su adquisición. Las unidades de MVEEG deben ser especializadas y estar dotadas de personal y equipamiento específico y bien entrenado [1].

La MVEEG de larga duración ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de pacientes con trastornos paroxísticos que presentan dificultades diagnósticas tras la evaluación clínica y el EEG convencional [2]. Para el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas de los trastornos paroxísticos no epilépticos, la MVEEG se considera el *gold standard* [3,4], aunque, los diagnósticos deben tomarse con precaución, pues, según las evidencias registradas en una revisión sistemática basada en 13 estudios y posteriormente revisada (CRD), la sensibilidad de la MVEEG para este diagnóstico diferencial variaba desde 23 a 96% y la especificidad desde 56 a 100% [5,6]. Además, el acuerdo interobservador, tomando sólo la MVEEG, era moderado para los trastornos paroxísticos no epilépticos ($\kappa = 0,57$; IC 95%: 0,39-0,76), mientras que para el diagnóstico de epilepsia era bastante mayor ($\kappa = 0,69$; IC 95%: 0,51-0,86) [7].

Para la localización del foco epiléptico, en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia refractaria, el análisis de la semiología crítica durante una MVEEG tiene una sensibilidad del 52,5%, una especificidad del 88% y un valor predictivo positivo de 0,90 [8,9], aunque se debe tener en cuenta que la MVEEG puede localizar el foco de manera errónea, cuando la actividad eléctrica se genera en una zona alejada del cuero cabelludo [10]. El valor predictivo positivo para la decisión de realizar cirugía de epilepsia del video-EEG interictal fue del 59% (IC 95%: 43-74%), para la semiología ictal registrada en video-EEG fue del 65 % (IC 95%: 51-77%) y el video-EEG ictal fue del 63% (IC 95%: 50-74%) [10,11].

Evidencias	Nivel
La MVEEG es útil como instrumento diagnóstico en pacientes con trastornos paroxísticos intermitentes difíciles de registrar, así como en los casos en los que, existiendo alta sospecha clínica de epileptogenicidad, no se encuentra evidencia de actividad crítica o intercrítica con los registros EEG convencionales	II

► Pregunta Nº 42.- ¿Cuándo se debe realizar una monitorización video-EEG?

La MVEEG se debe utilizar en los casos específicos de crisis epilépticas con dificultad diagnóstica, cuando la evaluación clínica y registros EEG basales con estimulación no son concluyentes (ver algoritmo diagnóstico en capítulo 6). Las indicaciones principales de la MVEEG son [1,12]:

1. La identificación y diagnóstico diferencial de fenómenos paroxísticos con o sin traducción eléctrica y su clasificación etiológica (CE frente a trastornos paroxísticos no epilépticos: crisis psicógenas, trastornos motores paroxísticos, trastornos del sueño).
2. Caracterización semiológica de las CE y síndrome epiléptico y cuantificación de las CE.
3. Documentación de CE habituales para estudio prequirúrgico de cirugía de la epilepsia.
4. Documentación de las variaciones diurnas o circadianas en los paroxismos epilépticos o en los fenómenos conductuales y efecto de la medicación o del sueño y otros factores precipitantes o estímulos (nocturnos, relacionado con situaciones o actividades específicas) sobre los mismos.
5. Monitorización para la identificación de crisis subclínicas y estados epilépticos no convulsivos, así como monitorización del tratamiento de los estados epilépticos.

Respecto a las indicaciones 1 y 2, la MVEEG permite el registro entre el 50% y el 96% de fenómenos paroxísticos y establece el diagnóstico en el 88% a 95% de los casos y cambia el tratamiento en el 73% de los casos en adultos, con un tiempo medio de 2 días de monitorización [3,13]. En niños, el registro mediante MVEEG

va a permitir la clasificación de la epilepsia en un porcentaje entre 54% y 88% según las diferentes series publicadas, con un tiempo medio de registro de un día y medio [14].

En la indicación 3 de evaluación prequirúrgica de la epilepsia, la MVEEG, junto con las pruebas de imagen cerebral, han demostrado con el mayor nivel de evidencia su capacidad para localizar el área epileptógena [9,10]. En la cirugía de epilepsia infantil, no hay evidencias firmemente demostradas, pero un panel de expertos internacional, recomienda la realización de MVEEG como primer paso en la evaluación prequirúrgica [15]

La MVEEG de larga duración o monitorización EEG continua ha demostrado la capacidad para detectar las crisis epilépticas subclínicas y los estados sutiles en pacientes en riesgo para presentar crisis en las unidades de cuidados intensivos. En adultos, hasta un 19% de estos pacientes presentaron crisis subclínicas o status no epilépticos que hubieran pasado inadvertidos [16], 80% de los pacientes con status epiléptico al ingreso presentan crisis epilépticas no convulsivas o un status epiléptico no convulsivo [17] y un tercio de los niños en riesgo presentaron crisis subclínicas, detectados mediante VEEG continuo [18].

Evidencias	Nivel
La MVEEG es la prueba más específica para la identificación de fenómenos paroxísticos con o sin traducción eléctrica y su clasificación etiológica, su caracterización semiológica y cuantificación y para el establecimiento del diagnóstico diferencial entre CE evidentes o subclínicas y fenómenos paroxísticos no epilépticos	II
La MVEEG es la prueba neurofisiológica más útil para la localización precisa del área epileptogénica en el estudio prequirúrgico de la epilepsia	I
En situaciones de EE, sobre todo por encima de los 60 minutos de duración, la MVEEG o monitorización con EEG continuo sirve para comprobar la efectividad del tratamiento y para la identificación de CE subclínicas y estados epilépticos sutiles	III

► **Pregunta N° 43.-** ¿Qué tipos de electrodos se deben utilizar en la MVEEG para el diagnóstico de la epilepsia?

La MVEEG se pueden realizar con tres clases de electrodos: los electrodos de superficie, los electrodos semiinvasivos y los invasivos intracraneales.

Electrodos de superficie. Los que se utilizan habitualmente son discos de plata recubiertos de oro. No se recomienda el uso de agujas. Se colocan según el sistema internacional modificado de electrodos 10/20 o bien el sistema ampliado 10/10, para evaluaciones de cirugía de la epilepsia. La fijación de los electrodos a la piel para una MVEEG de larga duración se debe realizar con colodión [1]. Su principal limitación es que pueden fallar en la localización exacta del foco epiléptico en particular cuando el origen se encuentra en zonas alejadas de la corteza cerebral o cuando implican áreas corticales de menos de 6 cm².

Electrodos semiinvasivos/extracraneales basales. Los electrodos semiinvasivos se utilizarán de preferencia para candidatos a cirugía de la epilepsia cuando se necesite una mayor precisión en la localización de las descargas focales registradas con electrodos de superficie. Estos electrodos deben ser fabricados en platino o cromo-níquel, ser flexibles y ser compatibles con RM para poder comprobar su localización exacta. Se disponen de los siguientes tipos:

- **Electrodos esfenoideales.** Se utilizan para registrar actividad epileptiforme del área medial o del lóbulo temporal anterior. Son flexibles y pueden permanecer varios días e incluso semanas. Se introducen de forma bilateral por debajo del arco zigomático a través de la piel cerca del foramen oval. Hay evidencias suficientes de la eficacia de los electrodos supernumerarios temporales basales para la detección de actividad intercrítica del lóbulo temporal, ya que son capaces de obtener resultados similares a los electrodos semiinvasivos esfenoideales [1,19,20], aunque probablemente con mayor precisión espacial [21].
- **Electrodos nasoetmoidales, supraópticos, nasofaríngeos o de canal auditivo.** Se han empleado en circunstancias especiales para registro de actividad intercrítica focal. Sin embargo las indicaciones de estos electrodos no están claras y no se recomiendan para uso rutinario [1].

Electrodos invasivos intracraneales:

- **Electrodos de foramen oval.** Se utilizan para registro de la actividad medial temporal. Son flexibles, de cuatro a seis contactos y situados en la cisterna ambiens con la ayuda de una aguja a través del foramen oval. Estos electrodos tienen un área de registro limitada pero permiten un mejor registro medial temporal que los electrodos de superficie o esfenoideales y ofrecen una alternativa menos invasiva que los electrodos subdurales o intracerebrales, con muy buenos resultados para epilepsia del lóbulo temporal [1,22]. Las complicaciones menores (disestesias, sangrado en la mejilla, rechazo del electrodo) son del 4,8% y en 1,8% puede haber complicaciones mayores (sangrado intracraneal) [23].
- **Electrodos subdurales.** Se utilizan para registrar sobre la corteza cerebral. Pueden ser tiras de electrodos o mantas. Están hechos de pequeños discos o contactos de platino o acero inoxidable recubierto de material inerte tipo silicona. Cada manta o tira de electrodos tiene de 4 a 64 contactos de algunos milímetros de diámetro y se suelen colocar en el espacio subdural. Menos frecuentes son los que se colocan en el espacio epidural. En algunos casos puede ser necesario localizar zonas elocuentes del cerebro con estimulación eléctrica cortical cuando el paciente tiene implantados electrodos subdurales o profundos. En estos casos es necesario un mínimo 64 canales de registro con MVEEG. [1] Los efectos adversos más frecuentes son las hemorragias (4%; IC 95%: 3,2-4,8%), infecciones neurológicas (2,3%; IC 95%: 1,5-3,1%), infecciones superficiales (3%; IC95%: 1,9-4,1%) y aumento de la presión intracraneal (2,4%; IC95%: 1,5-3,3%) [24]. (Ver capítulo 28, pregunta 6).
- **Electrodos intracerebrales o electrodos profundos (estereoencefalografía-SEEG).** Se utilizan para registro de estructuras profundas del cerebro que no suelen ser accesibles con electrodos subdurales y pueden tener hasta 16 puntos de registro por electrodo. Se introducen con cirugía estereotáxica y su colocación más habitual es en estructuras profundas del lóbulo temporal o extratemporal de forma bilateral. Los riesgos son menores que con los electrodos subdurales y son hemorragias e infecciones (1-4%) [25,26]. Todos los electrodos invasivos deben ser comprobados con frecuencia y utilizados con los correspondientes protocolos para evitar infecciones y deben ser fijados de forma segura a la piel [1].

Evidencias	Nivel
Los electrodos invasivos intracraneales consiguen una mayor precisión en la localización de las descargas epileptiformes que los electrodos de superficie	IV
Los electrodos esfenoidales y los de foramen oval son válidos para registrar actividad epileptiforme del área medial o anterior del lóbulo temporal	II
Los electrodos nasoetmoidales, supraópticos, nasofaríngeos o de canal auditivo se utilizan para registro de actividad intercrítica focal sólo en casos seleccionados	IV

► Pregunta Nº 44.- ¿Cuáles son las técnicas básicas de inducción y cuándo utilizarlas durante la monitorización video-EEG?

La posibilidad de registrar actividad epileptiforme crítica e intercrítica depende de la duración de la monitorización video-EEG (MVEEG) y de la frecuencia de aparición de los eventos paroxísticos [27]. Si el intervalo entre crisis es muy largo, y no se logran registrar durante la MVEEG, las posibilidades de realizar un diagnóstico adecuado disminuyen y el tiempo de MVEEG se alarga. Por esta razón se han desarrollado protocolos para la inducción de crisis durante la monitorización. Existen dos grupos de técnicas:

- *Técnicas que influyen en los procesos fisiológicos que aumentan la posibilidad de aparición de las crisis:* hiperventilación, estimulación luminosa intermitente (ELI), privación de sueño y retirada de los FAE.
- *Técnicas que utilizan los métodos psicológicos, como la sugestión directa e indirecta, para inducir crisis no epilépticas:* la utilización de estas técnicas es controvertida.

La ELI y la hiperventilación son parte fundamental de cualquier EEG estándar, incluida la MVEEG. La estimulación fótica es necesaria para demostrar la fotosensibilidad, además de tener la posibilidad de inducir crisis. La hiperventilación se utiliza de rutina para incrementar la sensibilidad de las descargas epileptiformes interictales (DEI) [28]. Estas técnicas se realizan de la misma forma en la MVEEG que en los EEG convencionales (ver capítulo 6).

La privación de sueño es un eficaz método de activación de la DEI. Lo consigue en un 30% de las epilepsias en general y hasta en un 77-98% en el caso de las epilepsias con ausencia y generalizadas. El sueño es otro activador potente de la actividad epileptiforme y se utiliza siempre que se trate de epilepsias como: síndrome de West, la epilepsia benigna rolándica de la infancia, síndrome de Landau-Kleffner, epilepsia con punta-onda continua durante el sueño, epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal, etc. La MVEEG en sueño es el patrón oro de diagnóstico para eventos no epilépticos que simulan crisis epilépticas nocturnas como los despertares paroxísticos, parasomnias y trastorno de conducta violenta durante el sueño.

La retirada de los FAE es una técnica muy útil sobre todo en los casos subsidiarios de cirugía de la epilepsia. Aunque no son frecuentes, pueden existir complicaciones (crisis secundariamente generalizadas, estado epiléptico) o errores diagnósticos por evidenciar actividad crítica diferente a la habitual del paciente [19,29].

Las técnicas de sugestión se realizan para hacer el diagnóstico diferencial entre crisis y crisis no epilépticas de origen psicógeno. Se utilizan sugestión verbal, sugestión verbal junto a métodos clásicos de activación, estimulación sensitiva de varios puntos corporales, placebo, etc. Se ha utilizado también la hipnosis y

hay autores que muestran una alta sensibilidad y especificidad (77% y 95% respectivamente) [30]. Otros autores encuentran una menor sensibilidad aunque alta especificidad (46% y 88% respectivamente) [31].

La provocación por la inyección de suero salino presenta una alta sensibilidad y especificidad (91% y 100%), pero su utilización es muy controvertida.

Los registros poligráficos son especialmente útiles para realizar el diagnóstico diferencial entre crisis y fenómenos paroxísticos no epilépticos como por ejemplo síncope, apneas, trastornos de la frecuencia cardiaca, etc.

Evidencias	Nivel
La MVEEG en sueño es el patrón oro de diagnóstico para eventos no epilépticos que simulan crisis epilépticas nocturnas como los despertares paroxísticos, parasomnias y trastorno de conducta violenta durante el sueño	I
La estimulación fótica es necesaria para demostrar la fotosensibilidad y tiene la posibilidad de inducir crisis	III
La hiperventilación se utiliza de rutina para incrementar la sensibilidad de las descargas epiléptiformes interictales	IV

► **Pregunta N° 45. ¿Qué es el Holter EEG y cuando se debe utilizar?**

El EEG ambulatorio (EEGA) de larga duración es un dispositivo de registro EEG en formato digital portátil que permite una monitorización prolongada en el ámbito extra hospitalario. Está recomendado en pacientes con dificultades diagnosticas tras una evaluación clínica y electroencefalográfica convencional [32,33].

Las indicaciones del EEGA son:

- *Confirmación de la sospecha clínica de epilepsia.* Entre el 6-15% de los pacientes estudiados presentan crisis durante la EEGA.
- *Evaluación de la actividad epiléptiforme interictal.* El EEGA aumenta hasta el 38% la posibilidad de detectar anomalías epiléptiformes interictales en pacientes epilépticos que presentan trazados de rutina normales [34].
- *Documentar crisis no identificadas por los pacientes.* Las crisis de ausencias en los niños y las crisis parciales complejas pueden no ser reconocidas por el paciente.
- *Evaluación de la respuesta al tratamiento.* Especialmente en crisis de ausencias y en el periodo de retirada del tratamiento antiepiléptico. Es muy valioso en los niños, pacientes con retraso mental u otras formas de encefalopatía.
- *Evaluación de eventos nocturnos o relacionados con el sueño.* Son espacialmente útiles en la epilepsia rolándica y en la punta-onda continua durante el sueño lento. Existe la posibilidad de realizar estudios polisomnográficos de forma ambulatoria.
- *Evaluación de sospecha de pseudocrisis de origen psicógeno.* Puede ser de utilidad en el estudio inicial de los eventos no epilépticos, siendo la MVEEG el estudio estándar para estos casos.
- *Evaluación del síncope.* El EEGA es útil en la evaluación del síncope si uno de los canales está utilizado para el trazado ECG.
- *Valoración de pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia.* La telemetría EEGA se puede utilizar para planificar lobectomías temporales para pacientes con epilepsia refractaria [36].
- *EEGA con dispositivos de anticipación de crisis que permitan una intervención farmacológica* [34].

La técnica es similar al EEG convencional; los electrodos de disco se colocan según el sistema internacional 10-20 fijándose con colodión. Durante el registro el paciente realiza un diario de incidencias y marca el inicio de episodios críticos pulsando el botón de alarma. La duración del registro es de entre 24 horas hasta semanas. Se recomiendan registros obtenidos con métodos para detección automática de puntas y de crisis. Las ventajas de dicha técnica son: la posibilidad de estudiar al paciente en su ambiente habitual; permite un registro de días de duración con bajo coste; los eventos o síntomas se quedan marcados en el registro mediante la activación del botón de alarma [2,37].

Las desventajas del registro ambulatorio son: ausencia de un observador especializado durante el fenómeno paroxístico; ausencia de la imagen simultánea salvo en el caso de la telemetría EEGA, problemas técnicos frecuentes y menor rendimiento diagnóstico frente al realizado durante un ingreso hospitalario.

El EEGA tiene una sensibilidad del 77% si el paciente tiene crisis diarias y del 50% si tiene crisis semanales. En la población pediátrica el EEGA suplementado con video permite contestar a la pregunta del clínico en el 80% de pacientes diagnosticados de epilepsia y en el 83% de aquéllos con sospecha diagnóstica de epilepsia. Con la EEGA asistida por ordenador dichas cifras aumentaron a 88% [38].

Evidencias	Nivel
El EEGA es útil en la evaluación de pacientes con dificultades para el diagnóstico de epilepsia después de una evaluación con EEG estándar	III
El EEGA ayuda en la clasificación del tipo de crisis y síndromes epilépticos en los pacientes con dificultades diagnósticas	III

► **Pregunta Nº 46. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad según tipo de electrodo para localización del área epileptógena?**

Los electrodos utilizados habitualmente en la MVEEG son los electrodos de superficie. Dado que los focos epilépticos se pueden encontrar a distancia de la superficie cortical, en algunos casos son necesarios los registros con electrodos semiinvasivos o invasivos.

Los electrodos de foramen oval, usados en casos específicos de epilepsia mesial del lóbulo temporal, pueden ayudar en más del 90% de los casos estudiados para la toma de decisiones terapéuticas. Son mínimamente invasivos y muy efectivos para la evaluación de estos pacientes después de un estudio no concluyente con electrodos de superficie [39].

Los electrodos esfenoidales detectan las descargas epilépticas interictales (DEI) con mucha mayor sensibilidad que los electrodos de superficie. Se ha demostrado que únicamente un 65% de las DEI detectadas con electrodos esfenoidales se registran en EEG de superficie, mientras que un 16% de DEI se registran únicamente con los electrodos esfenoidales. En casos determinados, este tipo de electrodos permite una selección adicional de pacientes para la cirugía de la epilepsia (esclerosis mesial temporal bilateral o unilateral con características neocorticales, con DEI bilaterales o de inicio ictal difuso) [40].

Los electrodos nasoetmoidales, supraópticos, nasofaríngeos y de canal auditivo se utilizan en casos seleccionados para registrar descargas epileptiformes focales. Las indicaciones de este tipo de electrodos no

están claramente especificadas. Utilizando los electrodos nasofaríngeos, se evidencia un incremento del 25% en la detección de puntas en las epilepsias temporales mesiobasales [41].

Los electrodos subdurales muestran una sensibilidad y especificidad del 60% y 82% respectivamente [42]. Además del análisis convencional del registro con los electrodos subdurales, el análisis de la localización de la fuente eléctrica añade datos clínicos relevantes en pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo frontal; con este tipo de análisis se pueden evidenciar focos epilepticos profundos no visualizados con estudios habituales con electrodos subdurales [43].

Los electrodos intracerebrales o electrodos profundos localizan con mayor precisión descargas epileptiformes situadas en las estructuras cerebrales profundas y se colocan por cirugía estereotáxica. Los estudios con electrodos profundos llegan a una sensibilidad del 87% aunque la especificidad es de un 55% [42].

Hay autores que utilizan de forma combinada electrodos subdurales y electrodos profundos especialmente para epilepsias refractarias complejas de localización insular/perisilviana, aunque los esquemas de implantación tienen que estar muy individualizados para cada paciente [44,45].

Las indicaciones para la utilización de electrodos semiinvasivos/invasivos en la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria se resumen en la pregunta n.º 5 del capítulo 28.

Evidencias	Nivel
Los electrodos semiinvasivos/invasivos detectan con mayor precisión la localización de la actividad epileptiforme que los electrodos de superficie	IV

Recomendaciones	Grado de recomendación
La MVEEG es un método diagnóstico altamente recomendable en pacientes con trastornos paroxísticos intermitentes difíciles de registrar, así como en los casos en los que el diagnóstico de epilepsia es dudoso o en los que, existiendo alta sospecha de epileptogenicidad, no se encuentra evidencia de actividad crítica o intercrítica con el EEG basal	B
Las técnicas de sugestión durante la realización de MVEEG se pueden utilizar en casos de crisis psicógenas o trastornos paroxísticos no epilepticos, aunque existe la posibilidad de resultados falsos positivos	C
La EEG ambulatoria (EEGA) está recomendada en pacientes que presentan dificultades diagnósticas tras la valoración clínica y los estudios EEG estándar	C
La MVEEG es un método diagnóstico recomendable en los protocolos de estudio prequirúrgico de la epilepsia como método de localización del área epileptogénica	A
La MEEG o monitorización con EEG continuo es un método recomendable en el seguimiento de los EE convulsivos, sobre todo cuando superan los 60 minutos de duración	C
El equipo responsable de la evaluación prequirúrgica debe decidir de manera multidisciplinaria la indicación del registro con electrodos invasivos en cada caso individual	R - SADE

Bibliografía

1. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2008; 25: 170-80.
2. NICE guidelines [CG137] The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137/chapter/1-Guidance#investigations> [20-02-2015].
3. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013; 54: 2005-18.
4. Alving J, Beniczky S. Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video- EEG monitoring: findings in patients extensively investigated before the monitoring. *Seizure* 2009; 18: 470-3.
5. Cuthill FM, Espie CA. Sensitivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures: a systematic review. *Seizure* 2005; 14: 293-303.
6. CRD review 2007 Cuthill FM, Espie CA. Sensitivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures: a systematic review. *Seizure* 2005; 14: 293-303.
7. Benbadis SR, LaFrance WC Jr, Papandonatos GD, et al; NES Treatment Workshop. Interrater reliability of EEG-video monitoring. *Neurology* 2009; 73: 843-6.
8. Henkel A, Noachtar S, Pfander M, et al. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology* 2002; 58: 271-6.
9. Uijl SG, Leijten FS, Parra J, et al. What is the current evidence on decision-making after referral for temporal lobe epilepsy surgery? A review of the literature. *Seizure* 2005; 14: 534-40.
10. Burch J, Hinde S, Palmer S, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess* 2012; 16: 1-157. URL: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-16/issue-34> [20-02-2015].
11. Uijl SG, Leijten FSS, Arends JBAM, et al. The added value of [18F]-fluoro-d-deoxyglucose positron emission tomography in screening for temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2007; 48: 2121-9.
12. Velis D, Plouin P, Gotman J, et al; ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 379-84.
13. Lobello JC, Morgenlander A, Radtke CD. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioural events: duration, effectiveness, and limitations. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 261-6.
14. Asano E, Pawlak C, Shah A. The diagnostic value of initial video-EEG monitoring in children-Review of 1000 cases. *Epilepsy Res* 2005; 66: 129-35.
15. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, et al; Task Force for Paediatric Epilepsy Surgery, Commission for Paediatrics, and the Diagnostic Commission of the International League Against Epilepsy. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2014; 55: 507-18.
16. Claassen J, Taccone FS, Horn P, et al; Neurointensive Care Section of the European Society of Intensive Care Medicine. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1337-51.
17. Sutter R, Fuhr P, Grize L, et al. Continuous video-EEG monitoring increases detection rate of nonconvulsive status epilepticus in the ICU. *Epilepsia* 2011; 52: 453-7.
18. Williams K, Jarrar R, Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia* 2011; 52: 1130-6.
19. Kanner AM, Parra J, Gil-Nagel A, et al. The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study. *Epilepsia* 2002; 43: 1189-96.
20. Blume WT. The necessity for sphenoidal electrodes in the pre-surgical evaluation of temporal lobe epilepsy: con position. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 305-10.
21. Hamaneh MB, Limotai C, Lüders HO. Sphenoidal electrodes significantly change the results of source localization of interictal spikes for a large percentage of patients with temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 373-9.
22. Sheth SA, Aronson JP, Shafi MM, et al. Utility of foramen ovale electrodes in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 713-24.
23. Pastor J, Sola RG, Hernando-Requejo V, et al. Morbidity associated with the use of foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2008; 49: 464-9.
24. Arya R, Mangano FT, Horn PS, et al. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2013; 54: 828-39.
25. Hedegård E, Bjellvi J, Edelvik A, et al. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: a prospective population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 716-20.
26. Wellmer J, Von der Groeben F, Klarman U, et al. Risks and

- benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. *Epilepsia* 2012; 53: 1322-32.
27. Eddy CM, Cavanna AE. Video electroencephalography investigation of ictal alterations of consciousness in epilepsy and non-epileptic attack disorder: practical considerations. *Epilepsy Behav* 2014; 30: 24-7.
 28. Arain AM, Arbogast PG, Abou-Khalil BW. Utility of daily supervised hyperventilation during long-term video-EEG monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2009; 26: 17-20.
 29. Johnston JM, Mangano FT, Ojemann JG, et al. Complications of invasive subdural electrode monitoring at St. Louis Children's Hospital, 1994-2005. *J Neurosurg* 2006; 105: 343-7.
 30. McGonigal A, Oto M, Russell AJ, et al. Nonepileptic seizures: an honest approach to provocative testing is feasible. *Arch Neurol* 2002; 59: 1491.
 31. Khan AY, Baade L, Ablah E, et al. Can hypnosis differentiate epileptic from nonepileptic events in the video/EEG monitoring unit? Data from a pilot study. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 314-7.
 32. Menéndez de León C. Electroencefalografía ambulatoria. In Sociedad Española de Neurofisiología Clínica eds. Recomendaciones para la práctica de la electroencefalografía. Valencia: Computext Composición; 2009. p. 97-107.
 33. Schomer DL. Ambulatory EEG telemetry: how good is it? *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 294-305.
 34. Waterhouse E. New horizons in ambulatory electroencephalography. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2003; 22: 74-80
 35. National Clinical Guideline Centre. Transient loss of consciousness ('blackouts') management in adults and young people. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010: 44. (Clinical guideline; no. 109).
 36. Chang BS, Ives JR, Schomer DL, et al. Outpatient EEG monitoring in the presurgical evaluation of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 152-6.
 37. Dash D, Hernández-Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. Ambulatory EEG: a cost-effective alternative to inpatient video-EEG in adult patients. *Epileptic Disord* 2012; 14: 290-7.
 38. Legido A, Valencia I. Papel de la monitorización electroencefalográfica continua en el diagnóstico de la epilepsia pediátrica. Actualizaciones en neurología infantil II. Medicina (Buenos Aires) 2009; 69: 92-100.
 39. Sameer AS, Joshua P, Mouhsin M, et al. Utility of foramen ovale electrodes in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 713-24.
 40. Cherian A, Radhakrishnan A, Parameswaran S, et al. Do sphenoidal electrodes aid in surgical decision making in drug resistant temporal lobe epilepsy? *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 463-70.
 41. Zijlmans M, Huiskamp GM, Van Huffelen AC, et al. Detection of temporal lobe spikes: Comparing nasopharyngeal, cheek and anterior temporal electrodes to simultaneous subdural recordings. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1771-7.
 42. Whiting P, Gupta R, Burch J, et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualize the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-250.
 43. Ramantani G, Cosandier-Rimélé D, Schulze-Bonhage A, et al. Source reconstruction based on subdural EEG recordings adds to the presurgical evaluation in refractory frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 481-91.
 44. Werner S, Alain B, Alexander GW, et al. The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insula (perisylvian) epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 458-66.
 45. Vadera S, Mullin J, Bulacio J, et al. Stereoelectroencephalography following subdural grid placement for difficult to localize epilepsy. *Neurosurgery* 2013; 72: 723-9.

8

Técnicas de imagen cerebral estructural en las CE y en la epilepsia

Autores:

H. Busquier Hernández. Neurorradiología

C. Martínez Quesada. Neurología

Revisores:

J. Ruiz Giménez. Neurología

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

► **Pregunta N° 47.- ¿Qué técnicas de imagen cerebral estructural se utilizan habitualmente en el paciente con CE y epilepsia?**

Las dos técnicas de imagen estructural aplicables en el diagnóstico de pacientes con CE y epilepsia son la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). La finalidad de dichas pruebas de imagen es identificar alteraciones morfológicas que requieran tratamiento específico (especialmente en el caso de una primera CE o diagnóstico inicial de una epilepsia) o identificar la etiología subyacente (especialmente en diagnóstico reglado de una epilepsia o durante el diagnóstico prequirúrgico en caso de una ERF) [1].

La RM es una técnica que, mediante la utilización de campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia que actúan sobre el paciente, obtiene imágenes con muy buena diferenciación tisular y debe considerarse la técnica de elección para el estudio de estos pacientes, por su clara superioridad a la hora de detectar y tipificar lesiones estructurales y por aportar una mayor capacidad de detección de las mismas, facilitando la toma de decisiones terapéuticas [1-4]. La TC, técnica que obtiene imágenes del paciente mediante la utilización de radiaciones ionizantes, es sin embargo la técnica de elección en situaciones de urgencias [5]. La TC puede ser superior si se desea descartar calcificaciones o hemorragias, complementando aunque no sustituyendo a la RM [6,7]. En pacientes con dispositivos metálicos implantables o contraindicaciones para la RM (necesidad de sedación, etc.) puede emplearse la TC, aunque teniendo en mente que la misma es inadecuada para detectar la mayoría de las lesiones no tumorales causantes de epilepsia (incluyendo esclerosis del hipocampo y la mayoría de las malformaciones del desarrollo cortical). Las principales características de ambas técnicas se detallan en la tabla 8.1.

Tabla 8.1. Principales diferencias entre TC y RM.		
	TC	RM
Disponibilidad	Extendida	Limitada
Coste	Bajo	Intermedio (0,5-1,5 T) o alto (3 T)
Tiempo necesario	Poco (1-5 min)	Mucho (20-40 min)
Radiaciones ionizantes	Sí	No
Sensibilidad a artefactos metálicos	Baja	Alta
Sensibilidad	Baja	Alta
Detección de sangre/calcio	Buena	Mala
Aplicación principal	Urgencias	Consulta/estudio prequirúrgico

► **Pregunta Nº 48.- ¿Cuáles son las indicaciones para realizar estudios de imagen cerebral en pacientes con CE y epilepsia y con qué frecuencia?**

En situaciones de emergencia en las que una primera CE o una sospecha de CE de semiología no conocida obliguen a descartar una lesión neurológica aguda como isquemia, hemorragia, trauma u otras, la TC es la técnica de elección [8]. Una RS publicada en 1996 identifica las situaciones en las que se requiere un estudio de imagen cerebral de forma urgente, resumida en la tabla 8.2 [9].

En situaciones ideales (no emergencias), la práctica totalidad de los pacientes con CE deben someterse al menos a un estudio de imagen cerebral (de elección, la RM). Esta norma puede obviarse en muy contadas excepciones, especialmente en niños con sospecha de epilepsias benignas. Dichas excepciones se detallan en la tabla 8.3 [8].

En una RS de estudios realizados en los que se utilizó TC y RM (1,5T), casi en el 50% de los estudios realizados en niños con CE focales afebriles de nuevo comienzo los estudios de imagen cerebral fueron anormales, el 15-20% de los estudios proporcionaron información útil en la etiología o foco de CE y en el 2-4% esta información modificó el manejo médico inmediato [10]. Un metaanálisis de varios estudios agrupando más de 1.000 pacientes adultos tras una primera CE no provocada concluyó que la realización de una prueba de imagen (TC o RM) fue significativamente anormal en un 10% de los pacientes, pudiendo indicar una posible etiología [11].

En pacientes con curso clínico estable, que bien estén libres de CE o presenten siempre el mismo tipo de CE, no es necesario repetir de forma frecuente un estudio de imagen cerebral. En estos casos de epilepsia crónica, sobre todo en pacientes sin evidencia de lesión estructural, puede realizarse un estudio de RM con protocolo específico de epilepsia a intervalos muy amplios (3 a 5 años) [12]. Si los pacientes son potenciales candidatos quirúrgicos deben ser derivados a una unidad especializada, independientemente de si existe una lesión conocida. En la infancia, la RM debería repetirse al finalizar el periodo de mielinización (24-30 meses) ya que algunas lesiones pueden pasar desapercibidas durante el periodo de maduración cerebral [2].

Tabla 8.2. Indicaciones de un estudio de imagen en situación de urgencias en pacientes adultos con CE.

Aparición de un déficit focal nuevo
Persistencia de estado mental alterado
Fiebre o cefalea persistente
Trauma craneal reciente
Historia de cáncer o de infección por VIH
CE de inicio focal (en caso de posibilidad de realizar RM en 24-48 horas y en paciente estable es posible demorar el estudio)
Si no se puede asegurar el cumplimiento clínico
Pacientes anticoagulados o con diátesis hemorrágica
Historia antigua de ictus

Tabla 8.3. Situaciones en las que no es necesario realizar estudios de neuroimagen.

Niños con convulsiones febriles simples o complejas y exploración neurológica normal
Epilepsia genética bien definida
Epilepsias focales benignas de la infancia
CE de origen tóxico-metabólico

Tabla 8.4. Objetivos de la neuroimagen en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento.

Localizar el foco / zona epileptógena
Planificar el abordaje quirúrgico
Localizar zonas elocuentes en relación con la zona epileptógena

Lesiones con riesgo de sangrado o potencial crecimiento también deberían de ser seguidas periódicamente, independientemente de las manifestaciones clínicas.

En pacientes con ERF la realización de estudios de imagen cerebral tiene objetivos muy concretos, que van más allá de detectar lesiones potencialmente peligrosas y que requieran tratamiento (Tabla 8.4). Si el estudio se ha realizado con protocolo adecuado en una RM de 1,5 T y el resultado es negativo, se aconseja realizar una nueva exploración con RM de 3 T [2]. En cuanto a la RM posquirúrgica es recomendable un mínimo de tres meses después de la intervención, particularmente indicada en caso de complicaciones o persistencia de CE [13].

En niños, la utilización de pruebas de imagen cerebral para el estudio de CE, es algo controvertida. Un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 500 niños con diagnóstico de CE no febriles de nueva aparición establece unos criterios en los que se recomienda la realización de estudios de imagen cerebral con carácter emergente en casos de niños con factores predisponentes (anemia falciforme, trastornos hemorrágicos, enfermedad vascular cerebral, neoplasia, infección por VIH, hemihipertrofia, hidrocefalia, contacto con áreas endémicas para cisticercosis y trauma craneal) y en niños con CE de inicio focal menores de 33 meses [14]. Las técnicas de imagen cerebral en niños se deben realizar cuando se sospeche una epilepsia relacionada con la localización o sospecha de un síndrome con causa sintomática remota o cuando la clasificación de la epilepsia sea dudosa, siendo preferible la RM sobre la TC [12].

► Pregunta N° 49.- ¿Cuáles son los requisitos básicos de la RM estructural en el diagnóstico del paciente con CE y epilepsia?

Un estudio retrospectivo que evaluó a 804 pacientes mediante RM de 1,5 y 3 T permitió encontrar un 5% (37 pacientes) de nuevas patologías no detectadas con 1,5 T y sí con 3 T [15]. En otro estudio realizado en el Reino Unido donde se evaluó retrospectivamente la capacidad de detectar anomalías relacionadas o no con las CE en 2.000 pacientes consecutivos en un periodo de 6 años mediante RM de 3 T y protocolo específico, no se observó una caída en el índice de detección con las estadísticas anteriores [16]. Dicho estudio concluye que teniendo en cuenta el creciente aumento de pacientes sometidos a estudio puede inferirse que la RM de 3 T con protocolo dedicado es superior a la utilizada previamente. Otro estudio que evaluó la utilidad de la RM de 3 T en 25 pacientes sin lesión o sin lesiones definidas en RM de 1 o 1,5 T, las bobinas de superficie mostraron ser útiles para caracterizar mejor lesiones detectadas, pero no aumentan la capacidad de detección de los equipos de 3 T [17].

Un estudio retrospectivo que comparó la capacidad de detectar lesiones en pacientes sometidos a una lobectomía temporal concluyó que un protocolo estándar era suficiente para detectar lesiones tumorales o malformaciones vasculares, pero para la detección de una esclerosis de hipocampo se demostró la superioridad de un protocolo de epilepsia con cortes angulados al eje mayor del hipocampo [18]. Una RS de la utilidad de la RM cerebral de 1,5 T frente a la de 3 T no encontró evidencias claras de la superioridad de alto campo mayor en el diagnóstico de rutina, aunque admite que puede aumentar la calidad de imagen y la precisión diagnóstica [19].

La capacidad de detección de posibles lesiones epilépticas no sólo depende de factores técnicos como el campo magnético, las características de la bobina o el empleo de un protocolo especial, sino de la interpretación del estudio radiológico por expertos en imagen cerebral de epilepsias. Un estudio retrospectivo que comparaba los resultados de la evaluación de una RM sin protocolo específico de epilepsia en 123 pacientes consecutivos mostró que la capacidad de detección de lesiones epileptógenas focales era del 39% frente al 50%, dependiendo de si el mismo estudio era evaluado por radiólogos ,no expertos' frente a ,expertos' en epilepsia. El mismo estudio mostraba que el empleo de un protocolo específico para epilepsia aumentaba la capacidad de detección de lesiones hasta el 91% [20].

Tabla 8.5. Recomendaciones para elaborar un protocolo de RM para epilepsia.

La más alta resolución espacial posible (matriz y espesor de corte, mínimo 3 mm)
Secuencia T ₁ -3D con vóxel isotrópico de 1 mm ³ , cubriendo todo el cerebro
Secuencias T ₂ (FSE y FLAIR) en plano coronal perpendicular al eje mayor del hipocampo
Secuencia T ₂ FSE axial paralela al eje hipocampal y T ₂ FLAIR con orientación comisura anterior-posterior
Secuencias opcionales: T ₂ [*] , DWI – DTI/tractografía, VBM, relaxometría T ₂
Espectroscopia, RM funcional, MRA, PWI y secuencias tras inyección de gadolinio

► Pregunta N° 50.- ¿Qué técnicas o secuencias especiales de RM deben emplearse para el diagnóstico del paciente con CE?

Existen múltiples protocolos para el estudio de epilepsia mediante RM que varían en función de las características técnicas del equipo de RM y de la experiencia y preferencia de los profesionales de los distintos centros. Un estudio publicado en 2013 evaluó la capacidad de detección de diferentes secuencias, angulaciones y grosor de los cortes para detectar las lesiones epileptógenas en una serie retrospectiva de 2740 pacientes, teniendo en cuenta la frecuencia de las mismas pero también en la capacidad de detección de lesiones no tan frecuentes pero con consecuencias terapéuticas importantes (displasia cortical focal, cavernoma) [21]. Según este estudio las secuencias imprescindibles son FLAIR-T₂, FSE-T₂ (estas dos con cortes de grosor máximo de 3 mm), T₁ (cortes isotrópicos de 1 mm) y secuencias con capacidad de detección de hemosiderina/calcio. En este estudio se propone además el empleo de un protocolo único para todos los pacientes con epilepsia, en detrimento de la tradicional angulación paralela al hipocampo en epilepsias temporales y tradicional (comisura anterior/comisura posterior) para el resto [2]. Las recomendaciones que un protocolo óptimo debe reunir se detallan en la tabla 8.5.

► Pregunta N° 51.- ¿Qué papel juegan el posprocesamiento y la integración de diferentes modalidades de imagen cerebral en determinados pacientes en el estudio de las CE y epilepsia?

El análisis o cuantificación de imágenes de RM mediante métodos automáticos o semiautomáticos puede en determinados casos ser de utilidad en el estudio del paciente con epilepsia, especialmente en los casos en los que la inspección visual del estudio de RM no revela lesión alguna. Sus ventajas son la rapidez, objetividad y posibilidad de comparar RM de pacientes con grandes bases de datos de personas sanas. Las principales técnicas de posprocesamiento incluyen morfometría basada en vóxel y todas sus variantes, análisis automatizado de la intensidad de señal en distintas variantes (relaxometría-T₂, FLAIR, T₂, etc.), volumetría automatizada o semiautomatizada (principalmente, utilizada para la volumetría del hipocampo). En la actualidad no existe ningún estudio con suficiente evidencia para justificar su uso rutinario, tratándose de técnicas que requieren una pericia y entrenamiento especial y por tanto aún permanece en fase de experimentación. Algunas de estas técnicas pueden ser útiles en casos aislados, sobre todo para la detec-

ción de displasias corticales o heterotopias [22], aunque se debe comprobar su rentabilidad en estudios prospectivos.

La combinación de las diferentes técnicas de imagen cerebral permite localizar y delimitar mejor la zona epileptógena, tanto desde el punto de vista anatómico como el funcional. La finalidad de esta combinación de técnicas debe ser disminuir la necesidad de estudios invasivos, ampliar la población de pacientes susceptibles de cirugía y mejorar los resultados de la misma. Un ejemplo de ello es la integración de los estudios funcionales con anatómicos en el navegador quirúrgico, permitiendo resecciones ‘a medida’ que respetan zonas sensibles como las áreas del lenguaje, motora o la vía visual. Hasta la fecha no existe evidencia de nivel suficiente para recomendar su uso extendido, y por su complejidad técnica y coste deben ser empleadas únicamente en centros especializados.

Evidencias	Nivel
En los pacientes con una primera CE o epilepsia de inicio reciente de cualquier edad, la TC craneal es una prueba lo suficientemente sensible para descartar lesiones intracraneales que requieran un tratamiento inmediato	II
Una RM programada ofrece información adicional en los casos en los que la TC de urgencias no presente patología, dada la baja sensibilidad de esta técnica	II
La exploración mediante RM con protocolos específicos de epilepsia es superior a los estudios estándares para identificar patologías subyacentes en epilepsia	II
El protocolo específico de epilepsia debe incluir secuencias T ₁ -3D de alta resolución y vóxels isométricos, secuencias T ₂ (FSE y FLAIR) de corte fino (3 mm al menos), angulados en el eje hipocampal en caso de sospecha de epilepsia temporal	IV
El uso de equipos de RM de 3 T aumenta la capacidad diagnóstica y pueden ser útiles en algunos casos de patología de hipocampo o cortical	IV
No se han encontrado referencias que justifiquen el uso rutinario de técnicas cuantitativas, quedando su uso limitado como posible recurso adicional en los casos de epilepsia no lesional en centros especializados	IV

Recomendaciones	Grado de recomendación
La utilización de TC como técnica de estudio de imagen es adecuada en situaciones de urgencias, pero su realización no sustituye la realización de un estudio RM cerebral de forma programada	B
Se debe realizar una prueba de imagen cerebral (TC o RM) de manera urgente a todos los pacientes con una primera CE en los que coexista alguna de las siguientes situaciones: aparición de un déficit focal nuevo, persistencia de estado mental alterado, fiebre o cefalea, traumatismo craneal reciente, cáncer, infección por VIH, CE focales, anticoagulación, diátesis hemorrágica, historia previa de enfermedad cerebrovascular o si no se puede asegurar el seguimiento clínico	A
En pacientes con epilepsia diagnosticada, se debe realizar estudio de imagen cerebral urgente en situaciones de status epiléptico sin factor exógeno causal evidenciable o CE de semiología no conocida	A
En niños se recomienda la realización de estudios de imagen cerebral con carácter emergente en CE afebriles y coexistencia de alguno de los siguientes: anemia falciforme, trastornos hemorrágicos, enfermedad vascular cerebral, neoplasia, infección por VIH, hemihipertrofia, hidrocefalia, contacto con áreas endémicas para cisticercosis y trauma craneal así como en niños con CE de inicio focal menores de 33 meses	B
La utilización de contraste paramagnético intravenoso no se considera de rutina en la evaluación de epilepsias crónicas pero es útil en casos de adultos con CE de reciente aparición para valorar patología neoplásica, inflamatoria o infecciosa, especialmente en mayores de 50 años, y en general cuando se identifique una lesión focal	R - SAdE
La exploración programada mediante RM debe realizarse con protocolos específicos de epilepsia que aumentan su validez diagnóstica, sobre todo en casos de epilepsia refractaria	B
El protocolo de RM específico de epilepsia requiere incluir secuencias 3D de eco de gradiente o inversión-recuperación potenciadas en T ₁ en plano sagital con cortes de 1 mm ³ y que cubran toda la extensión transversal del cerebro, secuencias potenciadas en T ₂ (FLAIR y FSE) en plano coronal con espesor de corte de no más de 3 mm	R - SAdE
Los estudios volumétricos de lóbulo temporal no aportan mayor especificidad en la identificación de áreas de atrofia en lóbulo temporal que la identificación visual en sobre protocolos específicos realizadas por personal experto	B
No existe evidencia científica que apoye de forma rutinaria la utilización de bobinas de superficie o equipos de campo > 1,5 T o las diferentes técnicas de posprocesamiento	R - SAdE

Bibliografía

1. Vattipally VR, Bronen RA. MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Neuroimaging Clin N Am* 2004; 14: 349-72.
2. Álvarez-Linera Prado J. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. *Radiologia* 2012; 54: 9-20.
3. Fountain NB, Van Ness PC, Swain-Eng R, et al; American Academy of Neurology Epilepsy Measure Development Panel and the American Medical Association-Convended Physician Consortium for Performance Improvement Independent Measure Development Process. Quality improvement in neurology: AAN epilepsy quality measures: Report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76: 94-9.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline no. 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London; 2012. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137> [28-01-2015].
5. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, 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.
6. Kuzniecky RI. Neuroimaging of epilepsy: therapeutic implications. *NeuroRx* 2005; 2: 384-93.
7. Murtagh J, Foerster V, Warburton RN, et al. Clinical and cost effectiveness of CT and MRI for selected clinical disorders: results of two systematic reviews. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2006: 15. URL: http://cadth.ca/media/pdf/409_CTMRI_OV_FINAL_Web.pdf. [28-01-2015].
8. ILAE Commission Report. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1255-6.
9. Greenberg MK, Barsan WG, Starkman S. Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. *Neurology* 1996; 47: 26-32.
10. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2147-53.
11. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, 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.
12. Elger CE. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. In Diener HC, ed. Hrsg. von der Kommission 'Leitlinien' der DGN. Georg Thieme Verlag; 2012.
13. ILAE Commission Report. 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.
14. Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, et al. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics* 2003; 111: 1-5.
15. Winston GP, Micallef C, Kendell BE, et al. The value of repeat neuroimaging for epilepsy at a tertiary referral centre: 16 years of experience. *Epilepsy Res* 2013; 105: 349-55.
16. Craven IJ, Griffiths PD, Bhattacharyya D, et al. 3.0 T MRI of 2000 consecutive patients with localisation-related epilepsy. *Br J Radiol* 2012; 85: 1236-42.
17. Strandberg M, Larsson E-M, Backman S, et al. Pre-surgical epilepsy evaluation using 3T MRI. Do surface coils provide additional information? *Epileptic Disord* 2008; 10: 83-92.
18. McBride MC, Bronstein KS, Bennett B, et al. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1998; 55: 346-8.
19. Wardlaw JM, Brindle W, Casado AM, et al. A systematic review of the utility of 1.5 versus 3 Tesla magnetic resonance brain imaging in clinical practice and research. *Eur Radiol* 2012; 22: 2295-303.
20. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-7.
21. Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, et al. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia* 2013; 54: 1977-87.
22. Huppertz H-J, Grimm C, Fauser S, et al. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res* 2005; 67: 35-50.

9

Técnicas de imagen cerebral funcional en las CE y en la epilepsia

Autores:

H. Busquier Hernández. Neurorradiología

M. Gómez Ríos. Medicina nuclear

A. Gutiérrez Cardo. Medicina nuclear

Revisores:

C. Martínez Quesada. Neurología

J. Ruiz Giménez. Neurología

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

► **Pregunta N° 52.-** ¿Cuáles son los principios básicos y requisitos técnicos y en qué se diferencian la tomografía de emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT)?

El empleo de los procedimientos de medicina nuclear en el estudio de la epilepsia se fundamenta en la capacidad de detección de las alteraciones moleculares y funcionales que asientan en la zona epileptógena a través de técnicas como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) [1]. En ambos casos se parte de la infusión intravenosa de un radiofármaco emisor de radiación gamma (en el caso de la SPECT) o emisión positrónica (en la PET). En función del radiofármaco empleado podrán explorarse aspectos funcionales como la perfusión cerebral regional, el metabolismo glucídico o vías específicas de neurotransmisión. En términos generales el empleo de la PET aporta una mayor resolución espacial, mientras que la SPECT aporta una mayor resolución temporal (en relación a la función explorada en un intervalo de tiempo concreto del que son reflejo las imágenes obtenidas) [2].

SPECT

La función cerebral explorada mediante SPECT en epilepsia es la perfusión cerebral regional (SPECT-PCR). Para ello los radiofármacos empleados son el ^{99m}Tc -hexametilpropilenoamina oxima (HMPAO, exametacina) y el ^{99m}Tc -dímero de etilcisteína (ECD). Con independencia de características precisas de farmacocinética, ambos atraviesan la barrera hematoencefálica quedando atrapados intracerebralmente tras una incorporación de tipo 'primer paso', sin redistribución ni aclaramiento posterior hasta pasadas algunas horas (3-6). En esta cinética reside la principal ventaja de este procedimiento ya que las imágenes obtenidas

son el reflejo de la perfusión cerebral en el momento de la incorporación del trazador tras su inyección (< 5 s), y este hecho permite la obtención de imágenes tanto en fase interictal como en fase ictal, ya que las imágenes pueden obtenerse algunas horas después de la inyección del radiofármaco [3].

- **SPECT interictal.** En fase interictal la zona epileptógena se muestra como un área de hipoperfusión, en relación con la disfunción funcional de dicha zona respecto al parénquima cerebral normal. En la actualidad su principal utilidad es la valoración de la exploración combinada de SPECT-PCR interictal/ictal [4,5].
- **SPECT ictal.** En la fase ictal se produce una respuesta autorregulatoria directa a la hiperactividad neuronal durante la fase de activación epileptogénica que se concreta en un incremento de flujo sanguíneo visualizable como un foco de hipercaptación (hiperperfusión) en la zona epileptogénica [1]. Este área de hiperperfusión focal debe de interpretarse cautelosamente junto al registro de VEEG con el fin de establecer el intervalo preciso entre el inicio de la CE y la inyección del trazador, dadas las modificaciones en la perfusión cerebral subsiguientes al inicio de la CE: propagación y posterior inhibición cortical [5,6].

Los hallazgos mencionados pueden evidenciarse mediante el análisis visual de las imágenes y ser aún más evidentes si se comparan con el estudio basal realizado en fase interictal, y en algunos casos puede ser suficiente. Sin embargo, este análisis es laborioso e impreciso si no se realiza de modo exacto (exige procesamientos y realineaciones idénticas de ambas exploraciones para comparar en planos anatómicos idénticos). Este hecho ha facilitado el desarrollo de programas que realizan dicha comparación de modo automático. El más extendido es el sistema de *'subtraction of ictal SPECT coregistered to MRI'* (SISCOM) [7], aunque en la actualidad hay otros disponibles como Analyze, ISAS (Bioimage Suite), MIM (paquetes de procesamiento general de imagen) o FocusDET (orientado a la evaluación prequirúrgica de la epilepsia) [2].

PET

Detecta la desintegración de isótopos inestables emisores de positrones de vida media corta y proporciona información sobre el metabolismo cerebral que es complementaria a la información estructural de las técnicas radiológicas. El positrón es la antipartícula del electrón y de la aniquilación con los electrones de la materia que lo rodea se emiten dos fotones de una energía característica (511 keV), en ángulo próximo a los 180°. Estas características permiten su detección y localización espacial con gran precisión. El radiotrazador utilizado de manera más extendida es la ¹⁸fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG). El resto de radiotrazadores que han demostrado alguna utilidad en el diagnóstico de localización de la epilepsia están restringidos a centros capacitados para el uso de radiofármacos de vida media corta o en estudios de investigación [8,9]. Las diferencias con la SPECT, en los estudios de epilepsia corresponden con las características físicas del isótopo, aquellas propias del fármaco y de la instrumentación utilizada y podemos resumirlas en la tabla 9.1.

► **Pregunta N° 53.- ¿Qué utilidad tiene la PET en el estudio de la epilepsia?**

Se han identificado múltiples publicaciones de series de casos y revisiones que coinciden en la utilidad de la PET con ¹⁸F-FDG, ¹¹C-flumacénilo o ¹¹C-alfametiltriptófano (¹¹C-AMT) (estos dos últimos, menos accesibles) en fase interictal [10].

Existe una RS, realizada en el año 2012, que no encuentra evidencias suficientes sobre el impacto que tienen las técnicas de imagen funcional utilizadas en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia en la toma de decisiones y sobre su efectividad clínica y coste-efectividad [11].

Tabla 9.1. Características de la PET en comparación con la SPECT.

<ul style="list-style-type: none"> • Menor vida media de los isótopos radiactivos: Supone una ventaja para el paciente y personas de su entorno, reduciendo el tiempo en el que las medidas de protección radiológica deben tenerse en cuenta
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor energía: Puede suponer una mayor exposición radiactiva
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor utilidad en evaluación interictal
<ul style="list-style-type: none"> • Duración de exploración inferior (18F-FDG) o mayor (11C-flumacenoilo)
<ul style="list-style-type: none"> • Puede requerir exploración previa con TAC

En un estudio de coste-eficacia y de análisis de toma de decisiones como evaluación del impacto de la PET-FDG, se supervisaron retrospectivamente los resultados de 176 pacientes. Encontraron que la estrategia de evaluación basada sólo en VEEG y RM era la menos coste-efectiva; la adición de SPECT supuso siempre mayor coste que la adición de estudio PET-FDG y la estrategia con PET-FDG fue siempre más eficaz que la evaluación limitada a RM y VEEG [12].

En un estudio retrospectivo de 194 pacientes sometidos a evaluación prequirúrgica, la PET-FDG detectó hipometabolismo en un 67,2% de los 64 pacientes con epilepsia temporal, siendo de carácter focal en un 56,3% de los casos. Condujo a toma de decisión de cirugía en un 18,6% de los casos y en un 34,4% a la colocación de electrodos intracraneales de EEG. El impacto global de la información de la PET-FDG fue de un 53% de los pacientes [13].

En un informe de evaluación de tecnologías sanitarias se revisó la evidencia disponible sobre seguridad y eficacia de la PET-FDG, corroborando la seguridad de dicha técnica. Encontraron una mediana del 70% (rango 39-100%) de localización del foco epileptógeno; con evidencias sugestivas de mejor resultado en la localización del foco en lóbulo temporal que en localizaciones extratemporales, especialmente cuando la PET es evaluada exclusivamente mediante análisis visual. Los resultados parecen más favorables en la localización de focos extratemporales cuando se realiza evaluación con software estadístico de comparación con bases de normales. Lograron promediar un 80% de correcta localización o lateralización considerando el resultado posquirúrgico como estándar de referencia [14].

Un estudio en fase I/II sobre la utilización del flumacenoil marcado con flúor-18 (18F-FMZ) confirma resultados anteriores con el mismo trazador marcado con carbono-11. Se exploraron 17 controles, 12 pacientes con esclerosis temporal medial en RM y 19 con epilepsia temporal sin lesión en RM. También se realizó estudio con FDG. Se usaron imágenes paramétricas (*binding potential*, BPND) procedentes de análisis cinético de las imágenes dinámicas de PET y cuantificación estadística mediante análisis estadístico paramétrico (SPM). Encontraron una alta especificidad (94%) y moderada sensibilidad (68%) para la localización del foco epileptógeno con delimitación más precisa que con FDG [15].

En un estudio sobre 28 pacientes con epilepsia temporal medial refractaria al tratamiento médico de los que 17 consiguieron control posquirúrgico de las CE se evaluaron los estudios PET-FDG prequirúrgicos y

se compararon estadísticamente mediante SPM con 20 controles. Encontraron que en aquellos pacientes con control posquirúrgico de las CE el área hipometabólica estaba restringida al hipocampo o punta temporal, mientras que no había un área definida en aquellos pacientes sin control de CE y tenían una mayor extensión de áreas significativamente hipometabólicas en el hemisferio contralateral. Corroboró resultados previos que respaldan el hecho que la detección de áreas hipometabólicas circunscritas al lóbulo temporal con hipometabolismo dominante ipsilateral apoyan la existencia de un foco en dicho lóbulo y se relacionan con un mejor resultado en el control posquirúrgico de las CE [16].

Este resultado es congruente con otro estudio en el que se estudió retrospectivamente una cohorte de 68 pacientes en los que se realizó PET-FDG como estudio interictal con un seguimiento mínimo de dos años. Se realizaron comparaciones estadísticas mediante SPM. Encontraron hipometabolismo remoto al foco epiléptico en 39 pacientes. Se constató control de las CE en un 49% de los pacientes con hipometabolismo remoto frente a un 90% en aquellos pacientes en los que no estaba presente. En los pacientes con RM normal el sustrato anatomopatológico predominante fue la displasia cortical. El análisis de regresión logística multivariable identificó como variables predictoras de persistencia de las CE tras la cirugía la presencia de mayores volúmenes de hipometabolismo remoto y ausencia de lesión identificable en la RM [17]. El mismo grupo analizó retrospectivamente resultados de 64 pacientes con esclerosis medial mediante comparación con SPM frente a controles sanos para la definición de hipometabolismo extratemporal. Encontraron que dicho hallazgo es más frecuente en la ínsula ipsilateral y lóbulo frontal. La existencia de CE secundariamente generalizadas tónico-clónicas se relacionó con una mayor extensión del hipometabolismo extratemporal. Identificaron la extensión del hipometabolismo remoto y la edad en el momento de la intervención como predictores independientes del resultado de la cirugía [18].

La valoración específica del resultado de la cirugía de pacientes con epilepsia temporal, PET-FDG positivo y RM negativa demostró en un estudio retrospectivo sobre 46 pacientes PET+/RM- y 147 con esclerosis medial en RM que los resultados de control de CE fueron similares en ambos grupos (evaluación a 2 y 5 años de resultados clase I de Engel 76 y 75% respectivamente para el grupo PET+/RM- y de 71% y 78% para el grupo de esclerosis medial). Estos resultados fueron independientes de que se realizase o no monitorización EEG intracraneal [19].

En epilepsia infantil

En un estudio se evaluaron 20 niños (de 6 a 18 años) con ERF a los que se realizó PET-FDG interictal previa a cirugía con colocación previa de electrodos subdurales y que consiguieron control de las CE tras la cirugía. Los estudios PET fueron analizados con SPM en comparación con grupo de normales y valoración visual. La detección mediante SPM con umbral de P inferior a 0,001 proporcionó un 100% de lateralizaciones correctas frente al 90% del análisis visual. Tanto el análisis visual como por SPM permitió una similar detección del foco (sensibilidad y especificidad superior al 74%), sin embargo el análisis con SPM permitió la detección de 7 de los 9 focos, la mayoría en corteza medial, no detectadas mediante análisis visual [20].

En un estudio observacional con 191 pacientes de 3 meses a 37 años (media 6,7 años) con esclerosis tuberosa y ERF fueron explorados con 11C-AMT, encontrando buena congruencia en la lateralización del foco ictal con el EEG de superficie, siendo el AMT mejor localizador del foco en el 41% e incluso permitió la localización en un 58% de los pacientes en los que no se consiguió lateralización mediante EEG ictal [21].

Evidencias	Nivel
En la evaluación prequirúrgica de la epilepsia focal, el uso del PET-FDG cerebral mejora el coste-efectividad y la eficiencia diagnóstica sobre las estrategias basadas solo en RM y VEEG	III
La PET-FDG es una técnica segura que ofrece mejores resultados en la localización del foco epileptógeno en ELT que en epilepsias extratemporales	IV
La presencia de focos remotos de hipometabolismo detectados por PET-FDG en el estudio prequirúrgico en pacientes con RM normal empeora el resultado evolutivo de la cirugía	III
Los pacientes con epilepsia medial temporal en los que se detecte un hipometabolismo hipocampal por PET-FDG con RM normal tienen un resultado posquirúrgico similar a aquellos con criterios radiológicos de esclerosis hipocampal	III

► **Pregunta N° 54.- ¿Qué utilidad tiene la SPECT en el estudio de la epilepsia?**

Rendimiento clínico de la SPECT en epilepsia temporal

La SPECT-PCR interictal ha mostrado cierta validez diagnóstica (que oscila según las series entre el 50 y el 70%) en la capacidad localizadora de la zona epileptógena [22]. Es importante recordar que existen lesiones no epileptogénicas que también muestran hipoperfusión mostrando una apariencia gammagráfica similar, lo que disminuye la especificidad de la técnica y que su baja sensibilidad está relacionada con el tamaño de la zona epileptogénica de tal modo que puede mostrarse como normoperfundida [1]. Esta amplia variación en las cifras referidas por los distintos trabajos probablemente esté en relación con la instrumentación y método empleado, a su vez determinantes de la resolución espacial del procedimiento [4].

La SPECT ictal muestra un incremento regional de perfusión en más del 90% de los pacientes con CE del lóbulo temporal. Esta cifra ofrecida por las primeras revisiones sobre la técnica [23] ha sido refrendada por una RS posterior con localización de la zona epileptógena de entre 70-100% [24]. En cualquier caso, dada la ausencia de estudios de alta calidad, las conclusiones no tiene gran evidencia científica. Cabe insistir que la validez localizadora de la SPECT-PCR ictal está en estrecha relación con el intervalo transcurrido entre el inicio de la CE hasta la inyección, estimada sobre el 80% en fase postictal precoz e inferior al 60% en los estudios tardíos [25]. De igual modo, se debe recordar que la mayoría de las cifras de validez diagnóstica que se ofrecen en las series más recientes, parten del empleo de la metodología SISCOM o similar para el análisis combinado de las exploraciones ictal-interictal, de tal modo que este método puede considerarse en la actualidad como el nuevo estándar de procedimiento [22]. Desafortunadamente, la baja accesibilidad a dichas técnicas no permite alcanzar conclusiones definitivas en términos de evidencia científica de calidad.

Rendimiento clínico de la SPECT-PCR en epilepsia extratemporal

La SPECT interictal ha mostrado una baja sensibilidad (15-30%) de tal modo que no puede considerarse como útil de modo aislado como técnica localizadora [23].

La SPECT ictal mejora considerablemente estos valores (66%), convirtiéndose para algunos autores como la técnica de imagen con mayor rendimiento en la localización de la zona epileptógena [26]. Pese a ello no está exenta de algunas limitaciones. En ocasiones las CE extratemporales son de muy corta duración lo

que determina que la inyección de trazador se realice en la fase postictal disminuyendo considerablemente su capacidad diagnóstica (20-50%) [27]. En este contexto el empleo de técnicas de substracción tipo SIS-COM puede considerarse obligatorio [28].

Evidencias	Nivel
El SPECT ictal de la mayoría de pacientes con ERF muestra un aumento focal de la perfusión que corresponde al foco epileptogénico	III
La estrategia diagnóstica basada en SPECT para ERF focal de elección en la actualidad son las técnicas de análisis combinado de las exploraciones ictal-interictal (SISCOM)	IV

► **Pregunta Nº 55.- ¿Cuáles son los principios básicos y requerimientos técnicos de la RM-e?**

La RM-e es un método analítico usado en química que permite la identificación y cuantificación de los metabolitos presentes en una muestra. Se diferencia de un estudio de imagen convencional mediante RM en que el espectro obtenido proporciona información química y fisiológica en vez de anatómica. Habitualmente los estudios de espectroscopia en medicina, al igual que los estudios de imagen por RM, se obtienen a partir de los protones de hidrógeno, aunque el espectro puede obtenerse también de otros núcleos: ^{31}P , ^{19}F , ^{13}C y ^{23}Na . La espectroscopia realizada sobre el protón de ^1H utiliza las bobinas habituales en la práctica clínica y necesita un *software* específico. Requiere utilizar campos magnéticos de 1,5 T o superiores.

Se pueden realizar dos tipos de estudios: de vóxel único, mediante técnicas PRESS (la más usada) o STEAM, y multivóxel, también llamada imagen espectroscópica o de desviación química. En ambos casos se pueden utilizar tiempos de eco cortos y largos. La técnica de vóxel único ofrece información sobre una zona determinada del cerebro con una cuantificación más precisa de los metabolitos en esa zona. La técnica multivóxel nos ofrece información sobre la distribución espacial de los metabolitos en el cerebro y además permite postproceso sobre los datos obtenidos.

La espectroscopia es sensible a artefactos que pueden ser debidos a movimiento, mala supresión de agua o lípidos en las fases de inicio de la secuencia, inhomogeneidades del campo magnético, *eddy currents* (corrientes eléctricas inducidas por activación de gradientes y ondas de radiofrecuencia durante la realización del estudio de RM) y fenómenos de desplazamiento químico. Las áreas cercanas a estructuras óseas o con interfases con espacios aéreos son más susceptibles de estar afectadas por artefactos por inhomogeneidad del campo por lo que al colocar el vóxel para seleccionar el tejido a explorar deben ser evitadas.

La utilización de campos de 3 T mejora la resolución del espectro obtenido lo que permite separar metabolitos que aparecen muy próximos en los estudios en 1,5 T, pero por contra también aumenta la sensibilidad a inhomogeneidades del campo y a la presencia de *eddy currents*. Los fenómenos de desviación química también son mayores. Los metabolitos obtenidos al utilizar el protón de hidrógeno como base del estudio RM-e son: N-acetil-aspartato (NAA), creatina (Cr), colina (Cho), lactatos, lípidos, mioinositol, alanina y glutamatos-glutamina [29,30].

► **Pregunta N° 56.- ¿Qué utilidad tiene la RM-e en el estudio de la epilepsia?**

El papel de la RM-e en el estudio de la epilepsia es ayudar en la localización y caracterización del foco epileptógeno, especialmente en los pacientes con ERF focal y sin alteraciones en el estudio de RM.

En un estudio sobre 15 controles y 16 pacientes con esclerosis de hipocampo en el que además se realizó nuevo estudio RM-e tras cirugía, se encontró disminución de la ratio NAA/Cr pero no hubo reducciones de las ratios GABA/Cr ni Glu/Cr. Las alteraciones en la ratio NAA/Cr fueron bilaterales, con normalización en el lóbulo temporal contralateral tras la cirugía [31].

En un estudio prospectivo de buena calidad, que incluyó 23 pacientes con epilepsia medial del lóbulo temporal intervenidos a los que se había realizado RM-e en equipos de 3 T la comparación de los resultados de la RM-e con los hallazgos histopatológicos mostró una sensibilidad del 100% para la RM-e con una especificidad del 80%, un valor predictivo positivo del 80% y negativo del 100% [32].

En un estudio retrospectivo de 35 pacientes intervenidos por epilepsia de lóbulo temporal se revisaron los resultados de la espectroscopia. El estudio de imagen por RM lateralizó correctamente el 83% de los pacientes y el de espectroscopia el 80%. La combinación de ambos consiguió una lateralización correcta en el 100% de los casos. Los hallazgos de RM-e no permitieron una diferenciación entre los distintos tipos histológicos de patología medial temporal. Los casos en los que la RM-e no permitió lateralizar el foco no tuvieron un peor resultado post-quirúrgico [33].

En un estudio realizado con campo magnético de 7 T, analizan 25 pacientes tratados quirúrgicamente, incluidos en el estudio si la región estudiada con RM-e incluía el área de cirugía. La concordancia entre la alteración metabólica detectada con la imagen espectroscópica y la región intervenida tuvo una relación significativa con el resultado (valorado según el criterio de grupos I-III y IV-VI de la ILAE). Los 14 pacientes con resección completa de la región con una alteración metabólica más severa tuvieron buen resultado mientras que sólo tres de los 11 en los que relación de esa región no fue completa alcanzaron un buen resultado [34].

Evidencias	Nivel
La disminución de la ratio NAA/Cr medida por RM-e en el hipocampo tiene un alto valor predictivo en el diagnóstico prequirúrgico de la epilepsia medial del lóbulo temporal	I
La combinación de la RM estructural con la RM-e consigue una lateralización correcta en el 100% de los casos de epilepsia medial del lóbulo temporal	III

► **Pregunta N° 57.- ¿Cuáles son los principios básicos y requisitos técnicos de la RM-f?**

La RM-f es una técnica no invasiva que en el estudio prequirúrgico de la epilepsia que permite localizar las áreas corticales elocuentes relacionadas con el foco epileptógeno. Habitualmente las exploraciones se realizan mediante la técnica BOLD (dependiente del nivel de oxígeno en sangre). Con esta técnica el contraste de la imagen obtenida se basa en los cambios que se producen en el lecho capilar en la concentración relativa de oxi y desoxihemoglobina inducidos por un incremento de la actividad cerebral. Esta activación cerebral ocasiona un aumento del flujo sanguíneo local que no se acompaña de un aumento del consumo de oxígeno tisular, lo que induce un aumento en la concentración relativa de oxihemoglobina en relación a la

de desoxihemoglobina. Esto ocasiona una disminución del efecto paramagnético sobre los protones vecinos que sufren menor pérdida de magnetización transversal lo que es detectable en secuencias potenciadas en T_2 como un aumento en la intensidad de señal de las áreas corticales activadas [30].

Dado que los cambios de señal que se producen durante la actividad cerebral son muy sutiles, se deben utilizar equipos de alto campo magnético para realizar estos estudios, al menos de 1,5 T y preferiblemente de 3 T [35]. Las secuencias utilizadas pueden ser de eco de gradiente o secuencias EPI, habitualmente con matrices bajas y espesor de corte de 4-5 mm [36].

Es necesario disponer de instrumentación y programas dedicados a la presentación del estímulo, recogida de la respuesta del paciente y sincronización del estímulo con la secuencia. La presentación de estímulos se realiza bien con un diseño en bloques o bien con un diseño relacionado con eventos. El diseño de paradigmas cognitivos para el estudio del lenguaje o la memoria deben estar basados en estudios neuropsicológicos previamente validados. Los datos funcionales obtenidos son post-procesados obteniéndose mapas de activación funcional que deben ser corregidos estadísticamente y que pueden superponerse en color sobre la imagen anatómica en escala de grises para una mejor delimitación de la lesión y del área de activación [36].

► **Pregunta N° 58.- ¿Qué funciones cerebrales pueden ser evaluadas y qué utilidad tienen los estudios de RM-f en el estudio de epilepsia?**

En la evaluación prequirúrgica de la epilepsia los estudios de RM-f se dirigen a la evaluación de la memoria visual y verbal y a la localización y lateralización hemisférica del lenguaje. También es útil conocer la localización del córtex motor y sensorial primario en pacientes con epilepsia extratemporal. La indicación más frecuente de la RM-f en el estudio prequirúrgico de la epilepsia es la determinación de la dominancia hemisférica del lenguaje.

En un estudio prospectivo de 229 pacientes epilépticos a los que se realizó test de Wada y estudio de lenguaje mediante RM-f con paradigma de decisión semántica encontraron que la lateralización del lenguaje con RM-f es en general concordante con el test de Wada. En el 14% de los casos se obtuvieron resultados discordantes entre ambas técnicas. La discordancia fue mayor entre aquellos pacientes a los que cualquiera de las dos técnicas clasificó con una representación del lenguaje bilateral [37].

Un metaanálisis realizado para valorar cuantitativamente la RM-f en la evaluación de la lateralización del lenguaje en comparación con el test de Wada en el que se revisan 23 estudios realizados entre 1996 y 2008 que incluyeron 442 pacientes concluye que la RM-f es un método alternativo no invasivo y exacto frente al test de Wada y que debería ser utilizado en la evaluación inicial de la dominancia hemisférica del lenguaje. Su sensibilidad y especificidad pueden variar según la técnica usada de implementación e interpretación [38].

Pocos estudios correlacionan la RM-f y el mapeo cortical intraoperatorio o estudios con electrodos invasivos para la localización de áreas elocuentes del lenguaje. Los datos disponibles indican que la RM-f puede ser de ayuda pero es imprescindible realizar estudios invasivos para prevenir déficits en el lenguaje [35].

En la evaluación prequirúrgica de la memoria en pacientes con epilepsia, el papel de la RM-f es todavía incierto [35].

Se han publicado algunos estudios que utilizan la RM-f, con registro de EEG, con la finalidad de localizar el foco epileptógeno. Las características intrínsecas de la técnica hacen que prácticamente solo sea aplica-

ble a pacientes con CE focales, preferentemente motoras. Los datos obtenidos muestran cambios de señales focales que coinciden con las lesiones estructurales [35].

Evidencias	Nivel
La RM-f es un método alternativo no invasivo y exacto frente al test de Wada en la evaluación de la dominancia hemisférica del lenguaje	I

Recomendaciones	Grado de recomendación
La PET-FDG y el análisis combinado de las exploraciones ictal-interictal por SPECT (SISCOM) son instrumentos útiles, seguros y coste-efectivos en la evaluación de los pacientes con ERF, para la identificación del foco epiléptico previo a la cirugía	C
Los resultados de la PET-FDG tienen implicaciones pronósticas posquirúrgicas, especialmente en epilepsia del lóbulo temporal	C
La cuantificación de la ratio NAA/Cr medida por RM-e en el hipocampo puede ser de utilidad en el diagnóstico prequirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal medial	A
La RM-f puede utilizarse como método alternativo al test de Wada para la lateralización del lenguaje en la mayoría de los casos de ERF	A
La utilidad de la RM-f para la localización de otras funciones cerebrales diferentes al lenguaje no goza en la actualidad de suficiente nivel de evidencia científica para recomendar su uso en la práctica clínica	R - SAdE

Bibliografía

- Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-700.
- Setoain X, Carreño M, Pavía J, et al. PET y SPECT en la epilepsia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014; 33: 165-74.
- Goffin K, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, et al. Neuronuclear assessment of patients with epilepsy. *Sem Nucl Med* 2008; 38: 227-39.
- Setoain X, Carreño M, Bargallo N, et al. ¿Es útil la SPECT ictal en la epilepsia del lóbulo temporal? *Neurología* 2006; 21: 226-31.
- Kumar A, Chugani HT. The role of radionuclide imaging in epilepsy, part 1: sporadic temporal and extratemporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 2013; 24: 1775-81.
- Ho S, Newton MR, McIntosh AM, et al. Perfusion patterns during temporal lobe seizures: relationship to surgical outcome. *Brain* 1997; 120: 1921-8.
- O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, et al. Subtraction ictal SPET co-registered to MRI in partial epilepsy: description and technical validation of the method with phantom and patient studies. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 31-45.
- LaFougère C, Rominger A, Förster S, et al. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 50-5.
- Karis JP. Expert Panel on Neurologic Imaging. *Epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1222-4.
- Dory CE, Coley BD, Karmazyn B, et al. Expert Panel on Pediatric Imaging. *ACR Appropriateness Criteria seizures –child*. Reston, VA: American College of Radiology; 2012. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43875>.

11. Burch J, Hinde S, Palmer S, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess* 2012; 16: 1-157.
12. O'Brien TJ, Miles K, Ware R, et al. The cost-effective use of 18F-FDG PET in the presurgical evaluation of medically refractory focal epilepsy. *J Nucl Med* 2008; 49: 931-7.
13. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, et al. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1306-14.
14. Positron emission tomography (PET) for epilepsy. *Health Technology Assessment (HTA) Database* 2004 /1. URL: <http://www.msac.gov.au/> [23-02-2015].
15. Vivash L, Gregoire MC, Lau EW, et al. 18F-flumazenil: a gamma-aminobutyric acid A-specific PET radiotracer for the localization of drug-resistant temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 2013; 54: 1270-7.
16. Takahashi M, Soma T, Kawai K, et al. Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes *Ann Nucl Med*. 2012; 26: 698-706.
17. Wong CH, Bleasel A, Wen L, et al. Relationship between preoperative hypometabolism and surgical outcome in neocortical epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012; 53: 1333-40.
18. Wong CH, Bleasel A, Wen L, et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia* 2010; 51: 1365-73.
19. LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, et al. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53: 342-8.
20. Kumar A, Juhasz C, Asano E, et al. Objective detection of epileptic foci by 18F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med* 2010; 51: 1901-7.
21. Chugani HT, Luat AF, Kumar A, et al. Alpha-[11C]-methyl-L-tryptophan-PET in 191 patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2013; 81: 674-80.
22. Pittau F, Grouiller F, Spinelli L, et al. The role of functional neuroimaging in presurgical epilepsy evaluation. *Front Neurol* 2014; 5: 31.
23. Devous MD, Thisted RA, Morgan GF, et al. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med* 1998; 39: 285-93.
24. Whiting P, Gupta R, Burch J, et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualize the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-250.
25. Van Paesschen W. Ictal SPECT. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 4): 35-40.
26. Weil S, Noachtar S, Arnold S, et al. Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 233-7.
27. Setoain FJ, Lomeña F, Arroyo S, et al. SPECT cerebral en la epilepsia parcial. *Rev Esp Med Nuclear* 1998; 17: 272-7.
28. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2000; 55: 1668-77.
29. Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M. Brain proton magnetic resonance spectroscopy: introduction and overview. *Neuroimaging Clin N Am* 2013; 23: 359-80.
30. Cendes, F. Neuroimaging in epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 623-42.
31. Simister RJ, McLean MA, Barker GJ, et al. Proton MR spectroscopy of metabolite concentrations in temporal lobe epilepsy and effect of temporal lobe resection. *Epilepsy Res* 2009; 83: 168-76.
32. Fountas KN, Tsougos I, Gotsis ED, et al. Temporal pole proton preoperative magnetic resonance spectroscopy in patients undergoing surgery for mesial temporal sclerosis. *Neurosurg Focus* 2012; 32: E3.
33. Hajek M, Krsek P, Dezortova M, et al. 1H MR spectroscopy in histopathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy. *Eur Radiol* 2009; 19: 400-8.
34. Pan JW, Duckrow RB, Gerrard J, et al. 7T spectroscopic imaging in the localization of surgical epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 1668-78.
35. Bargalló N, Setoain X. Imagen en epilepsia: estudios funcionales. *Radiología* 2012; 54: 124-36.
36. ACR-ASNR-SPR practice parameter for the performance of functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the brain. URL: <http://www.acr.org/> [23-02-2015].
37. Janeczek JK, Swanson SJ, Sabsevitz DS, et al. Language lateralization by fMRI and Wada testing in 229 patients with epilepsy: rates and predictors of discordance. *Epilepsia* 2013; 54: 314-22.
38. Dym RJ, Burns J, Freeman K, et al. Is functional MR imaging assessment of hemispheric language dominance as good as the Wada test?: a meta-analysis. *Radiology* 2011; 261: 446-55.

10

Otras pruebas diagnósticas en el paciente con CE y epilepsia

Autores:

N. García Casares. Neurología

J. Gutiérrez García. Neurología

Revisores:

B. Blanco Martínez. Neuropediatría

P. Quiroga Subirana. Neurología & Neurofisiología

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

Introducción

Existen diversas pruebas complementarias que pueden contribuir al diagnóstico diferencial y diagnóstico etiológico en determinados pacientes con CE y epilepsia, junto con los datos obtenidos en la historia clínica, los estudios neurofisiológicos y de imagen cerebral estructural y funcional. La programación y extensión de estudio debe ser racional, escalonado y dirigido, por lo que debe ser individualizado.

► **Pregunta nº 59.- ¿Existe indicación de estudios analíticos convencionales en todos los pacientes con CE y epilepsia?**

El estudio básico de laboratorio tanto en niños como en adultos con CE de inicio como en pacientes epilepsia debería incluir: hemograma, ionograma (sodio, potasio, calcio, magnesio), glucemia, función renal y perfil hepático. Es aconsejable realizarlo antes del inicio del tratamiento con FAE, y entre el primer y el sexto mes después de su inicio para valorar los efectos adversos de los FAE y no se considera necesaria su práctica de forma rutinaria, salvo justificación clínica [1,2]. Además de lo anterior, determinaciones del metabolismo óseo (calcio, vitamina D y fosfatasa alcalina) y metabolismo lipídico pueden realizarse cada 2-5 años en pacientes que están tratados con FAE inductores enzimáticos [2].

No existen estudios prospectivos que indiquen la conveniencia de realizar estudios analíticos seriados de rutina en pacientes afectos de epilepsia, debiendo individualizarse en función de la comorbilidad existente en cada paciente.

Evidencias	Nivel
No existe una recomendación explícita de realizar estudios analíticos seriados de rutina en pacientes afectados de epilepsia, debiendo individualizarse en cada paciente	IV

► Pregunta nº 60.- ¿Cuándo se debe realizar monitorización de nivel sérico en pacientes tratados con FAE?

La monitorización plasmática de los FAE con fines terapéuticos es un procedimiento analítico dirigido a optimizar la evolución clínica del paciente, mediante la modificación de su régimen terapéutico con el apoyo de la determinación de las concentraciones del FAE en sangre. A pesar de su amplia utilización actual y de su larga tradición desde los inicios del tratamiento con FAE, en una RS [3] no se encontraron evidencias que soporten el uso rutinario de la determinación de niveles de FAE para la optimización de tratamientos en FAE clásicos. Sin embargo, tampoco pueden excluirse potenciales beneficios en el tratamiento de pacientes epilépticos de nuevo diagnóstico, ni tampoco en situaciones especiales, tratamientos con FAE de reciente comercialización o en pacientes seleccionados. Parece existir acuerdo en las situaciones clínicas en las que sería útil la monitorización plasmática de FAE:

- Evaluar posible toxicidad y sus causas, especialmente en casos de politerapia.
- Evaluar posibles causas de falta de eficacia.
- Identificar incumplimientos terapéuticos.

No existen evidencias de alto nivel que sustenten la validez de las indicaciones descritas, que por otra parte, están bien establecidas en la práctica clínica diaria.

Evidencias	Nivel
No existen evidencias que apoyen la determinación rutinaria de niveles de antiepilépticos para la optimización de tratamientos en FAE clásicos	I
Las situaciones clínicas en las que la monitorización de FAE pueden aportar beneficio para el manejo clínico del paciente epiléptico son: evaluar causas de fallo en la eficacia, evaluar posible toxicidad y sus causas, e identificar incumplimientos terapéuticos	IV

► Pregunta nº 61.- ¿En qué tipos de epilepsias han sido detectadas alteraciones genéticas?

En los últimos años se han identificado numerosos genes y proteínas codificadoras implicadas en diferentes tipos de epilepsia [4]. El patrón más frecuente es un modelo genético complejo y los genes de susceptibilidad son en gran parte desconocidos [5].

El patrón genético de las epilepsias se puede clasificar en: monogénicas (mutación de un gen), oligogénicas (mutación de pocos genes) y poligénicas (varios genes implicados, las más frecuentes). Las mutaciones que afectan a los genes pueden ser puntuales, es decir, el cambio de una base por otra, por delección, inserción o duplicación. La mayoría de los genes asociados con síndromes epilépticos hasta la fecha son los genes de canales iónicos [6].

En la búsqueda de la susceptibilidad genética en *loci* esporádicos de determinados tipos de epilepsia no se identificaron de manera clara los factores de riesgo genéticos que contribuyen a la epilepsia, de igual modo que no se pueden identificar los factores de riesgo para la población general[7].

Los principales síndromes epilépticos en los que los factores genéticos tienen un alto grado de implicación se recogen en la tabla 10.1. En la tabla 10.2 se incluyen el amplio grupo de epilepsias secundarias/sindrómicas de base genética, que incluye un gran número de entidades en incremento paulatino, en las cuales la epilepsia es una característica más.

Evidencias	Nivel
Existen determinados síndromes epilépticos/enfermedades cuyo origen es claramente genético	I

► **Pregunta nº 62.- ¿Cuándo se debe practicar un estudio genético en un paciente con epilepsia?**

Las determinaciones genéticas mencionadas anteriormente no siempre están disponibles en la práctica médica habitual, en otras ocasiones se restringen a entornos de investigación. Los estudios genéticos más habitualmente solicitados por el neurólogo y neuropediatra se recogen en la tabla 10.3.

Debemos considerar que se trata de un amplio grupo de determinaciones en continua expansión. En este sentido, numerosas investigaciones básicas realizadas en los últimos años identifican como factores genéticos con papel patogénico en muchas de las epilepsias idiopáticas, determinadas mutaciones sobre genes responsables de la codificación de canales iónicos y neuroreceptores. Posiblemente dichas determinaciones tengan en el futuro un lugar importante en la práctica clínica habitual.

Simultáneamente también se ha definido un porcentaje de casos de epilepsia con clara herencia mendeliana. Estos estudios han permitido no sólo identificar de forma segura determinados tipos de epilepsia a cuyo diagnóstico sólo podíamos acercarnos de forma aproximada con el resto de estudios complementarios, sino poder adscribir a esas epilepsias determinados fenotipos antes desconocidos para las mismas [8-10].

No existen en la actualidad estudios prospectivos ni indicaciones sobre la realización sistemática de estudios genéticos, si bien éstos deben realizarse ante la sospecha clínica de entidades sindrómicas como las citadas anteriormente. Esto se debe a la enorme heterogeneidad genética que hace muy difícil sistematizar estudios al respecto.

Evidencias	Nivel
La realización de estudios genéticos debe ser dirigida a la sospecha diagnóstica de determinados síndromes o enfermedades de origen genético	IV

► **Pregunta nº 63.- ¿Qué aporta y cuándo se debe realizar un estudio neuropsicológico en el paciente con epilepsia?**

Las alteraciones cognitivas son frecuentes en todas las formas de epilepsia [11] y su presencia afecta en gran medida la calidad de vida de los pacientes [12]. Los déficits neuropsicológicos en la epilepsia son multifac-

Tabla 10.1. Principales síndromes epilépticos de condicionamiento genético.

	Síndrome epiléptico	CR	Gen (proteína codificada)
Epilepsias generalizadas	Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)	6p11 5q 15q14 3q26	<i>EFHC1</i> <i>GRABA1</i> <i>CLCN2</i>
	Epilepsia de ausencias infantiles (EAI)	1p 3p14.2-p12.1 8q24 19p13	 <i>CACNA1A</i>
	Epilepsia de ausencias juveniles (EAJ)	21q22.1	
	Convulsiones febriles	8q13-q21 19p13 2q23-24 5q14-q15 6q22-24 18p11.2 21q22	 <i>CSNK1G2</i> <i>MASS1/VLGR1</i> <i>IMPA2</i>
	Epilepsia generalizada con crisis febriles plus (GEFS+) Síndrome de Dravet	19q31.1 2q21-33 2q21 5q32-34 2p24	 <i>SCN1B</i> <i>SCN1A</i> <i>SCN2A</i> <i>GABRG2</i>
Epilepsias parciales	Convulsiones neonatales familiares benignas	20q.13 8q24	 <i>KCNQ2</i> (canal potasio) <i>KCNQ3</i>
	Convulsiones infantiles familiares benignas	19q12-13.1	
	Convulsiones infantiles familiares benignas y coreoatetosis paroxística	16p12-11.2	
	Crisis neonatales-infantiles benignas	2q21	<i>SCN2A</i>
	Crisis infantiles benignas y migraña hemipléjica familiar	1q23	<i>ATP1A2</i>
	Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	20q13.3 15q24 1 8p12.3-8q12.3	 <i>CHRNA4</i> <i>CHRNA2</i> <i>CHRNA2</i>
	Epilepsia lateral temporal autosómica dominante (ADLTE) o epilepsia parcial con síntomas auditivos (ADPEAF)	10q24	<i>LGLI1</i>
	Epilepsia familiar temporal de origen mesial		
	Epilepsia parcial familiar con foco variable	2q 22q11-q12	
	Epilepsia benigna con paroxismos rolándicos	15q14	
	Epilepsia rolándica autosómica dominante con paroxismos del habla.		
	Epilepsia rolándica con distonía paroxística inducida por el ejercicio y calambre del escribiente	16p12-11.2	

toriales y en general se asocian a la etiología de la enfermedad, la fisiopatología, la frecuencia de CE, y/o los efectos adversos de su tratamiento [13]. Las variables que más influyen en la función cognitiva de los pacientes epilépticos son: inicio de las CE en edad juvenil, duración de la enfermedad, número elevado de CEGTC en la vida, historia de EE, politerapia y etiología sintomática de la epilepsia [14,15].

La detección de alteraciones cognitivas mediante test neuropsicológicos y conductuales es importante para establecer medidas de tratamiento y de rehabilitación cognitiva, y de esta forma mejorar la calidad de vida e integración social de los pacientes con epilepsia [16]. La realización de estudios neuropsicológicos está indicada:

- En niños con dificultades escolares, sobre todo en aquellos con alteraciones de memoria y aprendizaje.
- En adultos que presentan dificultades laborales, deficiencias cognitivas o sospecha de deterioro cognitivo.
- Cuando la RM identifica alteraciones en áreas cerebrales importantes para la cognición.
- En pacientes con epilepsia potencialmente candidatos a cirugía con test neuropsicológicos dirigidos antes de la cirugía.
- En pacientes con epilepsia que hayan sido intervenidos quirúrgicamente, con test neuropsicológicos dirigidos para determinar cambios después de la cirugía.

En la evaluación neuropsicológica se debe considerar la edad y el nivel educacional de los pacientes ya que son influyentes en los resultados y se debe prestar especial atención a los efectos adversos de los FAE [13]. Los pacientes y familiares deben ser informados sobre la relación entre alteraciones cognitivas y epilepsia, los resultados de los test neuropsicológicos y la importancia de la rehabilitación cognitiva [2].

Evidencias	Nivel
La realización de tests neuropsicológicos está indicada en pacientes con epilepsia que presenten dificultades académicas, laborales, con sospecha o queja de afectación cognitiva, con lesiones en RM en áreas cerebrales vitales para la cognición o en cirugía de epilepsia	IV

► **Pregunta nº 64.- ¿Qué tipo de batería neuropsicológica se debe realizar en el paciente con epilepsia?**

De forma genérica, la evaluación neuropsicológica en niños y adultos con epilepsia debe incluir una batería de test cognitivos estandarizados y validados abordando las principales áreas cognitivas (inteligencia, atención, función ejecutiva, memoria, aprendizaje, lenguaje y capacidad visuoespacial), haciendo especial énfasis en la lateralidad manual [17].

Hay que tener en cuenta que además de las alteraciones cognitivas, existe una importante comorbilidad entre epilepsia crónica y trastornos psiquiátricos, por lo que la evaluación neuropsicológica debe ser complementada con una evaluación psiquiátrica y en ningún caso una reemplaza a la otra [16]. La evaluación conductual de trastornos psiquiátricos debe incluir la evaluación de depresión, ansiedad y psicosis entre otras [16]. Estudios cognitivos en epilepsia han demostrado que la depresión puede mermar la función cognitiva de áreas como la memoria episódica y aprendizaje, la fluencia verbal, la atención y la velocidad de procesamiento de la información [18].

Tabla 10.2. Epilepsias secundarias-sindrómicas de base genética.

	Enfermedad	Cromosoma	Gen (proteína codificada)
Epilepsias mioclónicas progresivas	Unverricht-Lundborg (EMP1)	21q22.3	Cistatina B
	Lafora (EMP2A)	6q25	Laforina (tirosina fosfatasa)
	Lafora (EMP2B)	6p22	E3 ubiquitina quinasa
	Ceroidolipofuscinosis infantil (CLN1) (enfermedad de Haltia Santavouri)	1p32	Palmitoil tioesterasa I
	Ceroidolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLN2) (enfermedad de Jansky-Bielschowsky)	11p5	Tripeptidil peptidasa I
	Ceroidolipofuscinosis neuronal juvenil tardía (CLN3) (enfermedad de Batten)	16p12	
	Ceroidolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLN5) (variante finlandesa)	13q22	
	Ceroidolipofuscinosis neuronal variante infantil tardía (CLN6)	15q21-23	
	Epilepsia progresiva con retraso mental (CLN8)	8p23	
	Sialidosis tipo I o mioclono con mancha rojo cereza	6p	Sialidasa
	Enfermedad de Gaucher juvenil 1q	1q	Gucocerebrosidasa
	Epilepsia mioclónica con acidosis láctica y episodios pseudoictales (MELAS)	ADN mitocondrial	
	Epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas (MERRF)	ADN mitocondrial	ARN lisina
Trastornos de migración neuronal	Lisencefalia aislada (además síndrome del doble córtex-lisencefalia)	17p13.3 Xq22.3	Factor activador de plaquetas <i>LIS1</i> o <i>PAFAH1B1 DCX</i>
	Lisencefalia con hipoplasia cerebelosa	7q22	<i>RELN</i>
	Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	<i>LIS1</i>
	Heterotopía nodular periventricular bilateral	Xq28 20q13.13	<i>FLNA</i> <i>ARFGEF2</i>
	Polimicrogiria bilateral perisilviana	Xq28 11p12 mitocondrial	<i>PAX6</i> <i>MTTL1</i>
	Polimicrogiria frontoparietal bilateral	16q	<i>GPR56</i>
	Esquisencefalia	10q26.1	<i>EMX2</i>

Tabla 10.2. Epilepsias secundarias-sindrómicas de base genética (cont.).

	Enfermedad	Cromosoma	Gen (proteína codificada)
Cromosopatías y otras enfermedades	Esclerosis tuberosa	9p34 16p13.3	Tuberina Hamartina
	Neurofibromatosis tipo I	17q11.2	Neurofibromina
	Neurofibromatosis tipo II	22	
	Angiomatosis cavernosa	7q11-q22	CCM-1
	Ataxia episódica tipo I	12p13	Canal K ⁺ voltaje-dependiente
	Atrofia dentatorrubropalidoluisiana	12p	
	Síndrome de Angelman	15q11-q13	Ubiquitina-proteína ligasas
	Cromosoma 20 en anillo	20p13q13.3	
	Síndrome de Rett	Xq28	MECP2

La mayoría de los estudios cognitivos en epilepsia se han centrado en las epilepsias del lóbulo temporal en las que el estudio de memoria es prioritario [19,20]. Los estudios cognitivos en la epilepsia del lóbulo frontal han demostrado déficits más relacionados con fallos en las funciones ejecutivas: planificación, toma de decisiones, memoria de trabajo, atención, flexibilidad cognitiva, inhibición de respuesta y velocidad motora [21]. Algunos estudios mencionan la posibilidad y utilidad de diferenciar epilepsias del lóbulo frontal de las del lóbulo temporal utilizando como herramienta diagnóstica los test neuropsicológicos [22]. Por otra parte, existen pocos estudios sobre alteraciones cognitivas en epilepsias idiopáticas generalizadas, más frecuentes en la epilepsia mioclónica juvenil y se relacionan en cierta medida con el grado de control de las CE, duración de la epilepsia y tratamiento farmacológico [23-25].

No existen estudios prospectivos dirigidos a evaluar la utilidad de las pruebas de valoración neuropsicológica en el proceso diagnóstico de la epilepsia y que determinen con precisión el tipo de test oportuno en cada caso. Diversas guías de práctica clínica hacen referencia a que la evaluación neuropsicológica debe individualizarse, utilizando en todos los casos tests y escalas validadas como herramienta diagnóstica [2].

Evidencias	Nivel
No existen estudios prospectivos dirigidos a evaluar la utilidad de las pruebas de valoración neuropsicológica en el diagnóstico de la epilepsia y que determinen con precisión el tipo de pruebas a realizar en cada caso. La evaluación neuropsicológica debe ser individualizada	IV
La evaluación neuropsicológica es complementaria a la evaluación psiquiátrica y en ningún caso una reemplaza a la otra. La evaluación conductual de trastornos psiquiátricos debe incluir la evaluación de la depresión, ansiedad y psicosis	IV

Tabla 10.3. Determinaciones genéticas más habituales en la práctica clínica.	
Enfermedad de Lafora	Mutaciones puntuales en el gen de la laforina o <i>NHLRC1</i>
Enfermedad de Unverricht-Lundborg	Mutaciones puntuales en el gen de la cistatina-B
Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	Mutaciones puntuales en los genes <i>CHRNA4</i> , <i>CHRN2</i> y <i>CHRNA2</i>
Esclerosis tuberosa	Mutaciones puntuales en los genes de la tuberina o hamartina
MELAS-MERFF	Mutaciones en genes mitocondriales
Neurofibromatosis tipo I	Microdelección o microduplicación en gen de la neurofibromina
Síndrome de Angelman	Deleciones que afectan al cromosoma 15q11.2-q13 o mutaciones puntuales en el gen de la ubiquitina-proteína ligasa E3A
Síndrome del cromosoma 20 en anillo	Aberración cromosómica del cromosoma 20 con morfología anillada y deleción de ambas porciones teloméricas
Síndrome del cromosoma X frágil	Expansión inestable de trinucleótidos CGG en el gen <i>FMR1</i> (<i>locus</i> Xq27.3)
Síndrome de Dravet	Mutaciones en el gen <i>SCN1A</i> , <i>SCN1B</i> , <i>GABRG2</i>

► **Pregunta nº 65.- ¿Existen otras pruebas diagnósticas de utilidad en el estudio del paciente con epilepsia?**

La extensión o complejidad de las pruebas diagnósticas deben individualizarse para cada paciente. Existen pruebas específicas dirigidas a la confirmación de enfermedades que cursan con epilepsia o que nos ayudan en su diagnóstico diferencial para realizar un adecuado enfoque diagnóstico y terapéutico.

Determinaciones analíticas específicas en sangre, orina y/o LCR

Las determinaciones analíticas en sangre, orina y/o LCR específicas permiten detectar otras enfermedades que cursan con epilepsia: endocrinas (diabetes, alteraciones tiroideas...), autoinmunes (lupus, celiaquía, síndrome antifosfolípido...), alteraciones de la coagulación (enfermedades cerebrovasculares), enfermedades infecciosas (víricas, bacterianas, parasitarias), otras enfermedades que cursan con epilepsia (enfermedades mitocondriales, porfirias, enfermedad de Wilson, déficit de vitamina B₆...), entre otras [2,26,27].

Determinaciones de prolactina

La determinación de prolactina entre los 10-20 minutos consecutivos a una CEGTC o CE parcial compleja, comparativamente elevada con una determinación basal, puede ser de utilidad en la diferenciación con una crisis psicógena no epiléptica, aunque no distingue con el síncope, no recomendándose su uso de forma rutinaria [28].

Electrocardiograma y valoración cardiológica detallada

Un EKG de 12 canales debe indicarse en el estudio de todos los pacientes con sospecha de epilepsia. En casos seleccionados puede estar indicada una valoración cardiológica detallada, especialmente en el diagnóstico diferencial con síncope cardiológicos [1,2,27].

Anticuerpos antineuronales específicos

La descripción progresiva de encefalitis autoinmunes asociada con anticuerpos contra antígenos intracelulares (la mayoría cuadros paraneoplásicos) o contra la superficie neuronal y proteínas sinápticas está permitiendo diagnosticar una serie de cuadros autoinmunes tratables, que cursan con CE y EE previamente atribuidos a etiologías víricas y criptogénicas [29].

Otras pruebas diagnósticas

Otras pruebas específicas deben de estar dirigidas al diagnóstico específico de enfermedades concretas que cursan con epilepsias como la biopsia de piel, músculo y médula ósea; estudio detallado de retina, etc. En ocasiones puede estar indicada la realización de estudios derivados a detectar y tratar los efectos secundarios de los FAE, como densitometría ósea, estudios hormonales y evaluación ginecológica, entre otros.

Recomendaciones	Grado de recomendación
No existe una recomendación explícita de realizar estudios analíticos seriados de rutina en pacientes afectos de epilepsia, debiendo individualizarse en cada paciente	R - SAdE
La monitorización rutinaria de niveles de FAE no está recomendada	A
Puede recurrirse a la monitorización de nivel sérico de FAE en algunas situaciones clínicas entre las que se encuentran: evaluar causas potenciales de fallo de eficacia, evaluar posible toxicidad y sus causas e identificar incumplimientos terapéuticos	R - SAdE
La realización de estudio genético puede estar indicada para el diagnóstico de determinadas enfermedades genéticas y debe dirigirse a la sospecha diagnóstica	R - SAdE
La realización de una evaluación neuropsicológica está indicada en niños y adultos con dificultades escolares y laborales, con deficiencias cognitivas, cuando la RM identifica alteraciones en áreas cerebrales importantes para la cognición y en todos los pacientes que son candidatos a cirugía antes y después de ésta	R - SAdE
La evaluación neuropsicológica debe individualizarse en niños y adultos e incluir una batería de test cognitivos evaluando los principales dominios cognitivos, siendo complementaria recíprocamente con la evaluación psiquiátrica	R - SAdE
No se recomienda la determinación rutinaria de prolactina para el diagnóstico diferencial de una CEGTC o CE parcial compleja de una crisis psicógena no epiléptica	B
La determinación de anticuerpos antineuronales intracelulares de superficie puede estar indicada en pacientes con CE o EE de inicio de etiología no precisada	R - SAdE

Bibliografía

1. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2009. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Madrid: EMISA; 2009.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline no. 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: 2012; URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137/niceguidance>.
3. Tomson T, Dahi ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD002216.
4. Ottman R. Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 10): S7-14.
5. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 893-903.
6. Gurnett CA, Hedera P. New ideas in epilepsy genetics: novel epilepsy genes, copy number alterations, and gene regulation. *Arch Neurol* 2007; 64: 324-8.
7. Cavalleri GL, Weale ME, Shianna KV, et al. Multicentre search for genetic susceptibility loci in sporadic epilepsy syndrome and seizure types: a case-control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 970-80.
8. Lagae L. What's new in: 'Genetics in childhood epilepsy'. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 715-2.
9. Greenberg DA, Stewart WC. How should we be searching for genes for common epilepsy? A critique and a prescription. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl 4): S72-80.
10. Guerrini R, Noebels J. How can advances in epilepsy genetics lead to better treatments and cures? *Adv Exp Med Biol* 2014; 813: 309-17.
11. Aldenkamp AP, Bodde N. Behaviour, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 19-25.
12. Helmstaedter C, Aldenkamp AP, Baker GA, et al. Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities –the need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 43-7.
13. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-22.
14. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 44-50.
15. Lespinet V, Bresson C, N'Kaoua B, et al. Effect of age of onset of temporal lobe epilepsy on the severity and the nature of pre-operative memory deficits. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1591-600.
16. Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International League of Epilepsy (ILAE) Commission on the Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2133-8.
17. Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 3-12.
18. Murrrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, et al. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96: 553-63.
19. Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, et al. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997; 54: 369-76.
20. Gargaro AC, Sakamoto AC, Bianchin MM, et al. Atypical neuropsychological profiles and cognitive outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 461-9.
21. Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 1996; 34: 399-406.
22. Exner C, Boucsein K, Lange C, et al. Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy. *Seizure* 2002; 11: 20-32.
23. Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, et al. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 85-96.
24. Schmitz B, Yacubian EM, Feucht M, et al. Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 28 (Suppl 1): S72-3.
25. Sarkis RA, Pietras AC, Cheung A, et al. Neuropsychological and psychiatric outcomes in poorly controlled idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 370-3.
26. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-5.
27. Mercadé-Cerdá JM, Toledo-Argani M, Mauri-Llerda JA, et al. The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy. *Neurología* 2014; Mar 10. [Epub ahead of print].
28. Chen DK, So YT, Fisher RS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 668-75.
29. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 6): S46-9.

3.ª Sección

**Tratamiento
de las crisis
epilépticas
en situaciones
agudas**

11

Integración diagnóstica de las CE y de la epilepsia en los servicios de urgencias

Autores:

L. Arrabal Fernández. Neuropediatría

J.C. Estévez María. Neurología

Revisores:

L. Redondo Vergé. Neurología

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

Introducción

Aproximadamente el 1% de las visitas a los Servicios de Urgencias (SU) se realizan por sospecha de CE [1]. La actitud ante una CE persistente o un EE se revisa en el capítulo 14. Igualmente, ante un paciente con afectación neurológica en el momento de valoración en el SU, la CE debe considerarse un síntoma más (CSA) y la actitud médica será buscar y tratar la causa subyacente (ictus, lesión ocupante de espacio, encefalopatía metabólica o tóxica, infecciones neuromeningeas...). En este capítulo las evidencias analizadas estarán relacionadas con sujetos que han retornado a su aparente situación basal tras una CE.

► **Pregunta nº 66.- ¿Qué estudios complementarios deben realizarse en el paciente con una primera CE en los SU?**

El diagnóstico diferencial entre CE provocadas y no provocadas puede hacerse en muchos casos mediante historia clínica y exploración física adecuadas. En los niños la causa más frecuente de CE provocadas es la crisis febril. El riesgo de que los pacientes con una primera CE tengan una causa estructural o metabólica, induce en la práctica clínica que a la gran mayoría de ellos se les practique estudios de imagen cerebral y analíticos en los SU.

Estudios de imagen cerebral

La TC craneal es la prueba de referencia por disponibilidad, integración física del tomógrafo en los SU y

Tabla 11.1. Resumen de RS sobre imagen cerebral en primera CE.			
	Resultados destacados	Recomendación: TC craneal	Limitaciones
ACEP, 1996 [2] Adultos Clase II y III	—	En determinadas situaciones (grado B) Si seguimiento no asegurado (grado B)	No se informa de los datos de cada estudio
ACEP, 2004 [3] Adultos Clase II y III	TC craneal anormal en 30-41% de los casos	Si seguimiento no asegurado (grado B)	No especifica si se modificó tratamiento urgente
AAN – AES 2007 [4] Adultos Clase II y III	TC craneal anormal en 1-47% (media 10%)	En todos los casos (grado B)	No especifica si modificó el tratamiento urgente
AAN 2007 [5] Adultos y niños Clase III	TC patológico en 34-56% adultos y 0-21% niños Modifica tratamiento urgente: 9-17% adultos, 3-8% de niños	En todos los casos (niños y adultos) (grado C) En todos los casos con factores predisponentes (grado B)	Es cuestionable que la situación neurológica fuera normal tras la CE Algunos hallazgos no modifican el tratamiento
Turner, CEM 2009 [6] Adultos Clase II y III	TC craneal patológico en 12-41% Situación de riesgo TC patológica 59-82% Exploración normal, TC patológica 6-22%	En todos los casos	No especifica si se modificó tratamiento urgente No especifica las situaciones de riesgo
Hirtz, 2000 [7] Niños Clase II y III	TC craneal con anomalía en 30% Modificación del tratamiento urgente en 2%	En ningún caso, salvo déficit postictal persistente y/o sin recuperación completa (grado C)	No se aporta información sobre la excepción para TC craneal Los hallazgos modificadores eran sospechados por clínica
ILAE, 2009 [8] Niños Clase III	TC craneal con anomalía en 7-24% Modificación del tratamiento urgente en minoría	No establecen	No realizan recomendaciones

alta sensibilidad para la mayoría de las lesiones intracraneales graves. Si la exploración puede demorarse, es preferible la realización de RM craneal (ver capítulo 8). Las evidencias de las siete RS sobre el tema [2-8] provienen de estudios de baja calidad metodológica en su mayor parte por insuficientes datos disponibles o heterogéneos (Tabla 11.1).

En el primer trabajo en adultos [2] se limitaba la realización de TC craneal a situaciones de riesgo de lesión intracraneal que siguen siendo referencia en distintas guías, mientras la RS de la Academia Americana de Neurología sobre imagen cerebral [5] utiliza otras condiciones. Destaca que la probabilidad de TC craneal patológica era del 51% y del 29% para menores de 6 meses e infección por VIH respectivamente. Pueden compararse ambos grupos de factores en la Tabla 11.2. Algunos de estos datos se obtienen de la anamnesis; sin embargo otros están en contra de que el paciente se encuentre en situación neurológica normal tras la CE.

Tabla 11.2 . Mayor riesgo de causa estructural grave en primera CE según sociedades médicas.

American College of Emergency Physicians (ACEP), 1996 [2]	American Academy of Neurology: Neuroimaging, 2007 [5]
Tomografía computarizada craneal	
Edad > 40 años — Traumatismo craneoencefálico agudo Historia previa de cáncer Inmunodepresión Anticoagulación — Inicio focal — Disminución persistente del nivel de conciencia Cefalea persistente Déficit neurológico focal agudo Fiebre (excluidas las crisis febriles)	Edad > 65 años Edad < 6 meses Traumatismo craneoencefálico cerrado Neoplasia Infección por virus de la inmunodeficiencia humana Derivación de líquido cefalorraquídeo reciente Trastorno neurocutáneo Inicio focal Duración de CE >15 minutos — — Exploración patológica —

La RS del subcomité de la Academia Americana de Neurología [5] es el primer trabajo en buscar el impacto en el tratamiento de los resultados de la imagen cerebral. Aun así, es cuestionable que muchos adultos con hallazgos patológicos en la TC craneal estuvieran sin síntomas o signos tras padecer la CE. Además hallazgos referidos en lactantes (síndrome de Aicardi, síndrome de Miller-Dieker o esclerosis tuberosa) hacen dudar que implicaran cambio en el tratamiento inmediato. Los propios autores comentan que los factores predictores de anormalidad en TC craneal no tienen por qué modificar el tratamiento.

Dada la escasez de alto nivel de evidencia, distintas guías clínicas y organismos de referencia [3,4,9,10], mantienen sus propias recomendaciones basadas en la experiencia clínica y consenso (Tabla 11.3).

Determinaciones analíticas

Al igual que con la TC craneal, la indicación de una determinación analítica es la de descartar una causa sintomática de la CE (CSA) que precise tratamiento específico [10-13]. Ante la falta de evidencia muchos estudios concluyen recomendándola ‘según el contexto clínico’. La tabla 11.4 resume los estudios de mayor evidencia.

Las dos primeras RS [3,4] en adultos valoran series que no son homogéneas, por tanto deben considerarse de nivel IV. Los autores de la segunda RS [4] encontraron un 1% de casos con alteración de la glucemia o sodio de forma inesperada pero reconocen un sesgo por el elevado porcentaje de CSA en las series, y no se posicionan ni a favor ni en contra del análisis rutinario. La misma opinión tienen los autores de la RS en niños [7], y los supuestos en los que recomiendan el análisis son indicaciones clínicas, independientemente de haber sufrido una CE.

La RS más reciente [6] sobre un total de 590 artículos extrae datos sólo de 12 estudios observacionales de pequeño tamaño (6 prospectivos y 6 retrospectivos). En más de 1000 pacientes atendidos por CE en SU, en sólo 4 casos se encontró una alteración analítica inesperada. Sin embargo, la información revisada es de

Tabla 11.3. Recomendaciones sobre pruebas de imagen cerebral en primera CE de distintas guías clínicas.			
Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde)	Sociedad Americana de Epilepsia (AES) y de Neurología (AAN)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	American College of Emergency Physicians (ACEP)
Tomografía computarizada craneal urgente			
Déficit neurológico focal Alteración persistente del estado mental Cefalea persistente Signos meníngeos Signos de hipertensión intracraneal Traumatismo craneal reciente Diátesis hemorrágica o tratamiento anticoagulante Historia previa de cáncer Inmunosupresión Sospecha de infección por VIH Historia previa de ictus Si no hay acceso a RM craneal en las primeras 72 horas	En todos los casos	En todo paciente, salvo que se tenga certeza clínica de EGI	En todo paciente salvo que se pueda asegurar seguimiento adecuado (no concreta plazo)
Resonancia magnética craneal urgente			
Sospecha de encefalitis			
Resonancia magnética craneal en las primeras 72 horas			
En el resto de casos			
No precisa estudio			
Crisis febril típica CE de ausencia Certeza de CSA metabólica		Certeza de EGI	

nuevo de baja calidad y sin consenso. Aunque los autores apoyan que el análisis rutinario tiene poca justificación vuelven a las mismas conclusiones que la primera RS [3]

Es llamativo que determinadas guías internacionales de práctica clínica de uso habitual no se refieren al tema o lo dejan a criterio médico [10,11].

► Pregunta nº 67.- ¿Qué estudios complementarios deben realizarse en el paciente epiléptico descompensado que acude a un SU?

No hemos encontrado estudios específicos sobre este tema. La mayoría de los casos estudiados son pequeñas subpoblaciones dentro de series que analizan otros conceptos.

En la RS de neuroimagen de adultos con primera CE del subcomité de la AAN [5], el porcentaje de hallazgos patológicos en TC craneal en pacientes epilépticos (7-21%) no se consideró significativamente diferente a pacientes con primera CE.

Tabla 11.4. Estudios sobre determinación analítica de rutina ante una primera CE.		
	Nivel de evidencia	Conclusiones / Recomendaciones
Revisiones sistemáticas		
ACEP, 2004 [3] Adultos	Clase II, III (no homogéneas, IV)	Determinar glucosa y sodio (grado C) Test de embarazo (grado D)
Krumholz, 2007 [4] Adultos	Clase II, III (no homogéneas, IV)	No pueden establecerse de rutina
Hirtz, 2000 [7] Niños	Clase I, II, III	No pueden establecerse de rutina Considerar si diarrea, vómitos, deshidratación, alteración de conciencia (grado C)
Turner, 2009 [6] Adultos	Clase II, III	Determinar glucosa y sodio (grado C) Test de embarazo (grado D)
Estudios retrospectivos		
Chen, 2010 [12] Niños	Clase III	No alteraciones analíticas
Chou, 2011 [13] Niños	Clase III	Hiponatremia 35% (< 125 mmol/L < 1%) Alteración glucosa 52% (hipoglucemia < 2%) No recomendaciones

La experiencia clínica sugiere que si el paciente vuelve a su estado previo y su seguimiento neurológico es adecuado no precisa de pruebas complementarias. Si presenta un cambio en el patrón habitual de CE es razonable que se requiera nivel sérico de FAE, sobre todo si se sospecha incumplimiento, intoxicación o interacción farmacológica.

► Pregunta nº 68.- ¿Qué se debe hacer ante la presencia de reacciones idiosincrásicas a FAE en el SU?

Las reacciones adversas idiosincrásicas o de tipo B son aquellas que ocurren de forma inesperada por susceptibilidad del sujeto, sin relación con el mecanismo de acción o dosis del fármaco [14]. La tabla 11.5 muestra algunas consideraciones actuales sobre las reacciones idiosincrásicas [15-17].

Con respecto al tratamiento, la experiencia clínica propone el cese inmediato del fármaco, una valoración dermatológica urgente y una vía rápida de información al neurólogo prescriptor. En el síndrome de hipersensibilidad por drogas (DIHS) puede producirse un empeoramiento paradójico tras la interrupción del fármaco [16]. En la mayoría de los casos la reacción será sólo cutánea y se resolverá en pocos días [17]. En el caso de las formas graves, el tratamiento no difiere de las provocadas por otros fármacos. La corticoterapia ha mostrado eficacia sólo en algunas series no controladas [18,19], y el uso de inmunoglobulinas por vía intravenosa, ha sido rebatido tanto en niños como adultos en una RS con metaanálisis [20], habiendo mostrado el uso de la ciclosporina por vía intravenosa una menor mortalidad que las inmunoglobulinas en el tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica [21].

Tabla 11.5. Reacciones idiosincrásicas a FAE [15-17].	
Manifestaciones	FAE implicados
<p>Exantemas leves: las más frecuentes</p> <p>Graves cutáneas y sistémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) • Necrolisis epidérmica tóxica (TEN) • Síndrome de hipersensibilidad por drogas (DIHS) • Pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) 	<p>Riesgo de exantema x 3-5 si hubo previo con otro FAE</p> <p>Riesgo de 5-17% para CBZ, LTG y PHT</p> <p>Riesgo de reacción cruzada con FAE aromáticos en 30-58%</p> <p>No reactividad cruzada con LTG</p>

► **Pregunta nº 69.- ¿En qué situaciones debe realizarse un electroencefalograma en el SU?**

En la medicina actual la necesidad y disponibilidad de electroencefalograma (EEG) de urgencias es muy limitada. En un estudio de referencia sobre 3.215 pacientes con CE sólo se realizaron 51 EEG en el SU [1].

En las series publicadas, la gran mayoría de pacientes con una primera CE, se usan de forma confusa dos criterios diferentes para definir la utilidad del EEG:

- *Capacidad de modificar el tratamiento urgente por un cambio en el diagnóstico etiológico del evento.*
Lo denominaremos EEG urgente.
- *Capacidad de modificar el pronóstico de recurrencia y/o diagnóstico de epilepsia/síndrome epiléptico.*
Lo consideraremos EEG postcrítico en SU como una herramienta más de una consulta de epilepsia.

Remitimos al lector a los capítulos 6 y 7 para ampliar las recomendaciones y evidencias sobre los estudios de EEG.

EEG urgente

Consideramos como EEG urgente el realizado en las primeras horas tras la CE (sin que se especifique un tiempo límite). No existen evidencias sobre la implicación en el tratamiento inmediato por lo que la mayoría de guías clínicas, organismos y algunos originales (nivel IV) contemplan pocas indicaciones: sospecha de estado epiléptico no convulsivo o sutil, estudio de coma de causa desconocida y sospecha de encefalitis herpética [3,9].

EEG poscrítico en el SU

Existen dos RS –una en niños y otra en adultos– que estudian tanto la probabilidad de actividad epileptiforme tras una primera CE como el riesgo de recurrencia [4,7] (Tabla 11.6). La RS pediátrica [7] concluye que el EEG es útil (grado A) en el diagnóstico de niños con primera CE no provocada. Los autores revisan además 4 estudios de clase I que no discriminan entre niños y adultos y no encuentran homogeneidad. La RS en adultos [4] concluye que el EEG es probablemente útil (grado B) en paciente con primera CE no provocada.

Otros estudios de menor nivel de evidencia también estudian la probabilidad de recurrencia [22-27]. La serie prospectiva de clase II de 131 pacientes de Sierra-Marcos et al [27] establece un VPP del 88% y un VPN del 58% para un EEG patológico tras una primera CE. Una serie prospectiva más reciente de 175 adul-

Tabla 11.6. RS sobre EEG postcrítico en primera CE.

	Características	Resultados destacados
Hirtz, 2000 [7]	10 estudios de clase I, en niños	EEG anormal: factor predictor de recurrencia (54% frente a 25%)
Krumholz 2007 [4]	1 estudio de clase I y 10 de clase II, 1.799 adultos	EEG anormal en 51% EEG anormal significativo (puntas y ondas agudas) en 29% Recurrencia post-test → ratio 2,0: <ul style="list-style-type: none"> • 49,5% si puntas focales o punta-onda generalizada • 27,4% si ausencia de esas alteraciones

Tabla 11.7. Estudios de detección de descargas epileptiformes intercríticas (DEI).

	DEI en EEG basal	DEI en EEG con privación de sueño	DEI en EEG con privación de sueño tras EEG basal normal
Pohlmann-Eden, 2008 [22] Wiebe, 2008 [23]	30-50%, depende del tiempo		
King, 1998 [24]	51% en < 24 horas 34% en > 24 horas	Aumento del 18-42% en la detección de AE con respecto al EEG basal	
Schreiner, 2003 [25]	70,7% en < 48 horas		
Gandelman-Marton, 2011 [26]			28% en < 72 horas 9% en > 72 horas
Sierra-Marcos, 2011 [27]	43% en < 48 horas 31% en > 48 horas	32% (no se incluye tiempo a prueba)	

tos [28] diferencia entre la capacidad predictora del diagnóstico de epilepsia mediante EEG realizado en el primer día frente a una semana. El estudio es del clase I al usar el diagnóstico por neurólogo con cegamiento. Los autores encontraron un VPP del 55.6% y un VPN del 73.8%, no así para la recurrencia. Sin embargo, estos valores no son superiores y consiguen peores razones de verosimilitud que un formulario con criterios clínicos rigurosos creado por los autores para su uso por facultativos de urgencias [29].

Desde un estudio prospectivo de clase II de King [24] otros tantos trabajos sin alto nivel de evidencia han valorado la detección de actividad epileptiforme tras una primera CE en relación con el tiempo o tipo de EEG. Los más destacados los resumimos en la tabla 11.7.

Aunque los estudios analizados apoyan que la actividad intercrítica se relaciona con el riesgo de recurrencia, y en un porcentaje no determinado el EEG precoz ayudará a establecer el diagnóstico de un particular síndrome epiléptico, no hay evidencia de que modifique la actitud a tomar en el SU [10,11,28]. Es igualmente improbable que haga cambiar el diagnóstico de episodio no epiléptico a epiléptico si se realiza una adecuada historia clínica y exploración física [10,29].

No obstante, es conocido que la probabilidad de evidenciar actividad epileptiforme es mayor en un EEG poscrítico que en un EEG demorado [23-26,28], y es probable que un EEG precoz patológico facilite o acelere el seguimiento en determinados casos clínicos [30].

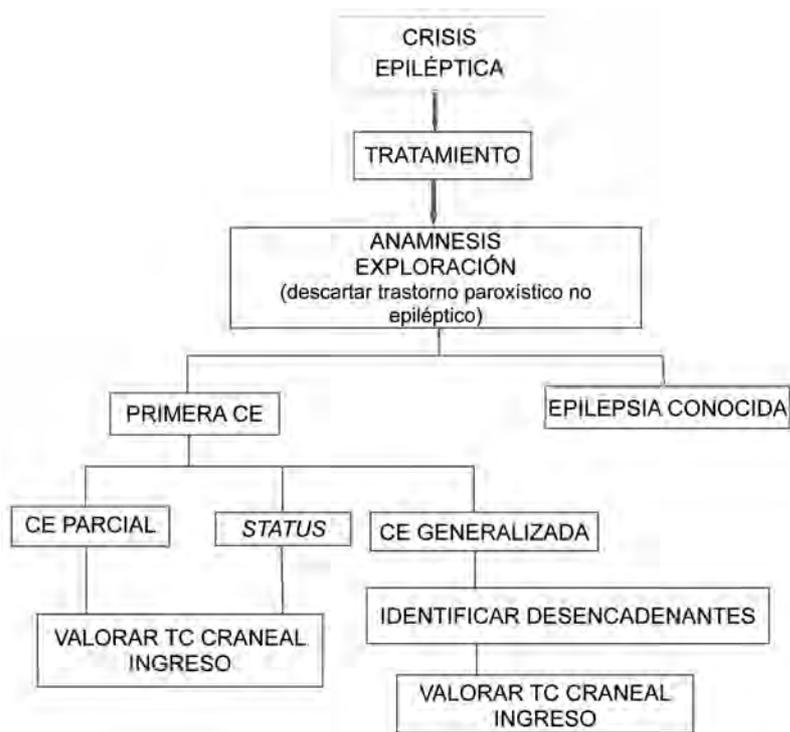


Figura 11.1
Algoritmo diagnóstico para CE en adultos en urgencias.

► **Pregunta nº 70.-** ¿Se debe realizar sistemáticamente un estudio de tóxicos en pacientes que acuden por una CE al SU?

Las RS encontradas [3,4,6,7] ante la escasez de información o bien la falta de criterios de inclusión homogéneos de los estudios valorados (en su mayoría de clase III) concluyen que un despistaje toxicológico debe indicarse sólo ante sospecha de exposición o abuso (nivel IV), que coincide con la recomendación de la mayoría de guías clínicas y organismos [9-11].

► **Pregunta nº 71.-** ¿Se debe realizar un estudio de LCR en pacientes que acuden por una CE al SU?

La indicación fundamental de punción lumbar en un paciente CE es la sospecha de infección del SNC o hemorragia subaracnoidea con TC craneal no diagnóstica. Una RS en adultos [4] no pudo establecer evidencia del uso rutinario de punción lumbar al encontrar sólo dos estudios de clase III (uno de ellos en pacientes con infección por VIH) provenientes de población con alta tasa de CE sintomáticas, no consistentes y con diferentes criterios de inclusión y exclusión. Precisamente, uno de esos estudios es utilizado por una anterior RS [2] para recomendar en grado B punción lumbar tras TC craneal en pacientes inmunocomprometidos. La RS en adultos más reciente [6] no encuentra consistencia entre los estudios analizados, concluyendo que no hay evidencias.

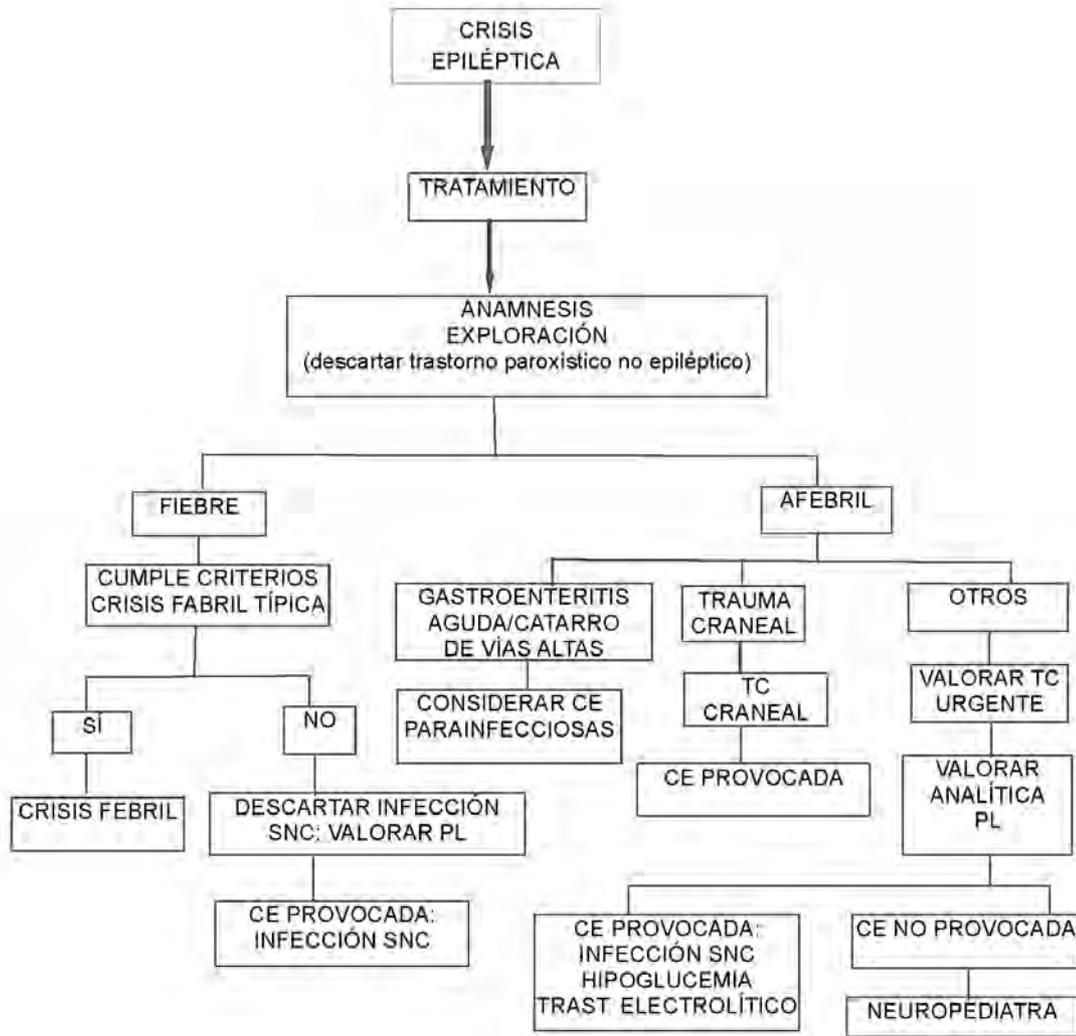


Figura 11.2
Algoritmo diagnóstico para CE en niños en urgencias.

Una RS en niños con primera CE no febril [7] sólo puede analizar un estudio de clase II en el que se realiza punción lumbar a 57 niños sin causa aparente de CE, con resultado negativo para infección de SNC. Los autores no encuentran evidencia de su uso de rutina si no se sospecha una meningoencefalitis por los otros datos clínicos. Sin embargo recomiendan su uso en menores de 6 meses sin explicar el motivo, probablemente por la menor expresividad clínica de las infecciones del SNC en esa edad.

En un estudio retrospectivo más reciente de 319 niños con primera CE [12] se realizó punción lumbar en 60 casos y en sólo dos de ellos supuso un cambio en el tratamiento (meningoencefalitis), ambos con alteración del nivel de conciencia en la exploración.

La evidencia actual sobre este tema es por tanto de nivel IV.

► Pregunta nº 72.- ¿En qué situaciones se debe realizar RM cerebral en pacientes que acuden por una CE al SU?

El uso habitual de RM craneal en situación de urgencia de una CE es escaso dado su mayor coste económico y de tiempo, y su menor disponibilidad. Además no ha demostrado superioridad frente a la TC craneal para detectar lesiones hemorrágicas sintomáticas. En este momento, no hay evidencias que soporten su uso rutinario en SU. En un estudio prospectivo del 2011 [27] de 131 adultos con una primera CE se encontraron hallazgos en la TC craneal en el 41.3% de los casos, y en las 83 RM craneales realizadas surgieron tres casos patológicos (dos astrocitomas de alto grado, una metástasis) no detectados en la TC craneal, pero no se concreta el motivo de realizar la RM craneal en esos casos.

La SAde [9] recomienda la realización de una RM craneal ante la sospecha de encefalitis por la necesidad urgente de tratamiento (nivel IV).

Recomendaciones	Grado de recomendación
En los SU, en pacientes sanos (niños y adultos) con una primera CE se recomienda realizar TC craneal urgente ante determinados supuestos: déficit neurológico focal, estado mental alterado persistente, fiebre, signos meníngeos presentes, trauma craneal reciente, cefalea persistente, historia de cáncer, infección por VIH u otra condición inmunosupresora, historia previa de ictus o diátesis hemorrágica o tratamiento anticoagulante previo	R - SAdE
En los SU, en pacientes sanos (niños y adultos) con una primera CE se puede considerar TC craneal urgente si no es posible realización de una RM craneal en los tres siguientes días	R - SAdE
En los SU, en pacientes sanos (niños y adultos) con una primera CE se recomienda la realización de hemograma, glucemia y electrolitos en los pacientes con síntomas o signos sugestivos de infección, deshidratación, vómitos, diarrea, alteración de estado mental persistente o déficit focal neurológico	R - SAdE
En los SU, en pacientes sanos (niños y adultos) con una primera CE que vuelven a su situación clínica basal no está indicado el despistaje de tóxicos. Sólo se recomienda ante sospecha de abuso o exposición a drogas	R - SAdE
En los SU, en pacientes sanos (niños y adultos) con una primera CE que vuelven a su situación clínica basal no está indicado el estudio de LCR. Sólo se recomienda ante sospecha de infección neuromeningea, hemorragia subaracnoidea con TC craneal no diagnóstica o pacientes con infección VIH	R - SAdE
En los SU, en pacientes sanos (niños y adultos) con una primera CE y que retornan a su situación basal no está indicado la realización de EEG urgente de forma rutinaria	R - SAdE
En los SU, en pacientes sanos (niños y adultos) con una primera CE y que retornan a su situación basal la realización de EEG precoz, coordinado con Neurología/Neuropediatría puede ser una herramienta útil del diagnóstico de epilepsia y su tratamiento	R - SAdE
En los SU, en el paciente epiléptico conocido tras una nueva CE no es necesario realizar ningún tipo de prueba complementaria salvo que se sospeche incumplimiento terapéutico, intoxicación, interacción farmacológica, no se haya descartado que la causa de la epilepsia sea evolutiva o haya un cambio de patrón en las CE	R - SAdE

Bibliografía

- Pallin DJ, Goldstein JN, Moussally JS, et al. Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. *Int J Emerg Med* 2008; 1: 97-105.
- ACEP. Practice parameter: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (Summary statement). *Ann Emerg Med* 1996; 27: 114-8.
- ACEP Clinical Policies Committee; Clinical Policies Subcommittee on Seizures. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 605-25.
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, 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.
- Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, et al. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review). *Neurology* 2007; 69: 1772-80.
- Turner S, Benger J, for The College of Emergency Medicine. Guideline for the management of first seizure in the Emergency Department. URL: <https://secure.collemergencymed.ac.uk>. [12-02-2015].
- Hirtz D, Ashwal S, Berg A, 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.
- Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2147-53.
- Serrano-Castro PJ, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo FM, et al. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia para el diagnóstico y tratamiento del paciente con una primera crisis epiléptica en situaciones de urgencia. *Rev Neurol* 2009; 48: 39-50.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Clinical guideline 70. Diagnosis and management of epilepsy in adults, 2003. URL: <http://www.sign.ac.uk>. [21-02-2015].
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline no. 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London; 2012. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137>. [21-02-2015].
- Chen CY, Chang YJ, Wu HP. New-onset seizures in pediatric emergency. *Pediatr Neonatol* 2010; 51: 103-11.
- Chou HF, Shen EY, Kuo YT. Utility of laboratory test for children in the emergency department with a first seizure. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27: 1142-5.
- Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 792-802.
- Ye YM, Thong BY, Park HS. Hypersensitivity to antiepileptic drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 633-43.
- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55: 1-8.
- Hirsch H, Arif EA, Nahm LJ, et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *J Neurology* 2008; 71: 1527-34.
- Lee HY, Dunant A, Sekula P, et al. The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br J Dermatol* 2012; 167: 555-62.
- Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol* 2014; 55: 15-23.
- Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2012; 167: 424-32.
- Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 941-7.
- Pohlmann-Eden B, Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): S19-25.
- Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): S50-7.
- King MA, Newton MR, Jackson MD. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-11.
- Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr* 2003; 34: 140-4.
- Gandelman-Martón. When should a sleep-deprived EEG be performed following a presumed first seizure in adults? *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 202-5.
- Sierra-Marcos A, Toledo M, Quintana M, et al. Diagnosis of

- epileptic syndrome after a new onset seizure and its correlation at long-term follow-up: longitudinal study of 131 patients from the emergency room. *Epilepsy Res* 2011; 97: 30-6.
28. Maillard L, Jonas J, Boyer R, et al. One-year outcome after a first clinically possible epileptic seizure: predictive value of clinical classification and early EEG. *Neurophysiol Clin* 2012; 42: 355-62.
29. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, et al. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ* 2006; 332: 339-42.
30. Benbadis SR. Use and abuse of stat EEG. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 865-8.

12

Aspectos farmacológicos generales de los fármacos antiepilépticos

Autores:

B. Galeano Bilbao. Neurología

R. Merino de Torres. Neurología

Revisores:

J. Ramos Lizana. Neuropediatría

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

M. Rufo Campos. Neuropediatría

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

► **Pregunta N° 73.- ¿Qué es un fármaco antiepiléptico (FAE)?**

Se define como FAE a aquellos agentes neuromoduladores que incrementan el umbral de generación de las crisis epilépticas, por inhibición de la génesis o de su propagación, pero no modifican el substrato que genera las CE; son fármacos anticrisis o sintomáticos, no antiepileptogénicos. Debido a sus diferentes mecanismos de acción, algunos de ellos han demostrado utilidad en otras patologías neurológicas o psiquiátricas (profilaxis de la migraña, dolor neuropático, trastorno bipolar).

► **Pregunta N° 74.- ¿Cuál es el mecanismo de acción de los distintos FAE?**

Con independencia de la etiología, la epileptogénesis tiene una serie de elementos comunes que implican una disminución del tono inhibitorio gabérgico y un incremento del tono excitador glutamatérgico, esenciales en la amplificación y propagación de las descargas paroxísticas originadas en un grupo determinado de neuronas con capacidad de experimentar cambios paroxísticos de despolarización (PDS).

El objetivo de los diferentes FAE es disminuir la hiperexcitabilidad neuronal a través de diversos mecanismos de acción, ya sean únicos o múltiples (Tabla 12.1).

Podemos clasificar los FAE según su mecanismo de acción en dos grandes grupos [1-7]:

- **Moduladores de la neurotransmisión:**

1. Facilitación gabérgica-inhibición de la degradación metabólica y recaptación presináptica del GABA:
 - Acción agonista de receptores postsinápticos GABA.
 - Incremento de velocidad de recambios en la sinapsis.
2. Inhibición glutamatérgica.

- **Moduladores de canales iónicos:**

1. Bloqueo de los canales del sodio.
2. Bloqueo de los canales del calcio (subtipo L, N, P/Q y T talámicos).
3. Activación de canales del potasio.

► **Pregunta N° 75.- ¿Cuáles son las reacciones adversas más habituales de los distintos FAE?**

Puesto que diversos FAE muestran con frecuencia una eficacia similar, el perfil de efectos indeseables y la repercusión clínica de cada uno de ellos puede ser un factor determinante en la elección del fármaco. La frecuencia de los distintos efectos adversos está determinada por diferentes factores a menudo no modificables (edad, sexo, patología asociada...) o relacionados con la presencia de tratamientos farmacológicos concomitantes.

En términos generales debemos diferenciar entre las reacciones adversas derivadas del mecanismo de acción del FAE (dosis-dependientes) y aquellas no relacionadas con dicho mecanismo (idiosincrásicas) (Tabla 12.2) [8-12].

Mención especial a este respecto merece el síndrome de hipersensibilidad a FAE, que ocurre con una frecuencia de 1/1.000 a 1/10.000 expuestos y se caracteriza por fiebre alta, *rash* y linfadenopatías. Puede ocurrir fracaso multisistémico con una elevada mortalidad y fallo hepático hasta en casi la mitad de los casos. Los fármacos que con mayor frecuencia lo producen son CBZ, LTG, OXC, PB y PHT. Las tasas de sensibilidad cruzada alcanzan el 80%. En caso de aparición debe retirarse inmediatamente el fármaco y si es necesario tratar con esteroides y/o inmunoglobulinas por vía intravenosa.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que algunos efectos adversos dependientes del mecanismo de acción de los FAE pueden aparecer de forma insidiosa y tras la exposición prolongada al fármaco: reacciones adversas crónicas. Aunque están relacionados con la dosis administrada, no suele existir fenómeno de tolerancia y suelen obligar a la retirada del FAE causante por interferir en mayor medida sobre la calidad de vida del paciente. Entre las más comunes están aquellas que afectan a la esfera cognitiva de los pacientes, antiestéticas (hiperplasia gingival, hirsutismo, alopecia, hiperpigmentación de mucosas, ganancia ponderal), trastornos visuales (reducción del campo visual, hiperpigmentación retiniana), alteraciones endocrínicas (déficit de vitamina D, osteomalacia) o urológicas (litiasis renal).

Por último destacar que existen reacciones adversas diferidas que pueden presentarse años después del inicio del tratamiento (carcinogénesis) o bien afectar al desarrollo del feto (teratogénesis). El VPA, tanto en monoterapia como en politerapia, es el FAE con mayor riesgo potencial conocido de teratogénesis malformativas y cognitivas. Existe una relación dosis-respuesta teratógena con CBZ, VPA, PB y LTG, debiendo utilizarse la menor dosis efectiva en el embarazo. Por el momento, de los FAE más recientes (incluso con algunos con más de 10 años de uso) no existen datos totalmente concluyentes, por el insuficiente número de embarazos con tratamientos en monoterapia.

En la tabla 12.3 quedan reflejados los efectos adversos más habituales de los FAE.

Tabla 12.1. Mecanismo de acción de los FAE.

	Bloqueo canal Na ⁺	Bloqueo canal Ca ⁺⁺ (tipo T) bajo voltaje	Bloqueo canal Ca ⁺⁺ (tipo P/Q) alto voltaje	Apertura canal K ⁺	Modulación proteína SV2A	Agonismo gabérgico	Inhibición glutamato
CBZ	+++		+				+
ESL	+++		+				+
LCM	+++						+
LTG	+++		+				+
OXC	+++		+				+
PHT	+++						
RFM	+++						
ESM		+++					
GBP			+++			+	+
PGB			+++				+
RTG				+++		+	
LEV			+		+++	+	
BZD			+			+++	
PB	+		+			+++	++
STP						+++	
TGB						+++	
VGB						+++	
PMP							+++
TPM*	+		+			++	++
VPA	+	+				++	++
ZNS ^a	++	++	+				+

+++ Acción bien documentada y considerada como la primaria del efecto antiepiléptico // ++ Acción probable con significado clínico // + Acción posible o apreciada a concentraciones supratrapéuticas // ^a Inhibición de la anhidrasa carbónica como mecanismo de acción secundario

► Pregunta N° 76.- ¿Cuáles son las características farmacocinéticas de los FAE?

El estudio del perfil farmacocinético de los diferentes FAE es primordial para establecer la dosis requerida y el intervalo de tiempo entre las diferentes tomas, según la vía de administración. Para ello se tendrán en cuenta características tales como biodisponibilidad oral, unión a proteínas plasmáticas, eliminación, vida media, tipo de cinética (lineal o exponencial) y las interacciones medicamentosas (Tabla 12.4). Estas carac-

Tabla 12.2. Diferencias entre reacciones adversas dosis dependientes e idiosincrásicas.

	Reacciones adversas dosis-dependientes	Reacciones adversas idiosincrásicas
Frecuencia	Frecuentes y predecibles	Poco frecuentes e impredecibles
Tolerancia	Sí	No
Gravedad	Menor gravedad (causa de incumplimiento terapéutico)	Mayor gravedad (requieren frecuentemente retirada del fármaco)
Neurotoxicidad	Muy frecuente	Poco frecuente
Principales manifestaciones clínicas	Afectación cognitiva, somnolencia, vértigo, mareo, diplopía, ataxia, temblor, ansiedad, depresión	Reacciones cutáneas (exantema, síndrome de hipersensibilidad, Stevens-Johnson) Hematológicas (anemia aplásica, agranulocitosis) Digestivas (hepatitis, pancreatitis) Autoinmunes (lupus eritematoso sistémico)
Fármacos con riesgo elevado	Barbitúricos, BZD, CBZ, PHT	CBZ, LTG, PB, PHT, PRM, ZNS

Tabla 12.3. Principales efectos adversos de los fármacos antiepilépticos (TEN: necrólisis epidérmica tóxica; DRESS: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)

	Efectos adversos dosis-dependientes	Efectos adversos idiosincrásicos
BZD	Mareo. Sedación. Alteraciones cognitivas. Depresión respiratoria	—
CBZ	Mareo. Diplopía. Ataxia. Incremento de peso. Hiponatremia. Leucopenia	Agranulocitosis. Anemia aplásica. Exantema. Stevens-Johnson. TEN. Hipersensibilidad. DRESS. Hepatotoxicidad. Pancreatitis
ESL	Mareo. Somnolencia. Diplopía. Ataxia. Hiponatremia	Exantema
ESM	Somnolencia. Alteraciones visuales Alteraciones gastrointestinales	Agranulocitosis. Anemia aplásica. Stevens-Johnson. Hipersensibilidad
GBP	Mareo. Somnolencia. Aumento peso. Hiperactividad. Alteraciones conductuales. Astenia	Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad
LCM	Mareo. Somnolencia. Cefalea. Ataxia. Temblor. Alteraciones gastrointestinales	Exantema
LEV	Somnolencia. Depresión. Cefalea. Alteraciones afectivas. Psicosis	Hepatotoxicidad. Pancreatitis
LTG	Mareo. Ataxia. Vértigo. Diplopía. Cefalea. Trastornos del sueño	Anemia aplásica. Exantema. Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad. Pancreatitis
OXC	Somnolencia. Vértigo. Cefalea. Diplopía. Ataxia. Hiponatremia. Alteraciones gastrointestinales	Exantema. Hipersensibilidad. Stevens-Johnson. TEN. Hepatotoxicidad

Tabla 12.3. Principales efectos adversos de los fármacos antiepilepticos (TEN: necrólisis epidérmica tóxica; DRESS: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) (cont.)

	Efectos adversos dosis-dependientes	Efectos adversos idiosincrásicos
PB/PRM	Mareo. Sedación. Alteraciones cognitivas. Depresión respiratoria. Hiperactividad	Agranulocitosis. Anemia megaloblástica. Stevens-Johnson. TEN. Síndrome de hipersensibilidad. Hepatotoxicidad
PGB	Mareo. Somnolencia. Astenia. Incremento de peso	Edemas periféricos. Exantema.
PHT	Hiperplasia gingival. Hirsutismo. Ataxia. Diplopía. Alteraciones cognitivas Trastorno de la conducción cardíaca	Agranulocitosis. Anemia aplásica. Exantema. Stevens-Johnson. TEN. DRESS. Hipersensibilidad. Hepatotoxicidad
PMP	Mareo. Somnolencia. Cansancio Cefalea. Irritabilidad. Ataxia	--
RFM	Mareo. Somnolencia. Astenia. Anorexia	Hipersensibilidad
RTG	Mareo. Somnolencia. Vértigo. Confusión Disartría. Visión borrosa. Pigmentación azulada (cutánea, esclera, retina)	Alteraciones urológicas (retención de orina, infección vías urinarias, hematuria). Exantema
TPM	Alteraciones afectivas y cognitivas. Psicosis. Glaucoma de ángulo cerrado. Parestesias. Anorexia. Pérdida de peso. Nefrolitiasis	Exantemas. Stevens-Johnson Hepatotoxicidad. Pancreatitis
VGB	Reducción periférica del campo visual irreversible. Psicosis. Alteraciones afectivas y conductuales. Incremento de peso	Hepatotoxicidad. Pancreatitis
VPA	Alteraciones cognitivas. Hiperamoniemia. Incremento de peso. Temblor. Alopecia. Trombocitopenia. Alteraciones gastrointestinales	Exantema. Hipersensibilidad. Hepatotoxicidad. Pancreatitis
ZNS	Mareo. Alteraciones cognitivas. Pérdida de peso. Parestesias. Nefrolitiasis	Exantemas. Stevens-Johnson. TEN

terísticas han sido estudiadas y utilizadas para la dosificación adecuada según ficha técnica, pero en la clínica diaria debe tenerse especial cuidado con aquellos enfermos con patología hepática, insuficiencia renal o que estén tomando otras medicaciones, ya que estos casos precisarán un manejo individualizado y un seguimiento estrecho [13-15].

► Pregunta N° 77.- ¿Cuáles son las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los FAE, y de los FAE con otros fármacos?

Los FAE forman un grupo heterogéneo de medicamentos con alto potencial de provocar interacciones con otros fármacos. Los FAE más recientes tienen un menor potencial de interacción farmacocinética que los más antiguos. Los FAE más antiguos pueden causar interacciones que implican inducción enzimática o

Tabla 12.4. Características farmacocinéticas de los FAE.

	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas (%)	Eliminación	Vida media (horas)	Cinética lineal	Interacciones
CBZ	80	75	> 95% hepática	12-17 (uso crónico)	No	+++
CLB	> 90	90	> 95% hepática	20	Sí	+
CZP	90	< 85	> 95% hepática	20-40	Sí	+
DZP	100	98	100% hepática	30-36	Sí	+
ESL	> 90	< 40	> 90% renal	13-20	Sí	++
ESM	70	< 10	80% hepática	< 60	Sí	++
GBP	60	< 5	100% renal	5-7	No	-
LCM	100	< 15	95% renal	13	Sí	-
LEV	> 95	< 10	24% hepática 76% renal	6-8	Sí	-
LTG	> 95	< 55	> 90% hepática	25-30	Sí	++
OXC	> 95	40	50% hepática 30% renal	7,5-11	Sí	++
PB	80	50	75% hepática 25% renal	90-100	Sí	+++
PGB	> 90	0	100% renal	6	Sí	-
PHT	90	90	> 95% hepática	6-12	No	+++
PMP	100	95	30% renal 70% hepática	25-105	Sí	+
PRM	70	20	70% hepática 30% renal	10-15	Sí	+++
RFM	60-85	35	95% hepática	8-12	Sí	++
RTG	60	80	84% renal 14% hepática	6-10	Sí	-
TGB	< 90	< 95	> 95% hepática	7-9	Sí	+
TPM	< 80	15	50% hepática 50% renal	< 20	Sí	+
VGB	80	0	100% renal	7-8	Sí	+
VPA	> 90	90	> 95% hepática	5-20	No	+++
ZNS	100	< 40	70% hepática 30% renal	60-70	Sí	+

inhibición, afectando a los nuevos FAE, así como otros fármacos de uso común, como los anticoagulantes, anticonceptivos orales, otros fármacos activos sobre el sistema nervioso central, inmunosupresores y fármacos antimicrobianos como isoniacida o macrólidos (Tablas 12.5, 12.6, 12.7).

Las interacciones farmacodinámicas se producen a nivel del receptor del FAE y pueden tener un efecto sinérgico o antagonista. Estos efectos no se pueden medir y evaluar, como en el caso de las interacciones farmacocinéticas, pero no por ello deben subestimarse, ya que pueden afectar a la eficacia y tolerabilidad del FAE. Estas interacciones a menudo son individualizadas según el paciente, son difíciles de evaluar en estudios controlados y están basadas en observaciones empíricas [16-24].

► Pregunta Nº 78.- ¿Qué FAE existen para uso parenteral, qué dosis son las adecuadas de inicio y cómo se titulan?

La vía de administración recomendada en la mayoría de los casos es la vía oral, sin embargo en algunas ocasiones esto no es posible, bien por el estado general del paciente o porque queramos conseguir dosis terapéuticas de forma precoz. En estos casos, la vía de administración de elección es la vía intravenosa. Sin embargo, todos los fármacos no presentan formulaciones para uso parenteral y en ocasiones la pauta varía con respecto a la oral (Tabla 12.8) [25,26].

Tras estabilización del paciente, se intentará cambiar la vía de administración a la oral en el menor espacio de tiempo posible.

► Pregunta Nº 79.- ¿Cuáles son las dosis de inicio oral, cómo se alcanzan las dosis habituales de mantenimiento y cuáles son las presentaciones galénicas de los FAE?

La dosificación media recomendada y las dosis de inicio de cada fármaco, así como las presentaciones disponibles en el mercado español se reflejan en las tablas 12.9 y 12.10.

La instauración de un FAE debe realizarse de forma progresiva, pero según el fármaco el ritmo de ascenso será diferente.

En general se precisa una media de 4 semanas para alcanzar la dosis de mantenimiento, aunque dependiendo de la tolerabilidad del fármaco y efectos secundarios, este período de escalada se puede acortar o alargar. Así podemos encontrar fármacos que precisan sólo 2 semanas para llegar a dosis de mantenimiento mientras que otros precisan hasta 10 semanas.

Normalmente el proceso de retirada de un FAE es más lento. Dependiendo de si nos encontramos con la retirada de un fármaco en monoterapia o en politerapia la velocidad de retirada será diferente. En el primer caso el descenso será más lento, necesiéndose por término medio entre 4 semanas y 6 meses, mientras que en los casos de politerapia, tanto para reducir fármacos como para cambiar un fármaco por otro, el descenso puede ser más rápido, oscilando entre 2 semanas y 2 meses [26,27].

Tabla 12.5. Interacciones entre FAE.

FAE añadido	Modificaciones sobre el nivel sérico del FAE preexistente																			
	CBZ	CLB	CZP	ESL	ESM	LCM	LEV	LTG	OXC	PB	PHT	PMP	PRM	RFM	RTG	STP	TGB	TPM	VPA	ZNS
CBZ		↓	↓↓	↓	↓↓		↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
ESL								↓			↓							↓	↓	
LTG			↓				↓		↓						↓				↓	↓
OXC	↓						↓	↓		↓	↓	↓↓		↓				↓		
PB	↓↓	↓	↓		↓↓	↓	↓	↓↓	↓		↓↓		↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
PHT	↓↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓	↓	↓		↓↓	↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
PMP	↓	↓							↓										↓	
PRM	↓↓	↓	↓		↓↓			↓↓			↓↓		↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
RFM	↓							↓	↓	↓	↓		↓	↓						
RTG								↓		↓				↓	↓↓	↓↓		↓↓		↓↓
STP	↔↔	↔↔			↔↔				↔↔	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔			↔↔	↔↔		↔↔	↔↔
TPM				↓							↓								↓	
VPA	↔				↔↔			↔↔		↔↔	↔		↔↔	↔				↔		

(Efectos sobre el nivel sérico de un FAE sobre otro pre-existente: ↓: Disminución leve; ↓↓: Disminución clínicamente significativa; ↔: Aumento leve; ↔↔: Aumento clínicamente significativo; ↔↔: Aumento o disminución variable). CLB, CZP, ESM, GBR, LCM, LEV, PGB, TGB, VGB y ZNS no se han incluido como FAE añadidos, por no inducir modificaciones sobre otros FAE. GBR, PGB y VGB no se han incluido como FAE preexistentes por no ser modificada su concentración sérica por otros FAE.

Tabla 12.6. Efectos de otros fármacos sobre los FAE.

	Reducido en suero por	Incrementado en suero por	
CBZ	Rifampicina	Danazol Diltiacem Eritromicina Fluconazol Fluoxetina Fluvoxamina Isoniacida	Ketoconazol Metronidazol Risperidona Sertralina Trazodona Verapamilo
ESM	Rifampicina	Isoniacida	
GBP	Antiácidos (simultáneos)	Morfina	Naproxeno
LEV	—	Probenecid	
LTG	Anticonceptivos orales Aripiprazol Atazanavir/Lopinavir/Ritonavir Etambutol Fluoxetina Olanzapina Rifampicina	Isoniacida Sertralina	
OXC	Verapamilo	—	
PHT	Antineoplásicos Rifampicina	Alopurinol Amiodarona Dicumarínicos Diltiacem Fluconazol Fluoxetina Fluvoxamina	Isoniacida Omeprazol Sertralina Tacrolimus Tolbutamida Trazodona Trimetoprim
RTG	—	Etanol	
TPM	—	Diltiacem Hidroclorotiazida	Metformina Propranolol
VPA	Carbapenem Rifampicina Salicilatos	Eritromicina Fluoxetina Isoniacida Sertralina	
ZNS	Risperidona	—	

Tabla 12.7. Efectos de los FAE sobre otros fármacos.			
	Reduce la CP de		Incrementa la CP de
CBZ	Albendazol Amiodarona Anticonceptivos orales Antidepresivos tricíclicos Antineoplásicos Antipsicóticos Beta-bloqueantes Ciclosporina Citalopram Corticoides	Dicumarínicos Estatinas Fentanilo Metronidazol Praziquantel Rifampicina Tacrolimus Teofilina Tiroxina Verapamilo	Diltiacem Fluoxetina Fluvoxetina Furosemida
ESL	Anticonceptivos orales Dicumarínicos Digoxina	Metformina Simvastatina	–
LTG	Aripiprazol Gestágenos	Quetiapina	Atorvastatina Olanzapina
OXC	Anticonceptivos orales Ciclosporina	Imatinib	–
PB/PRM	Albendazol Amiodarona Anticonceptivos orales Antidepresivos tricíclicos Antineoplásicos Antipsicóticos Beta-bloqueantes Ciclosporina Citalopram Corticoides Dicumarínicos	Estatinas Fentanilo Losartan Metronidazol Praciquantel Rifampicina Tacrolimus Teofilina Tiroxina Verapamilo	–
PHT	Albendazol Amiodarona Anticonceptivos orales Antidepresivos tricíclicos Antineoplásicos Antipsicóticos Beta-bloqueantes Ciclosporina Citalopram Corticoides Digoxina	Estatinas Fentanilo Metronidazol Praciquantel Rifampicina Sirolimus Tacrolimus Teofilina Tiroxina Verapamilo	Dicumarínicos
PMP	Anticonceptivos orales (a 12 mg) (levonorgestrel)		
RFM	Anticonceptivos orales		
TPM	Anticonceptivos orales (a 200 mg de TPM o más) Dicumarínicos Glibencamida Imatinib Risperidona		Diltiacem Haloperidol Metformina Nortriptilina
VPA	–		Antidepresivos tricíclicos Paroxetina Zidovudina

Tabla 12.8. Pautas de dosificación de FAE intravenosos.

	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
LCM ^a	Dosis de carga de 200 mg	100 mg/12 h
LEV ^a	No precisa	500 a 1.500/15 min/12 h
PB	10-20 mg/kg (50 mg/min)	1-6 mg/kg/día
PHT	15-20 mg/kg (50 mg/min)	4-6 mg/kg/día
VPA	15-45 mg/kg (6 mg/kg/min)	15-30 mg/kg/día (1 mg/kg/h)

^a La conversión desde la administración oral a la intravenosa o viceversa puede hacerse directamente sin ajuste de dosis. La dosis diaria total y la administración diaria dos veces al día deben mantenerse.

Tabla 12.9. Pauta de dosificación oral de FAE en niños.				
	Dosis de inicio	Ritmo de titulación	Dosis de mantenimiento	Tomas/día
CBZ	4 mg/kg/día	4 mg/kg/día/semana	15-20 mg/kg/día (máx. 30 mg/kg/día)	2-3
CLB	0,25 mg/kg/día	0,25 mg/kg/día/semana	0,5-2 mg/kg/día	1-2
CZP	0,025 mg/kg/día	0,025 mg/kg/día cada 3-5 días	0,1-0,3 mg/kg/día	1-3
ESM	10 mg/kg/día	10 mg/kg/día/semana	20-40 mg/kg/día	2-3
GBP	10 mg/kg/día	10 mg/kg/día cada 3 días	30-45 mg/ g/día	3
LEV	10-20 mg/ kg/día	10-20 mg/kg/día/1-2 semanas	30-60 mg/kg/día	2
LTG	<p>a) Monoterapia: 0,7mg/kg/día</p> <p>b) Asociado a VPA: 0,15 mg/kg/día</p> <p>c) Asociada a inductores: 0,6 mg/kg/día</p>	<p>a) Monoterapia: 0,7 mg/kg/día/ 1-2 semanas</p> <p>b) Asociado a VPA: semanas 1 y 2: 0,15 mg/kg/día; semanas 3 y 4: 0,3 mg/kg/día; luego, incrementos de 0,3 mg/kg/día cada 1-2 semanas</p> <p>c) Asociado a inductores: semanas 1 y 2: 0,6 mg/kg/día; semanas 3 y 4: 1,2 mg/kg/día; luego, aumentar 1,2 mg/kg/ día cada 1-2 semanas</p>	<p>a) Monoterapia: 3-6 mg/ kg/día (máx. 10 mg/kg/día)</p> <p>b) Asociado a VPA: 1-5 mg/kg/día</p> <p>c) Asociado a inductores: 5-15 mg/kg/día</p>	2-3
OXC	8-10 mg/kg/día	8-10 mg/kg/día/semana	20-30 mg/kg/día (máx. 60 mg/kg/día)	2
PB	3-5 mg/kg/día	Puede empezarse con dosis de mantenimiento	3-5 mg/kg/día	1-2
PHT	5 mg/kg/día	1-2 mg/kg/día/semana	5-6 mg/kg/día	1-3
PRM	2,5 mg/kg/día	2,5 mg/kg/día cada 3-4 días	10-25 mg/kg/día	2-3
RFM	<p>< 30 kg: 200 mg/día</p> <p>> 30 kg: 400 mg/día</p>	<p>< 30 kg: 200 mg/día cada 3 días</p> <p>> 30 kg: 400 mg/día cada 3 días</p>	<p>< 30 kg: Asociado a VPA: 600 mg/día No asociado a VPA: 1.000 mg/día</p> <p>30-50 kg: 1.800 mg/día</p> <p>50-70 kg: 2.400 mg/día</p>	2
TPM	1 mg/kg/día	1 mg/kg/día/1-2 semanas	3-6 mg/kg/día (máx. 10 mg/kg/día)	2
VGB	40 mg/kg/día	10 mg/kg/día/semana	50-200 mg/ kg/día	2
VPA	10 mg/kg/día	10 mg/kg/día cada 3-4 días	20-30 mg/kg/día (máx. 60 mg/kg/día)	2-3 1-2 (crono)
ZNS	2 mg/kg/día	2 mg/kg/día/semana	4-8 mg/kg/día	1-2

Tabla 12.10. Pauta de dosificación oral de FAE en adultos.

	Dosis de inicio	Ritmo de titulación	Dosis de mantenimiento	Tomas/día
CBZ	100-200 mg/día	200 mg/día/semana	600-1.200 mg/día	2-3
CLB	10-15 mg/día	10 mg/día/semana	20-40 mg/día	1-2
CZP	1 mg/día	0,5-1 mg/día/semana	1-4 mg/día	1-3
ESL	400 mg/día	400 mg/día/semana	800-1.200 mg/día	1
ESM	500 mg/día	250 mg/día/semana	500-2.000 mg/día	2-3
GBP	300-900 mg/día	300 mg/día/1-3 días	1.200-3.600 mg/día	3
LCM	100 mg/día	100 mg/día/semana	200-400 mg/día	2
LEV	500 mg/día	500-1.000/día/semana	1.000-3.000 mg/día	2
LTG	a) Monoterapia: 25 mg/día b) Asociado a VPA: 12,5 mg/día c) Asociada a inductores: 50 mg/día	a) Monoterapia y con inductores: 50 mg/día/1-2 semanas b) Asociado a VPA: 25 mg/día/1-2 semanas	a) Monoterapia o asociado a VPA: 100-200 mg/día b) Asociado a inductores: 100-500 mg/día	2-3
OXC	600 mg/día	600 mg/día/semana	900-2.400 mg/día	2
PB	50 mg/día	30-50 mg/día/semana	50-200 mg/día	1-2
PMP (> 12 años)	2 mg/día	2 mg/día cada semana si toma inductores enzimáticos y cada 2 semanas si no toma	6-12 mg/día	1
PGB	150 mg/día	150 mg/día/semana	300-600 mg/día	2
PHT	100-300 mg/día	50-100 mg/día/semana	200-500 mg/día	1-3
PRM	125 mg/día	125 mg/día/semana	500-1.500 mg/día	2-3
RFM	400-800 mg/día	400-800 mg/día/2 días	1.800-3.200 mg/día (dosis inferior asociado a VPA)	2
RTG	300 mg/día	150 mg/día/semana	900-1.200 mg/día	3
TGB	5-10 mg/día	5-10 mg/día/semana	a) No asociada a inductores: 15-30 mg/día b) Asociada a inductores: 30-50 mg/día	3
TPM	25-50 mg/día	25-50 mg/día/semana	200-500 mg/día	2
VGB	1.000 mg/día	500 mg/día/semana	1.000-3.000 mg/día	2
VPA	500 mg/día	250-500 mg/día/semana	1.000-3.000 mg/día	2-3 1-2 (crono)
ZNS	50-100 mg/día	100 mg/día/semana	300-500 mg/día	1-2

Bibliografía

1. Armijo JA, Adin J, Sánchez MB. Mechanism of action of anti-epileptic drugs and new antiepileptic drugs. *Rev Neurol* 2006; 43 (Suppl 1): S17-41.
2. Porter RJ, Dhir A, Macdonald RL, et al. Mechanisms of action of antiseizure drugs. *Handb Clin Neurol* 2012; 108: 663-81.
3. Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: $\alpha 2\delta$, SV2A, and Kv7/KCNQ/M potassium-channels. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 345-52.
4. Lange W, Geissendörfer J, Schenzer A, et al. Refinement of the binding site and mode of action of the anticonvulsant retigabine on KCNQ K⁺ channels. *Mol Pharmacol* 2009; 75: 272-80.
5. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, et al. Perampanel: a novel, orally active, non competitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizures activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1331-40.
6. Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013; 197: 19-24.
7. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs* 2011; 25: 89-107.
8. Zaccara G, Gangemi PE, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008; 17: 405-21.
9. Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, et al. Adverse effects of anti-epileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 885-91.
10. Tomson T, Battino D, Bonizoni E, et al; EURAP Study Group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609-17.
11. Perucca P, Jacoby A, Marson AG, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures. A case-control study. *Neurology* 2011; 76: 273-9.
12. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 792-802.
13. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions –principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 254-67.
14. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) –part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 927-66.
15. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) –part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 1045-61.
16. Ghaffarpour M, Pakdaman H, Harirchian MH, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the new AEDs: a review article. *Iran J Neurol* 2013; 12: 157-65.
17. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 8): S42-50.
18. Beydoun A, D'Souza J, Hebert D, et al. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 2009 9: 33-42.
19. Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 1899-909.
20. Franco V, Crema F, Iudice A, et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013; 70: 35-40.
21. Trinká E, Giorgi L, Patten A, et al. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 422-8.
22. Hoy SM. Zonisamide: a review of its use in the management of adults with partial seizures. *Drugs* 2013; 73: 1321-38.
23. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res* 2006; 68 (Suppl 2): S3-9.
24. Elger C, Halász P, Maia J, et al; BIA-2093-301 Investigators Study Group. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009; 50: 454-63.
25. Cawello W, Bonn R, Boekens H. Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. *Pharmacology* 2012; 90: 40-6.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AMPS (CIMA). Medicamentos autorizados en España de uso humano. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. [23-02-2015].
27. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011; 10: 446-5.

13

Profilaxis y tratamiento de las CE sintomáticas agudas

Autores:

J. Martínez Antón. Neuropediatría

J. Mercadé Cerdá. Neurología

Revisores:

F. Cañadillas Hidalgo. Neurología

J. Galán Barranco. Neurología

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

Introducción

Las crisis sintomáticas agudas (CSA), según la definición recomendada por la ILAE, son CE que suceden en estrecha relación temporal con un trastorno agudo del SNC, que puede ser metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o inflamatorio. Las crisis relacionadas con tumores no se consideran ya CSA, sino sintomáticas remotas, puesto que se asocian a una condición clínicamente evolutiva [1]. Las convulsiones febriles constituyen un tipo especial de CSA y son expuestas en otro capítulo. Con frecuencia se utilizan FAE de forma empírica con la intención de prevenir las CE en pacientes con afecciones cerebrales agudas; sin embargo los FAE no están exentos de efectos adversos, incluso graves, ni de la posibilidad de interacciones perjudiciales con otros fármacos asociados en el paciente, por lo que su empleo debe sustentarse en bases racionales y científicas.

► **Pregunta N° 80.- ¿Qué diferencia las CSA de las CE sintomáticas remotas?**

Las CE sintomáticas son aquellas que se presentan en relación con un agresión cerebral directa. Según la relación temporal con dicha afectación se distinguen dos tipos: las CSA y las CE sintomáticas remotas [1]. Las CSA, también denominadas provocadas, situacionales o reactivas, son aquellas que acontecen como consecuencia directa o en estrecha relación temporal con un factor que causa una alteración aguda y transitoria de la excitabilidad neuronal; son el síntoma de un trastorno cerebral agudo y no una manifestación de epilepsia [2]. En cambio, las CE sintomáticas remotas o tardías, o más precisamente, CE no provocadas

Tabla 13.1. Relación temporal de las CSA con la afección cerebral.

Etiología	Relación temporal
Traumatismo craneal	Durante la primera semana. Algo mayor si hematoma subdural
Cirugía craneal	Dentro de la primera semana
Enfermedad cerebrovascular	Durante la primera semana
Encefalopatía anóxica	Dentro de la primera semana
Infección del sistema nervioso central	Más de una semana si persisten signos de actividad
Abstinencia etílica	Dentro de las 7-48 h después de la última toma de alcohol
Metabólica-tóxica	Análisis diagnóstico dentro de las 24 h de la CE
Otras	Durante el curso de la afectación cerebral aguda

sintomáticas remotas, son aquellas producidas por lesiones cerebrales residuales, mayoritariamente estáticas, y pueden presentarse de forma aislada o recurrir dando lugar a una epilepsia sintomática.

La incidencia de las CSA oscila entre 29-39/100.000 personas-año. Representan en torno al 40% de todas las CE afebriles en los países desarrollados y predominan en las edades extremas de la vida [3].

Las CSA difieren de las CE sintomáticas remotas en varios aspectos:

- Las causas de las CSA son las lesiones cerebrales agudas debidas a traumatismos craneoencefálicos, ictus o infecciones del SNC u otras causas estructurales, o las alteraciones de la función cerebral causadas por alteraciones electrolíticas, metabólicas o tóxicas. Las causas de las CE sintomáticas remotas son las lesiones cerebrales estructurales residuales después de un daño cerebral agudo.
- En las CSA la relación temporal con el factor desencadenante es muy estrecha, pero es difícil de establecer clínicamente; la ILAE acepta por consenso un intervalo de una semana entre el daño cerebral y la CSA para traumatismo craneoencefálico, cirugía craneal, ictus o anoxia cerebral; en la infección del SNC se puede prolongar más de una semana si la infección continua activa en base a datos clínicos o de laboratorio; los trastornos metabólicos deben coincidir con la CE y deben constatarse dentro de un periodo de 24 horas desde la CE; y entre las 7 y 48 horas después de la última toma de alcohol para las CE por privación etílica (Tabla 13.1) [1].
- La tendencia general de las CSA es la de no recurrir una vez resuelto el trastorno cerebral agudo, al contrario de lo que sucede con las CE sintomáticas remotas, que representan un factor de riesgo muy elevado para el desarrollo de una epilepsia posterior [3]. Por este motivo en las CSA no es necesario el tratamiento con FAE a largo plazo, aunque en ocasiones puede ser preciso un tratamiento corto, hasta que la situación aguda se resuelva. Sin embargo, en las CE sintomáticas remotas el riesgo de recidiva es alto y es recomendable tratamiento antiepiléptico crónico.

► Pregunta N° 81.- ¿Previenen los FAE instaurados después de un daño cerebral agudo, la aparición de CSA o de CE sintomáticas remotas?

Un amplio metaanálisis evaluó el efecto de los FAE en la prevención de CSA o CE sintomáticas remotas debidas a diferentes causas de daño cerebral. Existe eficacia demostrada para la prevención de CSA, con PB para las crisis febriles y la malaria cerebral; con DZP para las CE provocadas por medios de contraste; con PHT para las CE por traumatismos craneoencefálicos o craneotomías; con CBZ para los traumatismos craneoencefálicos y con LZP para las CE relacionadas con el alcohol. Por el contrario, ninguno de estos FAE demostró acción preventiva sobre las CE sintomáticas remotas, inducidas por estas causas [4].

Por este motivo, los FAE se prescriben generalmente después de la aparición de la primera CSA, para la prevención secundaria de las posibles CSA en fase aguda. Solamente en algunas situaciones de daño cerebral grave, cuando las CE pueden agravar el estado clínico del paciente se recomienda la prevención primaria. Por el mismo motivo, puesto que los FAE no previenen las CE sintomáticas remotas ni la epilepsia, si se realiza tratamiento antiepiléptico para evitar o tratar las CSA se hace por periodos de tiempo limitados.

Evidencias	Nivel
Los FAE son eficaces en la prevención primaria de las CSA por determinadas causas de daño cerebral	I
Los FAE, instaurados después de un daño cerebral agudo, no son eficaces para la prevención de las CE sintomáticas remotas ni de la epilepsia	I

► Pregunta N° 82.- ¿En qué tipo de patologías se ha demostrado eficacia en la prevención primaria de CSA?

La utilidad de los FAE para la prevención primaria o secundaria de las CSA varía según la causa del daño cerebral.

Traumatismos craneoencefálicos

Las CSA que ocurren en el periodo postraumático pueden agravar el daño cerebral como resultado de un aumento de las demandas metabólicas, de la hipertensión intracraneal y de un exceso de liberación de neurotransmisores. Por esta razón se ha recomendado el uso profiláctico de los FAE en el manejo de las lesiones cerebrales producidas por traumatismo craneoencefálico. Los ensayos clínicos están restringidos a pacientes adultos con traumatismo craneoencefálico grave que tienen alto riesgo para presentar CSA postraumáticas (Tabla 13.2). Varios metaanálisis de ECA con FAE antiguos (CBZ, PB, PHT y VPA) [4-6], demostraron que estos FAE son eficaces para la prevención primaria de CSA en la primera semana después de un traumatismo craneoencefálico grave. Sin embargo no fueron eficaces para prevenir las CE sintomáticas remotas que suceden después de la primera semana. Después de la primera CSA se debe comenzar tratamiento con FAE y mantener durante un periodo variable y limitado de tiempo.

Las CSA por impacto (concusión) que tienen una relación inmediata con el traumatismo, no suelen repetirse si no van unidas a lesiones cerebrales importantes, por lo que no es necesario el tratamiento profiláctico en fase aguda [7,8].

Leve	Pérdida de conciencia o amnesia de duración < 30 minutos
Moderado	Pérdida de conciencia de 30 minutos-24 horas y/o fractura craneal
Grave	Pérdida de conciencia > 24 horas y/o hemorragia intracerebral, hematoma subdural o contusión cerebral

Estudios experimentales en animales demostraron que el magnesio cerebral y sérico disminuyen después de un traumatismo craneoencefálico y que su suplemento mejora el pronóstico si se administra antes o inmediatamente después del traumatismo. Estos datos no han podido corroborarse en los humanos que sufrieron un traumatismo craneoencefálico moderado o grave, ni que la administración de sulfato de magnesio, prevenga las CE sintomáticas remotas [9].

Enfermedad cerebrovascular

Las CSA se presentan con mayor frecuencia en las trombosis de venas y senos cerebrales, en los ictus hemorrágicos (hemorragias intracerebrales y subaracnoideas) y con menor frecuencia en los ictus isquémicos [10].

No hay estudios sobre el empleo profiláctico de FAE en pacientes con ictus agudo que no han sufrido CE. Dos RS de la Cochrane Library no encontraron evidencias suficientes para apoyar o refutar el uso de FAE para la prevención primaria de las CE después de trombosis venosas intracraneales [11] o hematomas subdurales crónicos [12]. Por dicho motivo, la terapia con FAE se indica en general en los ictus cuando ha ocurrido una CSA para evitar su recurrencia, durante un periodo limitado de tiempo.

Sin embargo muchos expertos aconsejan la profilaxis primaria con FAE durante la primera semana, para evitar el agravamiento clínico que podrían inducir las CE, después de hemorragias subaracnoideas graves o de hemorragias cerebrales lobares extensas [10].

Infecciones del sistema nervioso central

No hay ensayos clínicos sobre profilaxis primaria de las CSA. Los FAE se indican después de la aparición de las CSA y se mantienen durante la fase aguda de la enfermedad [13].

Tumores cerebrales

Dos RS demuestran que el uso profiláctico de PB, PHT o VPA en pacientes con tumores gliales primarios y distintas metástasis cerebrales que no han presentado CE no son eficaces para la prevención de CE posteriores [14,15]. Por lo tanto no se recomienda iniciar la terapia con FAE antes de que el paciente sufra CE.

En una RS se encontró escasa evidencia de que la profilaxis primaria con FAE tenga algún beneficio durante el periodo periooperatorio de una craneotomía [16]. Algunos expertos recomiendan la profilaxis de las CSA con FAE después de la cirugía craneal en tumores durante la aplicación de radioterapia craneal [17].

Los FAE clásicos (CBZ, PB y PHT) interactúan con los corticoides y fármacos antineoplásicos o provocan reacciones cutáneas severas durante la radioterapia, por lo que los FAE de segunda generación, que no tienen metabolismo hepático como GBP y LEV, constituyen una buena alternativa, que deberán confirmar los ECA oportunos en pacientes con tumores cerebrales y CE [17].

Intoxicaciones por fármacos y tóxicos

Un amplio número de fármacos y tóxicos pueden precipitar CE en pacientes con o sin epilepsia previa. Los mecanismos que pueden estar implicados son: descenso del umbral crítico, interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, como efecto secundario del propio fármaco o tóxico, por intoxicación aguda o abstinencia, y también algunos FAE pueden agravar algunos tipos de CE [18].

En pacientes toxicómanos, las CE pueden ser por mecanismos directos (intoxicación o abstinencia) o indirectos (infección del SNC, traumatismo craneoencefálico, ictus, alteraciones metabólicas). Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes y es necesario tenerlos en cuenta al investigar y tratar la causa de las CSA en estos pacientes [19]. Los FAE se usan cuando ocurren CSA hasta la retirada del fármaco desencadenante.

CE por abstinencia de alcohol

La mayoría de CE relacionadas con el alcohol están causadas por su abstinencia. Además, muchas de estas CE ocurren con frecuencia junto a otros síntomas y signos de abstinencia de alcohol (ansiedad, insomnio, irritabilidad, náuseas y vómitos, taquicardia, hipertensión, fiebre, alucinaciones) y puede progresar hasta un *delirium tremens*. Sin embargo debemos tener presente que los alcohólicos presentan un riesgo elevado de alteraciones metabólicas, intoxicaciones o abstinencia de otras drogas y fármacos, traumatismos e infecciones craneales o pueden padecer una epilepsia crónica exacerbada por la abstinencia de alcohol, por lo que siempre debe realizarse el diagnóstico diferencial entre estas múltiples causas.

La interrupción brusca del consumo de alcohol, disminuye el umbral crítico, y como consecuencia, entre 7-48 h del abandono, ocurren el 90% de las CSA, la mitad de ellas en el primer día de la suspensión del alcohol. Metaanálisis de ECA para la prevención de los síntomas de abstinencia alcohólica, incluidas las CSA concluyen que las BZD son eficaces [20] a diferencia de otros FAE (CBZ, PHT y VPA) [21]. La Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) [22], recomiendan para pacientes con probables síntomas de abstinencia y convulsiones por alcohol confirmar el diagnóstico descartando otras causas y una secuencia de medidas terapéuticas resumidas en la tabla 13.3.

Evidencias	Nivel
CBZ, PB, PHT y VPA son efectivos en la reducción de las CSA por traumatismos craneoencefálicos graves, pero no previenen la aparición de CE sintomáticas remotas, ni se ha demostrado que tengan efecto sobre la mortalidad o discapacidad neurológica	I
Las CSA concusivas (CE por impacto) no suelen repetirse	IV
El sulfato de magnesio no previene las CSA en los traumatismos craneoencefálicos	I
Los FAE pueden ser útiles en la prevención primaria de CSA en las primeras horas tras una hemorragia cerebral subaracnoidea o intracerebral	IV
Los FAE no son eficaces para la prevención de las CE en pacientes con tumores cerebrales que no han presentado CE	I
La profilaxis poscraneotomía tumoral puede ser útil durante la fase de radioterapia	IV
Las CE en pacientes con intoxicaciones, abstinencia de fármacos o tóxicos y trastornos metabólicos pueden tener un origen multifactorial	IV
Las BZD son eficaces en la prevención y tratamiento de las CSA por abstinencia de alcohol	I

Tabla 13.3. Medidas terapéuticas ante una CE por abstinencia de alcohol.
Monitorizar y estabilizar los signos vitales
Empleo profiláctico de tiamina (50-100 mg IM o IV) antes de instaurar la administración de glucosa para evitar la encefalopatía de Wernicke
Corrección de los posibles trastornos electrolíticos
Empleo de BDZ (DZP o LZP) para la prevención o tratamiento de las CSA o de otros síntomas del síndrome de abstinencia alcohólica
Dosis de DZP: bolo IV de 5-20 mg (velocidad de infusión: 2,5-5 mg/min) hasta que la convulsión ceda y puede continuarse con 5-10 mg/6-8 h por CE o síntomas por abstinencia, recurrentes
En los pacientes sin historia de CE por abstinencia o con leves o moderados síntomas de abstinencia, no es recomendable el tratamiento profiláctico.

► Pregunta Nº 83.- ¿Qué FAE son idóneos para la prevención primaria y secundaria de las CSA?

Un FAE idóneo para el tratamiento de las CSA debe ser de acción rápida, disponible por vía intravenosa, efectivo, bien tolerado y con escasas interacciones farmacológicas.

Las evidencias científicas para el tratamiento farmacológico de las CSA [4,5] señalan que los FAE anti-iguos como CBZ, PB, PHT y VPA, son efectivos en la prevención de las CSA por traumatismos craneoencefálicos graves.

PHT ha sido el FAE más usado para la prevención de las CSA debido a su eficacia, a su rápida acción terapéutica y disponibilidad por vía parenteral; sin embargo tiene los inconvenientes de posibles efectos adversos graves, múltiples interacciones con fármacos y una farmacocinética no lineal que obliga a controlar la concentración en suero estrechamente. Por este motivo está siendo sustituido por fármacos más manejables como LEV. Una RS [23] en la que se compararon los estudios de LEV y PHT mostró una eficacia similar en la profilaxis de las CE en la primera semana después de traumatismo craneoencefálico. LEV estaría especialmente indicado en vez de PHT, en pacientes tratados con fármacos antirretrovirales, con quimioterapia antineoplásica, con anticoagulantes orales o en pacientes con insuficiencia hepática.

Evidencias	Nivel
PB, PHT y VPA son eficaces para la prevención primaria y secundaria de las CSA en traumatismos craneoencefálicos	I
LEV y PHT tienen similar eficacia para la profilaxis de CSA en traumatismos craneoencefálicos	III

► Pregunta Nº 84.- ¿En qué situaciones clínicas otros fármacos han demostrado una eficacia superior a los FAE en la prevención de CSA?

Existen situaciones que predisponen al padecimiento de CSA en las que se recomienda utilizar tratamientos diferentes de los FAE habituales y que han demostrado eficacia en la prevención de dichas CE.

Tabla 13.4. Niveles bioquímicos séricos de corte para CSA de causa metabólica.

Glucosa	< 36 mg/dL > 450 mg/dL
Sodio	< 115 mg/dL
Calcio	< 5 mg/dL
Magnesio	< 0,8 mg/dL
Creatinina	> 10 mg/dL
Urea	> 100 mg/dL

Alteraciones metabólicas

Aunque no existe evidencia de alto nivel al respecto, el conocimiento médico y la práctica clínica confirma que en las alteraciones metabólicas agudas (trastornos iónicos, hipoglucemia, función renal) la prevención más eficaz está relacionada con la corrección de los mismos, hecho que evitará el empleo de FAE (Tabla 13.4). En la encefalopatía hepática lo más eficaz es el descenso del amonio; si es necesario transitoriamente tratamiento con FAE se aconseja LEV por su escaso metabolismo hepático.

Eclampsia

La eclampsia, se define como la presentación de una o más CE convulsivas en una gestante sin antecedentes de epilepsia, entre la 20ª semana de gestación y menos de 48 horas del parto. En más del 85% de los casos previamente existe el diagnóstico de preeclampsia, que es una afectación multisistémica asociada a hipertensión arterial y proteinuria; con una alta morbilidad y mortalidad materno-fetal. En una RS con metaanálisis sobre los tratamientos de la eclampsia que comparaban el sulfato de magnesio con BDZ o PHT, confirman la mayor eficacia del sulfato de magnesio para la prevención y control de las convulsiones asociadas a la eclampsia [24] (Tabla 13.5). Durante su administración se debe extremar la vigilancia de la función cardiorrespiratoria y de la fuerza muscular con el fin de evitar una parálisis respiratoria [25].

Evidencias	Nivel
El sulfato de magnesio es superior a PHT y DZP para la prevención primaria y secundaria de CE sintomáticas agudas por eclampsia	I

► Pregunta Nº 85.- ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento de las CSA en caso de utilizarlo?

En la prevención primaria de CSA, solo en el caso de los traumatismos craneoencefálicos severos el tratamiento con FAE ha demostrado eficacia y no debe sobrepasar en general la primera semana [4-8]. Muchos expertos recomiendan también tratamiento profiláctico durante la primera semana en la hemorragia subaracnoidea y hematomas lobares extensos [10].

Tabla 13.5. Tratamiento y profilaxis de las convulsiones en la eclampsia.

Sulfato de magnesio	Presentación en ampollas de 1,5 g/10 mL
Dosis inicial habitual	Bolo IV de 4-6 g lento > 3 min
Dosis de mantenimiento	1-3 g/1 h IV o 5 g/4h IM
Se recomienda no superar 30-40 g/día	

En otras situaciones el tratamiento solo debe instaurarse tras la presentación de las CSA. No existen estudios epidemiológicos sobre la duración adecuada del tratamiento de las CSA. Como norma general no debe sobrepasar el tiempo que requiere la resolución de la causa que las provoca. Fundamentalmente, este tiempo depende de la etiología y la gravedad del daño cerebral [26].

En las causas tóxicas o metabólicas de rápida resolución, el objetivo terapéutico será la corrección del proceso y el tratamiento con FAE en caso de necesidad, será breve.

Si la recuperación del insulto cerebral de cualquier etiología, ha sido completa, sin lesiones residuales estructurales, ni déficit neurológico, los FAE se retiran una vez resuelto el proceso, en general en menos de 3 meses.

En las CSA, debidas a traumatismos craneoencefálicos graves, ictus, o procesos inflamatorios del SNC puede ser necesario un tratamiento más prolongado dependiendo de la duración y gravedad del proceso. Cuando quedan lesiones cerebrales residuales estructurales con déficit neurológico o cambios en la RM, puede ser aconsejable mantener el tratamiento con FAE entre 6 meses y dos años libre de crisis [27].

► Pregunta Nº 86.- ¿Cuál es el riesgo de CE sintomáticas remotas y epilepsia en un paciente que ha sufrido CSA?

El riesgo de epilepsia en los pacientes que ha sufrido una CSA varía según la etiología del daño cerebral agudo. No está aumentado el riesgo en los trastornos metabólicos o hidroelectrolíticos transitorios. Por el contrario, si está aumentado el riesgo del desarrollo posterior de CE sintomáticas remotas o epilepsia, en las CSA asociadas a daño cerebral directo como traumatismo craneoencefálico, ictus y procesos infeccioso-inflamatorios, como demuestran los estudios observacionales a largo plazo [28,29].

Estudios prospectivos y retrospectivos objetivan el desarrollo de CE sintomáticas remotas o epilepsia posterior en el 26% de los pacientes que sufrieron CSA durante un traumatismo craneoencefálico [29]. Como factores pronósticos en el caso de ictus son de origen embólico o hemorrágico, localización cortical y edad inferior a 65 años [30]. Aproximadamente el 30-50% de pacientes con tumores cerebrales debutan como síntoma inicial con una CE, y la recurrencia de las mismas es mayor en los gliomas de bajo grado y lento crecimiento, que en los de mayor malignidad o de estirpe benigna o en las metástasis [17]. Las CSA prolongadas o EE agudos también incrementan el riesgo de una epilepsia tardía comparada con las CSA de menor duración [31].

Evidencias	Nivel
Las CSA de causa estructural aumentan el riesgo posterior de CE sintomáticas remotas o epilepsia	III

Recomendaciones	Grado de recomendación
Los FAE están indicados para la profilaxis primaria de CSA en la primera semana después de traumatismo craneoencefálico grave	A
Los FAE pueden estar indicados para la profilaxis primaria en los primeros días después de una hemorragia subaracnoidea o hemorragia intracraneal lobar graves	R - SAdE
Excepto los casos señalados arriba, no deben emplearse FAE para la profilaxis primaria de las CSA	C
PB, PHT y VPA están indicados para la prevención primaria (en los casos antes señalados) y secundaria de las CSA	A
LEV es una alternativa a los FAE clásicos para la prevención primaria y secundaria de las CSA, con menos efectos adversos y ausencia de interacciones	C
No utilizar FAE en pacientes con tumores cerebrales que no han presentado CE	A
No utilizar FAE en pacientes con infecciones del sistema nervioso central ni trastornos tóxicos o metabólicos, agudos, que no han presentado CE	C
Administrar BZD en los pacientes con síntomas graves de abstinencia alcohólica, con o sin CSA	A
El sulfato de magnesio es el tratamiento de elección para la prevención y tratamiento de la eclampsia	A
La duración del tratamiento profiláctico con FAE de las CSA dependerá de la causa que las provoca: como norma general, no debe superar el tiempo de resolución de la misma	R - SAdE

Bibliografía

- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-5.
- Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al; ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 7): S2-26.
- Hauser WA, Beghi E. First seizure definition and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): 8-12.
- Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515-24.
- Schierhout G, Roberts I. WITHDRAWN: antiepileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD000173.
- Chang BS, Lowenstein DH; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 10-6.
- Vaaramo K, Puljula J, Tetri S, et al. Predictors of new-onset seizures: a 10-year follow-up of head trauma subjects with and without traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 598-602.
- Torbic H, Forni AA, Anger KE, et al. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 759-66.
- Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, et al. Magnesium sulphate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 29-38.
- Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S3-9.

11. Kwan J, Guenther A. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005501.
12. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Anticonvulsants for preventing seizures in patients with chronic subdural haematoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD004893.
13. Sellner J, Trinka E. Clinical characteristics, risk factors and pre-surgical evaluation of post-infectious epilepsy. *Eur J Neurol* 2013; 20: 429-39.
14. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anti-convulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886-93.
15. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, et al. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD004424.
16. Pulman J, Greenhalgh J, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD007286.
17. Michelucci R. Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S14-8.
18. Brust JCM. Seizures and substance abuse. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S45-8.
19. Fisher RS. The aetiology and mechanisms of symptomatic acute seizures. *Neurologia* 2001; 16: 27-42.
20. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, et al. Benzodiazepines for alcohol with drawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD005063.
21. Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JP, et al. Anticonvulsants for alcohol with drawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD005064.
22. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12: 575-81.
23. Zafar SN, Khan AA, Ghauri AA, et al. Phenytoin versus levetiracetam for seizure prophylaxis after brain injury –a meta analysis. *BMC Neurol* 2012; 12: 30.
24. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD000025.
25. Von Dadelszen P, Menzies J, Gilgoff S, et al. Evidence-based management for preeclampsia. *Frontiers Bio Sci* 2007; 12: 2876-89.
26. Schmidt D, Friedman D, Dichter MA. Anti-epileptogenic clinical trial designs in epilepsy: Issues and options. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 401-11.
27. Mercadé-Cerdá JM, Gascón-Jiménez FJ, Ramos-Lizana J, et al. Profilaxis y tratamiento de las crisis epilépticas sintomáticas agudas. *Guía de Practica Clínica de la Sociedad Andaluza de Epilepsia. Rev Neurol* 2009; 49: 270-6.
28. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 5): S21-6.
29. Liesemer K, Bratton SL, Zebrack CM, et al. Early post-traumatic seizures in moderate to severe pediatric traumatic brain injury: rates, risk factors, and clinical features. *J Neurotrauma* 2011; 28: 755-62.
30. Misirli H, Özge A, Somay G, et al. Seizure development after stroke. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1536-41.
31. Beghi E. Incidence and predictors of unprovoked seizures after stroke (S12.007) V. *Neurology* 2014; 82 (Suppl 10): S12.007.

14

Tratamiento de las CE en fase aguda y del EE convulsivo y no convulsivo

Autores:

J. Mercadé Cerdá. Neurología

A. Montalvo Valdivieso. Neurología

Revisores:

O. Alonso Luengo. Neuropediatría

P. Quiroga Subirana. Neurología & Neurofisiología

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

► **Pregunta nº 87.- ¿En qué momento debe ser tratada de forma inmediata una CE en fase aguda?**

Actualmente las recomendaciones vienen dadas por grupos de expertos clínicos. En una revisión publicada recientemente se aconseja el tratamiento urgente en las siguientes circunstancias [1]:

- En una CEGTC que dura más de 2 minutos, se tratará con BZD, como si fuera el estadio previo a un EE.
- Una primera CE provocada por un desencadenante, tal como una infección, encefalitis, alteraciones metabólicas, tóxicos, enfermedad cerebrovascular (hemorragia) o tumores cerebrales.

Una CE aislada sin pérdida de conciencia a menudo no precisa tratamiento en la fase aguda.

► **Pregunta nº 88.- ¿En qué situaciones se debe iniciar de forma aguda un tratamiento preventivo ante una CE aislada y qué FAE deben utilizarse?**

Existen circunstancias en las que tras la recuperación de una CE la probabilidad de una recurrencia precoz es elevada. En ausencia de evidencias de alto nivel, se aconseja realizar un tratamiento preventivo agudo en aquellos pacientes en los que, tras una CE, se den alguno de los siguientes supuestos:

- Evidencia de lesión estructural en las pruebas de imagen cerebral con alta capacidad epileptógena (tumoración cerebral con afectación de áreas corticales, isquemia territorial, trombosis venosas corticales, hemorragia cerebral intraparenquimatosa entre otras).

- Evidencia de infección del SNC.
- Traumatismos craneoencefálicos graves.
- CE no provocadas en las que una recurrencia precoz pueda afectar vitalmente al paciente como por ejemplo, una CEGTC aislada en una paciente gestante durante la fase final del embarazo o una CEGTC en un anciano con comorbilidad grave y situación basal inestable.

En líneas generales, la eficacia antiepiléptica inmediata puede conseguirse utilizando FAE a través de dos vías de administración:

- **Vía intravenosa.** La acción se inicia rápidamente por la entrada directa del FAE al torrente sanguíneo a dosis apropiada y se consigue en poco tiempo buena concentración sérica. En la actualidad, cinco de los FAE comercializados pueden usarse por vía intravenosa: LEV, LCM, PB, PHT y VPA. En la práctica, el uso de PB queda restringido a situaciones muy selectivas de EE y en el período neonatal [2-4].
- **Vía oral.** La mayoría de los FAE disponibles precisan una subida progresiva de dosis cuando se inician por vía oral para evitar efectos secundarios dosis dependientes. No obstante, en caso de necesidad, algunos FAE, sobre todo los que tienen alta biodisponibilidad, pueden ser utilizados mediante una dosis de carga suficiente por vía oral para garantizar una adquisición relativamente rápida de nivel terapéutico. Los antiepilépticos que cumplen estas condiciones son: CBZ, ESL, LEV, PHT y VPA.

Debido a la carencia de evidencias científicas que contesten a la pregunta de cuál es el FAE más eficaz en estas situaciones, la decisión final de usar uno u otro debe individualizarse en cada caso en función del perfil de efectos adversos, la comorbilidad del paciente, las posibles interacciones farmacológicas, las previsiones de uso a largo plazo y la velocidad con la que se desee alcanzar un nivel sérico terapéutico [2].

► **Pregunta nº 89.- ¿Cómo se define el EE y cuántos tipos existen?**

El EE se define por muchos autores como una CE continua que dura más de 10 minutos, o dos o más CE seguidas entre las que no hay recuperación completa de la conciencia [5]. Desde el punto de vista operativo se debe considerar el comienzo de tratamiento una vez que una CE supere los 5 minutos. Se puede clasificar atendiendo a la clínica, el patrón EEG, la etiología y la edad, siendo la clasificación clínica la más práctica (Tabla 14.1) [6].

► **Pregunta nº 90.- ¿Cuál debe ser la actuación médica general ante un EE?**

El EE es una emergencia clínica debido a su alta morbilidad y mortalidad. Mientras que la mortalidad depende principalmente de la causa y edad del paciente, la morbilidad es debida a las complicaciones que se pueden producir (hipoxia, hipotermia, acidosis, hipertermia, rhabdomiolisis y daño neuronal) [7]. Por esto, en cuanto se sospeche o haya indicios de que un paciente puede desarrollar un EE habrá que actuar de forma inmediata. Los objetivos principales serán mantener las funciones vitales, iniciar tratamiento farmacológico inmediato para frenar el EE tanto clínico como EEG y tratar de identificar la causa para iniciar su tratamiento:

Tabla 14.1. Formas clínicas en función de las manifestaciones motoras.

EE con síntomas motores	EE convulsivo o generalizado tónico-clónico		
	EE mioclónico		
	EE focal motor		
	EE tónico		
	EE hipercinético		
EE sin síntomas motores prominentes o no convulsivo ^a	EE no convulsivo en paciente sin estado de coma	Generalizado	Estado de ausencia típico
			Estado de ausencia atípico
		Focal	Aura continua
			Afásico
	Con alteración de la conciencia		
EE no convulsivo en paciente en coma			

^a En el EE no convulsivo se produce una alteración prolongada de la conciencia o del comportamiento asociado a descargas epileptiformes continuas en el EEG [6]

1. Mantenimiento de las funciones vitales [8]:

- Garantizar la vía aérea, comprobar la respiración y el pulso.
- Controlar la saturación de oxígeno y tensión arterial. Monitorización electrocardiográfica.
- Glucemia capilar. Si glucemia inferior a 80 mg/dL, administrar 100 mg de tiamina seguido de 25 g de glucosa por vía intravenosa (50 mL de dextrosa al 50%).
- Canalización de una vía periférica.

2. Tratamiento inmediato de las CE: la primera línea terapéutica del EE se llevará a cabo con BZD.

Si se inicia tratamiento antes de llegar al hospital, muchos pacientes estarán asintomáticos al llegar al Servicio de Urgencias y se reducirá la posibilidad de EE refractario [9]. A nivel prehospitalario, en el estudio RAMPART se comparó la eficacia de MDZ intramuscular frente al LZP intravenoso, no observándose diferencias significativas. Por eso, a nivel comunitario se recomienda administrar MDZ intramuscular en niños, jóvenes y adultos ya que tiene una eficacia similar a LZP intravenoso y puede administrarse por técnicos de emergencias sanitarias [9], se absorbe rápidamente y es muy estable [10] a diferencia de LZP que es termolábil y precisa refrigeración [11], además de que en nuestro país no está disponible. En niños y adolescentes se puede administrar también MDZ por mucosa oral, ya que se ha visto en un ECA enmascarado que es más eficaz que el DZP rectal [12].

A nivel hospitalario tradicionalmente se ha utilizado DZP intravenoso, pero en una RS, se comprobó que el LZP intravenoso es al menos igual de efectivo pero más seguro que el DZP intravenoso [13]; por la inexistencia de LZP en España puede administrarse DZP intravenoso o MDZ intramuscular [9,14]. Si no hay acceso a una vía periférica y no hay disponibilidad de MDZ oral, se podrá administrar DZP rectal [14].

No es recomendable administrar más de dos dosis consecutivas de BZD porque se incrementa el riesgo de depresión respiratoria [15].

3. Identificar la causa

Una vez estabilizado el paciente es necesaria la investigación detallada (anamnesis de familiares, exploración completa, analíticas, imagen cerebral, y otras pruebas en caso de sospecha diagnóstica que las justifiquen) que nos permita conocer y tratar la etiología del EE.

	Dosis en adultos	Dosis en niños
LZP	0,1 mg/kg/IV, hasta 4 mg; diluido en suero salino	0,05 mg/kg/IV, hasta 2 mg; diluido en suero salino
MDZ	0,2 mg/kg/IM, hasta 10 mg	IM: Niños ≥ 40 kg: 0,2 mg/kg hasta 10 mg Niños < 40 kg: 0,2 mg/kg hasta 5 mg Mucosa oral: entre la encía y la mejilla 3-12 meses: 2,5 mg 1-5 años: 5 mg 5-10 años: 7,5 mg 10-18 años: 10 mg
DZP	0,15 mg/kg/IV, hasta 10 mg/IV	IV: 0,3 mg/kg, hasta 5 mg en < 5 años y 10 mg en > 5 años Rectal: 0,5 mg/kg. Dosis habitual: 1-3 años: 5 mg, >3 años: 10 mg

Evidencias	Nivel
DZP y LZP por vía intravenosa son efectivos para el tratamiento de una CE en curso	I
MDZ por mucosa bucal es más efectivo que DZP rectal en el tratamiento de una CE en curso, siendo el tratamiento de elección cuando el acceso intravenoso no está disponible	I
MDZ intramuscular en niños y adultos es igual de eficaz a LZP intravenoso	I
MDZ por vía intranasal es tan efectivo como el DZP por vía intravenosa para el tratamiento de una CE prolongada	I
No es recomendable administrar más de dos dosis consecutivas de BZD porque se incrementa el riesgo de depresión respiratoria	III

► **Pregunta nº 91.- ¿Cuál debe ser el tratamiento farmacológico inicial del EE convulsivo generalizado?**

Si una CEGTC persiste tras el tratamiento con BZD o bien recidiva precozmente se considera que el EE se ha establecido. En esta fase, los tratamientos que se recomiendan son los fármacos de segunda línea. En adultos se puede utilizar LEV, PHT o VPA por vía intravenosa. Un ECA en EE convulsivos y no convulsivos demostró que DZP+PHT, LZP y PB, todos por vía intravenosa, son igual de eficaces en el control del EE convulsivo y no convulsivo, y que PHT solo es menos eficaz que DZP+PHT, LZP o PB en el EE convulsivo (nivel de evidencia I) [16]. El FAE que con más frecuencia se ha utilizado y del que existen más evidencias

es PHT, precedido de DZP, pero debe ser utilizado con estrecha monitorización cardiovascular debido al riesgo de hipotensión y arritmia cardiaca. En 2012 se publicaron dos RS sobre la eficacia del VPA en el EE y se comprobó que no existían diferencias significativas en cuanto al control del EE entre VPA y PHT [17,18] y VPA y LEV [17], aunque VPA es mejor tolerado que PHT [18]. La evidencia de uso de LEV es limitada y la mayoría de los estudios son retrospectivos, en los cuales puede haberse producido un sesgo de publicación o de selección [19]. Actualmente está en curso un ECA enmascarado entre fosfenitoína, VPA y LEV intravenosos en el que se incluirán 795 pacientes distribuidos por edades, que nos proporcionará información sobre el FAE idóneo en el tratamiento del EE [20].

En niños, PHT es el medicamento más utilizado, seguido de PB. VPA es una alternativa válida a PHT y PB, aunque debe ser utilizado con cautela cuando se sospeche que la causa del EE es metabólica o no se ha podido descartar el origen metabólico [21]. En un estudio prospectivo con 30 niños entre 6 meses y 14 años, se demostró la seguridad y eficacia en el EE de LEV por vía intravenosa con una dosis de carga inicial de 50 mg/kg (máximo 2.500 mg) durante 20 minutos [22]. LEV podría ser una alternativa terapéutica en niños que tienen CEGTC o EE de todo tipo, debido a su amplio espectro de eficacia [3,22].

Como nueva opción de tratamiento del EE se está iniciando LCM [4,23], aunque los estudios realizados están restringidos a series de casos de tipo retrospectivo.

En un reciente metaanálisis sobre los FAE de uso en el EE convulsivo resistente a BZD, se analizaron 49 estudios y se encontró que la eficacia en el cese del EE fue para VPA del 75,7%, PB 73,6%, LEV 68,5%, PHT 50,2%, siendo excluido LCM debido a datos insuficientes, no recomendando por lo tanto PHT como FAE de primera elección en el tratamiento del EE resistente a BZD [24].

Además del tratamiento farmacológico es recomendable la monitorización EEG para verificar el cese de la actividad epiléptica ya que conlleva un mejor pronóstico, sobre todo en las siguientes situaciones [25]:

- EE convulsivo generalizado que ha iniciado tratamiento.
- EE refractario.
- En pacientes con lesiones cerebrales y pacientes en coma sin lesión cerebral primaria que tienen alteración de la conciencia inexplicable y persistente.

	Dosis en adultos	Dosis en niños	Velocidad máxima de infusión
PHT	20 mg/kg/IV	18- 20 mg/kg/IV, hasta 1 g	1 mg/kg/min (al menos en 20 minutos)
PB	20 mg/kg/IV	15-20 mg/kg/IV, hasta 1g	1 mg/kg/min (al menos en 20 minutos)
VPA	20-40 mg/kg/IV	20-40 mg/kg/IV, hasta 1,5 g	15 minutos de infusión
LEV ^a	1.000-3.000 mg/IV	20-60 mg/kg/IV, hasta 2,5 g	15 minutos de infusión
LCM ^a	200-400 mg/IV	No hay dosis pediátrica establecida	15 minutos de infusión

^a No incluido en ficha técnica para ser usado en los EE.

Evidencias	Nivel
DZP seguido de PHT, es igual de efectivo que LZP y PB, todos por vía intravenosa, para el control de los EE convulsivos y no convulsivos	I
No existen diferencias significativas en cuanto al control del EE entre VPA y PHT, y entre VPA y LEV, con mejor tolerabilidad de VPA que para PHT	III
VPA, PB y LEV pueden ser más efectivos que PHT en el EE resistente a BZD	III
En niños, VPA y LEV puede ser una alternativa válida a PHT y PB	III
LCM puede ser efectivo en el EE convulsivo generalizado	IV
Es recomendable la monitorización EEG para verificar el cese de la actividad epiléptica ya que conlleva un mejor pronóstico	IV

► Pregunta nº 92.- ¿Cuál debe ser el tratamiento farmacológico inicial de otros EE (focales y no convulsivos)?

Actualmente, no hay ECA ni estudios comparativos de eficacia y seguridad entre FAE para el tratamiento del EE focal motor y de los EE no convulsivos, con la salvedad del estudio de Treiman et al en EE no convulsivo sutil (paciente en coma con descargas epileptiformes en EEG) [16], por lo que las recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en series de casos realizados con pocos pacientes. En este momento se está llevando a cabo un ECA que comparará la eficacia y tolerabilidad de la fosfenitoína y LCM en 200 pacientes con EE no convulsivo registrado por EEG (TRENds) [26].

Por tanto, el tratamiento debe ser individualizado atendiendo a la causa y tipo clínico y la urgencia de control del EE, que va a depender del estado general del paciente [27]:

- Si el paciente no se encuentra en coma dado que no hay riesgo vital, no requiere ingreso en UCI para ser tratado. Inicialmente se puede administrar una BZD por vía mucosa bucal o vía oral para evitar el riesgo de complicaciones sistémicas (hipotensión y sedación), sobre todo en pacientes ancianos, o bien, por vía intravenosa a dosis baja [27,28]. Habrá que reanudar o iniciar el tratamiento con FAE más adecuado de acuerdo al tipo clínico [27], excepto si es por privación de fármacos o alcohol. Si no se obtiene respuesta, puede ser tratado de la misma forma que para el EE convulsivo.
- Si el paciente se encuentra en coma se requiere ingreso en UCI. Hay que distinguir tres situaciones [27]:
 - a) *Pacientes con antecedentes de epilepsia, sin daño orgánico vital:* probablemente el EE no convulsivo es responsable del coma por lo que deben ser tratados como el EE convulsivo. Suelen tener mejor pronóstico al no haber otra patología asociada.
 - b) *Pacientes en coma secundario a patología orgánica:* las alteraciones EEG reflejan el daño cerebral causante del coma, por lo que el objetivo terapéutico principal va dirigido a tratar la causa. No es necesario un tratamiento antiepiléptico intenso.
 - c) *EE sutiles:* que pueden continuar a un EE convulsivo. Se tratan como los EE convulsivos refractarios.

► **Pregunta nº 93.- ¿Qué actitud terapéutica se debe seguir cuando un EE no responde al tratamiento inicial y/o presenta alguna complicación derivada?**

Si a los 60-120 minutos de iniciar el tratamiento con BZD y FAE intravenosos de primera elección persiste el EE, hay que considerar que se ha convertido en refractario a la medicación por lo que es recomendable inducir un coma con anestésicos generales a dosis que controlen la actividad epiléptica induciendo un patrón EEG de brote-supresión. Si después de 24 horas persiste o se repite el cuadro a pesar de la anestesia general hablamos de EE superrefractario [29]. En ambos casos es aconsejable el mantenimiento de los fármacos empleados con anterioridad, para evitar la continuidad del EE por su abstinencia [27].

EE refractario

Entre las opciones terapéuticas se incluyen la perfusión de MDZ, propofol o barbitúricos (tiopental o pentobarbital). En una serie retrospectiva no se encontró ninguna diferencia en los resultados entre los tres fármacos [30]. Asimismo, en una RS se concluyó que no existen pruebas comparativas controladas aleatorias significativas sobre la eficacia del propofol y tiopental en el tratamiento del EE refractario [31] ya que sólo se pudo evaluar un ensayo multicéntrico pequeño, de cegamiento simple que reveló que los fármacos podían diferir en eficacia sin encontrar diferencias a los 3 meses en cuanto al control de las CE y el estado funcional [32]. Por tanto, en este momento no hay suficientes datos para aconsejar un agente u otro. En la elección debería considerarse el perfil de los efectos adversos, y sobre todo la experiencia previa y práctica habitual del equipo de neurocríticos [29]:

- Los barbitúricos tienen una fuerte acción antiepiléptica y teóricamente un efecto neuroprotector, siendo relativamente seguros. Entre sus desventajas destaca su larga vida media (su efecto anestésico puede durar días con una sola infusión de 12 horas), tendencia a la tolerancia farmacológica, fuerte propensión a causar hipotensión y depresión cardiorrespiratoria (por lo general, se requiere el uso de agentes presores adicionales), y el riesgo de disfunción y toxicidad pancreática y hepática, especialmente en ancianos.
- El MDZ es un potente antiepiléptico de rápida acción y sin efecto acumulativo. Su mayor desventaja es la rápida tolerancia que se puede producir (incluso después de un día de infusión), por lo que se corre el riesgo de recurrencia de las CE. Entre sus efectos adversos cabe destacar la depresión cardiorrespiratoria (menos marcada que en los barbitúricos) y el riesgo de insuficiencia hepática y renal.
- El propofol es de rápida acción y recuperación lo que permite un mayor control del nivel de la anestesia y apenas tiene interacciones con otros fármacos. Entre sus efectos adversos destaca la hipotensión y depresión cardiovascular aunque menos frecuentes que con barbitúricos y MDZ. Puede inducir movimientos involuntarios que son difíciles de diferenciar con las CE. Su principal desventaja es que puede producir una acidosis láctica severa tras una infusión prolongada (síndrome por infusión de propofol), especialmente en niños, por lo que en éstos es poco utilizado.

Se debe realizar una monitorización EEG en pacientes con EE refractario para inducir un patrón de brote-supresión [25]. Si el EE se controla durante 12 horas, el fármaco puede ir reduciéndose lentamente. Si las CE se repiten, hay que administrar de nuevo el anestésico y posteriormente volver a intentar retirar [33]. Para administrar los agentes anestésicos es necesario intubación y asistencia respiratoria. También pueden ser usados FAE alternativos al inicialmente utilizado [34,35].

EE superrefractario

Al igual que en el EE refractario no existen datos suficientes para establecer evidencias en tratamiento del EE superrefractario ya que sólo hay publicados casos o estudios retrospectivos, y recomendaciones de expertos. Un protocolo terapéutico que podría seguirse es el recomendado por Shorvon y Ferlisi [29]:

1. Identificar y tratar la causa.
2. Continuar con el fármaco anestésico o cambiar por otro.
 - Hay que tener en cuenta que la infusión de propofol no debería de continuarse más de 48 horas por el riesgo del síndrome por infusión de propofol. Si se ha producido tolerancia al MDZ puede utilizarse tiopental o pentobarbital. La ketamina es un anestésico a considerar si han fallado los otros anestésicos o si hay hipotensión severa secundaria, teniendo en cuenta su posible neurotoxicidad.
 - Los datos relativos a la profundidad y la duración de la sedación todavía son inconcluyentes. Por lo general, se recomienda intentar mantener un patrón EEG de brote-supresión.
 - Se recomienda por lo menos 24-48 horas de control EEG antes de retirar el fármaco anestésico.
 - Retirada lenta del fármaco anestésico, normalmente en 24 horas, para evitar el riesgo de recurrencia.
3. Iniciar o continuar con un tratamiento antiepiléptico: altas dosis de dos FAE por vía IV o sonda nasogástrica para disminuir el riesgo de recurrencias. Su elección depende del contexto clínico y es recomendable evitar cambios frecuentes del FAE.
4. Infusión de sulfato de magnesio: no existe gran evidencia clínica pero sí experimental. Se recomienda, dado que no tiene toxicidad ni efectos adversos importantes.
5. Infusión de piridoxina en niños pequeños con EE criptogénico. En el resto de casos no se recomendaría.
6. Si a pesar de estas medidas continúa el EE superrefractario, habría que iniciar tratamiento con dieta cetogénica (ratio 4:1), inducción de una leve hipotermia (32-35 °C durante más de 48 horas por vía endovascular), usar terapias inmunológicas (corticoides, inmunoglobulinas o plasmáferesis), neurocirugía si se ha identificado lesión estructural, estimulación del nervio vago o terapia electroconvulsiva.

	Dosis en adultos	Dosis en niños
MDZ	Administrar 0,2 mg/kg a 2 mg/min Después, infusión continua de 0,05-2 mg/kg/h	Bolo de 0,2 mg/kg; si cesa la clínica y/o actividad epiléptica continuar con infusión continua de 0,06 mg/kg/h Si no hay respuesta después de 15 min, administrar nuevo bolo de 0,2 mg/kg y empezar una infusión de 0,5 mg/kg/h Si no hay respuesta después de 15 min, incrementar la infusión a 1 mg/kg/h y evaluar respuesta
Propofol	Bolo de 1-2 mg/kg con ritmo de infusión de 20 µg/kg/min Continuar con infusión continua de 1-15 mg/kg/h	Bolo de 1-5 mg/kg (repetible) seguido de una infusión continua de hasta un máximo de 5 mg/kg/h
Tiopental	Bolo de 2-7 mg/kg en una tasa de infusión ≤ 50 mg/min Continuar con infusión continua de 0,5-5 mg/kg/h	Bolo de 3 mg/kg, repetir después de 2 min, seguido de una infusión de 1-15 mg/kg/h hasta el control de la actividad epiléptica
Ketamina	Bolo 0,5-4,5 mg/kg, continuar con una infusión de hasta 5 mg/kg/h	–

Evidencias	Nivel
No existen diferencias entre los distintos anestésicos generales (barbitúricos, MDZ o propofol) en el tratamiento del EE refractario	III

Manejo terapéutico del EE			
Fase 1: 5 minutos	EE inminente: tratamiento con BZD	Control de las funciones vitales Monitorización EEG	Diagnosticar y tratar la causa
Fase 2: 10-30 minutos	EE establecido: tratamiento con FAE (vía i.v.)		
Fase 3: 60-120 minutos	EE refractario: tratamiento con anestésicos (midazolam, propofol, barbitúricos)		
Fase 4: > 24 horas	EE superrefractario: continuar tratamiento con anestésicos, FAE, infusión de sulfato de magnesio, dieta cetogénica, hipotermia, inmunoterapia		

Recomendaciones	Grado de recomendación
Es recomendable el tratamiento urgente en una CEGTC que dura más de 2 minutos	R - SAdE
Es aconsejable iniciar tratamiento inmediato con FAE en fase aguda, cuando tras una CE exista una probabilidad alta de recurrencia precoz, como en casos de lesión estructural subyacente. También en los casos en los que una recurrencia suponga un riesgo vital elevado	R - SAdE
MDZ por mucosa bucal es una terapia apropiada para el control de CE en fase aguda en niños y adolescentes en medio extrahospitalario	A
La primera línea terapéutica del EE se llevará a cabo con BZD	A
MDZ por vía IM o DZP por vía IV pueden ser utilizados en el tratamiento inicial del EE convulsivo generalizado	A
No es recomendable administrar más de 2 dosis consecutivas de BZD porque aumenta el riesgo de depresión respiratoria	C
En el tratamiento del EE convulsivo generalizado establecido se usarán FAE por vía intravenosa, tras el uso inicial de BZD	A
En adultos, se puede utilizar PHT, VPA o LEV por vía intravenosa en el tratamiento del EE convulsivo generalizado, al no haber diferencias significativas, si bien parece existir una tendencia a menor eficacia con PHT	C
PHT es peor tolerado que VPA en el tratamiento del EE convulsivo generalizado del adulto	C
En niños, VPA o LEV constituyen una alternativa a PHT y PB en el tratamiento del EE convulsivo generalizado	R - SAdE
LCM puede ser utilizado como tratamiento coadyuvante del EE convulsivo generalizado	R - SAdE
Debe corregirse la causa del EE y las consecuencias metabólicas del mismo, simultáneamente al tratamiento anticonvulsivo	R - SAdE
En el EE convulsivo generalizado, refractario o super-refractario se debe realizar monitorización EEG para verificar el cese de la actividad epiléptica	R - SAdE
En el EE refractario es recomendable inducir un coma con anestésicos generales a dosis que controlen la actividad clínica y EEG mediante la inducción de un patrón EEG de brote-supresión	C
No existen diferencias en eficacia, en el tratamiento del EE convulsivo generalizado refractario, entre MDZ, propofol y barbitúricos	C
Debe administrarse piridoxina a los niños pequeños que padezcan un EE criptogénico	R - SAdE

Bibliografía

1. Angus-Leppan H. First seizures in adults. *BMJ* 2014; 348: g2470.
2. Serrano-Castro PJ, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo FM, et al; Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia para el diagnóstico y tratamiento del paciente con una primera crisis epiléptica en situaciones de urgencia. *Rev Neurol* 2009; 48: 39-50.
3. McTague A, Kneen R, Kumar R, et al. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: experience from a children's hospital. *Seizure* 2012; 21: 529-34.
4. Garcés M, Villanueva V, Mauri JA, et al. Factors influencing response to intravenous lacosamide in emergency situations: LACO-IV study. *Epilepsy Behav* 2014; 36: 144-52.
5. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120-2.
6. Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl 4): S127-38.
7. Varelas PN, Spanaki MV, Mirski MA. Status epilepticus: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 357.
8. Michael GE, O'Connor RE. The diagnosis and management of seizures and status epilepticus in the prehospital setting. *Emerg Med Clin North Am* 2011; 29: 29-39.
9. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al; NETT Investigators. Lessons from the RAMPART study –and which is the best route of administration of benzodiazepines in status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 6): S74-7.
10. Warden CR, Frederick C. Midazolam and diazepam for pediatric seizures in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care* 2006; 10: 463-7.
11. McMullan JT, Pinnawin A, Jones E, et al; Neurological Emergencies Treatment Trials investigators. The 60-day temperature-dependent degradation of midazolam and lorazepam in the prehospital environment. *Prehosp Emerg Care* 2013; 17: 1-7.
12. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205-10.
13. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001905.
14. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 575-82.
15. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, et al. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1584-8.
16. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *N Engl J Med* 1998; 339: 792-8.
17. Liu X, Wu Y, Chen Z, et al. A systematic review of randomized controlled trials on the therapeutic effect of intravenous sodium valproate in status epilepticus. *Int J Neurosci* 2012; 122: 277-83.
18. Brigo F, Storti M, Del Felice A, et al. IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1180-91.
19. Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 2012; 21: 233-6.
20. Bleck T, Cock H, Chamberlain J, et al. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 6): S89-92.
21. Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, et al. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 7): S23-34.
22. Ng YT, Hastriter EV, Cardenas JE, et al. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study. *J Child Neurol* 2010; 25: 551-5.
23. Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54: 393-404.
24. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014; 23: 167-74.
25. Claassen J, Taccone FS, Horn P, et al; Neurointensive Care Section of the European Society of Intensive Care Medicine. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1337-51.
26. Husain AM. Treatment of Recurrent Electrographic Nonconvulsive Seizures (TRENdS) study. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 6): S84-8.
27. Mercadé-Cerdá JM, Toledo-Argani M, Mauri-Llerda JA, et al. The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy. *Neurología* 2014; Mar 10. [Epub ahead of print].
28. Walker MC. Treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 287-97.
29. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011; 134: 2802-18.
30. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 1698-702.
31. Prabhakar H, Bindra A, Singh GP, et al. Propofol versus thio-

- pental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD009202.
32. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémoz S, et al. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011; 14: 4-10.
33. Shorvon S. The treatment of status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 165-70.
34. Hocker S, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Refractory status epilepticus: new insights in presentation, treatment, and outcome. *Neurol Res* 2013; 35: 163-8.
35. Miró J, Toledo M, Santamarina E, et al. Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: a multicentric prospective study. *Seizure* 2013; 22: 77-9.

15

Evaluación y tratamiento de las convulsiones febriles

Autores:

B. Blanco Martínez. Neuropediatría

F. Javier Gascón Jiménez. Neuropediatría

Revisores:

J. Ramos Lizana. Neuropediatría

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

► **Pregunta N° 94.- ¿Qué es una convulsión febril (CF), cuál es su incidencia y cuáles son los factores de riesgo para una primera CF?**

Los criterios aceptados para definir una CF son: convulsión asociada a una temperatura mayor de 38 °C, que aparece en niños con una edad comprendida entre 6 y 60 meses, que no tienen una infección intracraneal ni un trastorno metabólico y que no presentan una historia previa de convulsiones afebriles [1]. Se las considera CE provocadas o sintomáticas agudas y constituyen una causa común de convulsiones en los niños pequeños. En Europa y Norteamérica tienen una incidencia del 2-5% en niños menores de 5 años, y en Japón del 6-9% [2].

Se desconoce la causa o el mecanismo por el que se genera una convulsión en respuesta a la fiebre. Entre los factores de riesgo se encuentran las infecciones víricas y bacterianas. Existe una fuerte evidencia que sugiere que los virus herpes humanos 6 y 7 (HHV-6, HHV-7) son virus neurotrópicos e importantes causas de CF. Las convulsiones son la manifestación neurológica más común en los lactantes que tienen la primera infección con el HHV-6. De hecho, la infección por HHV-6B está comúnmente asociada con un estado epiléptico febril [3,4]. En un estudio de cohortes retrospectivo realizado en un hospital universitario durante 5 años [5], la incidencia de CF fue similar en las infecciones por influenza, adenovirus y parainfluenza (6-18%) y algo menor en las infecciones por VRS y rotavirus (4-5%). El riesgo de CF se incrementa tras la administración de las vacunas DTP y triple vírica (SRP). En un estudio de cohortes [6] se observó que las CF aumentaban significativamente el día de la vacunación con DTP y entre los 8-14 días tras la triple vírica (riesgo relativo ajustado de 5,7 y 2,83, respectivamente).

El hierro juega un papel crítico en el metabolismo de varios neurotransmisores. Las concentraciones séricas bajas de ferritina podrían descender el umbral convulsivo y ser una factor de riesgo para el desarrollo de CF, tal y como se ha visto en un estudio de casos y controles llevado a cabo con 300 niños que habían presentado CF (casos) y 200 niños con fiebre sin convulsiones (controles) [7]. Los factores genéticos y familiares, parecen ser importantes en la expresión de las CF y el desarrollo subsiguiente de epilepsia en algunos niños [2]. Por otro lado, las malformaciones del hipocampo no parecen ser una consecuencia de las CF, sino más bien un factor predisponente asociado con el desarrollo de epilepsia. Las alteraciones en el desarrollo del hipocampo, incluyendo la malrotación hipocampal, han sido notificadas en el 10,5% de los niños que presentan un estado epiléptico febril [8].

Evidencias	Nivel
Las infecciones víricas, y en especial las relacionadas con los HHV-6 y HHV-7, son un importante factor de riesgo para producir una CF	II
El riesgo de CF aumenta tras la administración de las vacunas DTP y triple vírica (SRP)	I
Las concentraciones séricas bajas de ferritina pueden descender el umbral convulsivo y ser una factor de riesgo para el desarrollo de CF	IV

► **Pregunta Nº 95.- ¿Cuál es la definición de CF típica o simple y atípica o compleja?**

En la literatura médica pueden encontrarse definiciones algo diferentes de CF simples o complejas. No obstante, para poder utilizar la información que aportan los estudios sobre el tema que se citan más adelante, es importante adoptar las definiciones empleadas en la mayoría de ellos. Se denominan CF atípicas o complejas aquellas que son focales o prolongadas (más de 10-15 minutos de duración) o múltiples (más de un episodio en 24 horas o en el mismo proceso febril). Por el contrario, las CF típicas o simples son generalizadas y no prolongadas ni múltiples [9]. La parálisis poscrítica o parálisis de Todd (generalmente, una hemiparesia) se considera un signo de focalidad y por tanto implica la clasificación de la CF como compleja.

► **Pregunta Nº 96.- ¿Qué son y cuál es el espectro clínico de las CF plus?**

La epilepsia generalizada con CF plus fue propuesta como una entidad diagnóstica en 1997 [10]. Se trata de un trastorno genético con herencia autosómica dominante que se manifiesta con fenotipos clínicos heterogéneos y complejos. En 2002 se propuso el término de ‘epilepsia autosómica dominante con CF plus’ [11], modificado finalmente a ‘epilepsia genética con CF plus’ (EGCF+) [12,13]. El fenotipo más común hace referencia a niños que han tenido CF en la infancia temprana pero que, a diferencia de lo que ocurre en las CF habituales, continúan con CE más allá de los 6 años o se asocian con epilepsias generalizadas o parciales, tales como epilepsia ausencia, CE mioclónicas, CE atónicas y epilepsia mioclónico-astática. Típicamente, esta epilepsia suele remitir en la adolescencia, pero puede persistir hasta la edad adulta. Los miembros de la familia pueden presentar sólo CE afebriles [11-13].

Se han identificado una variedad de *loci* genéticos y mutaciones entre las diferentes familias con EGCF+, como en el cromosoma 19q con mutaciones en la subunidad β_1 del canal de sodio neuronal (*SCN1B*) [10,

Tabla 15.1. Diagnóstico diferencial entre CF e infección del SNC: la presencia de una o más de los siguientes hallazgos hará sospechar una posible infección del SNC.

Características de la convulsión	Primera CE antes de los 6 meses de edad	
	Las CE ocurren 24 horas o más tarde tras el inicio de la fiebre	
	CF atípicas o complejas	CE focales
		CE que duran más de 15 minutos.
Más de una CE en 24 horas.		
Hallazgos físicos	Signos de irritación meníngea	Rigidez de cuello, signo de Kerning, signo de Brudzinski
	Signos de aumento de la presión intracraneal	Vómitos, cefalea, fontanela abombada, postura anormal (opistótonos), edema de papila, miosis
	Alteración de la conciencia	Grave (es decir, no se mueve o llora, incluso tras la venopunción) o prolongada durante más de 1 hora

14-17], en el cromosoma 2q con mutaciones en la subunidad α_1 del canal de sodio neuronal (*SCN1A*) [17, 18], en el cromosoma 8p23-p21 y una mutación en la subunidad γ_2 del receptor $GABA_A$ [19,20].

Las mutaciones en el gen que codifica la *SCN1A* se asocian con diferentes síndromes epilépticos, y van desde un fenotipo relativamente leve como el encontrado en familias con EGCF+, a un síndrome de Dravet. Hasta la fecha se han identificado más de 600 secuencias variantes del gen *SCN1A*. La mayoría de estas mutaciones son nuevas y cuando un niño debuta con CF, es difícil predecir qué fenotipo desarrollará [18].

► Pregunta Nº 97.- ¿Puede ser una CE con fiebre la única manifestación de meningitis en un niño?, ¿con qué otros cuadros es preciso hacer el diagnóstico diferencial de las CF? y ¿son necesarios estudios diagnósticos en el niño con una CF?

Entre los diferentes cuadros con los que se debe plantear el diagnóstico diferencial de un paciente que debuta con una CF se encuentran las infecciones del SNC (meningitis y encefalitis), el debut de una epilepsia (síndrome de Dravet, EGCF+, etc.), golpe de calor, alteraciones metabólicas y CE parainfecciosas (convulsiones con gastroenteritis) [20]. La presencia de una o más de las características que se reseñan en la tabla 15.1, deben hacer sospechar una posible infección del SNC [3,9,20,21].

Las pruebas diagnósticas (analíticas, EEG y de imagen cerebral) suelen ser innecesarias y actualmente no se recomiendan de manera rutinaria en la gran mayoría de pacientes con CF simple [3,9,20,21]. La necesidad de una punción lumbar para analizar el LCR y excluir una meningitis o encefalitis en niños con una CF simple es incierta. Un estudio de cohortes retrospectivo de 704 pacientes, de 6 a 18 meses, que habían presentado una CF simple reveló que el 38% fue sometido a una punción lumbar pero no se diagnosticó de meningitis a ningún niño en el que no se hubiera sospechado ya clínicamente [22].

En un análisis retrospectivo de pacientes ingresados con CF complejas (2010-2013) se concluyó que éstas no se asociaban con más complicaciones agudas y que las exploraciones complementarias no tuvie-

ron ninguna utilidad [23]. Otro estudio retrospectivo con 223 pacientes encontró una prevalencia muy baja de patología grave en los pacientes con CF complejas, que no obstante fue algo más elevada en aquellos con un primer episodio, más de un criterio diagnóstico de CF compleja, CE focales o EE [24]. En otro estudio retrospectivo de los pacientes ingresados con criterios de CF compleja de 6 meses a 6 años, excluyendo los casos con afectación neurológica previa, se observó que la incidencia de complicaciones en la serie estudiada no justificó el ingreso ni el estudio sistemático con pruebas complementarias en los casos en que la exploración neurológica resultaba normal; el EEG de rutina tampoco parecía estar justificado [25].

Un estudio retrospectivo, evaluó la tasa de meningitis bacteriana aguda entre 526 niños de 6 a 60 meses, que presentaron un primer episodio de CF compleja. Solo 3 tuvieron una meningitis bacteriana aguda (todas por *S. pneumoniae*), para una prevalencia del 0,9%. En dos de los tres pacientes la meningitis ocurrió antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada [26]. Otro estudio retrospectivo, llevado a cabo en un hospital terciario de India, con 497 niños entre 6 y 18 meses, que habían presentado su primera CF, reveló una prevalencia de meningitis del 0,86% para la CF simples comparada con un 4,8% para las CF complejas [27]. El estado de inmunización del niño, así como su evaluación clínica son decisivas para optar por realizar una punción lumbar [21].

En resumen, los datos actuales no apoyan la realización rutinaria de la punción lumbar en niños totalmente inmunizados (incluida la vacuna antineumocócica) y con buen estado general que presentan una CF simple [3,9,20,21]. De igual modo, tampoco apoyan la realización rutinaria de pruebas complementarias (analítica, EEG y de imagen cerebral) en CF complejas, salvo que existan otros datos clínicos.

Evidencias	Nivel
En los niños con una CF sin datos clínicos asociados que susciten sospecha de meningitis bacteriana es muy bajo. El riesgo es mayor en los niños con CF complejas y menor en los vacunados frente a <i>H. influenzae</i> o <i>S. pneumoniae</i>	III/IV
La realización rutinaria de analíticas (hemograma, glucemia, electrolitos, calcio, magnesio) no es útil para el manejo de los niños con CF	III
La probabilidad de encontrar alteraciones en las pruebas de imagen cerebral capaces de modificar el tratamiento del paciente es probablemente nula en los niños con CF simples o complejas que se encuentran bien después de la CF	III
El EEG no es útil en la evaluación de los niños con CF simples o complejas	III

► Pregunta Nº 98.- ¿Qué fármacos pueden emplearse para el tratamiento de una CF en curso y qué papel tiene el adiestramiento a los padres/cuidadores en el tratamiento domiciliario con benzodiazepinas en la prevención terciaria de las CF?

Una revisión sistemática de la Cochrane Library [28] estudió la eficacia y seguridad de MDZ, DZP, LZP, PB, PHT y paraldehído para el tratamiento hospitalario de las CEGTC agudas y el EE convulsivo en niños. Se incluyeron ensayos controlados con asignación al azar y cuasialeatorios que comparaban cualquier fármaco anticonvulsivo, en niños. Se encontraron cuatro ensayos que implicaban a 383 participantes y se concluyó que:

- El LZP por vía intravenosa es tan efectivo como el DZP por vía intravenosa para el tratamiento de las CEGTC y tiene menos eventos adversos.
- El LZP por vía rectal puede ser más efectivo que el DZP por vía rectal.
- El MDZ bucal fue más efectivo que el DZP rectal.
- El MDZ por vía intranasal es tan efectivo como el DZP por vía intravenosa para el tratamiento de las CF prolongadas.
- Existen ciertas pruebas de que el LZP por vía intranasal es más efectivo que el paraldehído por vía intramuscular para las CEGTC y los pacientes tratados con LZP por vía intranasal tienen significativamente menos probabilidad de requerir antiepilépticos adicionales para controlar las CE convulsivas continuas.

El MDZ bucal es más efectivo que el DZP por vía rectal en el tratamiento inicial del EE convulsivo en la infancia, siendo el tratamiento de elección cuando el acceso intravenoso no está disponible o no se puede lograr [28,29]. En un ECA para comparar la efectividad del tratamiento agudo de las CF en el ámbito domiciliario, no se detectaron diferencias en la eficacia entre MDZ intranasal y DZP rectal como medicación de rescate para finalizar las convulsiones en el domicilio de los pacientes pediátricos con epilepsia. La facilidad de uso y la satisfacción general fue mayor con MDZ nasal en comparación con DZP rectal [30].

Evidencias	Nivel
DZP y LZP por vía endovenosa son efectivos para el tratamiento de una CE en curso	I
MDZ bucal es más efectivo que DZP rectal para el tratamiento de una CE en curso	I
MDZ bucal es más efectivo que DZP rectal para el tratamiento de un EE, siendo el tratamiento de elección cuando el acceso intravenoso no está disponible o no se puede lograr	I
MDZ por vía intranasal es tan efectivo como el DZP por vía intravenosa para el tratamiento de las CF prolongadas	I
MDZ intranasal y el DZP rectal son ambos efectivos en el tratamiento domiciliario de una CE en curso	III

La vivencia que tienen muchos padres ante una primera CF es que sus hijos tienen riesgo de fallecer durante el episodio. Una parte integral de la gestión de una primera CF es proporcionar a la familia información sobre la enfermedad, la benignidad del proceso, el riesgo de recurrencia durante la misma enfermedad o en el futuro y cómo hacer frente a las CF posteriores [31].

► **Pregunta N° 99.- ¿Cuál es el riesgo de recurrencia de las CF y cuál es el riesgo de epilepsia posterior?**

En varios estudios de cohortes prospectivos se ha determinado que el riesgo de recurrencia después de un primer episodio de CF oscila entre el 30 y el 40%. Los factores de riesgo más importantes para la recurrencia de las CF incluyen una edad de inicio inferior a 15 meses, historia familiar de CF o de epilepsia en familiares de primer grado, un episodio de CF compleja al inicio, múltiples episodios dentro del mismo proceso febril y una menor temperatura (próxima a 38 °C) en el momento de la CF. Para los antecedentes familiares, el riesgo parece ser mayor cuando es la madre la que ha sufrido las CF. Cuantos más factores de riesgo,

mayor es el riesgo para la recurrencia de las CF. Una edad más precoz al inicio de la CF y una historia familiar positiva, representan los principales predictores de la primera recurrencia, mientras que una temperatura baja antes de la primera CE es el predictor más potente de tres o más recurrencias [32-34].

En estudios de cohortes prospectivos se ha demostrado un riesgo global estimado de desarrollar epilepsia en niños con CF previas, que va desde el 2% a los 7-10 años al 7% a los 23-25 años. El riesgo de desarrollar epilepsia va disminuyendo con el tiempo, de modo que es muy superior hasta los 14 años que en el grupo de 15-19 años. En niños con CF simples, el riesgo es bastante similar al de la población general (1-1,5 frente a 0,5-1%), mientras que en los niños con CF complejas, es más alto (4-15%). Los antecedentes familiares de epilepsia en familiares de primer grado, las alteraciones neurológicas y del neurodesarrollo previas, y la presencia de CF complejas, son factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia [29,35,36]. La presencia de descargas epileptiformes en el EEG también se ha propuesto en estudios de casos y controles y cohortes retrospectivos como predictor para el desarrollo de la epilepsia [37-39].

Evidencias	Nivel
El riesgo de recurrencia tras una primera CF es del 30-40%	I
Una edad inferior a 15 meses y una historia de CF en familiares de primer grado son los principales predictores de la primera recurrencia, mientras que una temperatura baja antes de la primera CF es el predictor más potente de tres o más recurrencias	I
El riesgo global estimado de desarrollar epilepsia en niños con CF previas es del 2% a los 7-10 años y del 7% a los 23-25 años	I
Los factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia son los antecedentes de epilepsia en familiares de primer grado, la presencia de alteraciones neurológicas y del neurodesarrollo previas y las CF complejas	I

► Pregunta N° 100. -¿ Es útil el tratamiento antiepiléptico continuo o intermitente para prevenir la recurrencia de las CF o el desarrollo de epilepsia posterior?

En una RS de 2013, se evaluó la eficacia y seguridad de los FAE y antipiréticos utilizados como profilaxis para tratar a los niños con CF. Se incluyeron 36 artículos que describen 26 ECA con 2.740 participantes, analizándose trece intervenciones de profilaxis continua o intermitente y sus tratamientos de control. La calidad metodológica fue regular a deficiente en la mayoría de los estudios. Hubo una reducción significativa de las CF recurrentes con DZP por vía oral intermitente versus placebo a los 24 meses y a los 48 meses, sin ningún beneficio a los 6, 12 o 72 meses. PB versus placebo o ningún tratamiento, reducía las CF a los 6, 12 y 24 meses, pero no a los 18 o 72 meses de seguimiento. DZP rectal intermitente versus ningún tratamiento o placebo también reduce las CF a los 6, 12, 18 y 36 meses, sin beneficio a los 24 meses. CLB intermitente en comparación con el placebo a los 6 meses redujo las CF, aunque en este estudio la tasa de recidiva fue muy elevada en los controles (83,3%), por lo que el resultado necesitaría verificación [40,41].

En general, los efectos adversos fueron registrados en un máximo de un 30% de los niños en el grupo tratado con PB y en hasta el 36% en los grupos tratados con BZD. Se encontró evidencia de sesgo de publicación en los metaanálisis de las comparaciones de PB versus placebo (8 estudios) a los 12 meses pero no a los 6 meses (6 estudios); y de VPA versus placebo (4 estudios) a los 12 meses, con muy pocos estudios para

identificar el sesgo de publicación para las otras comparaciones. Por tanto, los autores concluyen que no se encontraron beneficios clínicamente importantes para los niños con CF y tratamiento con DZP oral o rectal intermitente, PHT, PB continuo o intermitente, VPA continuo o intermitente, piridoxina o ibuprofeno intermitente, ni de diclofenaco versus placebo seguido de ibuprofeno, paracetamol o placebo [40,41].

En otra revisión sistemática de 2013 para evaluar la efectividad de los tratamientos intermitentes y las medidas conservadoras durante los procesos febriles para prevenir nuevas CF en niños con CF previas, se concluyó que no existe evidencia de que los antipiréticos (paracetamol o ibuprofeno) o los métodos físicos para reducir la fiebre puedan tener utilidad para prevenir la recurrencia en pacientes con una o más CF [42].

La administración de anticonvulsivos puede ser eficaz en la disminución de la recurrencia de las CF, pero la falta de consistencia de los resultados a través del tiempo y la metodología deficiente de los estudios hace que sea difícil extraer conclusiones definitivas sobre su eficacia. Por otra parte, los beneficios clínicos a largo plazo no están claros. Además, los efectos adversos tales como hiperactividad, sedación, ataxia, y letargia, se han asociado con el uso intermitente de anticonvulsivos [28,40-43]. En la mayoría de los casos, dada la naturaleza benigna de las CF y la alta prevalencia de los efectos adversos de estos medicamentos, los padres y familiares deben ser apoyados con información sobre la recurrencia, la gestión de primeros auxilios y, lo más importante, informar y tranquilizar sobre el carácter benigno del fenómeno [1,3].

Evidencias	Nivel
No se han demostrado beneficios clínicamente importantes para los niños con CF tratados con DZP intermitente oral o rectal, PHT, PB continuo o intermitente, VPA continuo o intermitente, piridoxina, o ibuprofeno intermitente, ni de diclofenaco versus placebo seguido de ibuprofeno, paracetamol o placebo	I

► Pregunta Nº 101.- ¿Entrañan riesgo vital las CF, pueden afectar al neurodesarrollo o provocar secuelas neurológicas?

En un estudio de cohortes de base poblacional realizado en Dinamarca en 2008 se observó una tasa de mortalidad en los pacientes con CF simples similar a la de la población general. En aquellos niños con CF complejas la mortalidad era superior a la población de referencia, pero al excluir aquellos pacientes con trastornos neurológicos y epilepsia subsiguiente la mortalidad continuó siendo algo mayor pero la diferencia ya no fue significativa [44]. En una RS en 2008 tampoco se encontró asociación entre las CF simples y un aumento del riesgo de mortalidad; en cambio se encontró un ligero aumento de la tasa de mortalidad y de desarrollo de epilepsia en el grupo de pacientes con CF complejas, particularmente EE febril [45].

En un estudio de base poblacional para determinar la asociación entre CF y el rendimiento cognitivo en la edad adulta temprana se midió la asociación entre las CF y la función cognitiva. El análisis se limitó a los pacientes sin antecedentes de epilepsia ($n = 18.276$). No se encontró asociación entre las CF y la función cognitiva [46]. En un estudio de cohortes de base poblacional en Estados Unidos, no se observó disminución del coeficiente intelectual, ni aparición de problemas escolares a los 7 años, en pacientes que habían presentado CF, simples o complejas [47]. Incluso, en los casos de EE febril el pronóstico es bueno, no asociándose con nueva afectación cognitiva [48]. Otro estudio de cohortes de base poblacional, no encontró

relación entre las CF y los trastornos de conducta, ni con la función ejecutiva de niños preescolares, aunque sí se encontró una asociación entre las CF repetidas y un retraso en el desarrollo del vocabulario, que precisa de nuevos estudios y seguimientos a más largo plazo [49].

Evidencias	Nivel
Las CF no se asocian a daños en el neurodesarrollo ni provocan secuelas neurológicas.	I

Recomendaciones	Grado de recomendación
El riesgo de meningitis bacteriana en un niño con CF es muy bajo, en especial si está inmunizado frente a <i>H. influenzae</i> y <i>S. pneumoniae</i> . En la mayoría de los casos la posibilidad de una meningitis bacteriana puede descartarse clínicamente. Por tanto, no se recomienda la realización rutinaria de punción lumbar. La punción lumbar debe realizarse cuando el niño no se recupere por completo tras la CF, en presencia de otros signos y síntomas de meningitis o en caso de duda. Se aconseja mantener un mayor nivel de sospecha en los casos de CF complejas, EE o niños no inmunizados frente a los gérmenes citados o que han recibido antibióticos	R - SAde
No se recomienda la realización rutinaria de un EEG en niños con CF simples o complejas	C
No se recomienda la realización rutinaria de pruebas de imagen cerebral en los niños con CF simples o complejas. Se recomienda realizar una prueba de imagen cerebral urgente en los pacientes que no recuperan la conciencia por completo en horas, con parálisis de Todd (poscrítica) prolongada o con otras alteraciones focales en la exploración neurológica	C
No se recomienda la realización rutinaria de analítica (hemograma, glucemia, electrolitos, calcio, magnesio) en niños con CF simples o complejas. En este aspecto, en el niño con fiebre y una CF debe actuarse como en cualquier otro niño con fiebre	C
Dada la naturaleza benigna de las CF recurrentes, y los posibles efectos adversos de la profilaxis continua o intermitente con FAE, no se recomienda el empleo de los mismos para prevenir las recurrencias de las CF simples o complejas	A
El tratamiento domiciliario recomendado para una CF en curso de duración superior a 5 minutos es MDZ intranasal/bucal o DZP rectal	A

Bibliografía

1. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008; 121: 1281-6.
2. Kira R, Ishizaki Y, Torisu H, et al. Genetic susceptibility to febrile seizures: case-control association studies. *Brain Dev* 2010; 32: 57-63.
3. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 259-65.
4. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Human herpes virus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012; 53: 1481-8.
5. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child* 2007; 92: 589-93.
6. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345: 656-61.
7. Zareifar S, Hosseinzadeh HR, Cohan N. Association between iron status and febrile seizures in children. *Seizure* 2012; 21: 603-5.
8. Shinnar S, Bello JA, Chan S, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology* 2012; 79: 871-7.
9. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, et al. Recommendations for the management of 'febrile seizures.' Ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009; 50: 2-6.
10. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-90.
11. Ito M, Nagafuji H, Okazawa H, et al. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel α 1 subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Res* 2002; 48: 15-23.
12. Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, et al. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev* 2009; 31: 394-400.
13. Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies –report of the ILAE genetics commission. *Epilepsia* 2010; 51: 665-70.
14. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 75-81.
15. Thomas RH, Johnston JA, Hammond CL, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: definite and borderline phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 336-8.
16. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain* 2007; 130: 100-9.
17. Escayg A, Goldin AL. Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia* 2010; 51: 1650-8.
18. Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology* 2011; 76: 594-600.
19. Baulac S, Gourfinkel-An I, Couarch P, et al. A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families. *Arch Neurol* 2008; 65: 943-51.
20. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev* 2010; 32: 64-70.
21. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on febrile seizures. Clinical Practice Guideline. Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; 127: 389-94.
22. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, et al. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics* 2009; 123: 6-12.
23. Martínez-Cayuelas E, Herraiz-Martínez M, Villaceros-Hernández L, et al. Crisis febriles complejas: ¿debemos cambiar nuestro modo de actuación? *Rev Neurol* 2014; 59: 449-58.
24. Deyà-Martínez A, Claret-Teruel G, Fernández-Santervás Y, et al. ¿Se debe ser más intervencionista en urgencias con las convulsiones febriles atípicas? Experiencia en un hospital terciario durante tres años. *Rev Neurol* 2013; 56: 353-8.
25. Berzosa-López R, Ramos-Fernández JM, Martínez-Antón J, et al. Crisis febriles complejas: estudio de la patología asociada y utilidad de las pruebas complementarias. *An Pediatr (Barc)* 2014; 80: 365-9.
26. Kimia AA, Ben-Joseph EP, Rudloe T, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics* 2010; 126: 62-9.
27. Batra P, Gupta S, Gomber S, et al. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizure. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 35-9.
28. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001905.
29. Mewasingh LD. Febrile seizure. *BMJ Clin Evid* 2014; Jan 31. [Epub ahead of print].
30. Sirsi D. Is Intranasal midazolam better than rectal diazepam for home management of acute seizures? *Arch Neurol* 2011; 68: 120-1.
31. Kanemura H, Sano F, Mizorogi S, et al. Parental thoughts and actions regarding their child's first febrile seizure. *Pediatr Int* 2013; 55: 315-9.

32. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizures recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994; 124: 574-84.
33. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 371-8.
34. Pavlidou E, Tzitoridou M, Kontopoulos E, et al. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev* 2008; 30: 7-13.
35. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, et al. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible groups. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 911-8.
36. Neligan A, Bell GS, Giavasi C, et al. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology* 2012; 78: 1166-70.
37. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, et al. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev* 2012; 34: 302-7.
38. Kim H, Byun SH, Kim JS, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 2013; 105: 158-63.
39. Wo SB, Lee JH, Lee YJ, et al. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain Dev* 2013; 35: 307-11.
40. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD003031.
41. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Evid Based Child Health* 2013; 8: 1376-485.
42. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, et al. Do anti-pyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013, 17: 585-8.
43. Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 977-82.
44. Vestergaard M, Pedersen MG, Østergaard JR, et al. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet* 2008; 372: 457-63.
45. Chungath M, Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 610-21.
46. Norgaard M, Ehrenstein V, Mahon BE, et al. Febrile seizures and cognitive function in young adult life: a prevalence study in Danish conscripts. *J Pediatr* 2009; 155: 404-9.
47. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978; 61: 720-7.
48. Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 47-53.
49. Visser AM, Jaddoe VW, Ghassabian A, et al. Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the Generation R Study. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 1006-11.

4.^a Sección

Tratamiento farmacológico crónico de la epilepsia

16

Bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico crónico

Autores:

J. Galán Barranco. Neurología

M. Rufo Campos. Neuropediatría

Revisores:

A. Molina Carballo. Neuropediatría

J. Ramos Lizana. Neuropediatría

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

Introducción

Aunque la base para el tratamiento de la epilepsia continúa siendo el uso de distintos FAE, los objetivos de dicho tratamiento han ido cambiando con el paso del tiempo. Si en un principio, el objetivo primordial y único era la desaparición de las manifestaciones críticas, posteriormente se pasó a exigir también que los distintos fármacos no tuvieran efectos adversos. En la actualidad, además de las dos premisas anteriores, se busca que el FAE mejore la calidad de vida del paciente epiléptico. Esta mejora de la calidad de vida, permitirá al paciente una mejor inserción escolar, laboral y/o social. Lo que no varía es la importancia de elección de un fármaco, que en la mayoría de los casos se prolongará durante mucho tiempo durante la evolución de la enfermedad epiléptica.

► **Pregunta N° 102.- ¿Qué factores determinan la forma de inicio de un FAE en la epilepsia de reciente comienzo?**

Hay algunos factores, ampliamente contrastados que van a determinar la actitud que debe tomarse en términos generales. Son: el tipo de CE y/o síndrome epiléptico; si es una mujer, que la paciente se encuentre en edad fértil; que el paciente presente alguna comorbilidad; las preferencias del paciente y/o de los cuidadores; la presencia de contraindicaciones al fármaco; las posibles interacciones con otros fármacos utilizados por el paciente; y los potenciales efectos adversos.

Tabla 16.1. Variables determinantes de la elección del FAE en pacientes con una epilepsia de comienzo.

Variables del FAE	Variables del paciente	Variables administrativas
Eficacia sobre el tipo de CE y síndrome epiléptico	Base genética	Disponibilidad del FAE
Efectos adversos dosis dependiente	Género	Coste del FAE
Reacciones idiosincrásicas	Edad	
Toxicidad crónica	Comedicaciones	
Teratogenia	Comorbilidad	
Farmacocinética	Capacidad de cumplimiento terapéutico	
Formas de presentación	Cobertura sanitaria	
Interacciones		

No obstante, la estrategia del tratamiento con FAE debe ser individualizada según el tipo de CE, síndrome epiléptico, medicación concomitante y comorbilidad, tanto en el niño, en el joven o en el adulto, y las preferencias de la persona o de su entorno, teniendo en cuenta tanto los factores médicos como los sociales y los económicos [1]. En última instancia, debe ser el propio paciente o sus familiares, quienes después de haber recibido información sobre los riesgos y beneficios del tratamiento antiepiléptico, tomen la decisión acerca de la conveniencia de iniciarlo, siempre estando seguros del diagnóstico, con la idea de mejorar la calidad de vida del paciente [2].

El inicio de la medicación debe realizarse en monoterapia y siempre utilizado en dosis que controlen las CE, o bien llegando de forma paulatina a sus dosis máximas. Con relación al FAE que vamos a utilizar como primera medida para intentar suprimir las CE, su elección va estar relacionada con una multitud de factores dependientes en primer lugar del tipo de epilepsia de que se trate, de ciertas características del paciente (fundamentalmente la edad, pero también el peso, el sexo, la posible comorbilidad, etc.), del perfil farmacocinético, de los efectos adversos de los distintos fármacos y en menor medida de la accesibilidad a la medicación (Tabla 16.1).

► Pregunta N° 103.- ¿Cuáles son los factores dependientes del FAE?

Existe consenso sobre iniciar el tratamiento antiepiléptico en todos los pacientes con un solo FAE, siempre que sea posible. Si el tratamiento inicial no tiene éxito, debe intentarse una nueva monoterapia con otro FAE, o bien utilizar una terapia combinada con FAE, que debe considerarse solo cuando los intentos con monoterapia no han conseguido controlar las CE, estando ampliamente demostrado que en epilepsia focal, la combinación de un bloqueante de los canales de sodio y un FAE con múltiples mecanismos de acción es de las más efectivas con respecto a otras [3]. Por tanto, el primer factor dependiente del FAE para iniciar el tratamiento será que el FAE sea eficaz, algo que se ha conseguido demostrar en los FAE de reciente introducción, en trabajos comparativos con placebo, aunque en muchos de ellos no se han incluido niños, pa-

cientes con otras patologías, mujeres en edad fértil y la mayoría de pacientes con epilepsias generalizadas primarias, lo que constituye un importante sesgo.

Otra circunstancia especialmente importante a la hora de elección de un FAE, es la potencial inducción de efectos adversos o tóxicos. A pesar de que en las últimas dos décadas se han introducido más de una docena de FAE, con eficacia comprobada mediante ensayos clínicos aleatorizados, enmascarados y controlados con placebo, que han arrojado información sobre su eficacia, tolerabilidad y perfil de seguridad, son escasos los estudios comparativos entre FAE antiguos y recientes. En general, los hallazgos de la literatura sugieren que la mayoría de los FAE más nuevos (incluyendo ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PGB, PMP, RFM, TPM, ZNS) tienen una mayor seguridad y menores efectos adversos que los antiguos (tales como CBZ, PB, PHT, PRM y VPA). Así, se demuestra que LTG se tolera mejor que CBZ y que los efectos adversos del TPM eran semejantes a CBZ y VPA. Todos estos ensayos se realizaron tanto en las epilepsias generalizadas idiopáticas, como en las epilepsias focales [4].

Ha sido demostrado que las interacciones farmacológicas pueden provocar tanto una pérdida inesperada del control de las CE, como la aparición de una toxicidad incrementada [5,6]. Conocemos que existen dos tipos de interacciones entre los fármacos, conociéndose como interacciones farmacocinéticas, aquellas en las que un fármaco modifica la concentración sérica de otro; y como interacciones farmacodinámicas, aquellas en las que el fármaco modifica la eficacia y/o la toxicidad de otro sin afectar su nivel sérico. Entre los FAE antiguos, las interacciones más frecuentes son las farmacocinéticas, que son muy relevantes desde el punto de vista clínico. Por regla general, los FAE recientes no influyen sobre el metabolismo de otros fármacos, ya que o bien se eliminan por vía renal (GBP, LCM, LEV, PGB) o se metabolizan por vías diferentes del citocromo P-450 (LTG, OXC) [6]. En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, se conoce que la politerapia con varios FAE puede aumentar la eficacia como consecuencia de la adición de efecto por diferentes mecanismos de acción, o la toxicidad como consecuencia de la adición de efectos secundarios similares sumativos. De estas últimas interacciones, las más problemáticas y frecuentes aparecen en terapias concomitantes con agentes que poseen perfiles de neurotoxicidad parecidos.

► Pregunta Nº 104.- ¿Hay FAE que hayan demostrado una mayor eficacia y efectividad en determinados tipos de CE o síndromes epilépticos?

Sin duda alguna, existen lagunas de conocimiento en la comparación entre algunos FAE, causadas en la mayoría de las ocasiones por factores dependientes de los pacientes y por las características especiales de algunos de ellos, como la edad o la tolerabilidad. En este sentido, en un metaanálisis de la Subcomisión de Guías de FAE de la ILAE [7], que recoge una serie de estudios comparativos de los distintos FAE, se proporcionan conclusiones sobre su eficacia y efectividad, que son analizados en los capítulos 18 y 19. Como debe iniciarse el tratamiento con un solo FAE, es necesario conocer que se encuentran autorizados por los organismos reguladores europeos para el inicio en monoterapia, CBZ, ESM, GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, PRM, TPM, VPA y ZNS. En los estudios SANAD en los que se compararon la mayoría de los FAE utilizados para el tratamiento tanto de las CE focales como de las CE generalizadas, se demostró que LTG es significativamente mejor que CBZ, GBP y TPM, en epilepsia de comienzo focal, como consecuencia de una mayor efectividad. En epilepsias generalizadas en su conjunto, se concluyó que el fármaco de elección sería VPA, que es mejor tolerado que TPM y más eficaz que LTG [8-10]. En dos estudios comparativos aleatori-

zados y enmascarados, realizados en adultos con un diagnóstico reciente de epilepsia focal, que compararon LEV y ZNS frente a CBZ de liberación controlada, demostraron que ambos FAE son efectivos como monoterapia inicial para los pacientes con epilepsia focal de reciente diagnóstico [11,12].

Por otro lado, ha sido demostrado que es posible que determinados FAE, tras controlar las manifestaciones críticas, pueden sufrir una falta de eficacia con el paso del tiempo, como consecuencia de un fenómeno de tolerancia [13]. Tampoco hay que olvidar que ciertos FAE pueden agravar algunos tipos de epilepsias si no están indicadas para su tratamiento. Esta circunstancia, es mucho más evidente cuando se administra un determinado FAE con indicación para una epilepsia focal a un paciente con epilepsia generalizada [14].

► **Pregunta N° 105.- ¿Cuáles son los factores dependientes del paciente?**

Existen multitud de factores que van a ser claves en la elección de un FAE, ya que de una manera u otra, pueden alterar la respuesta del mismo ante determinados tipos de CE (Tabla 16.2). Por otro lado, la velocidad del metabolismo de los FAE varía mucho entre los pacientes epilépticos, y está influida por múltiples factores, siendo una de las causas principales de la variabilidad de respuesta al tratamiento. Y entre estos factores se encuentran la variabilidad genética, la edad, sexo y comorbilidades y las interacciones con otros fármacos, que de forma específica influyen sobre la semivida del FAE siendo necesario tenerlos en cuenta, tanto al evaluar el nivel estable, como la fluctuación de los niveles séricos [15].

Edad

Si el inicio de un tratamiento antiepiléptico suele ser problemático en el periodo de recién nacido normal, lo es mucho más en los recién nacidos pretérmino, ya que son muy sensibles a los distintos FAE. A la dificultad de ajustar la dosis al peso, se une que en muchas ocasiones, la vía de administración del fármaco no es la adecuada, ya que únicamente se podrán administrar fármacos que se presenten en forma líquida para ser administrados por vía enteral, o utilizar la vía rectal o parenteral [15]. Además los niños tienen unas características farmacológicas especiales en cuanto a su absorción o eliminación, y habrá que tener muy en cuenta la edad del paciente con la dosis de un FAE. En el primer año de vida está aumentada la eliminación de algunos fármacos, con una absorción limitada, por lo que necesitaremos administrar mayores cantidades de FAE para obtener los resultados deseables. De esta forma, las dosis hay que establecerlas en función del peso o superficie corporal y han de ser mayores comparativamente a las administradas en el adulto, lo que condiciona una mayor facilidad de presentar efectos adversos idiosincrásicos, como la hepatotoxicidad de VPA o las reacciones cutáneas inducidas por LTG, mucho más frecuentes en estas edades. En la edad preescolar, los niños continúan eliminando menos cantidad de fármaco que en la edad adulta, pero absorben más cantidad que en edades previas, hecho a tener en cuenta para no provocar reacciones adversas iatrogénicas. Por este motivo son relativamente frecuentes los estudios que resaltan las ventajas de la suspensión oral, para reducir los efectos adversos de la medicación, entre otras cosas al poderse ajustar con mucha más precisión la dosis diaria de medicación [16].

En el anciano, el tratamiento se complica por la presencia de cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, comorbilidad y problemas cognitivos, así como por las interacciones entre medicamentos y adherencia a la medicación. La tolerabilidad es un factor importante en la selección de un FAE, ya que los ancianos tienden a ser muy sensibles a los efectos adversos. Además, determinados efectos secundarios

Tabla 16.2. Factores que alteran la respuesta a los FAE.	
	Consecuencias y FAE afectados
Ingesta de alimentos	Aumenta la absorción de OXC y PHT
	Retrasa la absorción de TGB, TPM y VPA (cubierta entérica)
Nutrición enteral	Reduce el nivel de PHT administrado por sonda gástrica
Recién nacido	Menor absorción oral de PB y PHT
	Menor unión a proteínas de PHT
	Menor eliminación de BZD, PB, PHT y VPA
Niño	Menor absorción de VGB
	Mayor eliminación de CBZ, ESM, LEV, PB, PHT, TGB, TPM y VPA
Pubertad	Disminuye la eliminación en niñas de PHT
Anciano	Menor unión a proteínas de CBZ, PHT y VPA
	Menor excreción renal de GBP, LEV, TPM y VGB
	Menor metabolismo de CBZ, CLB, LTG, PHT y VPA
	Mayor frecuencia de errores en la toma
Menstruación	Aumenta la eliminación de PHT
Embarazo	Disminución de los niveles séricos de los FAE por incumplimiento
	Disminución de la unión a proteínas de PHT y VPA
	Aumento del metabolismo de CBZ, LTG, OXC y PHT
	Aumento de la excreción renal de PB y PRM
	Cambios acusados en el tercer trimestre y revierten tras el parto
Enfermedad renal	Menor eliminación de GBP, LEV, LTG, PB, PRM, TPM y VGB
	Menor nivel total con igual nivel libre de PHT, TGB y VPA
	La diálisis elimina ESM, GBP, LEV, OXC, PB, PRM, TPM y VGB
	La diálisis no elimina BZD, CBZ, LTG, PHT, TGB y VPA
Enfermedad hepática	Menor unión a proteínas de PHT
	Menor eliminación de BZD, PHT y TGB
	Mayor concentración libre de PHT, especialmente en el anciano
Síndrome de Gilbert	Menor eliminación de LTG y VPA
Fiebre	Aumenta la eliminación de CBZ, PB y PHT

relacionados con los FAE, tienen una relevancia especial en los ancianos, por la posibilidad de inducir trastornos cognitivos, osteoporosis o aumento de peso con aumento de morbilidad cardiovascular, estando asociados fundamentalmente a los FAE antiguos. Los FAE recientes presentan en general una mejor tolerabilidad en el anciano. Las CE se pueden controlar en la mayoría de los pacientes con dosis bajas de un solo FAE, siendo infrecuente la refractariedad al tratamiento antiepiléptico [17].

Sexo

El sexo es un factor importante, a la hora de elegir un FAE, especialmente en la mujer en edad fértil. Aunque la mayoría de las mujeres con epilepsia tienen un embarazo y un parto normales, el riesgo de complicaciones es más elevado que para las mujeres sin epilepsia. Ocasionalmente, una mujer embarazada puede tener una primera CE no provocada, y para tratarla deben tenerse en cuenta tanto el bienestar del feto como la salud de la madre. En un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, de mujeres embarazadas con epilepsia tratadas en monoterapia con FAE (CBZ, LTG, PHT o VPA), se ha concluido que la exposición fetal a VPA se asocia con una reducción de las capacidades cognitivas de los niños, dependiente de dosis, en el corte realizado a los 6 años de edad, mejorando el coeficiente intelectual con la administración de ácido fólico periconcepcional [18]. Además, la exposición a VPA en la gestación se asocia con un mayor riesgo de teratogénesis que con la exposición a otros FAE. Por otro lado, se recomienda el control de nivel de FAE durante el embarazo, especialmente con LTG y OXC. El embarazo no modifica el número de CE en el 54-80% de las mujeres con epilepsia establecida, disminuye el número de CE en 3-24% y aumenta en un 14-32%. El no presentar CE en los nueve meses pre-gestación se asocia en un 80-92% de control total de CE durante el embarazo [19]. Por otra parte, existe una estrecha relación entre algunos FAE y su influencia en el aumento o la disminución de los niveles de hormonas sexuales tanto endógenas con exógenas, lo que condiciona la eficacia de los anticonceptivos orales (Tabla 16.3) [20].

Otros factores a tener en cuenta, relacionados con el sexo del paciente, son algunas reacciones adversas que son más frecuentes en la mujer que en el hombre, por la existencia de diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, que aunque en ocasiones puedan no ser significativas, en otras son un factor determinante a la hora de iniciar el tratamiento como por ejemplo, la mayor frecuencia en la mujer del exantema grave por LTG y la miopía y el glaucoma inducidos por TPM.

Comorbilidad

Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con epilepsia son la discapacidad intelectual y la patología psiquiátrica, especialmente ansiedad y depresión. En torno al 1-2,5% de la población general sufre una discapacidad intelectual y de éstos, el 14-44% se van a acompañar de epilepsia, siendo tanto mayor cuanto mayor sea el grado de discapacidad. Al contrario, sabemos que entre un 20-30% de los pacientes con epilepsia tienen retraso mental y un porcentaje adicional, déficit cognitivos más sutiles. En una revisión sistemática sobre el efecto de los diversos FAE en las personas con epilepsia y discapacidad intelectual, se comprobó que en esta población existe una moderada reducción en la frecuencia de CE y los FAE que se han demostrado eficaces en la población epiléptica en general, también son eficaces en las personas con discapacidad intelectual, siendo similares los efectos adversos; no obstante, globalmente sí aumentan los efectos adversos sobre la conducta [21]. También la comorbilidad psiquiátrica es muy frecuente en las personas que padecen epilepsia, con tasas de incidencia hasta 2,6 veces superior a las existentes en el resto de pobla-

Tabla 16.3. Interacciones reseñadas entre los FAE y las hormonas esteroideas sexuales de procedencia endógena o exógena.

Inducen un descenso	No las modifican o aumentan
CBZ	CZP
CLB	ESM
ESL	GBP
OXC	LCM
PB-PRM	LEV (aumento androgénico en hombres)
PHT	LTG
PMP (en dosis de 12 mg/día)	PGB
RFM	RTG
TPM (dosis superior a 200 mg/día)	VPA (no interacción con anticonceptivos orales)
VPA (descenso de testosterona libre en hombres; aumento androgénico en mujeres)	ZNS

ción. La epilepsia se asocia con un aumento en la aparición de trastornos psiquiátricos y suicidio antes y después del diagnóstico de la epilepsia [22]. De hecho, las tasas de suicidio son 10 veces más elevadas en los epilépticos que padecen trastornos psiquiátricos. Una gran parte de los psicofármacos y de los FAE, son metabolizados por el hígado, por lo que al administrarlos de forma simultánea puede producirse un riesgo de interacciones que aumenten la frecuencia crítica o inducción de efectos adversos. Igualmente, algunos FAE tienen capacidad de inducción de trastornos psiquiátricos, que deben tenerse en cuenta al iniciar un tratamiento antiepileptico.

En torno al 4% de los pacientes con CE tienen un proceso neofornativo cerebral, siendo los gliomas de bajo grado, los mas epileptógenos. La mayoría de los FAE antiguos son inductores enzimáticos del citocromo P450, con lo que van a competir con una gran cantidad de fármacos que se usan en oncología con disminución de su eficacia. El VPA, que es inhibidor enzimático, va a provocar una disminución del metabolismo de los antineoplásicos, y por lo tanto pueden aumentar su toxicidad. Existen distintas ventajas que favorecen el empleo en pacientes oncológicos de FAE no inductores, incluyendo el VPA, que en concreto tiene una potencial actividad antitumoral al ser un inhibidor de la histona deacetilasa. De la misma forma, los FAE antiguos pueden igualmente reducir la eficacia de otros tratamientos que el enfermo oncológico va a necesitar en algún momento de su evolución, como corticoides, antidepresivos, analgésicos o antibióticos [23].

En pacientes con afectación hepática o renal se afecta de forma importante la cinética de los distintos FAE. El sistema oxidativo del microsoma hepático es el responsable del metabolismo de una parte de los FAE. Por eso, ante un paciente con una insuficiencia hepática que sufre CE, sería deseable elegir un FAE que se elimine mayoritaria o totalmente por vía renal, como GBP, LCM, LEV, PGB, mientras que si la enfermedad

que sufre el paciente es una insuficiencia renal, es aconsejable utilizar un FAE que se elimine fundamentalmente por biotransformación, como CBZ, CLB, LTG, PHT, VPA o ZNS.

► **Pregunta Nº 106.- ¿Cuáles son los factores dependientes de la accesibilidad al FAE?**

La disponibilidad de los FAE con sus distintas fórmulas galénicas, en los distintos países desarrollados es prácticamente similar. En los países más pobres los estudios epidemiológicos han demostrado que entre el 60-90% de los pacientes no tienen acceso a los FAE o sólo a un muy reducido número de ellos. Aunque el coste de los FAE es relativamente modesto comparado con los nuevos tratamientos de otras patologías neurológicas, la alta prevalencia y cronicidad de la epilepsia, hacen que en términos de salud pública, la carga económica de la enfermedad sea elevada. La disponibilidad media de los FAE genéricos en el sector público fue inferior al 50% para todos los medicamentos. En el sector privado, la disponibilidad de los FAE orales genéricos fue de 42,2% para la PHT y del 69,6% para el PB. De forma global, los precios del sector público para la CBZ y la PHT genérica fueron 4,95 y 17,50 veces superiores a los precios internacionales de referencia, respectivamente, mientras que los precios de ambos FAE genéricos en el sector privado fueron 11,27 y 24,77 veces superior, respectivamente [24]. Para ambos medicamentos, los precios de la marca original eran cerca de 30 veces más alta. En las epilepsias resistentes a FAE, el coste multiplica hasta 7 veces el de estos valores. En términos generales, el coste de la epilepsia se imputa principalmente a los ingresos hospitalarios y a la medicación, teniendo un peso superior los FAE en las epilepsias mejor controladas y es similar el impacto de la hospitalización y los FAE en las epilepsias peor controladas. El tratamiento de los efectos adversos de la medicación tiene una menor influencia sobre el coste total del tratamiento.

Los FAE recientes son más caros que los antiguos, siendo su eficacia similar, aunque con una menor proporción de efectos adversos globales para los nuevos [14], si bien muchos de estos estudios son de corta duración y podría haberse subestimado la incidencia de efectos adversos. El hecho de que los FAE recientes sean más caros que los antiguos, ha generado cierta preocupación entre los profesionales y los organismos públicos. En estudios europeos poblacionales de prevalencia, el coste sanitario de la epilepsia varía de 100 a 2.000 euros/año para los casos inactivos y de 900 a 3.000 euros/año para los casos activos. Salvo alguna excepción, se aconseja iniciar el tratamiento de la epilepsia en países en vías de desarrollo con FAE antiguos, guardando los nuevos para aquellos casos que no consiguen controlarse, sufren efectos adversos, cuando están contraindicados los antiguos o cuando se sospeche la posibilidad de una interacción farmacocinética.

Bibliografía

1. England MJ, Liverman CT, Schultz AM, et al. Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. A summary of the Institute of Medicine report. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 266-76.
2. Willmore LJ. Monitoring and antiepileptic drug safety. *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19: 801-5.
3. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 157-63.
4. Talati R, Scholle JM, Phung OJ, et al. AHRQ comparative effectiveness reviews. In: Effectiveness and safety of antiepileptic medications in patients with epilepsy. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
5. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) –part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 927-66.
6. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) –part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic

- interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 1045-61.
7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-63.
 8. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-15.
 9. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-26.
 10. Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii-iv, ix-x, 1-134.
 11. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-8.
 12. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 579-88.
 13. Loscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1253-84.
 14. Beghi E. Treating epilepsy across its different stages. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 85-92.
 15. Guerrini R, Parmeggiani L. Practitioner review: use of antiepileptic drugs in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 115-26.
 16. Rufo-Campos M, Carreño M. Utilización de carbamazepina y oxcarbazepina en pacientes pediátricos con epilepsia parcial en España. Estudio observacional. *Neurología* 2009; 24: 30-9.
 17. Acharya JN, Acharya VJ. Epilepsy in the elderly: special considerations and challenges. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17: S18-26.
 18. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244-52.
 19. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50: 1229-36.
 20. Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol* 2013; 12: 72-83.
 21. Beavis J, Kerr M, Marson AG. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005399.
 22. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012; 72: 184-91.
 23. Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric brain tumors and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: 3-8.
 24. Cameron A, Bansal A, Dua T, et al. Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. *Epilepsia* 2012; 53: 962-9.

17

Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos

Autores:

O. Alonso Luengo. Neuropediatría

J. Romero Godoy. Neurología

Revisores:

J. Ramos Lizana. Neuropediatría

J. Ruiz Giménez. Neurología

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

► Pregunta N° 107.- En niños y adultos con CE, ¿qué daños pueden derivarse de la recurrencia de las CE?

Lesiones físicas y accidentes

En general, en los estudios realizados en centros de epilepsia se encuentra una prevalencia elevada de lesiones y accidentes en pacientes epilépticos [1]. En cambio, en los estudios poblacionales se concluye que la prevalencia es similar a la de la población general o ligeramente más alta [2]. La mayoría de las lesiones son leves y no causan discapacidad o limitación en las actividades cotidianas [1,3]. Se han reconocido como factores de riesgo de lesión el tipo (mayor riesgo con las generalizadas tónico-clónicas, atónicas y parciales complejas) y frecuencia de CE [3].

En un estudio de casos y controles que relacionaba lesiones con epilepsia de reciente diagnóstico en niños, 11 de 122 niños (9%) tuvieron lesiones y de ellos 10 (91%) estaban sin tratamiento. La edad media de los niños con lesiones fue mayor que la de los controles (10,7 frente a 6,7 años). Las CE que provocaron lesiones fueron generalizadas tónico-clónicas en un 73% de los casos ($p = 0,045$; *odds ratio*, OR: 3,77; IC 95%: 0,95-14,98). Las lesiones eran leves y las más frecuentes fueron las de tejidos blandos (92%) y las lesiones dentales (75%) [4].

En otro estudio de casos y controles de 13 años de duración (1998-2011), en el que se compararon pacientes con traumatismos craneoencefálicos con y sin epilepsia, se observó que de un total de 236.164 pacientes que acudieron a urgencias por traumatismo craneoencefálico el 2% tenían un diagnóstico previo

de epilepsia. Los casos con epilepsia presentaban una mayor gravedad de los traumatismos (OR: 1,49; IC 95%: 1,38-1,69) y una mayor probabilidad de haber tenido traumatismos repetidos (OR: 1,54; IC 95%: 1,41-1,69) [5].

Mortalidad

La mortalidad en pacientes epilépticos es 2-3 veces mayor que en la población general, pero sólo una parte de estas muertes son directamente atribuibles a las CE en sí mismas (accidentes, EE y SUDEP). Este incremento de la mortalidad está en relación con la etiología de la epilepsia, el inicio en la infancia, la frecuencia de las CE, el déficit neurológico y los antecedentes de EE [6].

En un estudio de cohortes prospectivo con 407 niños se concluye que tras una primera CE el inicio de tratamiento no influye en el riesgo posterior de fallecimiento [7].

EE

En un estudio prospectivo con 407 niños menores de 18 años con una primera CE no provocada, el riesgo de tener una recurrencia y que ésta fuese un EE fue del 1,7%. En el caso de que la primera CE fuese un EE el riesgo de recurrencia no aumentaba, pero en los que tuvieron nuevas CE el riesgo de que la recurrencia fuese otro EE era del 21% [8].

Calidad de vida, problemas sociales y psicológicos

En un estudio multicéntrico sobre calidad de vida en adultos, valorados tras una primera CE y posteriormente de nuevo a los 2 y 4 años, los pacientes con evolución favorable (una única CE o una remisión completa) presentaban en la encuesta basal una sensación subjetiva de mejor calidad de vida que aquellos en los que posteriormente persistieron las CE o tuvieron recaídas [9].

En un estudio de casos y controles con 300 niños con CE de nueva aparición, con desarrollo previo normal, se demostró que presentaban mayores problemas de conducta que sus hermanos sanos, pero que estos disminuían en los 3 primeros años y estaban relacionados principalmente, con variables familiares [10].

Evidencias	Nivel
Los riesgos de lesión física, muerte o EE atribuibles a una CE son muy bajos	I

► **Pregunta N° 108.-** En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico, ¿cuál es el riesgo de recurrencia en caso de no iniciar un tratamiento antiepiléptico?

Una única CE

En el estudio MESS (*Multicenter Epilepsy and Single Seizures*), un ECA en el que se incluyeron niños y adultos con todo tipo de CE, el riesgo de recurrencia tras una primera CE no tratada fue del 39% y 51% a los 2 y 5 años, respectivamente [11].

Un ECA basado en el estudio MESS en adultos, para valorar el riesgo de recurrencia y sus implicaciones en el permiso de conducir, mostró que tras una primera CE y un periodo libre de CE de 6 meses, el riesgo

de recurrencia al año era del 18% en pacientes no tratados (IC 95%: 13-23%) y del 14% en pacientes tratados (IC 95%: 10-18%). El riesgo aumentaba si el EEG estaba alterado, la CE ocurría durante el sueño o la CE era sintomática remota. Cuanto mayor era el tiempo transcurrido desde la primera CE menor era el riesgo de recurrencia [12]. Estos datos han sido validados por el mismo grupo, utilizando otras cohortes de pacientes procedentes de Reino Unido, Italia y Australia, demostrándose que la recurrencia de CE puede predecirse en función de diversos factores de riesgo, en distintos grupos de población [13].

En tres estudios de cohortes prospectivos en niños con una baja proporción de pacientes tratados (0-16%), el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 37% (IC 95%: 32-42%) [8], 54% (IC 95%: 46-62%) [14] y 57% (IC 95%: 48-66%) [15]. El riesgo de recurrencia a los 5 años fue del 42% (IC 95%: 37-47%) [8] y 64% (IC 95%: 54-74%) [15].

Dos o más CE

Varios estudios muestran que el riesgo de recurrencia es más elevado tras dos o más CE no tratadas. En el estudio MESS con niños y adultos, el riesgo de recurrencia tras dos o más CE no tratadas fue del 61 y 69% a los 2 y 5 años, significativamente más elevado que en los pacientes con una única CE. El riesgo de recurrencia aumentó con el número de CE [11].

En un estudio de cohortes con un 90% de adultos el riesgo de recurrencia tras dos CE fue del 57% y 73% a los 1 y 4 años, y el riesgo de recurrencia tras tres CE, del 61% y 76% a los 1 y 3 años [16]. Un estudio de cohortes en niños mostró resultados similares [17].

Evidencias	Nivel
El riesgo de recurrencia de una primera CE no tratada es del 40% a los dos años en estudios con niños y adultos y del 40-60% a los dos años en estudios en niños	I
El riesgo de recurrencia tras dos o más CE en niños y adultos es más elevado, al menos del 60% a los dos años	I

► **Pregunta Nº 109.-** En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico no tratadas, ¿qué factores aumentan o disminuyen el riesgo de recurrencia?

Una única CE

Varios estudios observacionales [8,14,15] en niños y un ECA en niños y adultos [18] muestran mayor riesgo de recurrencia en pacientes con CE sintomáticas remotas y un EEG anormal. Ambos factores son aditivos. El riesgo también aumenta con el número de CE ocurridas antes de la primera consulta y en relación inversa con el tiempo transcurrido desde la primera CE hasta la recurrencia [18].

En el estudio MESS, en niños y adultos, el riesgo de recurrencia a los tres años fue del 28% para los pacientes con CE idiopáticas o criptogénicas y un EEG normal, del 67% para los pacientes con CE sintomáticas remotas y un EEG anormal y del 50% para aquellos con uno solo de estos factores de riesgo [18].

En un estudio de cohortes prospectivo en niños, el riesgo de recurrencia tras una primera CE sintomática remota en niños fue del 76 y 87% a 1 y 2 años. Por tanto, el riesgo de recurrencia en niños con CE sintomáticas remotas parece ser considerablemente mayor que en los adultos [19].

En niños, un EEG anormal también aumenta el riesgo de recurrencia [8,14,15,19]. Dos estudios de cohortes prospectivos han investigado el efecto simultáneo de la etiología y el EEG, y en ambos se ha encontrado un aumento del riesgo en pacientes con un EEG anormal (DEI u ondas lentas) únicamente en aquellos con CE idiopáticas o criptogénicas [8,19].

Dos o más CE

En el estudio MESS un EEG anormal y una etiología sintomática remota también aumentaron el riesgo de recurrencia en los pacientes con dos o más CE [18].

En un estudio de cohortes prospectivo en niños, una etiología sintomática remota y un intervalo menor de seis meses entre la primera y la segunda CE aumentaron el riesgo de recurrencia tras dos CE [17].

En la tabla 17.1 se muestra el sistema de puntuación para la estimación del riesgo de recurrencia tras una o varias CE en adultos, propuesto en el estudio MESS [18]. En la tabla 17.2 se muestran los riesgos observados en estudios de cohortes en niños [8,14,15].

Evidencias	Nivel
La etiología sintomática y un EEG anormal aumentan el riesgo de recurrencia tras una primera CE en niños y adultos. Los efectos de ambos son aditivos	I
En niños, el riesgo de recurrencia para las CE sintomáticas remotas es más elevado que en adultos	I
El EEG es útil para predicción de las recurrencias en pacientes con CE idiopáticas	I
El riesgo de recurrencia está en relación inversa con el tiempo transcurrido desde la primera CE	I

► **Pregunta N° 110.- En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico ¿son eficaces los FAE para reducir el riesgo de recurrencia?**

Esta cuestión se estudió en dos grandes ECA de buena calidad, realizados en adultos y niños y fue demostrado que en pacientes con una primera crisis focal o generalizada no tratados, el riesgo de recurrencia a los dos años es del 40-50%, frente al 25-32% en los tratados [11,20]. En uno de los estudios [11], se encontró además que no se obtiene ningún beneficio con el tratamiento en los pacientes con una primera CE, un EEG normal y ausencia de déficits neurológicos previos. Para los pacientes con más de una CE antes del tratamiento, el riesgo de recurrencia en los pacientes no tratados a los dos años fue del 61% frente al 43% de los que fueron tratados [11].

Evidencias	Nivel
Los FAE reducen el riesgo de recurrencia tras una o varias CE	I
No se obtiene ningún beneficio con el tratamiento con FAE en los pacientes con bajo riesgo de recurrencia	I

Tabla 17.1. Sistema de puntuación para la estimación de riesgo de recurrencia tras una o varias CE con o sin tratamiento en adultos [18].

		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	Trastorno o déficit neurológico, del aprendizaje o retraso del desarrollo	1
	EEG anormal (alteraciones epileptiformes u ondas lentas)	1
		Puntuación final
Clasificación por grupos de riesgo de recurrencia de CE	Bajo riesgo	0
	Riesgo medio	1
	Riesgo alto	2-4

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

Tabla 17.2. Riesgo de recurrencia tras una o varias CE no tratadas en niños. Probabilidades observadas en los principales estudios de cohortes.

				Probabilidad de recurrencia a 2 años
Una CE	Idiopática	EEG normal	Riesgo bajo	24-42%
		EEG anormal	Riesgo medio	52-65%
	CE sintomática remota		Riesgo elevado	52-96%
Dos CE			Riesgo elevado	> 63%
Tres CE			Riesgo elevado	> 70%

► Pregunta N° 111.- En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico ¿son eficaces los FAE para reducir el riesgo de lesión física o mejorar la calidad de vida?

En el estudio MESS se encontró que el tratamiento antiepiléptico no disminuyó el riesgo de lesiones físicas [11] y aunque inicialmente se demostró que tanto la prevención de las CE y el inicio del tratamiento antiepiléptico tienen un claro impacto sobre la calidad de vida, a los 2 años los beneficios de la mejora en el control de las CE con el tratamiento inmediato parecen equilibrarse con los efectos no deseados del tratamiento farmacológico y no hay mejoría en las medidas de calidad de vida a largo plazo [9,11].

Evidencias	Nivel
No se ha demostrado que la medicación antiepiléptica disminuya el riesgo de lesión física o mejore la calidad de vida del paciente	I

► Pregunta N° 112.- En niños y adultos tratados con FAE ¿cuál es el riesgo de aparición de efectos adversos?

En el estudio SANAD, que fue un estudio multicéntrico que constaba de dos grupos de pacientes (niños y adultos) tratados de novo, un grupo de epilepsia generalizada o no clasificada subsidiaria de ser tratada con ácido valproico ($n = 716$) y otro de epilepsia focal subsidiaria de ser tratada con carbamazepina ($n = 1.721$), en los que se comparaban entre sí varios FAE de uso común, entre un 37% y un 53% de los pacientes informaron de algún efecto adverso con alguno de los FAE (39% y 48% de media para el grupo de epilepsia generalizada y focal respectivamente), incluyendo desde síntomas leves a reacciones graves que amenazaban la vida [21,22]. Además, los efectos adversos fueron motivo de discontinuación del FAE entre un 10,5% y un 27% (16,4% y 21,5% de media para el grupo de epilepsia generalizada y focal respectivamente) [21,22].

En un estudio realizado con 470 pacientes tratados de novo en un solo centro, entre el 10% y 27%, dependiendo del FAE, necesitaron cambiar de tratamiento por efectos adversos intolerables, siendo tan importante la tolerabilidad como la eficacia en determinar la efectividad global de los FAE utilizados [23]. No obstante, en un estudio que incluía datos de otros estudios prospectivos, se comparó el perfil de efectos adversos total entre 212 pacientes tratados *de novo*, la mayoría con dosis bajas de los FAE utilizados (94,2%), frente a 206 casos control con crisis de inicio no tratadas, no existiendo diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto al perfil de tolerabilidad [24].

Un estudio de cohortes en niños encontró una asociación entre efectos adversos y peores resultados en escalas de calidad de vida [25]. Otro estudio de cohortes en niños no encontró diferencias en este aspecto, pero sí una asociación entre calidad de vida y número de FAE prescritos y especialmente con la presencia de comorbilidad conductual o cognitiva [26].

Por lo tanto, el beneficio de un tratamiento inmediato tras la primera o primeras CE de reducir el riesgo de recurrencia de las CE en los primeros 1-2 años, se ve disminuido por un aumento de la proporción de eventos adversos con respecto a un tratamiento diferido. Una proporción sustancial de los pacientes asignados al azar a un tratamiento inmediato, habría preferido diferirlo [11].

Evidencias	Nivel
Hasta un 50% de los pacientes tratados con FAE pueden sufrir efectos adversos relacionados con la medicación y al menos un 10% tienen que suspender la medicación debido a efectos adversos	I

► Pregunta Nº 113.- En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico ¿puede la demora en el tratamiento, en comparación con el tratamiento inmediato, disminuir la probabilidad de entrar en remisión?

Los ECA de que disponemos, en los que se compara una actitud expectante frente al inicio inmediato del tratamiento, muestran que un tratamiento inmediato reduce las recurrencias a corto plazo pero que las tasas de remisión tras varios años de seguimiento son idénticas en los grupos de tratamiento inmediato y diferido [11,27]. En una revisión de estudios longitudinales de cohortes analizando el pronóstico en epilepsia se ha demostrado que la demora del tratamiento incluso durante varios años, no empeora el pronóstico a largo plazo de la epilepsia y que hay otros factores asociados con la evolución que predicen un mal pronóstico como son, entre otros, la presencia de una déficit neurológico, alta frecuencia o densidad de CE antes del inicio del tratamiento, pobre respuesta al tratamiento inicial y la relación con determinados síndromes epilépticos [28]. Estos y otros factores son analizados en el capítulo 31.

Evidencias	Nivel
La probabilidad de remisión a largo plazo no se altera por el retraso del tratamiento antiepiléptico después de una o varias CE	I

► Pregunta Nº 114.- ¿Qué otros factores deben ser tenidos en cuenta en la decisión de iniciar un tratamiento con FAE?

Grado de certeza en el diagnóstico

El diagnóstico de CE es clínico y con frecuencia se producen dudas respecto al mismo. Esta situación queda bien reflejada en un estudio prospectivo observacional en el que se constató que el diagnóstico fue dudoso en un 25% de los casos y únicamente en un 10% de ellos se confirmó posteriormente el diagnóstico de epilepsia [14].

EE

En torno al 10% de los niños y adultos con una primera CE no provocada la presentarán en forma de EE [29]. Dos estudios de cohortes prospectivos han investigado el riesgo de recurrencia tras una primera CE no provocada en forma de EE y ambos han encontrado un mayor riesgo de recurrencia únicamente en el grupo sintomático tanto en niños como en adultos [8,30]. Dos estudios prospectivos en niños [31,32] y un estudio retrospectivo poblacional en niños y adultos [33], muestran que en pacientes con un episodio de EE de inicio, el riesgo de recurrencia como EE es del 21 al 32%. En el estudio retrospectivo no se encontró ninguna diferencia en el riesgo de recurrencia entre los pacientes con EE idiopáticos/criptogénicos y aquellos con EE sintomáticos remotos [33]. En cambio en los estudios prospectivos el riesgo fue mayor en el grupo de etiología sintomática remota [31,32].

CE múltiples

En un estudio de cohortes, una primera CE múltiple (dos o más CE en 24 horas con recuperación completa entre ellas) no se relaciona con un mayor riesgo de recurrencia y debe considerarse como un solo evento [34].

Tiempo transcurrido desde la CE

Las tasas de recurrencia dependen del tiempo transcurrido después de la primera CE. La mayoría de las recurrencias se producen poco después de la primera CE y cuanto más tiempo permanece el paciente libre de CE, menos probable es una recurrencia. En un estudio de cohortes prospectivo se observó que el porcentaje de riesgo de tener una recurrencia es de 0,033 por semana en los 6 meses después de la primera CE, 0,007 por cada semana de 6-12 meses y 0,004 por semana en los siguientes 24 meses. La tasa de recurrencia global a los 3 años después de la primera CE fue de 78% pero esta se redujo al 44% si un paciente no tuvo una recaída en los primeros 6 meses, al 32% si el paciente no tuvo ninguna recaída después de 12 meses y al 17% si no había recaídas en los primeros 18 meses [35].

Evidencias	Nivel
Las dudas en el diagnóstico de epilepsia son frecuentes	I
El riesgo de que un niño o adulto con una primera CE en forma de EE sufra un nuevo EE es del 20-30%. Todos los estudios indican que los pacientes con CE sintomáticas remotas afrontan este riesgo	I
No se ha demostrado que las CE múltiples (más de una en 24 horas) aumenten el riesgo de recurrencia	I
El riesgo de recurrencia disminuye tanto más cuanto más tiempo ha transcurrido desde la primera CE	I

Recomendaciones	Grado de recomendación
El inicio del tratamiento tras una primera CE debe ser individualizado, según factores de riesgo de recurrencia	R - SAdE
El tratamiento únicamente debe iniciarse una vez que el diagnóstico de epilepsia se ha confirmado de forma absoluta, salvo en circunstancias excepcionales	R - SAdE
El inicio del tratamiento debe ser una decisión consensuada entre médico y paciente o sus familiares, después de proporcionarles información sobre los riesgos y beneficios del mismo	R - SAdE
En adultos se recomienda emplear el modelo del estudio MESS para informar sobre los riesgos de recurrencia estimados con y sin tratamiento (Tabla 17.1)	B
En niños, se recomienda emplear los riesgos de recurrencia observados en los estudios de cohortes disponibles (Tabla 17.2). En ausencia de datos comparativos sobre el riesgo de recurrencia en niños tratados y no tratados, se debe advertir a los padres que el inicio del tratamiento no garantiza la ausencia de recurrencias	B
No se aconseja tratar a los pacientes con bajo riesgo de recurrencia (CE idiopáticas o criptogénicas con EEG normal) porque no se ha demostrado su eficacia	A
Además del riesgo de recurrencia, deben tenerse en cuenta otros factores: efectos adversos de los FAE, riesgo de lesión física o muerte, calidad de vida, problemas sociales y psicológicos	R - SAdE
Debido al elevado riesgo de recurrencia, puede considerarse el inicio del tratamiento en adultos con una primera CE sintomática remota y con EEG con actividad epileptiforme u ondas lentas	R - SAdE
Debido al elevado riesgo de recurrencia, puede considerarse el inicio del tratamiento en niños con una primera CE sintomática remota	R - SAdE
Siempre teniendo en cuenta la opinión del paciente y/o familiares se considerará iniciar tratamiento en los niños y adultos con dos o más CE	R - SAdE
Las CE múltiples (más de una en 24 horas), a efectos de tratamiento crónico con FAE, deben ser consideradas igual que las CE únicas	A

Bibliografía

- Beghi E. Accidents and injuries in patients with epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 291-8.
- Téllez-Zenteno JF, Hunter G, Wiebe S. Injuries in people with self-reported epilepsy: a population-based study. *Epilepsia* 2008; 49: 954-61.
- Téllez-Zenteno JF, Nguyen R, Hernández-Ronquillo L. Injuries, accidents and mortality in epilepsy: a review of its prevalence risk factors and prevention. *Rev Invest Clin* 2010; 62: 466-79.
- Ting YW, Kwong KL. Seizure-related injuries in newly diagnosed childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 417-21.
- Wilson DA, Selassie AW. Risk of severe and repetitive traumatic brain injury in persons with epilepsy: a population-based case-control study. *Epilepsy Behav* 2014; 32: 42-8.
- Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 363: 2.522-9.
- Shinnar S, O'Dell C, Berg AT. Mortality following a first unpro-

- voked seizure in children: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 880-2.
8. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216-25.
 9. Jacoby A, Lane S, Marson A, et al; MESS Study Group. Relationship of clinical and quality of life trajectories following the onset of seizures: findings from the UK MESS Study. *Epilepsia* 2011; 52: 965-74.
 10. Austin JK, Perkins SM, Johnson CS, et al. Behavior problems in children at time of first recognized seizure and changes over the following 3 years. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 373-81.
 11. Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2007-13.
 12. Bonnett LJ, Tudur-Smith C, Williamson PR, et al. Risk of recurrence after a first seizure and implications for driving: further analysis of the Multicentre study of Early Epilepsy and Single Seizures. *BMJ* 2010; 341: c6.477.
 13. Bonnett LJ, Marson AG, Johnson A, et al. External validation of a prognostic model for seizure recurrence following a first unprovoked seizure and implications for driving. *PLoS One* 2014; 9: e99063.
 14. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 595-600.
 15. Ramos-Lizana J, Cassinello-Garcia E, Carrasco-Marina LL, et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000; 41: 1.005-13.
 16. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 429-34.
 17. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, et al. 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.
 18. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 317-22.
 19. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, et al. Recurrence risk after a first remote symptomatic unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 68-73.
 20. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43: 478-83.
 21. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-26.
 22. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-15.
 23. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1.255-60.
 24. Perucca P, Jacoby A, Marson AG, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology* 2011; 76: 273-9.
 25. Modi AC, Ingerski LM, Rausch JR, et al. Treatment factors affecting longitudinal quality of life in new onset pediatric epilepsy. *J Pediatr Psychol* 2011; 36: 466-75.
 26. Ferro MA, Camfield CS, Levin SD, et al. Trajectories of health-related quality of life in children with epilepsy: a cohort study. *Epilepsia* 2013; 54: 1.889-97.
 27. Leone MA, Solari A, Beghi E; FIRST Group. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 2227-9.
 28. 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.
 29. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001; 49: 659-64.
 30. Hauser WA, Rich SS, Annegers JE, et al. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990; 40: 1.163-70.
 31. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* 2004; 63: 1027-34.
 32. Stroink H, Geerts AT, van Donselaar CA, et al. Status epilepticus in children with epilepsy: Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2007; 48: 1708-15.
 33. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino GD, et al. Recurrence of afebrile status epilepticus in a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 2007; 69: 73-8.
 34. Kho LK, Lawn ND, Dunne JW, et al. First seizure presentation: do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology* 2006; 67: 1047-9.
 35. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990; 336: 1271-4.

18

Tratamiento farmacológico crónico de las CE focales y generalizadas

Autores:

J. Galán Barranco. Neurología

M. Nieto Barrera. Neuropediatría

Revisores:

I. Machado Casas. Neuropediatría

J. Ramos Lizana. Neuropediatría

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

Introducción

El principal requisito en la selección de un FAE para el tratamiento de la epilepsia de reciente diagnóstico es que el FAE elegido sea eficaz para tratar el síndrome epiléptico o el tipo de CE, sin efectos adversos intolerables. Entre los FAE efectivos se debe seleccionar el más adecuado considerando otros aspectos relativos al FAE (farmacocinética, interacciones, efectos adversos globales) y al paciente (edad, sexo, comorbilidad). En este capítulo se revisan las evidencias acerca de los FAE más efectivos para el tratamiento de los distintos tipos de CE teniendo en cuenta la eficacia y la tolerabilidad. Para ello se han seleccionado los ECA y las RS con o sin metaanálisis de los FAE; solo cuando no existen estudios de este tipo se ha recurrido a estudios con menor evidencia. Para clasificar las evidencias y la fuerza de recomendaciones se han seguido las normas de esta guía, teniendo en cuenta algunas recomendaciones de la ILAE [1].

Aunque en la literatura médica los términos de efectividad y eficacia con frecuencia se usan de forma intercambiable, en este capítulo se denomina efectividad a la valoración conjunta del control de CE y de tolerabilidad que se mide por la proporción de pacientes que continúan tomando el FAE asignado y se considera eficacia cuando solo se tiene en cuenta el grado de control de las CE medido por la proporción de pacientes que alcanzan una remisión de 6 o 12 meses.

► **Pregunta N° 115.- ¿Cuáles son los FAE indicados para el tratamiento de las crisis de inicio focal?**

Se analizan en primer lugar las evidencias sobre el tratamiento con FAE en monoterapia de las crisis focales y posteriormente las evidencias para el tratamiento adyuvante de la ERE.

Monoterapia en CE de inicio focal en niños y adultos

Diversos estudios comparan los FAE clásicos entre sí y los nuevos FAE con los clásicos y en la mayoría de estos últimos la comparación se realiza entre dos FAE, el nuevo y el de referencia, generalmente CBZ o PHT.

- **CBZ-PB-PHT-VPA.** La Cochrane Library ha realizado cinco metaanálisis comparando los FAE clásicos. Las principales conclusiones han sido que PHT y CBZ, tienen similar efectividad y eficacia para el tratamiento de las CE de comienzo focal y CEGTC en niños y adultos [2]; PB tiene peor tolerabilidad que CBZ [3] y que PHT [4], con eficacia similar; PHT y VPA no presentaron diferencias en los resultados de efectividad (retención del FAE asignado) ni en el control de las CE (tiempo hasta la primera CE o hasta remisión de 12 meses) [5]; finalmente en un metaanálisis de 8 ECA que comparaban CBZ con VPA para el tratamiento en niños y adultos de las CE de comienzo focal y de las CEGTC no se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta la retirada del FAE asignado, pero en los resultados de tiempo hasta la primera CE y hasta remisión de 12 meses hubo clara ventaja de CBZ en las CE focales y no la hubo en las CEGTC [6]. En una RS promovida por la ILAE, teniendo en cuenta los ECA y los metaanálisis mencionados anteriormente, los autores llegaron a la conclusión de que CBZ y PHT muestran efectividad y eficacia establecida con evidencias de buena calidad y que VPA también las muestra aunque con evidencias de menor calidad, para el tratamiento de las CE focales en monoterapia [7]. Probablemente por este motivo la mayoría de los estudios sobre la eficacia en monoterapia de los FAE de segunda generación, en la epilepsia focal, se han realizado comparándolos con CBZ o con PHT.
- **GBP, LTG, OXC y TPM.** En la RS de la ILAE de 2006 [7], se observó que la efectividad de estos FAE en las CE focales no era inferior a la de los FAE antiguos y también mostraban similar eficacia cuando eran comparados entre sí (LTG comparado con CBZ o PHT; GBP comparado con CBZ; GBP comparado con LTG; dosis baja y alta de TPM); también fue analizado un ECA enmascarado con niños y adultos con epilepsia *de novo*, en el que TPM a dosis fijas de 100 o 200 mg/día fue comparado con CBZ 600 mg/día o con VPA 1.250 mg/día, mostrando resultados similares en eficacia entre los tres, con menores retiradas por efectos adversos en el grupo de 100 mg/día de TPM [8]. En una RS de la Cochrane Library [9] se examinaron los ECA que comparaban en monoterapia LTG y CBZ en niños y adultos con CE focales o CEGTC y se demostró que los resultados del tiempo hasta la retirada del FAE fueron favorables a LTG de forma significativa; los resultados del tiempo hasta la primera CE y el índice de pacientes libres de CE a los 6 meses no mostraron diferencias significativas pero sugerían una mayor eficacia potencial de CBZ. La conclusión de los autores fue que LTG tuvo claramente mejor retención debido a mejor tolerabilidad que con CBZ, pero faltaban datos de eficacia a largo plazo para poder elegir entre uno y otro FAE debido a la corta duración de los estudios. En dos metaanálisis de la Cochrane Library que analizaron la eficacia de OXC en las CE focales, en uno comparada con PHT [10] y en otro con CBZ [11], los resultados mostraron en el primero eficacia similar a PHT pero mejor índice de retención debido a mejor tolerabilidad de OXC y en el segundo estudio los resultados fueron similares en eficacia y efectividad para OXC y CBZ.
- **Estudio SANAD.** Es el único ECA en el que se comparan varios FAE de segunda generación y CBZ simultáneamente, con la desventaja de ser abierto (clase III) pero con las ventajas de su diseño ajustado a la práctica clínica y su duración prolongada [12]; se compararon CBZ, GBP, LTG, OXC Y TPM para el tratamiento en monoterapia de las CE de comienzo focal en pacientes mayores de 4 años. Los

resultados de efectividad mostraron una ventaja significativa de LTG sobre CBZ, GBP y TPM y no significativa sobre OXC. Los resultados de eficacia medida como el intervalo hasta una remisión de 12 meses mostraron ventaja significativa de CBZ sobre GBP pero no significativa sobre LTG, OXC y TPM. La conclusión fue que LTG fue el FAE más efectivo, con similar eficacia para CBZ, LTG, OXC y TPM y menor eficacia de GBP, siendo TPM el peor tolerado.

- **Metaanálisis indirecto de ocho FAE.** En un estudio publicado en 2007 se compararon indirectamente ocho FAE, cuatro clásicos (CBZ, PB, PHT, VPA) y cuatro de segunda generación (GBP, LTG, OXC, TPM). Se analizaron los datos individuales de 4.618 pacientes procedentes de 20 ECA [13]; los resultados principales evaluados fueron el tiempo hasta la retirada del tratamiento por efectos adversos o CE (efectividad) y el tiempo hasta remisión de las CE durante 12 meses (eficacia). PB es el FAE con peor tiempo de retención de tratamiento debido a su mala tolerabilidad a pesar de tener eficacia similar a CBZ; LTG mostró la mayor efectividad con ventaja significativa sobre todos los demás fármacos, menos con OXC. En los resultados de eficacia, CBZ fue significativamente mejor que GBP, VPA tuvo mejores resultados pero sin ventaja significativa sobre LTG, PHT y TPM y no hubo diferencias significativas con OXC y PB. En la medida del tiempo hasta la primera CE los resultados mostraron ventaja significativa de CBZ sobre GBP, LTG y VPA y no diferencias con PHT, OXC y TPM. En conclusión, CBZ, LTG, y OXC mostraron los mejores resultados teniendo en cuenta las medidas de retención y de control de las CE focales en niños y adultos. GBP es poco eficaz y PB mal tolerado. VPA tuvo similar retención pero menos eficacia que CBZ. PHT y TPM menos efectividad que LTG y menos eficacia que CBZ.
- **LEV.** En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de no inferioridad de clase I, comparado con CBZ en pacientes adultos [14], LEV no fue inferior a CBZ en eficacia y tolerabilidad en epilepsia focal de reciente diagnóstico. Un ECA de superioridad abierto de clase III (estudio KOMET) comparó LEV con CBZ o con VPA, según el tipo de CE a criterio del clínico [15] y no hubo superioridad de forma significativa de LEV sobre CBZ o viceversa, para el tratamiento de las CE focales en monoterapia.
- **PGB.** Un ECA de clase I, comparó PGB con LTG en adultos con CE focales [16]; como principal objetivo fue evaluado el porcentaje de pacientes que alcanzaron al menos una remisión de 6 meses al cabo de un año y se concluyó que LTG mostró significativamente más eficacia que PGB; la tolerabilidad fue similar con más pacientes con ganancia de peso en el grupo de PGB.
- **ZNS.** En un ECA de no inferioridad (clase I) en CE focales, comparado con CBZ presentó un porcentaje similar de pacientes que tuvieron remisión de 6 meses, demostrando que ZNS no fue inferior a CBZ [17].

Monoterapia de CE de comienzo focal en niños

- En los estudios ya comentados que incluyeron niños y adultos, los resultados fueron similares en ambos grupos, con similar eficacia de LTG y OXC con respecto a CBZ, menor eficacia de VPA y de GBP y peor tolerabilidad de TPM. LTG es más efectiva que CBZ, GBP y TPM y similar a OXC en niños mayores de 4 años con CE de comienzo focal; OXC es igual de eficaz que PHT pero con mayor retención. TPM 100 mg/día es igual de efectivo y eficaz que CBZ 600 mg o VPA 1.250 mg en la epilepsia focal en niños mayores de 6 años.
- En estudios realizados específicamente en niños, un ECA de clase I comparó OXC con PHT [18] en epilepsia focal en pacientes de 5-18 años. En eficacia no había diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, en la medida de tolerabilidad el resultado favoreció a OXC. En resumen, OXC es similar en

eficacia que PHT en CE focales y CEGTC, pero mejor tolerada. Una RS con metaanálisis confirmó la superioridad de OXC sobre PHT en la epilepsia focal en niños [19].

- En un ECA [20,21] de clase, III el porcentaje de retención a los 12 meses con CLB fue igual a PHT o CBZ en monoterapia, en niños con CE de comienzo focal y CEGTC; tampoco hubo diferencias en los resultados en las pruebas cognitivas realizadas a los niños a los 12 meses de tratamiento entre los tratados con CBZ o CLB.
- En un estudio de clase IV con 86 pacientes [22], LEV se comparó con CBZ en niños menores de 16 años con epilepsia focal, y fue similar en eficacia y tolerabilidad. En un ECA multicéntrico y abierto (clase III) [23], 409 pacientes mayores de 12 años con epilepsia focal o generalizada de nuevo comienzo, se aleatorizaron a recibir LEV o LTG en monoterapia y no existió diferencia significativa en la proporción de pacientes que quedaron libres de CE en 26 semanas, ni en la tolerabilidad ni en la discontinuación del FAE por efecto adverso
- No existen estudios publicados de PGB ni de ZNS en monoterapia en niños con epilepsia focal.

Aprobación de los FAE últimos para monoterapia en Estados Unidos

En 2010 fue propuesto y aceptado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) la realización de estudios de reducción a monoterapia en los que se compare un determinado FAE con un control histórico de placebo o pseudoplacebo, evitando de esta forma el riesgo de exposición de un grupo de pacientes a fármacos no activos en ensayos destinados a demostrar la eficacia de los FAE en monoterapia [24]. De esta forma, basándose en estudios realizados con LCM [25] y con ESL [26], ha sido aprobado el uso en monoterapia con LCM para CE de inicio focal y ESL está en trámite de aprobación para la misma indicación.

Evidencias	Nivel
Niños y adultos	
CBZ, GBP, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA son eficaces para el tratamiento inicial en monoterapia de las crisis focales	I
CBZ y PHT tienen similar eficacia y efectividad	I
CBZ y PHT tienen similar eficacia que PB pero son mejor tolerados	I
CBZ es más eficaz que VPA y similar en tolerabilidad	I
CBZ, LTG y OXC son más eficaces que GBP y mejor tolerados que TPM	III
LTG es más efectivo que CBZ, GBP y TPM y similar a OXC	III
OXC es similar a CBZ en efectividad y superior a PHT	I
Niños	
OXC es eficaz/efectivo para el tratamiento en monoterapia de la epilepsia focal de reciente diagnóstico comparado con placebo y es más efectivo que PHT	I
CLB, CBZ y PHT son igual de efectivos	III
LEV es similar en efectividad a LTG (III) y CBZ (IV) en monoterapia	III / IV

Evidencias	Nivel
Adultos	
ESL y LCM según los criterios aceptados por la administración norteamericana, son FAE eficaces en el tratamiento en monoterapia	I
LTG es más efectivo y eficaz que PGB	I
LEV y ZNS no son inferiores en efectividad/eficacia a CBZ como monoterapia inicial en adultos con CE focales	I

Terapia coadyuvante en la epilepsia focal en niños y adultos

- Todos los FAE recientes, comentados previamente en monoterapia (GBP, LEV, LTG, OXC, PGB, TPM, ZNS) fueron inicialmente aprobados para la ERF focal tras demostrar su eficacia en terapia añadida, por lo que todos tienen indicación en el tratamiento coadyuvante de la ERF focal.

En los últimos años se han añadido nuevos FAE para el tratamiento adyuvante de la ERF focal:

- **ESL.** En un metaanálisis de la Cochrane Library se analizaron las evidencias de ESL procedentes de 4 ECA y se demostró efectividad de ESL en terapia añadida para reducir la frecuencia de las CE a dosis de 800 y 1.200 mg una vez al día en adultos con CE focales, comparada con placebo [27].
- **LCM.** En un metaanálisis de tres ECA doble ciego, con 1.294 pacientes adultos con CE de comienzo focal, se demostró la efectividad de LCM en terapia añadida, con un comienzo precoz de eficacia, a las dosis de 200, 400 y 600 mg/día, comparada con placebo [28].
- Todos los FAE recientes introducidos hasta 2011 (CLB, ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PGB, RTG, TGB, TPM, VGB y ZNS) fueron analizados en una RS y se hallaron evidencias de reducción de CE focales en terapia añadida con respecto a placebo para todos ellos [29].
- **PMP.** Tres ECA doble ciego, demostraron que PMP en terapia añadida en dosis de 4, 8 y 12 mg/día, reducía la frecuencia de CE significativamente y aumentaba la tasa de respondedores con respecto a placebo, sin efectos adversos graves [30].
- **RFM.** Aunque solamente está aprobada para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut también ha demostrado eficacia en las CE focales en terapia añadida en un ECA doble ciego [31].

► Pregunta N° 116.- ¿Cuáles son los FAE indicados para las CEGTC?

En los estudios comparativos de diversos FAE en CE focales también se incluían subgrupos con CEGTC de inicio aunque con probables errores en la clasificación. En los metaanálisis no se encontraron diferencias significativas en el control de las CEGTC ni en el tiempo hasta la retirada entre VPA y CBZ [6], ni entre CBZ y PHT [2]. En un ECA comparando TPM con CBZ o VPA no hubo diferencias en la retención ni en el control de las CEGTC entre VPA y TPM [8]. La RS de la ILAE de 2006 encontró evidencias de baja calidad sobre la efectividad en las CEGTC en monoterapia de CBZ, LTG, OXC, PHT, TPM y VPA en niños y adultos sin diferencias significativas entre los FAE comparados [7]. Pero se debe considerar que CBZ, OXC y PHT pueden empeorar otros tipos de CE generalizadas que puedan estar asociadas.

El estudio SANAD, un ensayo aleatorizado y abierto, pero de gran importancia porque comparaba varios FAE, con un diseño práctico y de duración prolongada, comparó VPA, LTG y TPM en pacientes mayores de 4 años con epilepsia generalizada o inclasificada. Los resultados del tiempo hasta la retirada del FAE asignado demostraron igualdad de LTG y VPA y superioridad de ambos sobre TPM. Por el contrario, en la medida de eficacia (porcentaje de pacientes en remisión de 12 meses) VPA fue superior a LTG y similar a TPM. En resumen, VPA fue más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM [32].

El estudio KOMET fue un ensayo clínico de superioridad sin cegamiento de clase III, diseñado para comparar LEV con VPA o CBZ según criterio del clínico en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico reciente de epilepsia. Los resultados comparando VPA y LEV en las CE generalizadas primarias mostraron ligera ventaja no significativa de VPA en la medida de eficacia primaria (índice de retirada a los 12 meses) y secundaria (índice de pacientes libres de CE a los 12 meses: 68% con VPA y 61% con LEV) [15].

Evidencias	Nivel
CBZ, LTG, OXC, PHT, TPM y VPA son efectivos para las CEGTC	III
VPA es más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM en la epilepsia generalizada (con varios tipos de CE asociadas) en niños y adultos	III
LEV no es superior a VPA en las CE generalizadas primarias en adultos	III

► **Pregunta N° 117.- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico indicado en las CE de ausencia?**

Una RS de la ILAE [7] y un metaanálisis de la Cochrane Library [33] concluyeron que había evidencia de clase III sobre la eficacia de ESM, LTG y VPA en el tratamiento de las CE de ausencia sin datos suficientes para discernir cual era mas eficaz. En un ensayo clínico aleatorizado con el diseño recomendado por la ILAE de clase I, comparando estos tres FAE [34], fueron incluidos niños con epilepsia de ausencias de la infancia de reciente comienzo, y se aleatorizaron de forma enmascarada a ESM, LTG o VPA; la medida principal fue el índice de retención a los 4 y 12 meses del FAE asignado en la aleatorización; ESM y VPA mostraron un resultado similar entre ambos y superior al de LTG a los 4 meses, que se mantuvo a los 12 meses y la mayor parte de los fallos del tratamiento por falta de control de CE ocurrieron en el grupo de LTG; el mayor índice de fallos del tratamiento por efectos adversos ocurrió en el brazo de VPA; para medir los efectos adversos cognitivos se usaron test de atención y fueron mayores con VPA. En conclusión, ESM y VPA fueron más efectivos que LTG para controlar las CE de ausencia sin efectos adversos graves y VPA presentó más efectos adversos cognitivos que ESM. No obstante, hay que recordar que ESM no previene las CEGTC que pueden asociarse a las CE de ausencia sobre todo en la epilepsia de ausencias juvenil.

En un ECA doble ciego con deficiencias metodológicas de corta duración [35], se evaluó la eficacia de LEV en las CE de ausencia en monoterapia comparado con placebo y la eficacia de LEV no fue significativamente superior a placebo. Existen estudios con bajo nivel de evidencia que sugieren eficacia de TPM y ZNS en CE de ausencia.

Evidencias	Nivel
ESM y VPA presentan eficacia similar y son superiores a LTG en las CE de ausencia	I
ESM tiene menos efectos adversos sobre la atención que VPA	I
LEV no es eficaz para el tratamiento de las CE de ausencia	II

► **Pregunta Nº 118.- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico indicado para las CE mioclónicas?**

Las CE mioclónicas aparecen en síndromes de distinta etiología y pronóstico: desde epilepsias generalizadas idiopáticas a encefalopatías epilépticas o epilepsias mioclónicas progresivas. Aunque no hay evidencias de calidad que lo apoyen, el criterio de los expertos [36] es que VPA es el FAE más eficaz en las CE mioclónicas en cualquier tipo de epilepsia. Existe también experiencia con el uso de CLB y CZP. En los últimos años se han constatado evidencias de clase IV que sugieren que algunos de los nuevos FAE (LEV, TPM, ZNS) pueden ser efectivos en las CE mioclónicas. También existen estudios de clase IV que sugieren que LTG puede resultar eficaz en algunos pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, pero en algunos pacientes puede agravar o desencadenar CE mioclónicas en dicho síndrome, así como en pacientes con síndrome de Dravet.

Evidencias	Nivel
VPA es efectivo en CE mioclónicas	IV
CLB, CZP, LEV, LTG, TPM y ZNS también son FAE eficaces en las CE mioclónicas	IV
LTG puede agravar o desencadenar CE mioclónicas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil o síndrome de Dravet	IV

► **Pregunta Nº 119.- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico indicado para las CE tónicas o atónicas?**

Las CE atónicas y tónicas son típicas de epilepsias de la infancia y generalmente se asocian con encefalopatías epilépticas graves, tales como el síndrome de Lennox-Gastaut. Las CE atónicas con frecuencia son muy invalidantes porque producen CE de caída brusca y traumatismos. Con frecuencia en la literatura las CE son referidas como CE de *drop attacks* sin especificar el tipo.

Habitualmente los expertos consideran el VPA como la primera opción en las epilepsias que comienzan con CE tónicas o atónicas [37] con evidencias de clase IV. En una RS de la Cochrane Library [38], se revisaron los tratamientos de los diversos tipos de CE del síndrome de Lennox-Gastaut y en 7 ECA con diversos FAE coadyuvantes, comparados con placebo, demostraron reducción de la frecuencia de las CE de *drop attacks* o CE atónicas CLB, FBM, LTG, RFM, TPM y VPA, y RFM también de las CE tónicas. Existen también estudios con evidencia clase IV para LEV y ZNS. En un estudio prolongado prospectivo no aleatorizado [39] de clase IV, se comprobó que la combinación de VPA, LTG y una benzodiazepina (CLB, CZP o NZP) es altamente efectiva para reducir la frecuencia de las CE de *drop attacks* en niños con epilepsias sintomáticas generalizadas o multifocales y la eficacia se mantuvo al cabo de un año.

Evidencias	Nivel
VPA es efectivo en CE de <i>drop attacks</i>	IV
CLB, CZP, LEV, LTG, RFM, TPM y ZNS también son FAE eficaces en las CE de <i>drop attacks</i>	IV

► Pregunta N° 120.- ¿Hay FAE que pueden empeorar algún tipo de CE?

Paradójicamente, algunos FAE que son eficaces sobre uno o varios tipos de CE, facilitan o agravan otras e incluso, a veces, aquellas en las que están indicados. Las evidencias que existen son de clase IV, es decir casos clínicos aislados, series de casos y opinión de expertos. Las epilepsias generalizadas idiopáticas son especialmente propensas a este efecto, causado sobre todo por los FAE eficaces en CE focales [40]. La guía NICE [41] recomienda que no se use CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o VGB si existen CE de ausencias, CE mioclónicas o se sospecha epilepsia mioclónica juvenil. LTG es una opción terapéutica en la epilepsia generalizada idiopática pero en algunos casos puede agravar las mioclonías de la epilepsia mioclónica juvenil. Se han descrito casos aislados de empeoramiento de las CE de ausencia con LEV [42]. Las BZD por vía intravenosa pueden inducir la aparición de CE tónicas en pacientes con determinados tipos de encefalopatía epiléptica. Aunque CBZ, LTG y OXC son efectivos para el tratamiento de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, en algunos pacientes puede inducir mioclonía epiléptica negativa, CE de ausencias atípicas o punta-onda continua durante el sueño de ondas lentas.

Evidencias	Nivel
CBZ, GBP, LEV, OXC, PHT, TGB, VGB pueden facilitar las CE de ausencia	IV
CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB, PHT, TGB, VGB pueden facilitar las CE mioclónicas	IV
GBP, OXC, PGB, TGB, VGB pueden incrementar las CE tónicas o atónicas	IV
Las BZD por vía intravenosa pueden facilitar la aparición de CE tónicas en encefalopatías epilépticas	IV
CBZ, LTG y OXC pueden precipitar mioclonía negativa o punta-onda continua durante el sueño lento en niños con epilepsia rolándica	IV

► Pregunta N° 121.- ¿Debe recibir tratamiento con FAE un paciente con CE exclusivamente reflejas y, en caso de utilizarse, cuáles son los indicados en su tratamiento?

Las CE reflejas son las que aparecen inducidas, de forma objetiva y consistente, tras un estímulo específico; pueden consistir en el único tipo de CE (epilepsia refleja) o asociadas a otras CE. Las más frecuentes son las desencadenadas por estímulos visuales y en un porcentaje alto se pueden evitar con una serie de medidas protectoras. En las epilepsias reflejas puras la primera medida es evitar el agente desencadenante. Sin embargo, no siempre se puede evitar por razones muy diversas, dependientes del estímulo, o factores educativos y socioculturales, y en estos casos el tratamiento farmacológico es recomendable. No existe ningún tratamiento específico para las CE reflejas. En una RS se han analizado los tratamientos utilizados en este tipo de CE [43], no existiendo ECA, solo series de casos. El tratamiento dependerá del tipo de epilepsia ya

Tabla 18.1. Tratamiento farmacológico de las epilepsias exclusivamente reflejas.

Tipo de CE refleja	Medidas preventivas	Tratamiento farmacológico	Nivel de evidencia
Fotosensible	Muy efectivas	1. ^a opción: VPA 2. ^a opción: LEV, LTG Asociados: CLB, ESM, TPM	IV
Fotosensible autoinducida	Poco eficaces	CLB, VPA, fenfluramina	IV
Inducida por visualización de patrones geométricos	Muy efectivas	1. ^a opción: VPA 2. ^a opción: CLB, LEV, LTG	IV
Inmersión en agua caliente	Muy efectivas	CLB antes del baño	IV
Epilepsia de la lectura	Efectivas	1. ^a opción: VPA 2. ^a opción: LEV, CLB, CZP	IV

que las CE reflejas pueden ocurrir en cualquier tipo de epilepsia, focal o generalizada, idiopática o sintomática. Los FAE más eficaces, en las epilepsias fotosensibles y otras epilepsias reflejas aparentemente idiopáticas, son VPA, como primera opción y LEV o LTG como segunda opción. En los casos de CE reflejas asociadas con epilepsia focal adquirida como las provocadas por sobresalto, musicogénicas o de la comida, se usarán los FAE indicados en la epilepsia focal (Tabla 18.1).

Recomendaciones	Grado de recomendación
CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA y ZNS pueden ser utilizados en el tratamiento inicial en monoterapia de las CE de inicio focal en el adulto	A
CBZ, GBP, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA pueden ser utilizados en el tratamiento inicial en monoterapia de las CE de inicio focal en el niño	A
LEV puede ser utilizado en el tratamiento inicial en monoterapia de las CE de inicio focal en el niño	C
CBZ, LTG, OXC, PHT, TPM y VPA pueden ser utilizados en el tratamiento en monoterapia de las CEGTC primarias en niños y adultos	C
LEV puede ser utilizado en el tratamiento en monoterapia de las CEGTC primarias en adultos	C
VPA es el FAE de elección en CEGTC en niños y en adultos, excepto en mujeres en edad fértil	C
CBZ, OXC y PHT pueden ser usados en CEGTC, aunque pueden empeorar otros tipos de CE generalizadas asociadas	R - SAdE
ESM es el tratamiento de elección de las CE de ausencia no asociadas a CEGTC	A
VPA es el tratamiento de elección de las CE de ausencia asociadas a CEGTC	A
LTG está indicado en el tratamiento en monoterapia de las CE de ausencia asociadas a CEGTC en mujeres en edad fértil	R - SAdE
CLB, CZP, LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS pueden ser utilizados en el tratamiento de las CE mioclónicas	R - SAdE
CLB, CZP, LEV, LTG, RFM, TPM, VPA y ZNS pueden ser utilizados en pacientes con CE de <i>drop attacks</i>	R - SAdE

► **Pregunta ANEXA.- ¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos recomendados por la Sociedad Andaluza de Epilepsia en los distintos tipos de crisis epilépticas de reciente comienzo?**

- CBZ sigue siendo el FAE de referencia en CE de inicio focal en cuanto a eficacia, pero la SAdE considera, que en general, son preferibles algunos FAE recientes, con eficacia equivalente por sus menores interacciones farmacológicas y mejor tolerabilidad.
- VPA sigue siendo el FAE de referencia en CE generalizadas de todo tipo, recomendándose como monoterapia preferente, salvo en CE de ausencia en niños, en los que ESM tiene menos efectos cognitivos. También se recomienda valorar la relación riesgo/beneficio de VPA en todos los tipos de CE generalizadas en la mujer en edad fértil, siendo aconsejable el uso de otros FAE.
- La elección de los FAE de primera línea fue realizada teniendo en cuenta la eficacia, tolerabilidad, facilidad de uso y otros aspectos, obteniéndose el consenso en reunión presencial. No obstante, la elección de un FAE entre los agentes de primera línea necesita ser individualizada según el perfil del paciente, por lo que los FAE incluidos en la opción alternativa o como terapia adyuvantes, pueden ser la primera opción en determinados sujetos (Tabla 18.2).

Tabla 18.2. Tratamiento farmacológico de los distintos tipos de crisis epilépticas según la Sociedad Andaluza de Epilepsia.

	Monoterapia preferente	Monoterapias alternativas	Terapia adyuvante (además de los indicados en monoterapia) ^a
Crisis de inicio focal en niños	LEV LTG OXC	CBZ TPM VPA	CLB ESL LCM PGB PMP ZNS
Crisis de inicio focal en adultos	LEV LTG OXC	CBZ TPM ZNS	CLB ESL LCM PGB PMP VPA ^b
Crisis generalizadas tónico-clónicas primarias	VPA ^b	LEV LTG	CLB CBZ OXC TPM ZNS
Crisis de ausencia en la infancia	ESM ^c	VPA	BZD LTG TPM ZNS
Crisis de ausencia en el adolescente y adulto	VPA ^b	LTG	BZD ESM ^c TPM ZNS
Crisis mioclónicas	VPA ^b	LEV TPM ZNS	CLB CZP LTG
Crisis de <i>drop attacks</i>	VPA ^b	LTG TPM	CLB CZP LEV RFM ZNS

^a No es contrario a la mejor práctica científica la utilización de estos FAE como monoterapia preferente o alternativa, si las condiciones clínicas individuales del paciente así lo recomiendan; ^b Valorar la relación riesgo/beneficio de VPA en la mujer en edad fértil, por sus efectos teratogénicos y por sus efectos en el neurodesarrollo en niños expuestos al FAE en período fetal, siendo aconsejable el uso de otros FAE eficaces; ^c ESM no es eficaz en CEGTC.

Bibliografía

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al; ILAE Sub-commission 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.
2. Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, et al. Carbamazepine

- versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001911.
3. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001904.
 4. Nolan SJ, Tudur Smith C, Pulman J, et al. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD002217.
 5. Nolan SJ, Marson AG, Pulman J, et al. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD001769.
 6. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3: CD001030.
 7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-120.
 8. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-75.
 9. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD001031.
 10. Nolan SJ, Muller M, Tudur Smith C, et al. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD003615.
 11. Koch MW, Polman SKL. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006453.
 12. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al; SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-15.
 13. Tudur Smith C, Marson AG, Chadwick DW, et al. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials* 2007; 8: 34.
 14. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-08.
 15. Pohlmann-Eden B, van Paesschen W, Hallström Y, et al. The KOMET study: an open-label, randomized, parallel-group trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam with sodium valproate and carbamazepine as monotherapy in subjects with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 7): 448-9.
 16. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 881-90.
 17. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of zonisamide and controlled release carbamazepine in newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 579-88.
 18. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-13.
 19. Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs* 2013; 27: 273-86.
 20. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 952-9.
 21. Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, et al; Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. *Epilepsy Res* 1999; 33: 133-43.
 22. Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. *J Child Neurol* 2008; 23: 515-9.
 23. Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N, et al; LaLiMo Study Group. The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy –an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1.093-8.
 24. French JA, Wang S, Warnock B, et al. Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 1936-43.
 25. Wechsler RT, Li G, French J, et al; ALEX-MT Study Group. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia* 2014; 55: 1088-98.
 26. Sperling M, Harvey J, Blum D, et al. Conversion to monotherapy with eslicarbazepine acetate in adults with partial-onset seizures –results of a North-American study. *Neurology* 2014; 82 (Suppl): P3.242.
 27. Chang XC, Yuan H, Wang Y, et al. Eslicarbazepine acetate add

- on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD008907.
28. Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010; 24: 1041-54.
 29. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *Clin Evid (Online)* 2011; 5: 1214.
 30. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin PH, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013; 54: 1481-9.
 31. Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 234-42.
 32. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-26.
 33. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003032.
 34. Glauser T, Cnaan A, Shinnar S, et al; Childhood Absence Epilepsy Study Team. Ethosuximide, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013; 54: 141-55.
 35. Fattore C, Boniver C, Capovilla G, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 802-9.
 36. Villanueva V, Sánchez-Álvarez JC, Peña P, et al. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 332-42.
 37. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93.
 38. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD003277.
 39. Machado VH, Palmini A, Bastos F, et al. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a 'proof of concept' open label study. *Epilepsia* 2011; 52: 1303-10.
 40. Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 8): S31-6.
 41. 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. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. [10-01-2015].
 42. Auvin S, Chhun S, Berquin P, et al. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 508-11.
 43. Italiano D, Ferlazzo E, Gasparini S, et al. Generalized versus partial reflex seizures: a review. *Seizure* 2014; 23: 512-20.

19

Tratamiento farmacológico crónico de los síndromes epilépticos

Autores:

R. Camino León. Neuropediatría

P. Martínez Agredano. Neurología

Revisores:

J. Galán Barranco. Neurología

J. Ramos Lizana. Neuropediatría

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

► **Pregunta Nº 122.-** ¿Debe basarse la elección del tratamiento en el diagnóstico de síndrome epiléptico?

El diagnóstico de epilepsia implica que un paciente padece CE no provocadas y que éstas tiendan a repetirse [1]. Un síndrome epiléptico viene caracterizado no sólo por el tipo de CE, sino por otros datos como edad de inicio de los síntomas, características neurofisiológicas, factores precipitantes, pronóstico, respuesta al tratamiento y síntomas adicionales no epilépticos [2]. El diagnóstico de síndrome epiléptico proporciona información adicional al del tipo de CE para la decisión terapéutica. Por ejemplo, muchos niños con epilepsia rolándica benigna pueden no precisar ningún tratamiento, pero el simple diagnóstico de CE focales no permite llegar a esta conclusión. Por otra parte, en algunos síndromes epilépticos coexisten varios tipos de CE que pueden tener diferentes respuestas e incluso resultar agravadas algunas de ellas por un determinado FAE y en estos casos deben usarse FAE que muestren eficacia para todos los tipos de CE.

No obstante, hay dos problemas que dificultan la elección de un FAE sobre la base del diagnóstico sindrómico. El primero es que con frecuencia en el momento de tomar la decisión de iniciar tratamiento con un FAE, se cuenta exclusivamente con el diagnóstico de CE y su tipo. El segundo es que la gran mayoría de ensayos clínicos con los FAE se han centrado en el tipo de CE y no en el diagnóstico de síndrome epiléptico. Por este motivo, a menudo no hay otra alternativa que seleccionar el FAE más idóneo para cada síndrome a partir de su eficacia sobre los distintos tipos de CE.

► **Pregunta N° 123.- ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de los síndromes epilépticos neonatales?**

La clasificación de la ILAE [2] incluye bajo este epígrafe cuatro síndromes epilépticos muy poco frecuentes, dos de ellos benignos, convulsiones neonatales benignas familiares y no familiares (idiopáticas) y otros dos de mal pronóstico y con CE muy resistentes a FAE: encefalopatía epiléptica infantil precoz de Ohtahara y encefalopatía mioclónica neonatal de Aicardi. En todos ellos sólo se dispone para el tratamiento farmacológico de evidencias de clase IV.

En las convulsiones neonatales benignas familiares y no familiares en caso de necesidad, pueden emplearse FAE para el control agudo de las CE, de forma similar a los utilizados en otras convulsiones neonatales. Se aconseja inicialmente PB y si es ineficaz BZD, PHT o VPA [3]. El tratamiento a largo plazo no se considera necesario y se puede interrumpir tras 24-48 horas sin CE.

En el síndrome de Ohtahara los mejores resultados se han conseguido con ACTH (especialmente en los casos que progresan a síndrome de West) y ZNS [4] con beneficio parcial o transitorio tras PB a altas dosis y LEV. VGB se aconseja en los casos secundarios a displasias corticales. También se han utilizado BZD, CBZ, PHT, TPM y VPA [5].

Para el tratamiento de la encefalopatía mioclónica neonatal se han empleado ACTH, corticoides, BZD, PB, piridoxina y VPA. El mioclono generalmente desaparece en pocas semanas, pero las CE focales motoras suelen ser resistentes a FAE. Los fármacos que puedan interferir con posibles trastornos metabólicos, como VPA o VGB, deben utilizarse con precaución [4].

► **Pregunta N° 124.- ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de West?**

En dos RS, una de la Academia Americana de Neurología junto a la Sociedad de Neurología Pediátrica Americana [6] y otra de la Cochrane Library [7], y en un informe de consenso realizado en Estados Unidos [8], se analiza pormenorizadamente el tratamiento de los espasmos infantiles del síndrome de West. En ambas RS se concluye que se desconoce cuál es el tratamiento más efectivo, aunque sugieren que la base del mismo es la terapia hormonal con ACTH, con preferencia sobre los corticoides orales (especialmente prednisona) y VGB. En una de ellas [6] se estimó que la evidencia es más sólida para ACTH a dosis bajas (estudios de clase II y III) que para VGB (estudios de clase III y IV) y que no hay datos suficientes para determinar la eficacia de los corticoides orales. Las dosis y duración del tratamiento con ACTH fueron muy variables en los diferentes estudios, de modo que no existen tampoco suficientes datos para conocer su dosis óptima. En un estudio de clase I, ACTH a dosis altas (150 UI/m²/día) fue más eficaz que prednisona (2 mg/kg/día). En otro estudio de clase II no se pudieron demostrar diferencias entre dosis más bajas de ACTH (20 UI/m²/día) y prednisona (2 mg/kg/día).

Varios estudios de clase III/IV muestran que VGB es eficaz en el tratamiento de los espasmos infantiles en pacientes con esclerosis tuberosa. En un ECA de clase III se comprobó que VGB (150 mg/kg/día) fue más eficaz que hidrocortisona oral (15 mg/kg/día). Basándose en éstas evidencias, muchos expertos consideran que VGB es el tratamiento de elección para los espasmos infantiles en los pacientes con esclerosis tuberosa [8]. En otro ECA de clase III, 221 pacientes con diagnóstico de espasmos infantiles *de novo*, fueron aleatorizados a dosis alta (100-148 mg/kg/día) o dosis baja (18-36 mg/kg/día) de VGB durante 14-21 días. Mayor número de pacientes en el grupo de dosis alta quedaron sin CE y se normalizó el trazado EEG (15,9% frente a 7%; $p = 0,03$). En el subgrupo de niños con esclerosis tuberosa la tasa de libres de CE fue mayor en los pacientes con dosis altas de VGB (25% frente a 16,7%) [9].

En un ECA de clase III, con 107 pacientes, que comparó el tratamiento hormonal (ACTH o prednisolona) con el tratamiento con VGB, excluyéndose los pacientes con esclerosis tuberosa, la ACTH fue empleada a dosis de 40-60 UI/a días alternos durante 2 semanas con reducción progresiva en 15 días, la prednisolona a dosis de 40-60 mg/día durante 2 semanas con reducción progresiva en 15 días y la VGB a dosis de 100-150 mg/kg/día. En los niños que respondieron a la VGB el tratamiento se mantuvo hasta los 14 meses. Se observó que el cese de los espasmos y la resolución de la hipsarritmia fueron mayores con la terapia hormonal a los 14 días del inicio del tratamiento (73% frente a 54%). No se apreciaron diferencias entre ACTH o prednisolona, pero el pequeño tamaño de la muestra no permitió extraer conclusiones significativas. No hubo diferencias en la respuesta según la etiología (sintomática o criptogénica) [10]. Por otro lado, el desarrollo psicomotor valorado a los 14 meses de edad fue mejor en los lactantes con síndrome de West criptogénico tratados inicialmente con terapia hormonal, que en los tratados con VGB [11].

En la mayoría de los estudios, VGB se inicia a dosis de 50-100 mg/kg/día en dos tomas, con aumento de 50 mg/kg/día hasta alcanzar 150-200 mg/kg/día en 4-10 días. Posteriormente se continúa con el tratamiento a una dosis más baja unos meses. Las dosis de ACTH empleadas con más frecuencia son 20-40 UI/día durante 2 semanas con reducción progresiva en otras 2 semanas. El porcentaje de respuesta en diversos estudios oscila entre el 42 y el 87% con mejor respuesta en los casos criptogénicos. La respuesta al tratamiento con ACTH suele producirse antes de 14 días, siendo más lenta con VGB [10]. Los efectos adversos del tratamiento hormonal a corto plazo son potencialmente más graves que con VGB.

No hay datos suficientes para determinar si otras formas de tratamiento (dieta cetógena, inmunoglobulinas por vía IV, piridoxina, TRH, TPM, VPA o ZNS) son eficaces para el tratamiento del síndrome de West [7]. No obstante, la opinión de los expertos avala el uso de BZD, TPM o VPA como tratamiento de fondo permanente [5].

Evidencias	Nivel
La ACTH a dosis bajas es eficaz para el tratamiento de los espasmos infantiles	II
Los corticoides orales, especialmente prednisolona, y la VGB también son eficaces	III
VGB a dosis altas es eficaz para el tratamiento de los espasmos infantiles en pacientes con esclerosis tuberosa	III
VGB es más efectiva que el tratamiento hormonal para el tratamiento de los espasmos infantiles en pacientes con esclerosis tuberosa	IV
El tratamiento hormonal es más eficaz que VGB en los pacientes con síndrome de West criptogénico o sintomático (excluidos los pacientes con esclerosis tuberosa)	III
BZD, TPM o VPA pueden ser utilizados como terapia coadyuvante de mantenimiento	IV

► **Pregunta N° 125.- ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut?**

La respuesta del síndrome de Lennox-Gastaut a los antiepilépticos no es buena. Se desconoce el tratamiento óptimo pero muchos expertos consideran [12] que el tratamiento inicial de elección es el VPA.

Una reciente revisión sistemática [13] concluye, basándose en varios estudios de clase I y II, que LTG, FBM y TPM, como terapia añadida, pueden reducir el número total de CE y el número de CE tónicas y atónicas (*drop attacks*). No obstante, la utilización del FBM se ha visto limitada por el riesgo de anemia aplásica.

En un ECA enmascarado [14] controlado con placebo (clase I) se encontró que RFM como tratamiento añadido disminuyó el número total de CE (33 frente a un 12%) y en especial el número de CE tónico-atónicas (42% frente a un incremento del 1%).

Basándose en evidencias de clase IV muchos expertos aconsejan el empleo de benzodiazepinas, particularmente CLB [5]. Un ECA clase III demostró que CLB puede ser un tratamiento eficaz para los niños con síndrome de Lennox-Gastaut. Incluyó 217 pacientes que fueron asignados al azar a uno de cuatro grupos de tratamiento: placebo o CLB 0,25, 0,5 o 1 mg/kg/día. Después de 12 semanas, se observó mejoría significativa para los dos grupos tratados con las dosis más altas de CLB frente a placebo [15].

CBZ, PB y PHT pueden ser útiles para las CE tónicas pero CBZ y PHT pueden agravar otros tipos de CE. Otros fármacos para los que únicamente hay evidencias de clase IV son ACTH/corticoides, ESM, inmunoglobulinas por vía intravenosa, VGB y ZNS.

Evidencias	Nivel
VPA es considerado el tratamiento de elección del síndrome de Lennox-Gastaut	IV
LTG, FBM, RFM y TPM son eficaces como terapia añadida para el tratamiento de las CE del síndrome de Lennox-Gastaut	I/II
RFM en terapia añadida es eficaz para el tratamiento de las CE tónico-atónicas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut	I
CLB es eficaz como terapia añadida para el tratamiento de las CE del síndrome de Lennox-Gastaut	III

► Pregunta Nº 126.- ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia generalizada idiopática con CE generalizadas tónico-clónicas (CEGTC) solamente?

Una RS de la ILAE de 2006 [16] encontró evidencias de clase III sobre la efectividad en las CEGTC de CBZ, LTG, OXC, PHT, TPM y VPA en niños y adultos sin diferencias significativas entre los FAE comparados. Pero hay que tener en cuenta que CBZ, OXC y PHT pueden empeorar otros tipos de CE generalizadas.

En el estudio SANAD [17] se consideraron todos los pacientes con EGI como un único grupo. Para el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (que mide efectividad, es decir eficacia más tolerabilidad), VPA fue significativamente mejor que LTG y TPM. Para el tiempo hasta una remisión de 12 meses (que mide eficacia) VPA fue significativamente mejor que LTG pero no hubo diferencia entre TPM y VPA. Es decir, VPA fue más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM.

El estudio Komet [18] fue un estudio abierto de clase III, similar al estudio SANAD diseñado para comparar LEV con CBZ o VPA, en mayores de 16 años con diagnóstico reciente de epilepsia, con dos grupos, uno con aleatorización a CBZ o LEV en epilepsia focal y otro con LEV o VPA en epilepsia generalizada. Los resultados comparando LEV y VPA en las CE generalizadas primarias mostraron ligera ventaja no significativa de VPA en la medida de eficacia primaria (índice de retirada a los 12 meses) y secundaria (índice de pacientes libres de CE a los 12 meses, 68% con VPA y 61% con LEV).

En resumen, VPA es el FAE de elección en la EGI con CEGTC, sin embargo no se recomienda su uso en mujeres en edad fértil debido a sus efectos teratogénicos; LEV y LTG pueden ser una alternativa en estas pacientes.

Evidencias	Nivel
VPA es más efectivo que LTG y TPM para el tratamiento de la EGI con CEGTC, en niños y adultos	III
LEV no es inferior en eficacia a VPA en la EGI	III
CBZ, OXC, PHT son eficaces en las CEGTC pero pueden empeorar otros tipos de CE generalizadas idiopáticas	IV

► Pregunta Nº 127.- ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia de ausencia infantil y juvenil?

En la RS de la ILAE de 2013 sobre el tratamiento en monoterapia de las epilepsias [19], en las CE de ausencia se concluye que ESM y VPA tienen eficacia/efectividad con nivel de evidencia I y LTG con nivel de evidencia III. GBP es ineficaz/inefectiva con nivel de evidencia IV en el tratamiento de epilepsia de ausencia en niños. Basándose en series de casos y en la experiencia clínica (evidencia de clase IV), CBZ, OXC, PB, PGB, PHT, TGB, VGB pueden agravar o precipitar las CE de ausencia. LEV no mostró eficacia significativa con respecto a placebo en el tratamiento de las CE de ausencia en un ECA [20]. Existen estudios con bajo nivel de evidencia que sugieren eficacia de TPM y ZNS en CE de ausencia.

Epilepsia de ausencia infantil

En un ECA de clase I [21] que incluyó exclusivamente niños con epilepsia de ausencia infantil, se asignó de manera aleatoria y enmascarada tratamiento con ESM, LTG o VPA. La medida principal de efectividad fue el porcentaje de pacientes sin fallo del tratamiento asignado a los 4 meses y posteriormente a los 12 meses; ESM y VPA mostraron un resultado similar y muy superior al de LTG y la diferencia se mantuvo igual a los 12 meses. La mayor parte de los fallos del tratamiento por falta de control de CE ocurrieron en el grupo de LTG. El mayor índice de fallos de tratamiento por efectos adversos ocurrió en el brazo de VPA. Para el análisis de los EA cognitivos se usaron test de atención y de conducta. En conclusión ESM y VPA fueron más efectivos que LTG para controlar las CE de ausencia sin efectos adversos graves y VPA presentó más efectos adversos cognitivos que ESM.

Epilepsia de ausencia juvenil

No existen ensayos específicos en este síndrome por lo cual es necesario aplicar los tratamientos eficaces en las CE de ausencia, pero se debe tener en cuenta que en este síndrome se asocian CEGTC con más frecuencia que en el anterior, por lo cual puede ser preferible VPA a ESM que solamente controla las CE de ausencia.

Evidencias	Nivel
ESM y VPA son igual de eficaces y son significativamente mejores que LTG para el tratamiento del síndrome epiléptico de ausencia infantil	I
LTG es eficaz para el tratamiento de las CE de ausencia	III
CBZ, GBP, LEV, OXC, PHT, TGB y VGB pueden agravar las CE de ausencia	IV
LEV no es eficaz en las CE de ausencia	II

► Preguntan Nº 128.- ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil?

En base a la experiencia de muchos años y de estudios abiertos, VPA es el tratamiento de elección en monoterapia en la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ). El estudio SANAD [17] demostró superioridad de VPA sobre LTG y TPM en la EGI, incluida la EMJ. Estudios no controlados de clase IV han mostrado eficacia de LEV, LTG, TPM y ZNS en el tratamiento en monoterapia y tratamiento adyuvante de la EMJ.

LTG ha mostrado eficacia en la EMJ en numerosos estudios no controlados pero en una pequeña proporción de pacientes agravó o indujo CE mioclónicas. Las CE mioclónicas agravadas por LTG pueden aparecer al aumentar la dosis al comienzo del tratamiento y mejoran al reducir la misma, o después de un intervalo prolongado de tratamiento y solo se resuelven retirando LTG [22]. Un ECA abierto (clase III) comparó LTG y VPA en el tratamiento en monoterapia en la EMJ. No hubo diferencias significativas en los resultados de las principales medidas de eficacia, el tiempo hasta la retirada del FAE asignado y en la proporción de pacientes libres de CE a largo plazo; solo un paciente tuvo exacerbación de las CE mioclónicas con LTG y los efectos adversos fueron más frecuentes con VPA [23].

En un ECA abierto con pacientes con EMJ, 16 recibieron TPM y 17 recibieron VPA; ambos FAE mostraron eficacia similar, con peor tolerabilidad para VPA, pero el escaso número de pacientes, no permite establecer claras conclusiones [24]. Un ECA enmascarado y controlado con placebo (clase I) con 122 pacientes adolescentes y adultos con EGI con CE mioclónicas analizó la eficacia de LEV como terapia adyuvante; mostró una reducción de más del 50% de los días con CE en el 58,3% del grupo de LEV frente al 23,3% del grupo placebo [25]. CZP se ha usado también para el tratamiento de las CE mioclónicas, aunque no hay estudios controlados en EMJ. Varios estudios de clase IV sugieren que CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB y VGB pueden precipitar o agravar las CE mioclónicas.

Evidencias	Nivel
CZP, LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS pueden ser eficaces para el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil	IV
LEV es eficaz como terapia adyuvante en la epilepsia mioclónica juvenil	I
CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, PGB, TGB y VGB pueden precipitar o agravar las CE mioclónicas	IV

► Preguntan Nº 129.- ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsias focales benignas de la infancia?

Epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales o epilepsia rolándica

Es el síndrome epiléptico más frecuente en la edad pediátrica. En una RS, no se encontraron estudios de clase I o II para el tratamiento de la epilepsia rolándica. CBZ y VPA han mostrado eficacia/efectividad en estudios de nivel III para el tratamiento de la epilepsia rolándica benigna. Otros FAE que han mostrado eficacia con evidencia de clase IV son GBP, LEV, OXC y sultiamo [19]. En un ECA abierto, se aleatorizaron 39 niños a recibir LEV u OXC en monoterapia y tras un seguimiento medio de 18,5 meses, el 90,5% de los tratados con LEV y el 72,2% de los tratados con OXC estuvieron libres de CE, sin diferencias en efectos adversos [26]. Se han descrito algunos casos anecdóticos de agravamiento de la epilepsia rolándica benigna con CBZ, LTG y OXC (evidencia de clase IV). Por esta razón algunos expertos prefieren el

VPA como tratamiento inicial [27], siendo igualmente recomendable LEV. Algunas series de casos muestran que la epilepsia rolándica benigna puede remitir espontáneamente sin tratamiento antiepiléptico (evidencia de clase IV). Basándose en esto, muchos expertos consideran que las CE pueden no ser tratadas si son bien toleradas por el niño y su familia (por ejemplo si las CE son poco frecuentes, sólo focales o sólo nocturnas) [28].

Evidencias	Nivel
CBZ y VPA pueden ser eficaces en el tratamiento de la epilepsia rolándica	III
GBP, LEV y OXC pueden ser eficaces en el tratamiento de la epilepsia rolándica	IV
CBZ, LTG y OXC pueden agravar algunos pacientes con epilepsia rolándica	IV
La epilepsia rolándica puede remitir espontáneamente sin tratamiento	IV

Epilepsia occipital benigna infantil precoz de Panayiotopoulos

El curso clínico también suele ser benigno; las convulsiones son poco frecuentes y casi la mitad de los pacientes tienen una sola convulsión. Por ello muchos expertos consideran que las CE pueden no ser tratadas si son bien toleradas por el niño y su familia y la remisión espontánea ocurre generalmente en dos o tres años a partir de su inicio. El tratamiento profiláctico se reserva para pacientes con CE frecuentes, con síntomas severos o con trastornos neuroconductuales preexistentes [29]. No existen ECA en este síndrome y por tanto pueden emplearse los fármacos eficaces en el tratamiento de las CE focales, aunque hay más experiencia con CBZ, que controla las CE en la mayoría de los pacientes.

Epilepsia occipital benigna infantil tardía de Gastaut

Se prescribe tratamiento antiepiléptico más a menudo ya que la duración de la epilepsia es más larga y las convulsiones pueden ser frecuentes [30]. Cualquier medicamento indicado en la epilepsia focal es probable que sea eficaz, siendo la CBZ el más utilizado. Un estudio abierto sugiere que LEV puede ser eficaz [31].

► **Pregunta Nº 130.- ¿Cuáles son las evidencias sobre el tratamiento de otros síndromes epilépticos?**

Las evidencias disponibles sobre el tratamiento de otros síndromes epilépticos son muy limitadas.

Epilepsia mioclónica benigna de la infancia

Únicamente se dispone de evidencias de nivel IV. VPA en monoterapia parece ser muy efectivo, pero debe iniciarse lo más precozmente posible y a veces se necesitan dosis altas. En raras ocasiones es preciso asociar BZD o ESM [32].

CE infantiles benignas

Sobre la base de evidencias de clase IV se aconsejan CBZ, OXC, PB y VPA. Algunos autores aconsejan la supresión del tratamiento tras un año sin CE [5].

Epilepsia mioclónica severa o síndrome de Dravet

Las CE son extremadamente difíciles de controlar. En un metaanálisis [33] sobre los diversos tratamientos en el síndrome de Dravet, se encontraron dos ECA enmascarados con pequeño número de pacientes en los que STP como terapia añadida comparado con placebo mostró una tasa de respondedores (reducción de CE $\geq 50\%$) del 66% y una tasa de pacientes libres de CE del 36%. Sobre la base de evidencias de clase IV, los FAE más utilizados y supuestamente más eficaces son VPA a altas dosis (100 mg/kg) y las BZD, preferentemente CLB. En un estudio abierto en el que se asoció STP a VPA y CLB, se produjo respuesta (reducción de CE $\geq 50\%$) en 16/24 pacientes y 4 quedaron libres de CE clónicas o tónico-clónicas [34]. Otra buena asociación es VPA más TPM, con mejoría sobre todo de las CE focales y CE tónico-clónicas generalizadas. En algunos casos ACTH o corticoides, ESM, inmunoglobulinas por vía intravenosa a altas dosis, LEV y ZNS han dado resultados satisfactorios. RFM no ha mostrado eficacia en el tratamiento de este síndrome e incluso puede empeorar a algunos pacientes [35]. No deben emplearse CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB, PHT, TGB ni VGB por empeorar las CE mioclónicas [36].

Epilepsia mioclónico-astática de Doose

Basándose en evidencias de nivel IV [37], VPA se considera el FAE de primera elección, dado su amplio espectro de acción. Si fracasa puede asociarse BZD, ESM, LEV, LTG, TPM o ZNS. La dieta cetógena puede ser muy eficaz [38]. En un estudio retrospectivo multicéntrico con pocos casos se observó eficacia mantenida con RFM [39]. Deben evitarse CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB y VGB, por incrementar las CE mioclónicas.

Síndromes epilépticos con punta-onda continua durante el sueño lento

El tratamiento de estos síndromes es con frecuencia decepcionante. No hay ensayos clínicos controlados y tan sólo se dispone de evidencias de clase IV [40]. Los estudios de series de casos sugieren que el inicio precoz del tratamiento y el control de la actividad epileptiforme en el EEG, mejora el pronóstico a largo plazo.

Hay tres síndromes poco frecuentes que constituyen este grupo y que representan diferentes espectros de gravedad de un síndrome común. La epilepsia parcial benigna atípica de Aicardi es la forma de curso más benigno, pero con frecuencia las CE son muy rebeldes. Algunos expertos recomiendan CBZ, CZP y VPA, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Otros recomiendan ESM en monoterapia o asociada a CLB, VGB o VPA. Hay casos refractarios que han mejorado con ACTH/corticoides o Inmunoglobulinas por vía intravenosa [41].

En el síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento, las CE clónicas habitualmente tienen un fácil control, sin embargo los FAE tienen poco efecto sobre las descargas paroxísticas del EEG responsables del deterioro del paciente. Se han usado muchos FAE, en monoterapia o en combinación. VPA, solo o asociado a BZD o ESM es para algunos el tratamiento de elección [27]. Otros autores recomiendan, como tratamiento inicial, o en caso de fracaso de los FAE convencionales, el tratamiento hormonal (ACTH/corticoides) en especial, en pacientes de corta edad y cuando la primera manifestación crítica es el estado de mal epiléptico. Varios estudios observacionales [42] han documentado buenos resultados de LEV en terapia añadida. Algunos autores consideran que CBZ, PB y PHT, pueden empeorar las descargas en el EEG y el déficit cognitivo.

Recomendaciones	Grado de recomendación
La elección del tratamiento con FAE debe basarse en el diagnóstico del síndrome epiléptico y en su defecto en el tipo o tipos de CE	R - SAdE
El tratamiento de elección del síndrome de West secundario a esclerosis tuberosa es VGB	R - SAdE
El tratamiento de elección del síndrome de West en el resto de los casos es ACTH	C
El tratamiento de elección del síndrome de Lennox-Gastaut es VPA	R - SAdE
CLB, LTG, RFM y TPM son FAE de elección en terapia añadida en el síndrome de Lennox-Gastaut. RFM es muy eficaz en las CE tónico-atónicas asociadas a este síndrome	A / B
El tratamiento de elección en niños y adultos de la epilepsia generalizada idiopática con CEGTC solamente es VPA	C
En epilepsia generalizada idiopática con CEGTC solamente, LEV, LTG y TPM son tratamientos alternativos cuando VPA está contraindicado o es inefectivo	C
Los FAE de elección en el tratamiento de la epilepsia de ausencia infantil son ESM y VPA	A
El tratamiento de elección en la epilepsia de ausencia juvenil es VPA	R - SAdE
LTG puede ser útil en la epilepsia de ausencia juvenil en la mujer en edad fértil	R - SAdE
VPA es el tratamiento de elección en la epilepsia mioclónica juvenil	R - SAdE
LEV puede ser útil en la epilepsia mioclónica juvenil en la mujer en edad fértil	R - SAdE
Como tratamiento inicial en monoterapia de la epilepsia rolándica benigna puede emplearse CBZ, GBP, LEV, OXC o VPA	C / R - SAdE
Las epilepsias focales benignas de la infancia pueden ser no tratadas si son bien toleradas por el paciente y su familia	R - SAdE
En otros síndromes epilépticos, la experiencia es limitada y en la mayoría de los casos el tratamiento se basa en series de casos u opiniones de expertos	R - SAdE

► Pregunta ANEXA.- ¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos recomendados por la Sociedad Andaluza de Epilepsia en los distintos síndromes epilépticos?

La elección de un FAE entre los agentes de primera línea necesita ser individualizada según el perfil del paciente, por lo que los FAE incluidos en otros FAE, pueden ser la primera opción en determinados sujetos (Tabla 19.1).

Tabla 19.1. Tratamiento farmacológico de los distintos síndromes epilépticos recomendado por la Sociedad Andaluza de Epilepsia.

	FAE de primera línea	Otros FAE	FAE a evitar
Síndrome de West en esclerosis tuberosa	VGB	ACTH, BZD ^a , TPM ^a , VPA ^a	–
Síndromes de West restantes (criptogénicos o sintomáticos)	ACTH	BZD ^a , TPM ^a , VGB, VPA ^a	–
Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA	CLB, LTG, RFM, TPM	CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB
Síndrome de Dravet	STP, VPA	CLB, LEV, TPM, ZNS	CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB, PHT, TGB, VGB
Epilepsia rolándica benigna	LEV, OXC	CBZ, GBP, LTG, VPA	–
Epilepsia de ausencia infantil	ESM (1º), VPA (2º)	LTG	CBZ, GBP, OXC, PGB, PHT, TGB, VGB
Epilepsia de ausencia juvenil	VPA ^b	ESM, LTG	CBZ, GBP, OXC, PGB, PHT, TGB, VGB
Epilepsia mioclónica juvenil	VPA ^b	BZD, LEV, LTG, TPM, ZNS	CBZ, GBP, OXC, PGB, PHT, TGB, VGB

^a Como terapia adyuvante; ^b Valorar la relación riesgo/beneficio de VPA en la mujer en edad fértil, por sus efectos teratogénicos y por sus efectos en el neurodesarrollo en niños expuestos al FAE en período fetal, siendo aconsejable el uso de otros FAE eficaces.

Bibliografía

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-82.
2. Berg A, Berkovic S, Brodie M, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
3. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev* 2011; 33: 213-20.
4. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2012; 47: 317-23.
5. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
6. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012; 78: 1974-80.
7. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001770.
8. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51: 2175-89.
9. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol* 2010; 25: 1340-7.
10. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1773-8.
11. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4: 712-7.
12. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93.
13. Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD003277.

14. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950-8.
15. Ng YT, Conry JA, Drummond R, et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1473-81.
16. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-120.
17. Marson AG, Al Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-26.
18. Pohlmann-Eden B, van Paesschen W, Hallström Y, et al. The KOMET study: an open-label, randomized, parallel-group trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam with sodium valproate and carbamazepine as monotherapy in subjects with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 7): 448-9.
19. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-63.
20. Fattore C, Boniver C, Capovilla G, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 802-9.
21. Glauser T, Cnaan A, Shinnar S, et al; Childhood Absence Epilepsy Study Team. Ethosuximide, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013; 54: 141-55.
22. Crespel A, Gelisse P, Reed RC, et al. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 28 (Suppl 1): S81-6.
23. Machado RA, García VF, Astencio AG, et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure* 2013; 22: 846-55.
24. Park KM, Kim SH, Nho SK, et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 1079-82.
25. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al; N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70: 607-16.
26. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev* 2007; 29: 281-4.
27. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 353-412.
28. Hughes JR. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 197-203.
29. Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M, et al. Neurobehavioral abnormalities may correlate with increased seizure burden in children with Panayiotopoulos syndrome. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 443-8.
30. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, et al. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies. *J Child Neurol* 2009; 24: 1536-42.
31. Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, et al. Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of Gastaut. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 342-6.
32. Darra F, Fiorini E, Zoccante L, et al. Benign myoclonic epilepsy in infancy (BMEI): a longitudinal electroclinical study of 22 cases. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 5): S31-5.
33. Brigo F, Storti M. Antiepileptic drugs for the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD010483.
34. Inoue Y, Ohtsuka Y; STP-1 Study Group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014; 108: 725-31.
35. Mueller A, Boor R, Coppola G, et al. Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 282-4.
36. 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. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. [10-01-2015].
37. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703-7.
38. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 988-93.
39. Von Stülpnagel C, Coppola G, Striano P, et al. First long-term experience with the orphan drug rufinamide in children with myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome). *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 459-63.
40. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, et al. Clinical spectrum

- and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009; 50: 1517-24.
41. Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, et al. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 7): S68-72.
42. Chen XQ, Zhang WN, Yang ZX, et al. Efficacy of levetiracetam in electrical status epilepticus during sleep of children: a multi-center experience. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 243-9.

20

Tratamiento combinado con FAE

Autores:

I. Machado Casas. Neuropediatría

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

Revisores:

J. Martínez Antón. Neuropediatría

J. Ramos Lizana. Neuropediatría

P. Serrano Castro. Neurología

► **Pregunta Nº 131.- ¿El tratamiento antiepiléptico debe iniciarse con un solo FAE o con una combinación de FAE?**

Hasta la década de los ochenta del siglo pasado, lo habitual era comenzar un tratamiento para la epilepsia con una combinación de FAE. Sin embargo, la opinión de varios autores, basada en observaciones abiertas en las que la monoterapia mejoraba el control de las crisis epilépticas (CE) y disminuían los efectos adversos en algunos pacientes, motivó que el inicio del tratamiento antiepiléptico con un solo FAE se estableciera como lo más idóneo [1]. Esta opinión, fue analizada en un ECA enmascarado multicéntrico, que incluyó a 130 pacientes adultos con CE focales o generalizadas tónico-clónicas, no tratados previamente, en el que se comparó una monoterapia con 400 mg/día de CBZ con una asociación de 200 mg/día de CBZ y 300 mg/día de VPA. Pues bien, los pacientes en biterapia abandonaron el tratamiento por efectos adversos en un porcentaje menor con respecto a los pacientes en monoterapia (14% frente a 22%), aunque sin significación, y tampoco se encontraron diferencias en toxicidad neurológica o sistémica, eficacia o calidad de vida entre ambos grupos, aunque debe tenerse en cuenta que el tamaño muestral fue escaso. Por otro lado, sí quedó establecido que la tolerabilidad de la asociación de FAE puede aumentarse con la disminución de las dosis de los FAE asociados [2].

Ahora bien, dado que la monoterapia facilita el cumplimiento terapéutico, disminuye la probabilidad de toxicidad idiosincrática y crónica y de interacciones farmacológicas desfavorables, existe consenso sobre iniciar siempre el tratamiento antiepiléptico con un solo FAE. En cuanto a la dosis, en varios ECA enmascarados de inicio de tratamiento en monoterapia con CBZ, LEV, LTG, PGB, TPM, VPA y ZNS, la gran

mayoría de pacientes alcanzaron control de las CE con dosis inferiores a las dosis diarias definidas [3-6]. Por lo tanto, el tratamiento se debe iniciar con la dosis mínima eficaz, alcanzándola de forma paulatina, siguiendo las recomendaciones establecidas para cada FAE. Si persisten CE a dosis baja, es práctica habitual aumentar a la dosis mayor tolerada. 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 [1,7-9].

Evidencias	Nivel
No existen diferencias en cuanto a neurotoxicidad entre monoterapia con CBZ y biterapia con CBZ y VPA, ambos a dosis bajas	II
La monoterapia puede favorecer el cumplimiento terapéutico, disminuye la probabilidad de toxicidad idiosincrática y crónica y de interacciones farmacológicas desfavorables	IV
En los ensayos clínicos la mayoría de los pacientes se controlan con dosis baja de FAE	I

► Pregunta Nº 132.- ¿Qué se debe hacer si el tratamiento con el FAE inicial no es efectivo?

Dos de cada tres pacientes diagnosticados de epilepsia consiguen la remisión de las CE y la gran mayoría lo consiguen con el primer FAE en monoterapia [10]. En aquellos pacientes que no consiguen el control de las CE con un solo FAE a dosis apropiada, existe la opción de sustituirlo por un segundo FAE en monoterapia o asociar un segundo FAE al inicial [1,7-9]. En un estudio prospectivo, multicéntrico y no aleatorizado, con 331 niños y adultos, con epilepsia focal o generalizada no controlada con el primer FAE, a 239 pacientes les fue sustituido por otro FAE en monoterapia, y a 92 se les asoció un segundo FAE, siendo seguidos durante un año o hasta la retirada del FAE por falta de eficacia o efectos adversos. Pues bien, el tiempo de retención del tratamiento asignado, admisiones en el hospital, días perdidos de trabajo o de escolarización y la calidad de vida, no difirieron entre los dos grupos, aunque el número de pacientes con efectos adversos fue mayor de forma no significativa en el grupo asignado a monoterapia frente al asignado a biterapia [11]. En otro estudio prospectivo controlado y abierto, con 264 pacientes con CE focales persistentes tras recibir tratamiento con un solo FAE, fueron aleatorizados a tratar con un segundo FAE alternativo o a asociar un segundo FAE, no encontrándose diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que alcanzaron un estado libre de CE de dos meses, en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción del 50% en el número de CE a los seis meses, ni en las escalas de calidad de vida ni en la tolerabilidad [12].

En un estudio transversal multicéntrico, con 809 pacientes con ERE, de los cuales 182 (22,5%) estaban en monoterapia, 347 (42,9 %) en biterapia y el resto (34,6%) con tres o más FAE, se comprobó que el perfil de efectos adversos no difirió entre los pacientes tratados con 1 o 2 FAE, sugiriendo los autores que los efectos adversos pudieron estar determinados por susceptibilidad individual, manejo clínico y tipo de FAE tomados [13]. Dado el gran número de FAE disponibles en la actualidad, con diversos mecanismos de acción y mejor perfil farmacocinético y de tolerabilidad en muchos de ellos, que hacen su consumo más cómodo y seguro, y la demostración de algunos sinergismos, algunos expertos aconsejan que la asociación de FAE sea iniciada de forma más precoz, una vez demostrado el fallo de la monoterapia [14,15].

Por lo tanto, si falla el primer FAE, puede recomendarse una actitud intermedia. Si es mal tolerado incluso a dosis bajas, tiene efectos adversos graves, o bien adolece de falta de eficacia, debe intentarse una monoterapia con otro FAE. Si por el contrario, el primer FAE es bien tolerado y no consigue el control total de las CE, puede optarse por cambiar o por asociar otro FAE [1]. En el caso de fallar dos monoterapias, es recomendable una asociación de dos FAE [10]. Cuando se decida combinar dos FAE, se aconsejan unas estrategias para mejorar la tolerabilidad: se debe valorar la posibilidad de disminuir ligeramente la dosis del primer FAE para disminuir la probabilidad de efectos adversos dosis dependientes [7,14], introducir lentamente el FAE asociado hasta una dosis ligeramente inferior que se pretenda alcanzar y valorar la respuesta. Si persistieran CE, se incrementarían las dosis de los FAE, tratando de alcanzar el control total [1,7-9,11-14].

Evidencias	Nivel
El tratamiento combinado con dos FAE cuando ha fallado un primer FAE es similar en efectividad (eficacia y tolerabilidad) a la monoterapia alternativa	III

► **Pregunta Nº 133.- ¿Qué se debe hacer si la primera combinación de FAE no es efectiva?**

Cuando un paciente no responda a dos FAE adecuados, tomados de forma apropiada, en monoterapia o en combinación, padece una epilepsia resistente o refractaria a FAE según la ILAE, y por tanto, se aconseja una revisión precisa y pormenorizada del diagnóstico y tratamiento. En cualquiera de estos casos es aconsejable remitir al paciente a un centro especializado de epilepsia para confirmar el diagnóstico, conseguir un manejo farmacológico experto y, en último extremo, valorar las opciones de tratamiento no farmacológico [16].

A pesar de la acreditación de refractariedad, en estos pacientes es aconsejable modificar el tratamiento, sustituyendo uno de los FAE por otro con diferente mecanismo de acción. Si con este cambio no se consigue el control, se deberían realizar sustituciones secuenciales y en pacientes seleccionados podría combinarse un tercer FAE complementario con los anteriores. En un estudio que analizaba la respuesta a sucesivos regímenes con FAE se comprobó que no existía control de CE cuando se habían consumido seis o más FAE [17]. Sin embargo, otros estudios han demostrado perspectivas algo mejores, por conseguirlo tras un mayor número de FAE consumidos de forma secuencial [10]. En una cohorte de 1.155 pacientes con epilepsia focal, de los clasificados previamente como ERF, un 52,2% alcanzaron el control de las CE con FAE nuevos, sugiriendo que los ensayos repetidos con FAE son útiles para lograr la remisión [18]. Los cambios de FAE y de dosis deben ser paulatinos para reducir los efectos adversos y el posible descontrol de las CE [7,9,17,18]. En la figura 20.1 se refleja el algoritmo recomendado por la SAde para el inicio de tratamiento y combinación de FAE.

Evidencias	Nivel
Los pacientes que no hayan respondido a dos FAE, ya sea en monoterapia o asociados, pueden beneficiarse de una valoración más especializada en un centro de epilepsia	IV
Con sucesivas combinaciones de FAE, se puede conseguir la remisión de CE en un número valorable de pacientes con epilepsia resistente a FAE	I



Figura 20.1
Forma de inicio, mantenimiento, sustitución y combinación de FAE, según la Sociedad Andaluza de Epilepsia.

► **Pregunta Nº 134.- ¿Qué factores deben tenerse en cuenta al combinar FAE en función de su efectividad?**

En la actualidad, se dispone de tantos FAE, que es difícil la decisión de cuales combinar. Muchos de ellos son usados de forma rutinaria, como CBZ, CLB, ESL, ESM, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PMP, PGB, TPM, VPA y ZNS. Otros han quedado para situaciones clínicas muy concretas como CZP, PB, PHT, RFM, RTG, STP y VGB, y algunos han dejado prácticamente de usarse por sus efectos adversos graves o por su poca operatividad, como FBM, PRM y TGB.

En un metaanálisis de ECA de los FAE recientes en ERF focal, se ha demostrado su efectividad en terapia añadida frente a placebo (consiguen globalmente un 6% más de pacientes libres de CE y un 21% más de pacientes con disminución de CE \geq 50%) [19]. En otro metaanálisis con 10 FAE recientes (ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PGB, TGB, TPM y ZNS), en terapia añadida en ERF focal, se realizó una comparación basada en el número de pacientes necesario a tratar, obteniéndose que TPM y LEV fueron los más eficaces, GBP y TGB los de menos eficacia y las tasas más altas de retirada por efectos adversos fueron con OXC y TPM y las más bajas con GBP y LEV [20]. No obstante, estos metaanálisis se basan en comparaciones indirectas de ECA heterogéneos por lo que sus resultados deben interpretarse con cautela [21].

Tabla 20.1. Principios de politerapia racional o lógica.

1. Seleccionar siempre FAE que sean eficaces para el tipo de CE y epilepsia del sujeto
2. Evitar FAE que puedan empeorar determinados tipos de CE, en aquellos síndromes que combinen diversos tipos de CE
3. Asociar FAE idóneos a las características dependientes del sujeto (edad, sexo, comorbilidad)
4. En el FAE a combinar con el que ya se esté tomando, considerar los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Que tenga la menor posibilidad de efectos adversos y sin toxicidad aditiva conocida • Que sea cómodo de usar, con pocas dosis, para facilitar la adherencia terapéutica • Que no tenga interacciones farmacocinéticas negativas, que puedan reducir la eficacia o aumentar la toxicidad • Que tenga un mecanismo de acción diferente o múltiples mecanismos de acción • Seleccionar combinaciones de FAE en las que se ha evidenciado su sinergismo
5. Reducir ligeramente la dosis del primer FAE y empezar con dosis bajas del segundo, aumentando de forma paulatina en función de la respuesta hasta la dosis mínima eficaz
6. Si no existe respuesta adecuada, aumentar la dosis de los FAE, hasta la mayor tolerada
7. Si al asociar el segundo FAE, se obtuviera un control total de CE, especialmente si existen efectos adversos, reducir paulatinamente hasta suspender el primero en un tiempo razonable, teniendo en cuenta la evolución previa del paciente y el pronóstico de la epilepsia
8. Si al retirar el primer FAE reaparecieran las CE, continuar con la biterapia a las dosis que eran eficaces y bien toleradas
9. Si la primera combinación de FAE no controla las CE: <ul style="list-style-type: none"> • Reconsiderar diagnóstico, tratamiento y su cumplimiento y posibles factores precipitantes • Valorar la posibilidad de cirugía • Realizar combinaciones alternativas con dos FAE • Considerar en casos seleccionados asociar 3 FAE con igual criterio que para la biterapia

En los distintos tipos de epilepsia generalizada, no existen ECA comparativos y enmascarados en terapia añadida con los distintos FAE y el mayor cúmulo de evidencia que existe proviene de estudios abiertos y de observación. Se ha demostrado eficacia en los distintos síndromes epilépticos generalizados con CLB, CZP, ESM, LEV, LTG, RFM, STP, TPM, VPA y ZNS, pero no existen comparaciones directas que demuestren la superioridad de unos sobre otros de las distintas combinaciones [22].

Por lo tanto, al plantear una combinación de FAE, tanto en epilepsia focal como generalizada, nos encontramos con la práctica ausencia de estudios comparativos de calidad y por lo tanto, la decisión se basa en aspectos individualizados [14,15]. Se entiende por politerapia racional o lógica aquella que multiplica la eficacia sin empeorar la tolerabilidad de los FAE asociados, teniendo en cuenta el tipo de epilepsia, las peculiaridades del paciente y las propiedades intrínsecas de los FAE a combinar [7-9,14,15] (Tabla 20.1).

Evidencias	Nivel
Todos los FAE de reciente introducción han demostrado eficacia en terapia de asociación en epilepsia focal sin o con generalización secundaria	I
La politerapia racional o lógica tiene en cuenta las peculiaridades del tipo de CE y epilepsia del sujeto, las características de éste y de los FAE que van a ser asociados	IV

► **Pregunta Nº 135.- ¿Qué factores relacionados con el tipo de epilepsia y características del paciente deben tenerse en cuenta al combinar FAE?**

Tipo de epilepsia

La elección de un FAE depende en primer lugar y de forma primordial, de su eficacia en el tipo de CE y/o síndrome epiléptico que padezca un paciente concreto:

Eficacia en el tipo de CE:

Los FAE han demostrado eficacia en los siguientes tipos de CE:

- *CE focal sin/con generalización secundaria:* todos los FAE son eficaces salvo ESM.
- *CE generalizada primaria tónico-clónica:* CBZ, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA, ZNS.
- *CE mioclónica:* CLB, CZP, LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS.
- *CE atónica/tónica:* CLB, CZP, LEV, LTG, RFM, TPM, VPA, ZNS.
- *CE de ausencia:* ESM, LTG, VPA, TPM, ZNS.
- *CE de espasmo:* ACTH, BZD, corticoides, LEV, LTG, TPM, VGB, VPA, ZNS.

BZD, LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS pueden ser considerados FAE de amplio espectro, al ser eficaces en varios tipos de CE. Por otro lado, ha sido demostrado que CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB y VGB pueden agravar las CE de ausencia y mioclónicas, por lo que cuando existan dudas sobre la existencia de estas CE, deberían evitarse en lo posible, siendo recomendable el uso de FAE de amplio espectro [23].

Eficacia en el tipo de síndrome epiléptico:

Existen síndromes epilépticos cuyo diagnóstico implica refractariedad en gran número de ocasiones, por lo que la terapia combinada debería ser considerada precozmente; tal es el caso del síndrome de Lennox-Gastaut y de Dravet, entre otros. En la tabla 20.2 se especifican los FAE eficaces y combinaciones más apropiadas para los distintos síndromes [22,24-31].

Características del paciente

Ciertas características del paciente influyen al seleccionar los FAE a combinar, como son:

- A. Edad.** Algunos efectos adversos, interacciones e incluso eficacia de los FAE pueden ser diferentes en las distintas edades. En niños pequeños es importante evitar BZD, PB, PHT y TPM por sus efectos adversos sobre la función cognitiva y el aprendizaje. En la adolescencia, habrá que evitar VPA por el riesgo de alopecia, obesidad, y síndrome de ovario poliquístico en la mujer. En el anciano hay más probabilidad de efectos adversos dependientes de dosis y de interacciones farmacológicas por la habitual polifarmacia, y debe tenerse en cuenta su menor capacidad de metabolización y eliminación. Por ello, se debe evitar en lo posible FAE con capacidad aditiva de efectos adversos y con gran capacidad de interaccionar entre sí y con otros fármacos, así como reducir las dosis de los FAE [7,9,31,32].
- B. Sexo.** También constituye un factor importante a la hora de asociar determinados FAE, porque algunos efectos adversos e interacciones hormonales son exclusivos de la mujer. Además, debe considerarse la posibilidad de gestación en la mujer en edad fértil, por los riesgos de teratogénesis, que se incrementan de forma sustancial con la politerapia y el uso de VPA [33].

Tabla 20.2. Fármacos indicados en los síndromes epilépticos mas habituales.

	FAE eficaces (orden alfabético)	Combinaciones más recomendadas	Otras combinaciones	FAE no indicados
Síndrome de West	ACTH, BZD, corticoides, LEV, LTG, TPM, VGB, VPA, ZNS	ACTH + VGB ACTH + VPA	ACTH + piridoxina ACTH + sulfato de magnesio	PB
Síndrome de Lennox-Gastaut Síndrome de Doose	CLB, ESM, FBM, LEV, LTG, RFM, TPM, VPA, ZNS	LTG + VPA LTG + TPM LTG/VPA + CLB/RFM	LTG/VPA + LEV/ZNS	CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB
Epilepsia ausencia	ESM, LTG, TPM, VPA, ZNS	ESM + VPA ESM + LTG LTG + VPA	ESM/LTG/VPA + TPM/ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Epilepsia mioclónica juvenil	CLB, CZP, LEV, LTG ^a , TPM, VPA, ZNS	VPA + LEV/LTG ^a /TPM	VPA/LEV + CLB/CZP/ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Epilepsia generalizada primaria con CE tónico-clónicas	CBZ, LEV, LTG, OXC, TPM, VPA, ZNS	VPA + LEV/LTG/TPM	VPA/LEV + CBZ/OXC/ZNS	Si sospecha de mioclonías: CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Síndrome de Dravet	CLB, LEV, STP, TPM, VPA, ZNS	CLB + STP STP + VPA CLB + STP + VPA	VPA + CLB/LEV/TPM/ZNS	CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB

^a LTG puede exacerbar las CE mioclónicas en algunos pacientes.

C. Comorbilidad. Numerosas patologías médicas, neurológicas y psiquiátricas son mucho más comunes en los pacientes con epilepsia y los problemas de salud previos al inicio y al combinar FAE modulan en gran medida su elección. Las vías de eliminación del FAE pueden estar alteradas por insuficiencia renal o hepática, siendo más apropiado utilizar aquellos cuya eliminación sea diferente al del órgano afecto [34]. En un estudio de opinión obtenido mediante el método Delphi sobre prescripción de FAE en España, los principales factores que influyeron en la elección del tratamiento en pacientes con alguna morbilidad asociada fueron la influencia directa del FAE en la patología de base, sus efectos secundarios y las posibles interacciones farmacológicas con la medicación que precise el paciente [35].

Evidencias	Nivel
El tipo de CE y de síndrome epiléptico constituyen un factor determinante en la selección de los FAE al inicio de monoterapia y al combinarlos	I

► **Pregunta Nº 136.- ¿Qué factores relacionados con las características de los FAE deben tenerse en cuenta al ser asociados?**

Con el número de FAE actuales, serían posibles más de 200 asociaciones de FAE tomados de dos en dos. Incluso, aunque agrupáramos varios de ellos por familias según mecanismo de acción (vg. BZD o carboxamidas), el número de asociaciones seguiría siendo muy elevado, por lo que es necesario utilizar criterios adicionales en cuanto a las características intrínsecas de los FAE, siendo las más importantes:

Tolerabilidad de los FAE

Este aspecto es muy importante a la hora de seleccionar un FAE. Algunos efectos adversos graves demorados o poco frecuentes de determinados FAE, no detectados durante la fase de ensayos clínicos, han modificado en gran medida su perfil de seguridad, condicionando que hayan sido relegados para patologías concretas, en casos seleccionados y/o en condiciones rigurosas de vigilancia, como ha ocurrido con FBM, RTG, TGB y VGB.

Además, en una afección crónica como la epilepsia, en la que habitualmente el paciente no tiene conciencia de enfermedad, los efectos adversos leves pueden ser muy mal tolerados y provocar el abandono del FAE. Por lo tanto, la tolerabilidad debe ser muy valorada a la hora de seleccionar un FAE, tratando de evitar en lo posible la toxicidad aditiva al combinarlos. Es conocido que los efectos adversos de tipo neurológico dependientes de dosis (mareo, inestabilidad diplopía,...) de la politerapia están en relación con el número de FAE, pero especialmente con los FAE combinados y con el manejo clínico, sobre todo con la titulación y la suma total de las dosis de los FAE asociados, aparte de cierta susceptibilidad individual. Por dicho motivo, es aconsejable evitar la combinación de FAE que provoquen con frecuencia dichos efectos y utilizar dosis bajas tituladas lentamente, hasta comprobar su buena tolerabilidad [7,13,36].

También deben ser evitados en uso combinado, aquellos que producen afectación cognitiva como las BZD, PB, PHT y TPM, sobre todo en pacientes con especial susceptibilidad, como niños o ancianos [37]. Las alteraciones de conducta, que pueden llegar en algunas ocasiones a psicosis agudas, pueden observarse con LEV, PB, PMP, TPM, VGB y ZNS. Igualmente, cuando se haya producido una reacción idiosincrática en un paciente, sobre todo de tipo exantemático, se deben evitar otros FAE que pueden producirlas. En cuanto a las reacciones adversas de tipo crónico, también deben evitarse FAE con capacidad inductora aditiva de dichas reacciones, como combinar VPA y PGB en pacientes obesos, a título de ejemplo [31,32,36]. En los diferentes estudios que se han publicado con los FAE recientes, bien en monoterapia o en terapia combinada, la eficacia de éstos no supera a los FAE antiguos, pero algunos sí presentan un mejor perfil de tolerabilidad, por lo que en general son preferibles para su utilización en terapia combinada [38].

Farmacocinética de los FAE

Los aspectos prácticos más importantes en el tratamiento combinado son dos: número de tomas diarias de los FAE y sus interacciones.

El número excesivo de tomas diarias de los FAE, sobre todo en pacientes con CE infrecuentes o de escasa severidad, afecta al cumplimiento terapéutico. En estos pacientes o en aquellos con alteraciones cognitivas o dependientes o necesitados de supervisión, son preferibles FAE que requieran una o a lo sumo dos tomas diarias [39].

Las interacciones farmacocinéticas pueden modificar la concentración sérica de los FAE y sus efectos (capítulo 12). En la capacidad de interacción influye sobre todo el grado de metabolización hepática, vías de eliminación y capacidad de inducción o inhibición enzimática. Con estos datos, se pueden predecir posibles interacciones. Así, los FAE de eliminación preferentemente renal (GBP, LCM, LEV, PGB, VGB), en general tienen muy baja capacidad de interacción. Los FAE con metabolismo hepático, pero con escasa modificación de enzimas metabolizadoras tienen en general pocas o moderadas interacciones. Los FAE con fuerte capacidad inductora (CBZ, PB, PHT, PRM) o inhibidora enzimática (STP, VPA) tienen gran facilidad de interacción, al modificar el metabolismo de otros FAE. Cuando son dosificables los niveles séricos de FAE, puede controlarse la interacción y corregirla. Pero a veces esto no es factible, y además existen interacciones no controlables con la monitorización de nivel plasmático, como las producidas por aumento o disminución de la fracción libre de algunos FAE o por incremento de los metabolitos activos o tóxicos, siendo necesario su conocimiento para predecir su aparición en lo posible. En este sentido, son más aconsejables los FAE recientes y sobre todo los no inductores ni inducibles y los de eliminación esencialmente renal [40].

Mecanismo de acción de los FAE

A pesar de los numerosos estudios sobre la forma de ejercer su efecto los FAE, el conocimiento exacto sobre su mecanismo de acción todavía es incompleto. En la tabla 12.1 se reflejan los mecanismos de acción más reconocidos en la actualidad. Los estudios en modelos animales han permitido evaluar la dosis eficaz o tóxica de diversos FAE usados en monoterapia y sus efectos al combinarlos con otros FAE, determinando si la eficacia o los efectos adversos de un FAE son sinérgicos, aditivos o antagonísticos con un segundo FAE. Las combinaciones sinérgicas descritas en estos modelos animales son: combinación de dos FAE con múltiple mecanismo de acción; combinación de dos FAE gabérgicos; combinación de FAE inhibidor de canal de sodio con FAE gabérgico; combinación de FAE inhibidor de canal de sodio con FAE con múltiple mecanismos de acción [41].

Las mejores sinergias en humanos se obtienen con la asociación de FAE con mecanismos de acción diferentes o con mecanismo de acción múltiple [14,15]. En un análisis retrospectivo de 395 pacientes que permanecieron libres de CE al menos un año en tratamiento con dos FAE asociados, de las diez biterapias más eficaces, cinco correspondían a la asociación de un FAE bloqueante de canal del sodio asociado a otro con mecanismo de acción múltiple; las otras cinco correspondían a asociaciones de FAE con diferentes mecanismos de acción [42]. En otro estudio con 8.615 pacientes con epilepsia focal tratados en biterapia, se comprobó que los que tomaron dos FAE con diferente mecanismo de acción tuvieron mayor duración de permanencia de tratamiento, menos ingresos hospitalarios y menos asistencia en los servicios de urgencias que los pacientes que tomaron dos FAE con igual mecanismo de acción [43]. No se recomienda la combinación de dos FAE inhibidores de canal de sodio, ya que aparte de no tener efecto sinérgico en eficacia, pueden potenciarse sus efectos adversos neurológicos. Esto se ha puesto de manifiesto en estudios de práctica clínica diaria, en los que LCM y ESL, que aún siendo efectivos cuando se asocian a otros bloqueantes del canal de sodio, son más eficaces y mejor tolerados cuando se asocian a FAE que tienen diferente mecanismo de acción [44,45]. En cuanto al tratamiento con tres FAE simultáneos no existen datos que permitan hacer recomendaciones, aunque en general se deberían seguir los mismos principios que para la asociación de dos FAE.

Evidencias	Nivel
La tolerabilidad de los FAE de forma individual o cuando sean asociados, es un factor importante a la hora de iniciar un tratamiento combinado	II
Las mejores sinergias detectadas en humanos se obtienen con el uso combinado de FAE con mecanismos de acción diferentes o con mecanismo de acción múltiple	IV

► Pregunta N° 137.- ¿Qué asociaciones de FAE han demostrado un claro sinergismo en el tratamiento de la epilepsia?

Con la llegada de los nuevos FAE, que fueron usados inicialmente en terapia añadida en ERF focal, se despertó un gran interés en comprobar qué FAE eran los más idóneos para ser asociados con el FAE investigado. No obstante, la evidencia de alta calidad de claros sinergismos de FAE en el ser humano es escasa, y la mayoría de las descripciones se basan en observaciones clínicas y datos obtenidos de ensayos clínicos no diseñados para tal efecto. La sinergia más constatada es la asociación de LTG y VPA, con la que existe una consistente potenciación de su eficacia al ser combinados tanto en epilepsia focal como generalizada. En un estudio retrospectivo con 35 pacientes con ERF, tratados con esta asociación, el 51,4% quedó libre de CE con un seguimiento medio de 42 meses [46]. No obstante, al asociar LTG con VPA, también aumentan algunos de sus efectos adversos, como la tasa de exantemas inducidos por LTG (se precisa una titulación más lenta de lo habitual) [14,15,46] y la teratogénesis por VPA [33].

En la tabla 20.3 quedan reflejadas algunas de las combinaciones de FAE poseedoras de una posible sinergia [8,9,14,15,30,31,42-48]. Se ha prescindido de PB y PHT, aunque existan varias referencias antiguas que recogen su utilidad en combinación, porque son FAE de escaso uso en nuestro medio en la actualidad. Otras combinaciones referidas como sinérgicas, que asocian VGB a otros FAE en epilepsia focal y FBM asociado a VPA en el síndrome de Lennox-Gastaut, también se han excluido, ya que prácticamente han dejado de utilizarse por sus efectos adversos graves [7-9,14,36]. No existen descripciones de evidentes sinergismos con la asociación de tres FAE, con la salvedad de algunos síndromes epilépticos graves de la infancia, como la combinación de VPA a LTG y una BZD en los *drop attacks* epilépticos [48] y STP más CLB y VPA en el síndrome de Dravet [30].

Evidencias	Nivel
La eficacia de la asociación de LTG y VPA es mayor que la de cada FAE por separado, aunque también se incrementa la incidencia de efectos adversos	IV
No existen evidencias de calidad sobre sinergismos en la asociación de tres FAE	IV

► Pregunta N° 138.- ¿Cuáles son los límites de la asociación de FAE?

En la terapia combinada con FAE, con elevada frecuencia se incurre en sobre-tratamiento, esto es, un acúmulo innecesario de FAE y dosis y que tiene una relación riesgo/beneficio muy desfavorable. Son causas habituales de sobretratamiento la excesiva prolongación de un tratamiento combinado, las dosis altas de FAE asociados, el exceso de FAE simultáneos o el uso de FAE poco adecuados para su combinación. Es

Tabla 20.3. Combinaciones sinérgicas de FAE.		
	Tipo de CE y síndrome epiléptico	Comentarios
LTG + VPA	Focales Ausencias Mioclonías Lennox-Gastaut	Incremento hasta 3 veces del nivel de LTG Incremento de exantema por LTG Incremento de temblor y teratogenia por VPA Introducción muy lenta del FAE a asociar
ESM + VPA	Ausencias	Modificación recíproca de nivel plasmático
CBZ + VPA	Focales Generalizadas	Reducción nivel de VPA y aumento de CBZ Incremento de teratogenia
VPA + LEV/TPM/ZNS	Focales Generalizadas	Amplio espectro Mecanismos de acción múltiples No interacciones
VPA + CLB/CZP	Focales Generalizadas	Amplio espectro Diversos mecanismos de acción No interacciones
LTG + TPM	Focales Generalizadas Lennox-Gastaut	Amplio espectro. Mecanismos de acción múltiples No interacciones
ZNS + CLB/LEV/LTG	Focales Generalizadas	Amplio espectro Diversos mecanismos de acción
ESL/OXC + CLB/LEV/TPM/VPA/ZNS	Focales	No interacciones Diversos mecanismos de acción
LCM + CLB/LEV/TPM/VPA/ZNS	Focales	No interacciones Diversos mecanismos de acción
PMP + LEV/LTG/VPA	Focales	Diversos mecanismos de acción
STP + CLB ± VPA	Dravet	Sinergismo documentado Incremento nivel de CLB Vigilar tolerabilidad
RFM + VPA/CLB	Lennox-Gastaut	Diversos mecanismo de acción Incremento nivel de RFM inducido por VPA

esencial su prevención con una cuidadosa valoración de las indicaciones, combinaciones y dosificaciones de los FAE, ya que en muchas ocasiones mantener efectos adversos cognitivos, neurológicos o de otra índole, es más perjudicial que las propias CE en sí mismas. Se debe tener siempre presente que el objetivo a alcanzar es la mejor calidad de vida relacionada con la salud [7].

Si un paciente no tolera un primer FAE o bien la respuesta al mismo es nula, la sustitución por otro FAE es lo recomendable. Si la respuesta a ese primer FAE o al segundo en monoterapia es subóptima, la terapia

combinada puede considerarse razonable. Debido a que la epilepsia y su respuesta al tratamiento es un proceso dinámico, es habitual la monoterapia diferida, o sea, valorar la suspensión evolutiva de FAE. Ahora bien, si la primera biterapia no es efectiva, y no existe indicación de tratamiento quirúrgico, se debe intentar una secuencia de biterapias. La terapia combinada con tres FAE solo se debería plantear y mantener cuando se suponga que va a aportar un beneficio evidente con respecto a la biterapia [1,7,9,14,31,32].

En un estudio con 517 pacientes remitidos a un centro de epilepsia alemán, seguidos al menos un año, el 40,8% estaban en monoterapia, 40,2% tomaban dos FAE y el resto más de dos FAE; 291 pacientes (56,3%) estuvieron libres de CE al menos un año, y de ellos 168 estaban en monoterapia, 103 tomaban 2 FAE y 20 pacientes tomaban 3 FAE, no estando controlado ninguno de los pacientes que tomaban más de tres FAE [49]. En otro estudio, realizado en un centro de epilepsia norteamericano se analizó la evolución seguida durante 30 años por 148 pacientes adultos con discapacidad mental y ERE, y se concluyó que mientras que la biterapia proporciona en pacientes seleccionados una mayor eficacia que la monoterapia, la combinación de tres FAE no proporcionó ningún beneficio frente a dos, recomendando los autores que no debería ser usado un régimen superior a dos FAE simultáneos [50].

Aunque es infrecuente que con la multiterapia con FAE se alcance la remisión, en la práctica clínica un alto número de pacientes con epilepsia mal controlada siguen tratamiento con tres o más FAE simultáneos, y es habitual, que además de seguir teniendo CE frecuentes, estén crónicamente intoxicados. En ellos, el abolir las CE más graves, con una reducción global del número de CE, debería ser el objetivo primordial, para evitar efectos indeseables a largo plazo con la combinación de numerosos FAE a dosis elevadas. Es decir, en estos pacientes se debe tener un enfoque equilibrado tratando de maximizar la calidad de vida y minimizar el impacto de las CE, buscando un equilibrio óptimo para intentar no exponer al paciente a una politerapia innecesaria.

Evidencias	Nivel
El sobret ratamiento al asociar FAE puede tener consecuencias muy negativas	IV
La rotación de FAE en pacientes que no respondan a la biterapia inicial es favorable en gran número de ocasiones	I
La asociación de tres FAE no parece aportar ningún beneficio sobre la biterapia con FAE en gran número de ocasiones	IV

Recomendaciones	Grado de recomendación
El tratamiento antiepiléptico se debe comenzar siempre con un solo FAE	B
La dosis inicial de un FAE en monoterapia debe ser la mínima eficaz	A
Si el primer FAE se tolera mal incluso a dosis bajas, produce efectos adversos graves o falla totalmente en el control de las CE, debe sustituirse por otro FAE	R - SAdE
Cuando el primer FAE en monoterapia muestre una eficacia incompleta, se puede optar por sustituir de forma solapada por un segundo FAE o bien asociar un segundo FAE al primero	R - SAdE
Al combinar dos FAE conviene utilizar dosis moderadas del FAE a asociar, e introducirlo de forma lenta, para aumentar la tolerabilidad	R - SAdE
Los pacientes que no hayan respondido a dos FAE adecuados, tomados de forma apropiada, bien en monoterapia o asociados, deben remitirse a un centro de referencia en epilepsia para una valoración precisa	R - SAdE
Si no se consigue el control de las CE con los dos primeros regímenes terapéuticos es aconsejable ensayar otros FAE y/o combinaciones	A
Asociar siempre FAE eficaces para el tipo de CE o de epilepsia del paciente	A
Al combinar FAE se deben evitar los que potencien su toxicidad	R - SAdE
Se debe tener en cuenta la edad, sexo y morbilidad asociada al asociar FAE	R - SAdE
La posología cómoda y el grado de interacción farmacocinética deben modular la elección de FAE a combinar	R - SAdE
Los FAE que <i>a priori</i> pueden ser más eficaces en asociación son los de amplio espectro o con mecanismo de acción diferente	R - SAdE
En terapia combinada con FAE se debe estar siempre atento a la posibilidad de incurrir en sobretratamiento	R - SAdE

Bibliografía

1. Stephen LJ, Brodie MJ. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 164-72.
2. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, et al. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42: 1387-94.
3. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-75.
4. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and con-

- trolled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-8.
5. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 881-90.
 6. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 579-88.
 7. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501-39.
 8. French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 643-55.
 9. Glauser TA, Loddenkemper T. Management of childhood epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 656-81.
 10. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548-54.
 11. Millul A, Iudice A, Adami M, et al; THEOREM Study Group. Alternative monotherapy or add-on therapy in patients with epilepsy whose seizures do not respond to the first monotherapy: an Italian multicentre prospective observational study. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 494-500.
 12. Semah F, Thomas P, Coulbaut S, et al. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord* 2014; 16: 165-74.
 13. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, et al; SOPHIE Study Group. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 797-804.
 14. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs –rational polytherapy? *Seizure* 2011; 20: 369-75.
 15. Brigo F, Ausserer H, Tezzon F, et al. When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supra-additive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 439-42.
 16. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, 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.
 17. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 70: 54-65.
 18. Gilioli I, Vignoli A, Visani E, et al. Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of 'new' antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012; 53: 733-40.
 19. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7-26.
 20. Costa J, Fareleira F, Ascensão R, et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52: 1280-91.
 21. Rheims S, Perucca E, Cucherat M, et al. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52: 219-33.
 22. Beydoun A, D'Souza J. Treatment of idiopathic generalized epilepsy - a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1283-98.
 23. Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 8): S31-6.
 24. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001770.
 25. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD003277.
 26. Cramer JA, Sapin C, François C. Indirect comparison of clobazam and other therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 91-9.
 27. Von Stülpnagel C, Coppola G, Striano P, et al. First long-term experience with the orphan drug rufinamide in children with myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome). *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 459-63.
 28. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 355-70.
 29. Brigo F, Storti M. Antiepileptic drugs for the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD010483.
 30. Inoue Y, Ohtsuka Y; STP-1 Study Group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014; 108: 725-31.
 31. Kossoff EH. Intractable childhood epilepsy: choosing between the treatments. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 145-9.
 32. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1019-30.
 33. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs –an update. *Acta Neurol Scand* 2014; 130: 234-8.
 34. Ruiz-Giménez J, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, et al; Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure* 2010; 19: 375-82.
 35. Villanueva V, Sánchez-Álvarez JC, Peña P, et al. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 332-42.

36. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 792-802.
37. Hermann B, Meador KJ, Gaillard WD, et al. Cognition across the life span: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav* 2010; 17: 1-5.
38. Cramer JA. Tolerability of antiepileptic drugs: can we determine differences? *Epilepsy Behav* 2012; 23: 187-92.
39. Faught E. Adherence to antiepilepsy drug therapy. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 297-302.
40. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Methodologies used to identify and characterize interactions among antiepileptic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 281-92.
41. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 157-63.
42. Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, et al. Antiepileptic drug combinations –have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res* 2012; 98: 194-8.
43. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, et al. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol* 2014; 71: 985-93.
44. Villanueva V, López FJ, Serratosa JM, et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 349-56.
45. Villanueva V, Serratosa JM, Guillamón E, et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: results of the 1-year ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1243-52.
46. Moeller JJ, Rahey SR, Sadler RM. Lamotrigine-valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 475-9.
47. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013; 54: 1.481-9.
48. Machado VH, Palmini A, Bastos FA, et al. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a 'proof of concept,' open label study. *Epilepsia* 2011; 52: 1303-10.
49. Steinhoff BJ, Maren Staack A, et al. Seizure control with antiepileptic drug therapy in 517 consecutive adult out patients at the Kork Epilepsy Centre. *Epileptic Disord* 2012; 14: 379-87.
50. Poolos NP, Warner LN, Humphreys SZ, et al. Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 62-8.

5.^a Sección

Características del tratamiento farmacológico crónico en poblaciones especiales

21

Tratamiento farmacológico de la epilepsia en el niño

Autores:

O. Alonso Luengo. Neuropediatría
M.C. Robles Vizcaíno. Neuropediatría
I.S. Machado Casas. Neuropediatría

Revisores:

A. Molina Carballo. Neuropediatría
S. Roldán Aparicio. Neuropediatría
J.C. Sánchez Álvarez. Neurología
P. Serrano Castro. Neurología

► **Pregunta Nº 139.- ¿Cuáles son las características farmacocinéticas diferenciales del niño respecto al adulto y cómo repercuten en la dosificación y la titulación del fármaco?**

Existen diferencias fisiológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas en la edad infantil que influyen en la dosificación, la toxicidad y la incidencia de efectos adversos de los FAE en niños. Además, las respuestas de los neurotransmisores, tanto cualitativas como cuantitativas, son diferentes en un cerebro maduro de uno inmaduro [1,2]. Las principales diferencias son señaladas a continuación:

- *Absorción.* La inmadurez del sistema gastrointestinal, con parámetros cambiantes en cuanto a pH, tiempo de vaciado, superficie de absorción, circulación, actividad enzimática y diferencias en la flora intestinal puede disminuir la absorción sobre todo en FAE que no sean fácilmente solubles y dispersables [2].
- *Distribución.* En niños y lactantes el cociente aumentado del agua corporal total respecto a la masa corporal, la disminución de la unión a proteínas plasmáticas así como las diferencias en la unión a los tejidos pueden alterar el volumen de distribución de los fármacos [1].
- *Metabolismo.* La biotransformación de la mayor parte de los FAE clásicos se realiza a través de dos vías metabólicas principales: la catalización a través de las enzimas citocromo P450 (CYP) y la glucuronización mediante el sistema de la uridín difosfato glucuronositransferasa (UGT). Algunos de los FAE modernos como GBP, LEV o PGB, se eliminan por vía renal o mixta sin emplear las vías CYP o UGT [1]. La influencia de la edad en el metabolismo hepático depende de la cascada enzimática implicada. El patrón de desarrollo de cada vía metabólica es muy diferente; a modo de ejemplo los niños

Tabla 21.1. Características farmacocinéticas del niño.	
Absorción	Irregularidad en la absorción dependiendo de la edad pH, circulación, tiempo de vaciado, actividad enzimática
Distribución	Aumento del agua corporal Disminución de la unión a proteínas
Metabolismo	Aumento de la velocidad máxima de metabolismo Semivida más corta
Excreción	Aumento de la eliminación renal Aumento de la eliminación por biotransformación hepática

pequeños tienen una velocidad máxima de metabolismo ($V_{m\acute{a}x}$) significativamente mayor que los adultos. En consecuencia, la vida media de los fármacos es menor, especialmente si se metabolizan en el hígado.

- **Eliminación.** Teniendo en cuenta la vía de eliminación de los fármacos y la edad del niño deberemos reducir o aumentar las dosis [1] (Tabla 21.1).

En niños, la característica farmacocinética más relevante es una velocidad de eliminación acelerada, tanto por la mayor actividad de las vías metabólicas como por la eliminación renal, en consecuencia la dosificación debe ser calculada respecto al peso (kg) o superficie corporal (m^2), resultando mayor y con una semivida más corta en comparación con el adulto, lo que en ocasiones hace necesario repartir la dosis calculada en 2 o 3 tomas al día para mantener la concentración terapéutica a lo largo de las 24 horas. Estas diferencias también influyen en la posibilidad de reacciones idiosincrásicas que son más frecuentes y específicas de los niños.

Evidencias	Nivel
La dosis de FAE en los niños debe ser calculada respecto al peso o por superficie corporal	I
En niños la velocidad de eliminación es más rápida que en adultos	I

► Pregunta N° 140.- ¿Cómo influye la etiología de la epilepsia y las características del EEG en la elección del tratamiento farmacológico de la epilepsia del niño?

Los niños presentan, a diferencia del adulto, distintos síndromes epilépticos relacionados con la edad, condicionando no solo la necesidad de valorar la indicación o no de tratamiento, sino también su duración, que con frecuencia es sólo temporal.

En la edad pediátrica hay una mayor incidencia de epilepsia de etiología idiopática y/o de base genética, y otro gran grupo de malformaciones del desarrollo cortical con potencial tratamiento quirúrgico; además hay que tener en cuenta que cualquier cuadro epiléptico que progresa obliga a sospechar un error congénito del metabolismo, que *per se* condiciona el tratamiento de las CE evitando determinados FAE que pueden empeorar el curso clínico o considerar la asociación de cofactores o dietas específicas según el diagnóstico.

El diagnóstico de un síndrome epiléptico concreto proporciona información adicional para el tratamiento y pronóstico [3]. En la edad pediátrica se dan determinados síndromes electroclínicos en relación con la edad del niño, algunos son benignos y con buen pronóstico por lo que en ellos el tratamiento puede no ser necesario y va a depender de los factores individuales del riesgo de recurrencia y de la evolución. Por otra parte, el grupo de ‘encefalopatías epilépticas’ comparte una compleja interacción entre la etiología, el proceso epileptógeno, las CE y la presencia de descargas epileptiformes subclínicas, con una peor respuesta terapéutica y por tanto un pronóstico severo o difícil de establecer, precisando un tratamiento específico, energético y precoz [3,4].

La coexistencia de formas graves y benignas nos obliga a intentar un diagnóstico precoz y plantear una reevaluación continua del síndrome epiléptico según la evolución.

En el niño, la posible asociación del cuadro epiléptico con retraso mental, alteraciones del neurodesarrollo o con trastornos del comportamiento, así como con su propio desarrollo cognitivo condicionan la elección del FAE, con el fin de minimizar su repercusión sobre estas áreas [4,5].

Evidencias	Nivel
El diagnóstico de síndrome epiléptico frente a las CE proporciona información adicional para el tratamiento y pronóstico	II

► **Pregunta N° 141.- ¿Cuáles son las reacciones adversas agudas y crónicas más frecuentes de los FAE en la infancia?**

Los niños son más susceptibles que los adultos a presentar efectos adversos por FAE, especialmente aquellos con discapacidad intelectual. Además, el perfil de toxicidad de FAE concretos puede ser diferente al de los adultos, como ocurre en los trastornos de conducta (hiperactividad, insomnio, agresividad) por BZD y barbitúricos, mucho más frecuentes en los niños [6,7].

Los efectos adversos idiosincrásicos también son más comunes en los niños; las diferencias farmacocinéticas, inmunológicas y las posibles enfermedades metabólicas subyacentes son factores que hay que considerar. Es importante conocerlos para prevenir precozmente sus consecuencias, los dos más importantes por su potencial letalidad son: LTG y exantema y VPA y hepatotoxicidad [1,8].

- El exantema por LTG aparece entre las 2-6 semanas de iniciar el tratamiento pudiendo producir una reacción tipo Stevens-Johnson. Son factores de riesgo la menor edad, su asociación a VPA, una dosis de inicio elevada y una titulación rápida. Es un síndrome de hipersensibilidad a fármacos, también inducido por CBZ, OXC, PB y PHT. Su incidencia mayor en niños se justifica por el aumento del metabolismo de la vía CYP que produciría una mayor cantidad de metabolitos activos de la LTG y con una incidencia de 10 por mil niños en comparación de 3 por mil en adultos [9].
- La hepatotoxicidad inducida por VPA es también más típica en población pediátrica, especialmente en menores de dos años [8].

Los efectos adversos también están muy relacionados con la velocidad de titulación, sobre todo los que afectan al SNC, que puede ser minimizado con una dosis de inicio baja y titulación lenta del FAE [10].

Otro aspecto a tener en cuenta es la influencia de los FAE sobre las funciones neuropsicológicas, inclu-

Tabla 21.2. Efectos adversos sobre cognición, aprendizaje y conducta.	
Tipo A (dosis dependiente)	Somnolencia Enlentecimiento del pensamiento
Tipo B (idiosincrásicas)	Encefalopatía hiperamoniémica por VPA
Tipo C (crónicas)	Alteraciones cognitivas y conductuales evolutivas con repercusión negativa sobre el aprendizaje y adaptación psicosocial
Tipo D (diferidas)	Alteraciones conductuales y del neurodesarrollo en hijos de madres tratadas con FAE durante la gestación

yendo tanto a nivel cognitivo, como del comportamiento, especialmente con los FAE antiguos [7,11,12]. Las dificultades de aprendizaje en un cerebro en desarrollo deben tenerse muy en cuenta a la hora de elegir el fármaco adecuado. La politerapia y las dosis elevadas son factores agravantes [6] (Tabla 21.2).

Evidencias	Nivel
Las reacciones adversas idiosincrásicas son más frecuentes en niños	I
Los niños con epilepsia en tratamiento con politerapia tienen mayor riesgo de déficits cognitivos o trastornos de aprendizaje	II

► Pregunta Nº 142.- Además de los FAE, ¿qué tratamientos farmacológicos son eficaces y efectivos en la epilepsia infantil?

A. Terapias inmunomoduladoras, como los corticoides, inmunoglobulinas o plasmaféresis, son utilizadas de forma habitual en enfermedades neurológicas de base autoinmune, pero su uso en epilepsia ha sido limitado y restringido a cuadros refractarios al tratamiento convencional.

En los últimos diez años, hemos ido ampliando el conocimiento de algunas encefalopatías y síndromes epilépticos que presentan mecanismos autoinmunes en su patogenia [13,14].

A1. Corticoterapia:

En el síndrome de West, el ACTH es el tratamiento de elección, siendo los corticoides una alternativa eficaz [15,16].

Durante muchos años esta estrategia terapéutica se ha usado en otros síndromes epilépticos refractarios como el síndrome de Lennox-Gastaut, y en los cuadros de epilepsia con punta onda continua durante el sueño lento entre los que se incluye el síndrome de Landau-Kleffner. Esta modalidad de terapia adyuvante, se basa en aportaciones, la mayoría de ellas retrospectivas u observacionales, que reflejan un efecto beneficioso en la reducción del número de CE [17,18]. A pesar de que su uso se está ampliando, las dosis de corticoides y el tiempo de utilización no están aún estandarizadas, siendo la evidencia de muy bajo nivel como para recomendar su uso abiertamente.

A.2. *Inmunoglobulinas y plasmaféresis:*

El uso de inmunoglobulinas y plasmaféresis ha sido siempre muy limitado, como tratamiento coadyuvante en algunos síndromes epilépticos refractarios al tratamiento y basado siempre en estudios de nivel de evidencia IV [19,20]. Faltan estudios que comparen dosis eficaces y estrategias terapéuticas frente a determinados síndromes. Solo disponemos de un estudio de nivel I con tratamiento con diferentes dosis de Inmunoglobulinas frente a placebo, con escasa respuesta, por no observarse diferencias significativas en la reducción de las CE superior al 50% [21].

El tratamiento inmunorregulador está tomando cada vez más relevancia en encefalopatías epilépticas como nueva estrategia terapéutica, basada en trabajos que relacionan la presencia de mediadores pro inflamatorios en plasma y en el cerebro con determinadas patologías como esclerosis hipocampal o displasia cortical focal, así como en las encefalopatías epilépticas autoinmunes; de ahí que ante un cuadro neurológico grave con sospecha de un mecanismo inflamatorio algunos autores recomiendan el uso de terapia inmunomoduladora [22-26].

En procesos como la encefalitis de Rasmussen se ha descrito beneficio de la asociación de FAE con terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras como tratamiento coadyuvante, si la terapia con FAE fracasa. A pesar de esto, son necesarios ECA para poder establecer conclusiones y de momento, continúa siendo la hemisferectomía el tratamiento de elección, quedando solo el resto de terapias como alternativas en fases precoces de la enfermedad hasta la cirugía o en caso de contraindicación de esta.

En aquellos estudios retrospectivos con encefalopatía autoinmune donde comparan diferentes modalidades de tratamiento, a pesar de encontrar beneficios, los resultados son escasos y el deterioro cognitivo está presente en todos los casos [27-31].

B. Piridoxina (vitamina B₆), piridoxal-fosfato y ácido folínico. Durante la etapa neonatal, algunos errores innatos del metabolismo suelen presentarse en forma de encefalopatía epiléptica con CE refractarias al tratamiento. Algunos de estos cuadros pueden responder a piridoxina, piridoxal-fosfato, o ácido folínico, por lo que deben ensayarse junto con el resto de los FAE [32-34].

Aparte de la época neonatal, la piridoxina es tratamiento de primera línea en síndrome de West en algunos países y además es una terapia adyuvante en otras epilepsias refractarias en pediatría, aunque faltan ensayos clínicos comparando la piridoxina en monoterapia frente a otros tratamiento de primera línea para el síndrome de West como ACTH o VGB [15].

C. Antagonistas del calcio. Los estudios realizados con nifedipino y flunaricina como terapia antiepiléptica son escasos y no alcanzan evidencia para recomendar su uso como tratamiento coadyuvante [35].

Evidencias	Nivel
La terapia corticoidea es una alternativa eficaz al ACTH en el síndrome de West	III
En encefalopatías epilépticas refractarias a FAE en el periodo neonatal debe hacerse un ensayo terapéutico con piridoxina y ácido folínico	IV
El tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis puede considerarse como tratamiento coadyuvante en encefalopatías en niños en las que se sospecha un proceso autoinmune de base	IV

► Pregunta Nº 143.- ¿Qué consideraciones especiales tiene el tratamiento de las epilepsias asociadas a los errores congénitos del metabolismo?

Existe un amplio grupo de errores congénitos del metabolismo (ECM) que entre otras manifestaciones, presentan epilepsia, generalmente de difícil control, con diferentes tipos de CE y con un elevado riesgo de EE. Además, pueden manifestarse como CE focales o síndromes epilépticos bien definidos, por lo que el enfoque diagnóstico a veces es difícil [36-39].

En general, se debe sospechar un posible ECM ante la presencia de una ERF, siendo importante el tipo de CE y la edad de aparición. Es necesario hacer un enfoque diagnóstico completo buscando síndromes dismórficos, alteraciones en el EEG antes de las comidas (deficiencia de GLUT1), trastornos del movimiento (deficiencia de creatinina), anomalías del cabello y/o piel (déficit de biotinidasas), encefalopatía mioclónica de aparición muy precoz con o sin presencia de atrofia cerebral (enfermedades mitocondriales) o alteraciones electrolíticas, de glucosa y del pH (alteración del ciclo de la urea, glucogenosis, acidemias orgánicas...) [40]. A menudo el diagnóstico del paciente es difícil, pero es de suma importancia su realización, por existir a veces tratamiento específico para estos procesos y con ello un mejor control de los síntomas asociados.

Cuando un paciente con ECM presenta CE, es importante conocer las propiedades del FAE a elegir. Por ejemplo, VPA debido a su metabolismo hepático, asociado a veces a pancreatitis, encefalopatía hiperamoniémica y disfunción tubular, no se recomienda en los trastornos del ciclo de la urea, y por lo general, se utiliza con mucha precaución en otros ECM y asociado a L-carnitina, ya que existe evidencia de bajo nivel de que esta asociación puede mejorar sus efectos adversos. El VPA puede aumentar la concentración cerebral de glicina y empeorar la clínica de la encefalopatía por glicina, conocida previamente como hiperglicinemia no cetósica. Además, en enfermedades mitocondriales empeoran las CE, pudiendo precipitar los episodios tipo ictus en el síndrome MELAS, e incluso puede desencadenar fallo hepático fulminante en algunas de ellas (mutación *POLG1*) [40].

Otros FAE que pueden interferir en el metabolismo mitocondrial como CBZ, ESM, GBP, OXC, PB, PHT, TPM, VGB, ZNS deben ser evitados, siendo LEV el más recomendado en este tipo de trastornos [37-39]. Disponemos de algunos estudios con diferentes FAE para algunos de estos trastornos, pero ninguna Guía de Práctica Clínica recomienda un antiepiléptico específico para un determinado trastorno, y en la mayoría de los casos se debe individualizar el tratamiento.

Evidencias	Nivel
El uso de VPA no se recomienda en los trastornos del ciclo de la urea ni en la encefalopatía por glicina En general, debe ser utilizado con mucha precaución en cualquier error congénito del metabolismo	I
No puede recomendarse un tratamiento con FAE de elección en enfermedades metabólicas y mitocondriales	IV

► Pregunta Nº 144.- ¿Qué se debe vigilar y qué controles periódicos deben realizarse en el niño epiléptico con tratamiento farmacológico?

Aunque en menor proporción que en adultos, en pacientes pediátricos pueden existir comorbilidades. Durante el seguimiento y control del niño, el especialista deberá conocer las propiedades farmacocinéticas del FAE usado para controlar así las posibles reacciones adversas: monitorización de transaminasas en fárma-

cos con metabolismo hepático (BZD, CBZ, PB, PHT, VPA), controles hematológicos en aquellos que influyen sobre la médula ósea (CBZ, PB, PHT, PRM, TPM, VPA) o perfil hormonal tiroideo (CBZ, PB, PHT, PRM que disminuyen la T4 libre) [41]. Esta monitorización es recomendable sobre todo en los primeros meses tras el inicio del tratamiento.

En neuropediatria hay tres aspectos que no pueden ser olvidados:

A. Desarrollo psicomotor, cognitivo y conductual del paciente

El cerebro del niño se encuentra en un proceso de maduración, lo que va a condicionar la función fundamental del aprendizaje, siendo importante en el seguimiento una evaluación neuropsicológica del paciente desde su primera visita y controles posteriores evolutivos en función de determinados factores de riesgo neuropsicológico como: recidiva de las CE, politerapia o síndromes epilépticos que se asocian a deterioro cognitivo. Los FAE más recientes en líneas generales afectan menos el neurodesarrollo [6,7].

En un estudio con 282 niños entre los 6-14 años, se realizó en la primera visita una evaluación neuropsicológica y de rendimiento escolar, observándose de forma prospectiva que aquellos con coeficiente intelectual normal pero con algún déficit neuropsicológico no mostraron inicialmente problemas en el rendimiento escolar, de ahí que una valoración e intervención temprana puede ser la clave para evitar un fracaso escolar [42]. En el paciente epiléptico pueden coexistir trastornos del neurodesarrollo, como el déficit de atención e hiperactividad, trastornos del espectro autista, y otros problemas de aprendizaje, que deberán ser tratados tanto con medicación psicotrópica como con tratamiento psicológico neuroconductual [43,44].

B. Estado nutricional y crecimiento:

Al estar en fase de crecimiento, en el niño es fundamental un buen estado de nutrición para su adecuado desarrollo. El niño epiléptico puede precisar un mayor aporte energético si nos encontramos ante un cuadro asociado a un aumento del metabolismo energético basal, al que suele añadirse una dificultad en la ingesta, existiendo, una correlación elevada entre el grado de déficit neurológico y la desnutrición de grado moderada-severa [45]. Además puede existir interacciones sobre determinados nutrientes de los FAE, como la PHT que induce el recambio óseo favoreciendo la osteopenia, aunque también se han descrito déficit de vitamina D en pacientes con FAE no inductores enzimáticos a nivel del metabolismo óseo [41,46].

En los estudios que comparan nivel de vitamina B₁₂, homocisteína y ácido fólico en suero de pacientes epilépticos con controles no se observan deficiencias significativas, aunque se recomienda control periódico si el paciente está recibiendo terapia con FAE inductores enzimáticos [47].

En consecuencia, es necesario medir y pesar al paciente de forma rutinaria y realizar control nutricional si se sospecha cualquier deficiencia nutricional o cambios de peso, teniendo en cuenta la adicción de efectos secundarios en este aspecto con la asociación de algunos FAE como TPM o ZNS con la disminución de apetito y pérdida de peso o por el contrario ganancia de peso con CBZ, CLB, GBP, PGB, PMP y VPA.

C. Impacto de la epilepsia sobre la calidad de vida del paciente y su familia:

El paciente pediátrico se encuentra en una situación de vulnerabilidad, siendo fundamental las entrevistas con los familiares y con él mismo, que evalúen su propia calidad de vida y de sus cuidadores, su rela-

ción con el entorno (escuela y familia), rendimiento escolar y expectativas del niño y familiares. No debemos olvidar que las comorbilidades psiquiátricas como baja autoestima, ansiedad o depresión también se pueden encontrar en el paciente pediátrico [48]. Por esta razón, en neuropediatría es recomendable que el paciente acuda junto con sus padres a cada una de las revisiones programadas para valorar su desarrollo neuropsicológico y de aprendizaje.

Recomendaciones	Grado de recomendación
La dosis y titulación de dosis debe ajustarse al peso o superficie corporal del niño	A
La elección del tratamiento con FAE en niños debe basarse en el diagnóstico del síndrome epiléptico y, en su defecto, en el tipo o tipos de CE	R - SAdE
La terapia con corticoides es una alternativa eficaz al ACTH en el síndrome de West	C
En encefalopatías epilépticas refractarias a FAE en el periodo neonatal debe realizarse un ensayo terapéutico con piridoxina y ácido folínico	R - SAdE
En niños con encefalopatía epiléptica refractaria a FAE pueden ser de utilidad las terapias inmunomoduladoras como corticoides, inmunoglobulinas o plasmaféresis	R - SAdE
El uso de VPA no se recomienda en los trastornos del ciclo de la urea ni en hiperglicinemias no cetósicas. En general, debe ser utilizado con mucha precaución en cualquier error congénito del metabolismo	A
En enfermedades mitocondriales, los FAE que interfieren con el metabolismo mitocondrial como CBZ, ESM, GBP, OXC, PB, PHT, TPM, VGB, VPA y ZNS deben ser evitados	R - SAdE
En el niño epiléptico se debe realizar un plan de actuación completo que incluya tanto el tratamiento de la epilepsia como de las comorbilidades asociadas	R - SAdE
El niño epiléptico debe ser valorado evolutivamente desde el punto de vista neuropsicológico y del aprendizaje	C
En el niño epiléptico se debe vigilar el estado nutricional como posible efecto secundario asociado a los FAE	C

Bibliografía

1. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 3): S53-9.
2. Gilman JT, Duchowny M, Campo AE. Pharmacokinetic considerations in the treatment of childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 267-77.
3. Chiron C, Kassai B, Dulac O, et al. A revisited strategy for antiepileptic drug development in children: designing an initial exploratory step. *CNS Drugs* 2013; 27: 185-95.
4. Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol* 2008; 7: 57-69.
5. García-Peñas JJ, Fournier-Del Castillo MC, Domínguez-Carral J. Epilepsia y cognición: el papel de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2014; 58 (Supl 1): S37-42.
6. Kennedy GM, Lhatoo SD. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2008; 22: 739-60.
7. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 792-802.
8. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1223-44.
9. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40: 985-91.
10. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, et al. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 2006; 47: 318-22.
11. Lagae L. Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 235-41.
12. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004; 62: 872-7.
13. Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 146-53.
14. Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 18-22.
15. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012; 78: 1974-80.
16. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001770.
17. Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, et al. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disord* 2012; 14: 1-11.
18. Toledano M, Britton JW, McKeon A, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014; 82: 1578-88.
19. Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 90-4.
20. Geva-Dayana K, Shorer Z, Menascu S, et al. Immunoglobulin treatment for severe childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 375-81.
21. Van Rijckevorsel-Harmant K, Delire M, Schmitz-Moorman W, et al. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double-blind/dose finding clinical study. *Int J Clin Lab Res* 1994; 24: 162-6.
22. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 2014; 137: 2178-92.
23. McCoy B, Akiyama T, Widjaja E, et al. Autoimmune limbic encephalitis as an emerging pediatric condition: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2011; 26: 218-22.
24. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
25. McDaniel LM, Fields JD, Bourdette DN, et al. Immunomodulatory therapies in neurologic critical care. *Neurocrit Care* 2010; 12: 132-43.
26. Walker L, Pirmohamed M, Marson AG. Immunomodulatory interventions for focal epilepsy syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD009945.
27. Bittner S, Simon OJ, Göbel K, et al. Rasmussen encephalitis treated with natalizumab. *Neurology* 2013; 81: 395-7.
28. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2013; 54: 543-50.
29. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, et al. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev* 2013; 35: 778-85.
30. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011; 52: 1956-65.
31. Pardo CA, Nabbout R, Galanopoulou AS. Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics* 2014; 11: 297-310.
32. Pearl PL, Gospe SM Jr. Pyridoxine or pyridoxal-5-phosphate for neonatal epilepsy: the distinction just got murkier. *Neurology* 2014; 82: 1392-4.
33. Nicolai J, Van Kranen-Mastenbroek VH, Wevers RA, et al. Folinic acid-responsive seizures initially responsive to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 164-7.
34. Gospe SM Jr. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J* 2010; 33: 1-12.

35. Bitton JY, Sauerwein HC, Weiss SK, et al. A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. *Epilepsia* 2012; 53: 1570-6.
36. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, et al. Metabolic epilepsy: an update. *Brain Dev* 2013; 35: 827-41.
37. Bindoff LA, Engelsen BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl 4): S92-7.
38. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Epilepsy in mitochondrial disorder. *Seizure* 2012; 21: 316-21.
39. Lee HF, Chi CS, Tsai CR, et al. Epileptic seizures in infants and children with mitochondrial diseases. *Pediatr Neurol* 2011; 45: 169-74.
40. Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2005; 7: 67-81.
41. Ruiz-Giménez J, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, et al. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure* 2010; 19: 375-82.
42. Fastenau PS, Johnson CS, Perkins SM, et al. Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology* 2009; 73: 526-34.
43. Reilly CJ. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood epilepsy. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 883-93.
44. Robinson SJ. Childhood epilepsy and autism spectrum disorders: psychiatric problems, phenotypic expression, and anti-convulsants. *Neuropsychol Rev* 2012; 22: 271-9.
45. Bertoli S, Cardinali S, Veggiotti P, et al. Evaluation of nutritional status in children with refractory epilepsy. *Nutr J* 2006; 5: 14.
46. Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1352-6.
47. Kurul S, Unalp A, Yiş U. Homocysteine levels in epileptic children receiving antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 2007; 22: 1389-92.
48. Artigas J. Psychological manifestations of epilepsy in childhood. *Rev Neurol* 1998; 28 (Suppl 2): S135-41.

22

Epilepsia en la mujer y durante el embarazo. Epilepsia en el hombre

Autores:

C. Arenas Cabrera. Neurología

M.I. Chamorro Muñoz. Neurología

Revisores:

J. Galán Barranco. Neurología

P. Martínez Agredano. Neurología

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

► **Pregunta N° 145.- ¿Qué modificaciones se producen por la epilepsia y los FAE en la función hormonal, sexual y reproductiva en la mujer?**

Las mujeres con epilepsia (MCE) tienen mayor disfunción sexual (disminución de deseo, excitación y aumento de dispareunia y vaginismo) a lo esperado debido a múltiples factores: el estigma social de la epilepsia, mayor prevalencia de depresión y efectos propios de la epilepsia y los FAE al influir en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal [1-3]. Los FAE inductores enzimáticos alteran los niveles hormonales pero no existe evidencia de que esto influya en la función sexual de las mujeres [4].

La fertilidad está reducida un 30% en MCE por mayor incidencia de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia funcional y menopausia prematura [1-3]. La epilepsia temporal izquierda está más relacionada con el SOP y la derecha con el hipogonadismo hipogonadotropo [1]. La mayor incidencia de SOP se ha relacionado tanto con disfunción hipotalámica inducida por la epilepsia [3] como con el uso de VPA, sobre todo en menores de 20 años, en este caso el efecto suele ser reversible [5].

La menopausia precoz se ha relacionado sobre todo con la presencia de epilepsia catamenial y en estos casos también suele haber empeoramiento de CE en la etapa perimenopáusica [1-3].

La terapia hormonal sustitutiva se debe emplear con precaución en MCE. Existe un ECA enmascarado usando estrógenos equinos combinados con medroxiprogesterona controlado con placebo, con escaso número de MCE menopáusicas, en las que se produjo un incremento de las CE [6].

Las MCE menopáusicas tratadas con FAE inductores enzimáticos o VPA tienen un riesgo aumentado de sufrir osteoporosis por sus efectos sobre el metabolismo óseo. Hay escasa evidencia sobre el efecto de LEV,

LTG, TPM y ZNS en este aspecto [1]. Los estudios sobre el uso de bifosfonatos y dosis precisas de vitamina D en MCE son muy limitados.

Evidencias	Nivel
La incidencia de disfunción sexual es algo mayor en las MCE	III
La fertilidad está reducida en las MCE	III
La mayor incidencia del SOP se debe a la epilepsia y uso de VPA (en MCE < 20 años)	III
El SOP inducido por VPA en mujeres jóvenes suele ser reversible	III
La menopausia precoz es más frecuente en las mujeres con epilepsia catamenial	III
La terapia hormonal sustitutiva puede incrementar el número de CE en MCE menopáusicas	II
Los FAE clásicos (CBZ, PB, PHT, VPA) aumentan el riesgo de osteoporosis en la mujer después de la menopausia No hay datos sobre los FAE de segunda generación	III

► **Pregunta N° 146.- ¿Qué se entiende por epilepsia catamenial y cuál es su tratamiento?**

El criterio para diagnosticar una epilepsia catamenial es un incremento de CE del doble o más en una fase del ciclo menstrual, tras contar el número de CE en cada fase del ciclo menstrual durante al menos dos ciclos completos [7], aunque la variedad de patrones, de ciclos y posibilidad de ciclos anovulatorios intermitentes complican el análisis exacto [8]. Se puede presentar en todos los tipos de epilepsia aunque parece ser más frecuente en epilepsia focal y sobre todo temporal.

Existen tres tipos de patrones considerando día 1 el primer día de la menstruación y el 14 el día de la ovulación:

- *C1 exacerbación perimenstrual*: del -3 al +3.
- *C2 exacerbación periovulatoria*: del +10 al +16.
- *C3 exacerbación en ciclo anovulatorio*: del +10 al -4 del siguiente ciclo.

En su fisiopatología parecen influir cambios cíclicos en equilibrio hidroelectrolítico, en el nivel de los FAE, de los estrógenos, de los progestágenos y de los neuroesteroides endógenos como la alopregnanolona y la alotetrahydrodeoxicorticoesterona [9] (Tabla 22.1).

Actualmente, no hay ningún tratamiento específico para la epilepsia catamenial. Suele ser una epilepsia refractaria a FAE. En la tabla 22.2 se exponen varias pautas de tratamiento probadas que pueden ser útiles [8,9]. En cuanto al uso de progesterona, en un ECA enmascarado, comparando eficacia y seguridad de progesterona frente a placebo en ERF focal, catamenial y no catamenial, se demostró que la progesterona cíclica es ineficaz en ERF focal [10]; sí existió mejoría significativa en un grupo muy seleccionado de epilepsia catamenial C1 [11]. Dos estudios posteriores con progesterona con muestras de pequeño tamaño, uno caso-control en epilepsia catamenial C1 y C3 [12] y otro prospectivo, en C2 y C3 [13] también mostraron beneficio.

Tabla 22.1. Posibles mecanismos neuroendocrinos de epilepsia catamenial.

	Cambio hormonal	Mecanismo neuronal
C1 perimenstrual	↓ Estradiol ↓↓ Neuroesteroides	↓ Inhibición gabérgica
C2 periovulatorio	↑ Estradiol ↓ Neuroesteroides	↑ Excitación ↓ Inhibición gabérgica
C3 anovulatorio	Estradiol moderado ↓↓ Neuroesteroides	Excitación persistente ↓ Inhibición gabérgica

Tabla 22.2. Tratamientos probados en epilepsia catamenial.

		Mecanismo	Eficacia	Limitaciones
Métodos hormonales (supervisado por ginecólogo)	Medroxiprogesterona	Progestágeno sintético	Moderada	Puede alterar fertilidad
	Clomifeno	Antagonista receptores estrogénicos	Moderada	Puede alterar fertilidad
	Triptorelina	Análogo GnRH	Moderada	Provoca menopausia
	Leuprolide	Análogo GnRH	Moderada	Provoca menopausia
	Progesterona (del día 14 al 25 y tres días de reducción progresiva)	Precursor de neuroesteroides	Alta (casos seleccionados)	Efectos colaterales hormonales
Métodos no hormonales	Acetazolamida (250 mg/24 h en periodo C1 y C2 con suplemento de K)	Inhibidor anhidrasa carbónica	Moderada	Puede crear tolerancia
	Clobazam (20-30mg/24 h durante fase pre y menstrual)	Modulador de receptores GABA _A	Moderada	Sedación Puede crear tolerancia
	Lamotrigina	Bloqueante canales de sodio	Moderada	Mareos Solo hay un estudio
Neuroesteroides	Ganaxolona	Modulador de receptores de GABA _A	Alta	Solo hay un estudio

Evidencias	Nivel
La epilepsia catamenial se debe a cambios en la concentración sérica de hormonas, neuroesteroides y FAE	III
Existen tratamientos cíclicos (Tabla 22.2) hormonales y no hormonales para la epilepsia catamenial que pueden ser útiles	III / IV

Tabla 22.3. Modificaciones de los anticonceptivos hormonales orales por los FAE.

FAE que disminuyen nivel sérico de los anticonceptivos hormonales	FAE que no afectan a los anticonceptivos hormonales
CBZ	Acetazolamida
CLB	CZP
ESL (en menor grado que CBZ y OXC)	ESM
FBM	GBP
LTG (reduce sólo progestágenos)	LCM
OXC	LEV
PB	PGB
PHT	RTG
PMP (en dosis de 12 mg reduce nivel de levonorgestrel, no influye en el de etinilestradiol)	TGB
PRM	VGB
RFM	VPA
TPM (reduce nivel de etinilestradiol en un 30%, pero este efecto es inapreciable con dosis inferiores a 200 mg/día)	ZNS

Tabla 22.4. Otros métodos anticonceptivos y su relación con los FAE.

Se afectan por los FAE inductores	No se afectan por los FAE inductores
Anticonceptivos combinados (píldora, parche transdérmico o anillo vaginal)	Medroxiprogesterona intramuscular
Píldoras solo con progestágenos	DIU Mirena (impregnado de levonorgestrel)
Implantes de progestágenos	DIU de cobre
Píldora postcoital (levonorgestrel 1,5 mg)	Métodos de barrera

► Pregunta Nº 147.- ¿Qué métodos anticonceptivos son aconsejables en la mujer con epilepsia y qué interacciones tienen los anticonceptivos hormonales con los FAE?

No hay contraindicación para el uso de métodos anticonceptivos no hormonales. No hay evidencia que los anticonceptivos hormonales influyan en la epilepsia, pero sí pueden interactuar con algunos FAE reduciéndose la eficacia de la anticoncepción o del FAE [14-17], como se resume en las tablas 22.3 y 22.4.

La LTG disminuye ligeramente los niveles de levonorgestrel por lo que no se puede asegurar que se mantenga la eficacia de anticonceptivos combinados o con sólo progestágenos [18].

La AAN en 1998 recomendó utilizar un mínimo de 50 mg de etinilestradiol si se empleaban FAE inductores junto con anticonceptivos hormonales, pero no hay ningún estudio que justifique esta medida por lo que es más aconsejable añadir un método de barrera [14-17].

La píldora del día después también se afecta por FAE inductores por lo que se recomienda usar como mínimo dos dosis de 1,5 mg en un intervalo de 12 horas [14-17].

La concentración sérica de LTG se ve disminuida o aumentada, de forma rápida y en una cuantía no predecible al asociar o retirar anticoncepción hormonal porque los estrógenos potencian la glucorono conjugación, su principal vía de metabolización. Añadir este tipo de anticoncepción a una MCE controlada con LTG podría provocar reaparición de sus CE y necesidad de aumentar dosis de LTG con la consiguiente aparición de efectos tóxicos los días libres de anticonceptivos. Por el mismo motivo también se pueden afectar los niveles de VPA y OXC y sería recomendable monitorizarlos [14-17]. Cuando se usa LTG asociada a VPA sus niveles no se afectan con el uso de anovulatorios ni con el embarazo [14-17].

Evidencias	Nivel
Los anticonceptivos orales no influyen en la epilepsia, pero pueden tener interacciones perjudiciales con algunos FAE (Tablas 22.3 y 22.4)	II
Los FAE inductores reducen la eficacia de los anticonceptivos hormonales (Tabla 22.3)	II
La píldora del día después se afecta por FAE inductores por lo que se recomienda, en ese caso, usar como mínimo dos dosis de 1,5 mg en un intervalo de 12 h	IV
Los estrógenos reducen en una proporción no predecible la concentración sérica de LTG	II
La LTG disminuye ligeramente los niveles de levonorgestrel y por consiguiente puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales con progestágenos	II

► **Pregunta N° 148.- ¿Cuál es el riesgo de CE y su tratamiento durante el embarazo?**

Se considera que las CEGTC no controladas son más dañinas para el feto que los FAE por el riesgo de producir traumatismos abdominales, acidosis láctica con bradicardia fetal e inteligencia verbal más baja en el niño, y para la madre por el riesgo de muerte por EE o muerte súbita. Durante el parto las CE pueden causar asfixia fetal transitoria. No parece que esté aumentado el número de abortos espontáneos, de niños nacidos muertos o de partos prematuros en MCE que han tenido CE durante el embarazo [19]. Tampoco parece que las CE durante el embarazo aumenten el riesgo de malformaciones fetales. No hay datos consistentes que apunten a un aumento de incidencia del EE, ni que éste comporte un aumento significativo de la morbimortalidad materno-fetal, como mostró el estudio EURAP. Entre el 47% y el 66% de las MCE embarazadas permanecen libres de CE [20-21]. El resto sufre empeoramiento o mejoría de las CE en la misma proporción. El comportamiento de la epilepsia en el año previo al embarazo parece ser un buen predictor de su comportamiento durante la gestación [21]. Por tanto, cualquier cambio de tratamiento para optimizar el control de las CE debería ser realizado y completado antes de la concepción.

Hoy en día se acepta que la disminución en las concentraciones de los FAE que se producen a menudo durante el embarazo es el principal factor responsable del empeoramiento de las CE. Esta disminución se produce en ocasiones por un incumplimiento con la dosis prescrita del FAE por temor de la madre a los efectos de los medicamentos sobre el feto y por el aumento en el aclaramiento de los FAE. El mayor aumento del aclaramiento se produce para los FAE cuyo primer paso de metabolismo es a través del citocromo P 450 o glucuronización. La función renal y el índice de filtración glomerular también aumentan en el embarazo, provocando un aumento de las pérdidas de aquellos FAE que se aclaran principalmente por excreción renal en forma no metabolizada. La variación interindividual en la magnitud de los cambios del aclara-

miento es considerable para un FAE dado y entre FAE[22]. Esto puede comprometer el control de las CE durante el embarazo a menos que se realicen los ajustes apropiados en las dosis de los FAE. La concentración del fármaco libre está menos afectada que la concentración total en los FAE con una alta unión a proteínas (CBZ, PHT, VPA). Respecto a los nuevos FAE, se dispone de más información acerca de LTG, que puede reducir su concentración en más de un 50% [23], similar a LEV y OXC [22,23]. Las GPC actuales establecen que sería deseable conocer las concentraciones séricas eficaces preconcepción y realizar el seguimiento durante el embarazo para ajustar la dosis con el fin de conseguir esos niveles, especialmente con LTG [23].

Se ha comunicado de forma consistente que el riesgo de sufrir CE es más alto durante el parto, lo cual sucede en el 2,5% de las mujeres epilépticas, y este riesgo es mayor para las pacientes que sufrieron CE durante el embarazo.

Si se incrementó la dosis del FAE durante la gestación es necesario reducir la dosis de los FAE para alcanzar los niveles preconcepción en sangre entre las 2 y 12 semanas después del parto. En el caso de la LTG puede ser necesario disminuir la dosis en los primeros días después del parto para evitar efectos adversos por sobredosificación.

Evidencias	Nivel
El comportamiento de la epilepsia en el año previo al embarazo parece ser un buen predictor de su comportamiento durante la gestación	II
Durante la gestación, la concentración de LTG puede reducirse en más de un 50% y de manera similar la de LEV y OXC	II
El riesgo de sufrir CE es más alto durante el parto, lo cual sucede en el 2,5% de las mujeres epilépticas, y es mayor si sufrieron CE durante el embarazo	II

► Pregunta N° 149.- ¿Qué riesgo de teratogénesis y otras consecuencias para la mujer y el feto existen con el consumo de FAE durante el embarazo?

La mayoría de las MCE que están en tratamiento con FAE durante la gestación da a luz niños absolutamente normales. Hay datos que sugieren que la epilepsia materna puede incrementar el riesgo de malformaciones fetales, independientemente del consumo de FAE durante el embarazo, aunque este riesgo, si existe, se considera muy reducido [24]. El consumo de FAE durante el embarazo está asociado a un aumento de riesgo de malformaciones fetales [24], que pasa de un riesgo basal del 1-2% a un 4-9% [25,26].

La mayoría de los estudios que analizan los efectos teratogénicos de los FAE son observacionales prospectivos, muchos de ellos sobre registros nacionales y otros sobre registros nacionales o internacionales específicos de embarazos en mujeres epilépticas o con FAE, y no ensayos aleatorizados, por motivos obvios, lo que limita los niveles de evidencia en algunos aspectos.

Se ha demostrado que VPA es el FAE que comporta el mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores y que es un riesgo dosis-dependiente [25,27,28]. Se ha asociado con un aumento de riesgo para la espina bífida, defectos del septo atrial, hendiduras faciales e hipospadias, principalmente [29]. Los estudios establecen que el menor incremento del riesgo aparece con dosis inferiores a 700 mg/día, situándose en torno al 6% [30]. Además, los niños expuestos intrauterinamente al VPA durante la gestación, tienen coeficientes intelectuales más bajos a la edad de 6 años, con unas habilidades verbales y no verbales, memoria y

funciones ejecutivas más pobres que los esperados en función del coeficiente intelectual de sus madres y en comparación con niños expuestos a otros FAE (LTG, PHT, CBZ) [31]. Un estudio de cohortes prospectivo basado en la población, realizado en Dinamarca, ha alertado sobre un incremento en el riesgo de desarrollar trastornos del espectro autista en niños expuestos a VPA intraútero [32]. Estos efectos cognitivos y de comportamiento podrían relacionarse con exposición al FAE no sólo durante el primer trimestre sino durante todo el embarazo. El uso de VPA debe ser evitado, si hay alternativas efectivas posibles.

Se ha relacionado a casi todos los FAE más antiguos con el desarrollo de malformaciones fetales en alguna medida, sobre todo PB (más con malformaciones cardíacas y hendiduras faciales), seguido de CBZ (asociado al riesgo de defectos del tubo neural) y PHT. El incremento del riesgo es dependiente de la dosis en el momento de la concepción [30]. Algunos estudios de clase II han orientado a un posible incremento del riesgo de niños pequeños para la edad gestacional, pero no se ha podido demostrar de forma concluyente que estos fármacos provoquen un incremento significativo de microcefalia [33].

Hay pocos datos en cuanto al riesgo de desarrollo de malformaciones con los nuevos FAE, excepto para LTG y más recientemente para LEV, aunque en general parecen ser más seguros que los antiguos [34]. Aunque LTG es eficaz para las CE generalizadas y focales, y es relativamente seguro desde el punto de vista de la teratogénesis [30,35-37] y del desarrollo cognitivo y conductual [31], es menos eficaz que el VPA para controlar las CE durante el embarazo [20]. No se puede excluir la posibilidad de que ocasionalmente cualquiera de los FAE más nuevos sea responsable de malformaciones fetales, comparativamente LEV parece más seguro, como mostró el análisis de un registro nacional de epilepsia y embarazo [34,38]. Posiblemente también sean más seguros OXC y GBP comparativamente con VPA. El TPM posiblemente tenga un riesgo más elevado de provocar malformaciones fetales [39-40], particularmente hipospadias y hendiduras faciales [29], aunque un estudio sobre un registro nacional de nacimientos no lo ha confirmado [34]; también se ha relacionado con un aumento del riesgo de microcefalia y bajo peso para la edad gestacional [40], pero no así con el resto de los FAE.

El estudio EURAP encontró una equivalencia en el índice de malformaciones fetales entre los cuatro FAE estudiados, que se situaba entorno al 5% con dosis de LTG mayores o iguales a 300 mg/día, VPA con dosis inferiores a 700 mg/día, PB a dosis inferiores a 150 mg/día y CBZ con dosis entre 400 y 1.000 mg/día [30]. Este estudio muestra el menor índice de malformaciones fetales con LTG a dosis menores a 300 mg/día, que se sitúa en 2%.

Aunque la mayoría de los estudios han encontrado que la politerapia podría incrementar el riesgo de malformaciones fetales [25,26,41], puede que este aumento del riesgo sólo ocurra si el VPA forma parte de la combinación de FAE [25,41].

Los datos de dos extensos registros de embarazos indican que el riesgo de recurrencia de malformaciones en embarazos posteriores se incrementa si el primer embarazo la madre tuvo una malformación [42,43] especialmente si se usó VPA. Aunque en un estudio, también de un registro nacional de embarazo y epilepsia no se encontró tal incremento [44], es posible que las diferentes dosis de VPA empleadas en las distintas poblaciones haya sido un factor determinante.

Se recomienda para el tratamiento de la mujer epiléptica embarazada que se emplee la monoterapia con el fármaco más efectivo para su tipo de epilepsia, a la dosis efectiva más baja posible [33,45].

La ingesta de ácido fólico antes de la concepción y en los tres primeros meses del embarazo ha mostrado que previene el desarrollo de defectos en el tubo neural en la población general. Sin embargo, este beneficio

no se ha demostrado en la descendencia de las pacientes epilépticas en tratamiento con FAE, particularmente con VPA [45].

La toma de FAE durante la gestación no parece que aumente sustancialmente el riesgo de complicaciones hemorrágicas tardías, parto prematuro o de cesárea [19].

La administración de vitamina K para prevenir enfermedades hemorrágicas en el recién nacido es una práctica rutinaria. Se ha considerado que puede ser importante en mujeres que toman FAE inductores del citocromo P450 (PB y PHT). Sin embargo, no hay datos suficientes sobre el riesgo de complicaciones hemorrágicas en los hijos recién nacidos de mujeres epilépticas en tratamiento con FAE [23]. En cualquier caso, se recomienda la administración a todos los recién nacidos de 1 mg de vitamina K intramuscular al nacer, al igual que en la población general.

Evidencias	Nivel
El consumo de FAE durante el embarazo está asociado con aumento de riesgo de malformaciones fetales, que pasa de un riesgo basal del 1-2% a un 4-9%	II
VPA es el FAE que comporta el mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores y es un riesgo dosis-dependiente	II
Los niños con exposición intrauterina a VPA tienen coeficientes intelectuales más bajos a la edad de 6 años que los expuestos a otros FAE y mayor riesgo de trastornos autistas	II
LEV y LTG presentan bajo riesgo de malformaciones fetales y falta información para otros nuevos FAE	II
LTG es menos eficaz que el VPA para controlar las CE durante el embarazo	II
La politerapia aumenta el riesgo de malformaciones, sobre todo si el VPA forma parte de la combinación de FAE	II
No se ha demostrado la prevención de ácido fólico en la teratogénesis inducida por FAE, particularmente por VPA	II

► Pregunta N° 150.- ¿Es aconsejable la lactancia en la mujer con epilepsia tratada con FAE?

Está ampliamente reconocido que la lactancia materna tiene múltiples beneficios para la madre y el hijo. Todos los FAE pasan a la leche materna, aunque en distinta medida. Los que se unen más fuertemente a proteínas pasan menos (CBZ, PB, PTH, VPA). Por el contrario, GBP, LEV, LTG, PRM y TPM lo hacen en mayor medida [23]. A pesar de ello, los niños amamantados por sus madres están expuestos a cantidades menores de FAE que durante la vida fetal, de modo que sus concentraciones no son habitualmente lo bastante elevadas como para considerarlas nocivas para el lactante. Los efectos adversos son raros aunque podrían producirse ocasionalmente en niños cuyas madres toman BDZ, PB o PRM, por su metabolización más lenta en el lactante, con el consiguiente riesgo de sedación. Sin embargo, tampoco se puede olvidar el riesgo de aparición de síntomas por privación de FAE en recién nacidos de MCE tratadas con fármacos sedantes en las que se ha desaconsejado la lactancia materna. En este caso habría que plantear la lactancia mixta para la reducción progresiva de la exposición del lactante a los fármacos sedantes.

Un estudio que analizó el coeficiente intelectual de niños de 3 años de madres epilépticas tratadas con FAE, no mostró diferencia entre los sometidos a lactancia materna o artificial [46]. Se debe aconsejar a la madre sobre la necesidad de evitar la privación de sueño y sobre la forma de cuidar y transportar a su hijo de forma segura en previsión de sufrir una CE.

Evidencias	Nivel
Todos los FAE pasan a la leche materna, aunque en distinta medida	II
Los efectos adversos son raros aunque podrían producirse en niños cuyas madres toman PB, PRM, o BDZ por sedación o por privación si se retiran bruscamente	III
El coeficiente intelectual de niños de 3 años de madres epilépticas tratadas con FAE no mostró diferencia entre los sometidos a lactancia materna o artificial	III

► Pregunta N° 151.- ¿Qué medidas deben tomarse y que controles deben realizarse en la mujer con epilepsia en la preconcepción, durante el embarazo, parto y puerperio?

La mayoría de las mujeres epilépticas dar a luz hijos completamente sanos después de embarazos sin incidencias. El principal objetivo en el manejo de la epilepsia durante el embarazo es conseguir el tratamiento más adecuado para cada paciente individual de modo que se consigan minimizar los riesgos maternos y fetales asociados a la ocurrencia de CE durante el embarazo y a la exposición a los FAE.

A. Antes de un embarazo planeado:

- Información general sobre el tema en toda mujer epiléptica en edad fértil.
- Optimización del tratamiento: intentar la monoterapia más adecuada a la epilepsia de la paciente, a la menor dosis eficaz posible para mantenerla libre de CE, evitando el VPA si hay alternativa eficaz. Determinar los niveles séricos eficaces preconcepción sobre todo de LEV, LTG y OXC si es factible. Completar los cambios y evaluarlos 9-12 meses antes de la concepción.
- Prescripción suplementos de ácido fólico (5 mg/día) al menos 3 meses antes de la concepción.

B. Durante el embarazo:

- Controles neurológicos, al menos trimestrales o según contexto clínico.
- Mantener ácido fólico.
- Evitar supresiones o cambios innecesarios de FAE.
- Determinación de niveles séricos con regularidad, especialmente de LTG, posiblemente LEV y OXC, si es factible. Reajustar dosis si es preciso.
- Controles obstétricos protocolizados para embarazo de alto riesgo, con realización de ecografías y determinación de alfafetoproteína, para detectar malformaciones fetales. Amniocentesis sólo cuando esté indicada.

C. Parto:

- La indicación de parto vaginal o cesárea debe seguir las pautas aplicables a la población general. Considerar cesárea si hay alto riesgo de CE generalizadas o CE con desconexión del medio frecuentes que impidan colaboración en el trabajo del parto.
- No hay contraindicación para el uso de prostaglandinas para inducir el parto, ni para la anestesia epidural.
- Si CE, tratar con BZD sin/con otro FAE (evitar PHT).
- Administrar 1 mg de vitamina K al recién nacido al nacer

D. Puerperio:

- Determinación de niveles séricos de FAE y reajuste de la dosis si se modificó, entre 2 y 12 semanas (en los primeros días en el caso de LTG).

E. Lactancia:

- aconsejar la lactancia. La toma de FAE no la contraindica.
- Reforzar el cumplimiento terapéutico.
- Vigilar efectos adversos en el lactante estrechamente, si se administra BDZ, PB o PRM.
- Respetar el horario de sueño (pedir colaboración para respetar el descanso, sobre todo en las tomas nocturnas).
- Dar indicaciones de seguridad para el cuidado y transporte del lactante, en prevención de una CE.

► Pregunta Nº 152.- ¿Qué modificaciones se producen por la epilepsia y los FAE en la función hormonal, sexual y reproductiva en el hombre?

Las principales alteraciones en la función sexual en el hombre epiléptico según los estudios poblacionales son: disfunción eréctil, hiposexualidad, eyaculación precoz, disminución de la libido, fertilidad y caracteres sexuales secundarios.

Al igual que en las mujeres epilépticas es difícil dilucidar qué efectos son debidos a la influencia de la epilepsia sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y cuáles a la alteración metabólica inducida por los FAE. Se ha encontrado disminución de testosterona libre, tanto en hombres tratados con CBZ, OXC, PHT, VPA como en hombres con epilepsia focal no tratados [3].

También en diversos estudios se ha relacionado más la función sexual con el estado de ánimo y la repercusión que la epilepsia tiene en la vida diaria que con los niveles de testosterona los cuales están disminuidos pero en un rango que permite una función sexual normal [3,4,47].

En la infertilidad parece que la causa fundamental es la alteración de la espermatogénesis (alteración en morfología, motilidad y concentración de espermatozoides) que parece está incrementada en los hombres con epilepsia temporal o que usan VPA o FAE inductores enzimáticos [3].

La disfunción eréctil en los epilépticos ha sido poco estudiada. Un reciente estudio poblacional realizado en Taiwán comparando 6.427 pacientes con disfunción eréctil con 32.135 controles ajustándolos por edad, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad renal y coronaria, obesidad, alcohol y estatus socioeconómico, al realizar regresión logística encuentran que la disfunción es 3 veces más frecuente en hombres con epilepsia entre 30 y 39 años de edad [48].

Los tratamientos para la disfunción sexual son los mismos que para la población general. En ensayos clínicos con sildenafil no se han observado provocación de CE ni empeoramiento de la epilepsia, aunque se metaboliza más rápido si se usa conjuntamente con los FAE inductores enzimáticos.

Evidencias	Nivel
Las principales alteraciones en la función sexual en el hombre epiléptico según los estudios poblacionales son: disfunción eréctil, hiposexualidad, eyaculación precoz, disminución de la libido, fertilidad y caracteres sexuales secundarios	III
En la infertilidad parece que la causa fundamental es la alteración de la espermatogénesis que parece mayor en los hombres con epilepsia temporal o que usan VPA y FAE inductores enzimáticos	III
La disfunción eréctil es tres veces más frecuente en hombres epilépticos entre 30 y 39 años de edad	II

Recomendaciones	Grado de recomendación
Si se sospecha SOP en una mujer epiléptica, se debe realizar un estudio por endocrinología y ginecología y en el caso de consumo de VPA se debe intentar además el sustituirlo por otro FAE	C
Si la MCE refiere disfunción sexual, se deben descartar causas médicas y psicológicas y valorar el uso de FAE no inductores	C
En la MCE menopáusica se deben adoptar medidas precoces de detección y tratamiento de enfermedades óseas metabólicas	C
En la MCE menopáusica la terapia hormonal sustitutiva puede incrementar el riesgo de CE, por lo que habrá que valorar la relación riesgo/beneficio	B
El diagnóstico de una epilepsia catamenial debe basarse en el cómputo de las CE en cada fase del ciclo menstrual durante al menos dos ciclos	B
Para el tratamiento de la epilepsia catamenial pueden ser efectivas aceptables pautas cíclicas de CLB o acetazolamida, o progesterona en casos seleccionados y bajo control ginecológico	C
En MCE tratadas con FAE inductores enzimáticos, LTG, PMP 8en dosis de 12 mg) o TPM a más de 200 mg/día existe la posibilidad de fallo de los anticonceptivos hormonales	B
La concentración de LTG puede disminuir de forma rápida y no predecible al añadir anticonceptivos hormonales. No se afecta si se toma asociado con VPA	B
Se deben intentar mantener durante el embarazo las concentraciones séricas de FAE en niveles similares a los preconcepción que demostraron ser eficaces. Esto es particularmente importante en el caso de la LTG y posiblemente en el de LEV y OXC	B
El tratamiento a seguir en el embarazo debe ser planificado e instaurado preconcepción	R - SAdE
Es recomendable el uso de suplementos de ácido fólico en todas las MCE en tratamiento antiepiléptico desde antes de la concepción y durante el embarazo	R - SAdE
VPA tiene un efecto teratógeno dosis-dependiente, por lo que debería evitarse en la mujer en edad fértil, siempre que exista una alternativa eficaz. Como existe un efecto teratogénico dosis-dependiente, en caso de ser necesario su uso, es conveniente la dosis mínima eficaz	B
Aunque no están exentos de una posible malformación fetal, LEV y LTG tienen escaso riesgo	B
Se debe aconsejar la lactancia materna en MCE en tratamiento antiepiléptico, independientemente de cual sea este tratamiento	R - SAdE

Bibliografía

1. Veliskova J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Horm Behav* 2013; 63: 267-77.
2. Pack AM, Reddy DS, Duncan S, et al. Neuroendocrinological aspects of epilepsy: important issues and trends in future research. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 94-102.
3. Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol* 2013; 12: 72-83.
4. Mölleken D, Richter-Apelt H, Stodieck S, et al. Sexual quality of life in epilepsy: correlations with sex hormone blood levels. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 226-31.
5. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008; 64: 200-11.
6. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47: 1447-51.
7. Quigg M, Smithson SD, Fowler KM, et al. NIH Progesterone Trial study group: laterality and location influence catamenial seizure expression in women with partial epilepsy. *Neurology* 2009; 73: 223-7.
8. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, et al. Diagnosis and management of catamenial seizures: a review. *Int J Womens Health* 2012; 4: 535-41.
9. Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy. *Horm Behav* 2013; 63: 254-66.
10. Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD, et al. Progesterone Trial Study Group. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: a randomized clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1959-66.
11. French JA. Treatment of catamenial epilepsy is still up in the air. *Epilepsy Curr* 2013; 13: 71-2.
12. Najafi M, Sadeghi MM, Mehvari J, et al. Progesterone therapy in women with intractable catamenial epilepsy. *Adv Biomed Res* 2013; 6: 2-8.
13. Motta E, Golba A, Ostrowska Z, et al. Progesterone therapy in women with epilepsy. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 89-98.
14. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011; 83: 16-29.
15. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 239-42.
16. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5904a1.htm>. [27-02-2015].
17. 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: NICE; 2012. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137/niceguidance>. [27-02-2015].
18. Sidhu J, Job S, Singh S, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamics consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61: 191-9.
19. Harden C, Hopp J, Ting TY, et al. Management issues for women with epilepsy –focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and changes in seizure frequency. *Epilepsia* 2009; 50: 1229-36.
20. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54: 1621-7.
21. Vajda F, Hitchcock A, Graham J, et al. Seizure control in anti-epileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008; 49: 172-5.
22. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54: 405-14.
23. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Management issues for women with epilepsy –focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Epilepsia* 2009; 50: 247-55.
24. Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol* 2013; 39: 50-7.
25. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-8.
26. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81: 1-13.
27. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, et al. Dose-dependency of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 2013; 81: 999-1003.
28. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy on pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362: 2185-93.
29. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 78: 1692-9.
30. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformation with antiepileptic drugs: an analysis of data

- from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609-17.
31. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD Study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244-52.
 32. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309: 1696-703.
 33. Harden CL, Meador K, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy –focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50: 1237-46.
 34. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011; 305: 1996-2002.
 35. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1367-74.
 36. Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1029-34.
 37. Cunnington M, Tennis P. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955-69.
 38. Mahwinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy. Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013; 80: 401-5.
 39. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, et al. Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 228-34.
 40. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol* 2014; 26: 579-88.
 41. Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, et al. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia* 2010; 51: 805-10.
 42. Campbell E, Devenney E, Morrow J, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* 2013; 54: 165-71.
 43. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013; 54: 181-6.
 44. Begum S, Sarma SP, Thomas SV. Malformation in index pregnancy in women with epilepsy is not followed by recurrence in subsequent pregnancy. *Epilepsia* 2013; 54: e163-7.
 45. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 803-13.
 46. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. NEAD Study Group. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010; 75: 1954-60.
 47. Verrotti A, Loiacono G, Laus M, et al. Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: emerging issues. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 519-27.
 48. Keller J, Chen YK, Lin HC. Association between epilepsy and erectile dysfunction: evidence from a population-based study. *J Sex Med* 2012; 9: 2248-55.

23

Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el anciano

Autores:

G. García Martín. Neurología

L. Redondo Vergé. Neurología

Revisores:

F. Cañadillas Hidalgo. Neurología

J. Galán Barranco. Neurología

J. Ruiz Giménez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

► **Pregunta Nº 153.- ¿Qué edades abarca el concepto anciano y deben establecerse subgrupos?**

No existe una definición exacta para el concepto anciano. Para las Naciones Unidas, incluye a todos aquellos que hayan alcanzado la edad de 60 años [1]. En muchos países desarrollados se utiliza como punto de corte la edad de 65 años, por ser la edad a la que se pueden acceder a las prestaciones sociales por jubilación [2]. Los diferentes estudios incluyen poblaciones variables, con puntos de corte desde los 50 a los 65 años. Se deben establecer subgrupos, que se presentan en la tabla 23.1 [2,3].

► **Pregunta Nº 154.- ¿Qué peculiaridades etiológicas, diagnósticas y en cuanto al pronóstico diferencian las CE y la epilepsia del anciano, respecto a otras edades?**

La primera diferencia reseñable es el origen focal sintomático en la mayoría de las CE en el anciano. Los pacientes jóvenes presentan CE de origen generalizado con mayor frecuencia. La etiología más frecuente es la vascular [4-10]. La gravedad del ictus o la localización cortical pueden ser factores de riesgo [11]. Probablemente, la etiología vascular subyace en muchos casos de etiología criptogénica [10]. Hay evidencias que sugieren asociación entre la epilepsia del anciano con factores de riesgo vascular, con patología vascular cerebral en neuroimagen y con riesgo incrementado de ictus en paciente anciano con epilepsia de novo, con diferencias estadísticamente significativas en estudios de amplias cohortes, retrospectivos y prospectivos, comparados con grupos control [7,11].

Otra etiología específica de la epilepsia del anciano es la demencia, y en concreto la enfermedad de Alzheimer [12]. En estudios prospectivos se ha encontrado un riesgo incrementado de CE en ancianos con

Tabla 23.1. Clasificación del concepto 'anciano'.		
Por edad	Anciano joven	60-74 años
	Anciano medio	75-84 años
	Muy anciano	≥ 85 años
Por su patología previa	Anciano con epilepsia sin otras patologías	
	Anciano con epilepsia pluripatológico	
	Anciano frágil	

demencia comparando con grupos control [12,13], siendo la severidad de la demencia o la edad joven del paciente al diagnóstico de la misma, factores de riesgo independientes.

Un único estudio retrospectivo que compara una gran cohorte de ancianos con epilepsia con un grupo control, ha encontrado un efecto sinérgico entre la patología cerebrovascular y la demencia, como condicionantes de epilepsia en el anciano [9].

Los estudios de cohortes más recientes (algunos retrospectivos y otros prospectivos) [4-6], coinciden con los estudios clásicos de referencia sobre las etiologías en el anciano [7]. La limitación más importante de todos estos nuevos estudios radica en que la gran mayoría son hospitalarios y no poblacionales, pero recogen casuísticas grandes de pacientes y en periodos cronológicos prolongados, lo que da solidez a los datos que aportan. El resto de etiologías en la epilepsia del anciano son las mismas que en otros grupos de edad [4-7] (Tabla 23.2).

En cuanto a los rasgos diferenciales del diagnóstico de CE y epilepsia en el anciano, consideraremos:

- *Anamnesis*: puede ser dificultosa por las peculiares características de las CE en el anciano, sobre todo si tiene deterioro cognitivo. La clínica es atípica, vaga e imprecisa, con frecuentes cuadros de confusión y/o alteración del estado mental, como expresión de CE aisladas o de EE no convulsivo [4,7,14].
- *EEG*: importante realizarlo en todo paciente anciano con la sintomatología descrita, preferentemente con monitorización prolongada [14], a pesar de la alta ocurrencia de anormalidades inespecíficas en el anciano [12,15].
- *EKG*: puede facilitar el diagnóstico diferencial de un síncope convulsivo, por la alta prevalencia de patología cardíaca en el anciano [2].
- *Neuroimagen*: imprescindible, siendo la RM más sensible que la TC, para detectar la etiología subyacente [11,12]. Los estudios de imagen cerebral detectan anomalías en un alto porcentaje de casos de epilepsia del anciano que no siempre están relacionados con las CE.
- *Estudios de laboratorio*: para descartar alteraciones metabólicas [2].

Finalmente, con tratamiento el pronóstico suele ser mejor en estos pacientes que en los jóvenes [16,17]. Se precisan menos FAE y dosis menores para alcanzar un buen control de las CE [6,10,17,18].

Etiología	Porcentaje
Vascular	36-50%
Criptogénico	25-45%
Demencia	9-17%
Tumores cerebrales	9-30%
Traumatismos craneales	2-20%
Malformaciones vasculares	< 2%

Tanto los estudios de población más antiguos como los estudios de cohortes basados en registros hospitalarios más recientes, registran un buen control de CE en el 60-93% de los casos [6,7,17,18]. Aproximadamente un 80% son controlados con un único FAE y a dosis más bajas que las estándares [4].

Evidencias	Nivel
La etiología más frecuente en la epilepsia del anciano es la vascular	III
Es más frecuente la epilepsia en ancianos con factor de riesgo vascular, incluso en ausencia de ictus	II
Existe un riesgo incrementado de ictus en pacientes con epilepsia de debut en el anciano	II
Existe un riesgo incrementado de epilepsia en pacientes ancianos con demencia	II
Parece existir un efecto epileptógeno sinérgico entre enfermedad cerebrovascular y demencia	III
La epilepsia del anciano tiene mejor pronóstico que la epilepsia en otros grupos de edad	II
Los ancianos con epilepsia suelen precisar menor número de FAE y a dosis menor para el control de sus CE	III

► Pregunta N° 155.- ¿Cuáles son las características diferenciales del anciano que pueden hacer que su respuesta a los FAE sea distinta a la de otros grupos de edad y cómo repercuten en la dosificación y titulación del fármaco?

Los cambios asociados a la edad influyen en la metabolización de los FAE, lo que conlleva mayores riesgos en el manejo farmacológico del anciano que en pacientes más jóvenes por variaciones en la farmacocinética [2,19,20]:

- Se reduce la motilidad intestinal y cambian el pH gástrico e intestinal, lo cual puede influir en la absorción.
- Las vías de metabolización hepática (tanto del citocromo P450 como la glucuronidación) se ven alteradas.
- Disminuye el aclaramiento renal (un 10% cada década a partir de los 40 años) y se prolonga la semivida de los FAE.

- Disminuye la unión a proteínas, por la hipoproteïnemia fisiológica, lo que implica una mayor fracción libre del FAE, favoreciendo la toxicidad dosis-dependiente a pesar de que su nivel plasmático esté en rango normal.

Estudios de cohortes prospectivos muestran una tendencia a la reducción en el aclaramiento de PHT o LTG con la edad; otros no encuentran cambios, al menos en ancianos sanos [20-22]. Estudios de cohortes retrospectivos han demostrado cambios en las concentraciones plasmáticas de CBZ, PHT o VPA en algunos ancianos a pesar de no tener variaciones en la dosificación [20,23]. No obstante, harían falta estudios prospectivos con un mayor número de pacientes y comparando con grupos de control jóvenes.

La polifarmacia de los ancianos puede ocasionar la alteración del metabolismo de los FAE, sobre todo con los FAE clásicos por sus numerosas interacciones farmacológicas, lo que favorece su acumulación y la toxicidad dosis-dependiente. También puede alterar el metabolismo del resto de fármacos que tome el anciano [20].

En resumen, los pacientes ancianos precisan menor dosis y titulación más lenta de FAE, para poder ir ajustando en función de los efectos adversos y las posibles interacciones con fármacos previos asociados.

Evidencias	Nivel
En el paciente anciano el metabolismo de los fármacos está enlentecido en todos sus procesos	IV

► **Pregunta Nº 156.- ¿Cuándo se debe iniciar y cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento con FAE en el anciano, en función de la etiología de las CE?**

La decisión de tratar o esperar en un caso concreto debe tomarse de forma individualizada [24]. Sin embargo existen algunas evidencias y consensos que nos pueden ayudar. Nos podemos encontrar ante:

- 1. Crisis provocadas:** son CSA por una alteración transitoria en la homeostasis cerebral (isquemia, trastornos metabólicos, por fármacos o tras su supresión brusca, etilismo, etc.). Habitualmente sólo requieren tratamiento de la causa sin necesidad de FAE, aunque pueden ser usados un corto periodo.
- 2. Crisis no provocadas:**
 - 2.1. Crisis única:** en la población general el riesgo de recurrencia es del 40%; en los ancianos mayor del 80% [7]. Son secundarias a una patología focal más o menos evidente [25], por ello la mayoría de los expertos recomiendan el uso de FAE en estos casos [26]. Los resultados del estudio observacional multicéntrico europeo de epilepsia precoz y CE únicas (MESS) muestran que comenzar el tratamiento tras la primera CE reduce el riesgo e incrementa el tiempo en la aparición de una CE posterior y una CEGTC [27]. Por lo que se recomienda el tratamiento tras una primera CE con un riesgo de recurrencia medio (déficit neurológico o alteración en neuroimagen o en el EEG), rango de la gran mayoría de los ancianos.
 - 2.2. Crisis repetidas:** necesitan ser tratadas por alto riesgo de recurrencia. Mención especial, por su frecuencia, merecen las CE postictus, diferenciando:
 - 2.2.1. Tratamiento preventivo:** no se recomienda la profilaxis primaria tras un ictus aunque concurren factores predisponentes para CE (embólico, cortical, venoso, hemorrágico, etc.). Algunos autores lo recomiendan tras hemorragia subaracnoidea o intracerebral graves.

- 2.2.2. *Crisis precoz (menos de 1 semana tras el ictus)*: no existe consenso. La Guías americanas recomiendan el tratamiento sólo ante la repetición de las CE. En el caso de que la CE precoz sea tras una hemorragia cerebral, las guías europeas recomiendan tratamiento [28].
- 2.2.3. *Crisis tardía (después de 1 semana)*: se recomienda el tratamiento con FAE.

En cuanto a la duración del tratamiento, no existen estudios. En los ancianos se recomienda un tratamiento indefinido si no está claro que el FAE se puede retirar con seguridad [25,29,30]. En ausencia de factores identificables causales (CE no provocada y ausencia de lesión estructural) la retirada puede ser considerada tras 2-5 años asintomático, siempre considerando las circunstancias de cada caso, con el consenso del paciente y sus cuidadores, y asumiendo los riesgos derivados de la posible recidiva.

Evidencias	Nivel
Los ancianos con primera CE no provocada suelen tener un riesgo medio-alto de sufrir nuevas CE	IV
El tratamiento con FAE de una primera CE reduce el riesgo de nuevas CE en estos casos	I
La decisión de retirar el tratamiento será individualizada	IV

► Pregunta Nº 157.- ¿Cuáles son las reacciones adversas agudas y crónicas más frecuentes de los FAE en los ancianos?

Puesto que la mayoría de los FAE de primera línea son eficaces en el anciano, la tolerabilidad y la seguridad son parámetros esenciales en la elección del tratamiento.

Los estudios comparativos son escasos, algunos datos sugieren que hasta el 50% de los pacientes pueden desarrollar al menos un efecto adverso tanto con los FAE más clásicos como con otros más nuevos [31,32]. En la actualidad no existe una evidencia contundente que demuestre que los FAE más recientes son mejor tolerados que algunos más clásicos [33,34].

Las reacciones adversas agudas y crónicas de los FAE en el anciano quedan reflejadas en la Tabla 23.3. Son de especial relevancia en el anciano:

7.1. Agudas

- *Efectos sobre el SNC dosis-dependiente (mareo, inestabilidad, somnolencia,...)*: en mayor o menor grado los tienen casi todos los FAE. Mayor riesgo con los bloqueantes del canal del sodio y los gabérgicos.
- *Exantemas*: están asociados a las carboxamidas, LTG y PHT, además de PB y ZNS.
- *Gastrointestinales*: algo más frecuentes con GBP, LEV y VPA.

7.2. Crónicas

- *Trastornos neuropsiquiátricos (encefalopatía, depresión, trastornos de conducta y episodios psicóticos)*: LEV, PB, PHT y TPM tienen mayor riesgo. CBZ, PMP, VPA y ZNS tienen un riesgo medio.
- *Trastornos hematológicos (anemia aplásica o megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia)*: son efectos asociados a los FAE antiguos.
- *Osteoporosis*: se asocia a FAE antiguos por alteración en el metabolismo de la vitamina D, dada su potente inducción enzimática (CBZ, PB, PHT) y/o por la interferencia en la función de los osteoblastos (VPA). Evitar estos FAE en mujeres postmenopáusicas por duplicarse el riesgo de fracturas coxo-

Tabla 23.3. Efectos adversos importantes de los FAE en el anciano.		
Reacciones adversas precoces	FAE con mayor riesgo	FAE más seguros
Somnolencia	Alto: BZD, PB, TPM, ZNS	CBZ, ESL, OXC, PHT, VPA
	Medio: GBP, LCM, LEV, LTG, PGB	
Mareo	Alto: BDZ, CBZ, LCM, OXC, PHT, TPM	PB, PGB, VPA
	Medio: ESL, GBP, LEV, LTG, ZNS	
Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Alto: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT	BZD, GBP, LCM, LEV, PGB, VPA
	Medio: ESL, TPM, ZNS	
Gastrointestinales	Alto: GBP, LEV, VPA	BZD, ESL, LCM, LTG, PB, PGB, PHT, TPM
	Medio: CBZ, OXC, ZNS	
Reacciones adversas tardías		
Encefalopatía	PHT, VPA	El resto
Depresión	BZD, LEV, PB, PHT, TPM	CBZ, LTG, OXC, PGB, VPA
Trastornos conductuales	Alto: LEV, PB, TPM	El resto
	Medio: PHT, PMP, ZNS	
Trastornos psicóticos	Alto: LEV, PB, PMP, TPM, ZNS	BZD, CBZ, ESL, LCM, LTG, OXC, PGB
	Medio: GBP, PHT, VPA	
Disminución de las células sanguíneas	CBZ, OXC, PB, PHT, VPA	El resto
Pancreatitis	GBP, VPA	
Fallo hepático	VPA	
Nefrolitiasis	TPM, ZNS	
Osteoporosis	CBZ, PB, PHT, VPA	
Hiponatremia	CBZ, ESL, OXC	
Variaciones del peso	Aumento: GBP, PGB, VPA	LTG, LEV, OXC
	Descenso: TPM, ZNS	
Deterioro cognitivo	Alto: BZD, PB	GBP, LCM, LEV, LTG, VPA
	Medio: CBZ, PHT, TPM, ZNS	
Aumento de colesterol, LDL y homocisteína	CBZ, PB, PHT	LEV, LTG
Retención urinaria	CBZ	
Incontinencia	BZD, CBZ, PB, PHT	

Tabla 23.3. Efectos adversos importantes de los FAE en el anciano (*cont.*).

Reacciones adversas tardías	FAE con mayor riesgo	FAE más seguros
Bloqueo auriculoventricular	CBZ, ESL, LCM, LTG, OXC, PHT, ZNS	LEV, VPA
Parkinsonismo	VPA	
Disminución libido, disfunción eréctil	BZD, CBZ, PB, PHT	
Disminución de T4	CBZ, OXC, PHT	

femorales. Menos evidencia de riesgo con los nuevos FAE, aunque con resultados controvertidos con GBP, LEV y TPM.

- *Hiponatremia*: asociada a las carboxamidas, especialmente si se toman diuréticos.
- *Peso*: aumentan peso GBP, PGB y VPA. Disminuyen peso TPM y ZNS.
- *Deterioro cognitivo*: más riesgo con BZD y PB, medio con CBZ, PHT, TPM y ZNS. El mayor riesgo puede ser debido a la baja reserva cerebral. Su reconocimiento puede estar artefactado por la presencia de demencia o enfermedad cerebrovascular previa.
- *Bloqueo auriculoventricular*: por este problema, en general los inhibidores del canal de sodio deben ser usados con cuidado en ancianos [28], con especial precaución por vía intravenosa (LCM y PHT).
- *Parkinsonismo y temblor*: VPA.

Evidencias	Nivel
Los ancianos son una población muy sensible a los efectos adversos de los FAE	IV
Los FAE antiguos producen los efectos adversos más graves para los ancianos	IV

► **Pregunta N° 158.-** ¿Cuáles son los FAE de elección en función de su eficacia y tolerabilidad en ancianos con CE de nuevo diagnóstico?

Existen cinco ECA que han estudiado de una manera rigurosa la eficacia y tolerabilidad de algunos FAE en monoterapia en ancianos con CE focales de reciente diagnóstico. Se clasifican en función de su rigor metodológico:

- Un estudio clase I compara CBZ, GBP y LTG, en una muestra de 593 pacientes mayores de 60 años con un periodo de seguimiento de 12 meses. Sus resultados en cuanto a eficacia no mostraron diferencias entre los 3 FAE. Sin embargo, la tasa de retención, debida a menos efectos adversos, fue mayor con LTG que con GBP y ésta mayor que con CBZ, ambas diferencias con valores significativos [36].
- Un estudio clase II compara CBZ con LTG en una muestra de 150 pacientes y con un seguimiento a 24 semanas, razón para no estar incluido como clase I. LTG mantiene más pacientes sin CE en las últimas 16 semanas del estudio que CBZ, con una tasa de retención mayor, con diferencia estadística significativa [37].

Alta eficacia	No necesitar controles de laboratorio
Tener escasas o nulas interacciones medicamentosas	Ser seguro
Alcanzar la dosis terapéutica rápidamente	Pocos e irrelevantes efectos adversos
No metabolizarse en el hígado	Sin efectos negativos sobre la esfera cognitiva
Nula o escasa unión a proteínas	Debe tener beneficio psicoactivo
Mínimo número de tomas diarias	No ser caro

- Tres estudios clase III comparan CBZ y LTG en el primero; CBZ, TPM y VPA, en el segundo; y CBZ y LTG, en el último sin diferencias significativas en eficacia. En uno de ellos [38] hay una mayor tasa de retención con LTG por tener menos efectos adversos [38-40].

Hay otros estudios de menor calidad, que analizan otros FAE en el anciano.

- Dos estudios con TPM: uno compara TPM a dosis bajas y altas, con efectividad similar, pero dos tercios de los pacientes mostraron algún efecto adverso, incluyendo el deterioro cognitivo (menos del 20% necesitó discontinuar el tratamiento) [41]. El segundo estudio mostró una tasa de respondedores del 87% con un 64% libre de CE [42].
- LEV ha sido estudiado como monoterapia inicial en ancianos con epilepsia postictus. Entre el 80 y el 90% quedaron libres de CE. El 20-30% tuvieron algún efecto adverso aunque no se requirió la retirada del fármaco [43,44].
- OXC ha sido evaluada de forma prospectiva en monoterapia en ancianos. Un 70% de los pacientes quedaron libres de CE durante 1 año [45].

Hay que valorar que un 50% de los ancianos desarrolla efectos adversos de variable importancia [28]. Por tanto, el FAE de elección dependerá fundamentalmente del perfil farmacocinético y de la tolerabilidad, tanto o más que de la eficacia [46]. El FAE ideal en el anciano debería ajustarse lo máximo posible a unas características generales explicitadas en la tabla 23.4. En base a dichas premisas podemos decir que:

- PB y PRM, no se consideran apropiados por los importantes efectos adversos (cognitivos, osteoporosis), múltiples interacciones y baja tolerabilidad general, aunque sean eficaces.
- PHT es descartable por el riesgo de su perfil farmacocinético y las numerosas interacciones.
- CBZ es un inductor y es peor tolerado que los FAE más nuevos. Los ancianos son más sensibles a la hiponatremia, los marcadores de riesgo vascular y los bloqueos de la conducción cardiaca. En conjunto es un FAE no recomendable.
- VPA es menos efectivo que CBZ en epilepsia focal. Sólo será considerado en el raro caso de CE generalizadas en el anciano y en CE mioclónicas.
- OXC puede ser una opción terapéutica en el anciano sano pero debe evitarse en polimedicados, sobre todo si toman diuréticos (hiponatremia).

Tabla 23.5. Principales ventajas e inconvenientes de los FAE en el anciano.		
	Ventajas	Inconvenientes
CBZ	Eficacia (evidencia I) Gold standard en epilepsia focal Amplia experiencia Efecto psicotropo positivo Barato	Neurotoxicidad dosis dependiente Reacciones alérgicas Inductor. Interacciones Hiponatremia Osteoporosis Bloqueos cardíacos
ESL	Buena tolerabilidad Efecto psicotropo positivo Seguridad cognitiva Una dosis diaria	Neurotoxicidad dosis dependiente Hiponatremia (menor que CBZ y OXC) Exantema Inductor selectivo
GBP	Eficacia (evidencia I) No interacciones No reacciones alérgicas Seguridad cognitiva	Sedación Mareos Aumento de peso Tres dosis
LCM	Sin interacciones Buen perfil farmacocinético Disponibilidad intravenoso Seguridad cognitiva	Poco estudiado en ancianos Bloqueos cardíacos Neurotoxicidad dosis dependiente
LEV	Sin interacciones Sin reacciones alérgicas Disponibilidad intravenoso Excelente perfil farmacocinético Seguridad cognitiva	Sedación Trastorno de conducta/irritabilidad Psicosis
LTG	Eficacia (evidencia I) Escasas interacciones Efecto psicotropo positivo Seguridad cognitiva	Titulación lenta Exantema Insomnio
OXC	Efecto psicotropo positivo Seguridad cognitiva	Hiponatremia Neurotoxicidad dosis dependiente Exantema Inductor selectivo
PB	Amplia experiencia Una dosis diaria Disponibilidad parenteral El más barato	Sedación Caídas Deterioro cognitivo Trastorno de conducta Inductor. Interacciones Osteoporosis
PGB	Sin reacciones alérgicas Sin interacciones Efecto psicotropo positivo	Sedación Aumento de peso Poco estudiado en ancianos Edemas distales
PHT	Amplia experiencia Disponibilidad intravenoso Barato	Sedación Reacciones alérgicas Cinética no lineal Inductor. Interacciones Deterioro cognitivo Osteoporosis Bloqueos cardíacos

Tabla 23.5. Principales ventajas e inconvenientes de los FAE en el anciano (cont.).

	Ventajas	Inconvenientes
TPM	Disminución de peso en obesos Escasas interacciones	Titulación lenta Deterioro cognitivo y del lenguaje Litiasis renal Baja tolerabilidad Glaucoma y miopía aguda
VPA	<i>Gold standard</i> para CEGTC Una o dos dosis diarias y rápida titulación Pocas interacciones Efecto psicótropo positivo Disponibilidad intravenoso Barato	Tembor, parkinsonismo Aumento de peso Inhibidor enzimático Osteoporosis Encefalopatía Menor eficacia en epilepsia focal
ZNS	Una dosis diaria Disminución de peso en obesos Escasas interacciones	Titulación lenta Exantema Litiasis renal Poco estudiado en ancianos

- GBP se ha demostrado eficaz en el anciano y tiene pocos efectos adversos e interacciones; como inconveniente, la necesidad de tres dosis diarias.
- TPM a dosis bajas puede ser una elección pero hay que considerar su perfil cognitivo desfavorable, la acidosis metabólica, la litiasis renal y la lentitud de su titulación.
- PGB puede causar somnolencia y ganancia de peso.
- ZNS ha demostrado su eficacia en CE parciales del adulto en monoterapia, se puede dar en una sola dosis y tiene escasas interacciones. Sus desventajas son la lenta titulación, la litiasis renal y la sedación. Existen pocos datos referentes al uso de PGB y ZNS en ancianos, por lo que en principio deben ser reservados como terapia asociada.
- LTG, por los ECA más rigurosos es FAE de primera línea [36,37,40]. Su tolerabilidad y efectos adversos son similares a GBP y LEV, salvo el insomnio. Su perfil cognitivo es favorable. Puede ser administrada en dosis única. La baja dosis necesaria puede compensar la titulación lenta. Está especialmente indicada en la depresión y el trastorno bipolar.
- LEV es una alternativa fiable a LTG por su potencia, perfil farmacocinético, no tiene metabolismo hepático, no se une a proteínas y rápida titulación. Precaución en pacientes psicóticos. En los ancianos inicialmente sería suficiente con unas dosis bajas de 50-100 mg de LTG y 500-1.000 mg de LEV [17].
- ESL y LCM tienen características farmacocinéticas favorables por lo que se pueden considerar FAE prometedores para el tratamiento de la epilepsia del anciano, aunque prestando atención a los riesgos ya comentados asociados a la conducción cardiaca.
- Con PMP aún no hay experiencia suficiente para hacer una valoración.

En la anterior tabla 23.5 se recogen ventajas e inconvenientes de los FAE a considerarse en el anciano.

Evidencias	Nivel
LTG y GBP son eficaces y bien tolerados	I
CBZ es tan eficaz como LTG y GBP, pero es peor tolerado	I
LEV es eficaz y bien tolerado	II
OXC, TPM y VPA son eficaces	III

Recomendaciones	Grado de recomendación
Sería aconsejable valorar la presencia de factores de riesgo vascular en todo paciente anciano con epilepsia de debut, así como tomar medidas de prevención primaria de ictus	C
Hay que sospechar una CE ante episodios estereotipados y autolimitados en un paciente anciano, no justificables por otra etiología, fundamentalmente cuando implique una alteración del nivel de conciencia	R - SAdE
A todo paciente anciano con sospecha de epilepsia <i>de novo</i> se le debe hacer una prueba de imagen, preferentemente una RM	A
En el anciano se precisarán titulaciones más lentas y menor dosis de FAE para evitar efectos adversos y toxicidad por acumulación	B
En el anciano polimedicado debe evitarse FAE con elevadas interacciones farmacológicas	B
En el anciano se recomienda iniciar el tratamiento tras la primera CE no provocada, por la alta recurrencia y consecuencias negativas físicas y psíquicas	R - SAdE
El tratamiento se mantendrá de forma indefinida en el anciano, salvo casos puntuales	R - SAdE
LTG y GBP son FAE adecuados para el tratamiento crónico de las CE en el anciano	A
Una buena alternativa terapéutica a los FAE de elección en el anciano es LEV por su buen perfil farmacocinético, eficacia y tolerabilidad	B
Los nuevos FAE son más recomendables que los antiguos en la epilepsia del anciano	B
Los FAE de primera elección en el anciano son LEV y LTG	R - SAdE

Bibliografía

1. United Nations. World population ageing 2013. United Nations Secretariat. URL: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>.
2. Leppik IE. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 1): S65-70.
3. Leppik IE. Introduction to the International Geriatric Epilepsy Symposium (IGES). *Epilepsy Res* 2006; 68 (Suppl 1): S1-4.
4. Stefan H, May TW, Pfäfflin M, et al. Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 283-93.
5. Lawn N, Kelly A, Dunne J, et al. First seizure in the older patient: clinical features and prognosis. *Epilepsy Res* 2013; 107: 109-14.
6. Besocke AG, Rosso B, Cristiano E, et al. Outcome of newly diagnosed epilepsy in older patients. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 29-35.
7. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 2): S24-9.
8. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand* 2010; 124: 223-37.
9. Pugh MJ, Knoefel JE, Mortensen EM, et al. New onset epilepsy risk factors in older veterans. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 237-42.
10. Cloyd J, Hauser W, Town A, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006; 68 (Suppl 1): S39-48.
11. Brigo F, Tezzon F, Nardone R. Late-onset seizures and risk of subsequent stroke: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 9-12.
12. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1019-30.
13. Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, et al. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia* 2013; 54: 700-7.
14. Naeije G, Gaspard N, Depondt C, et al. Acute confusional state of unknown cause in the elderly: a study with continuous EEG monitoring. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 330-4.
15. McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. *Epilepsia* 2002; 43: 165-9.
16. Bagshaw J, Crawford P, Chappell B. Care in people 60 years of age and over with chronic or recently diagnosed epilepsy: a note review in United Kingdom general practice. *Seizure* 2009; 18: 57-60.
17. Stephen LJ, Kelly K, Monhanraj R, et al. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 434-7.
18. Perucca E, Aldenkamp A, Tallis R, et al. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 184: 28-37.
19. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, 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.
20. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res* 2006; 68 (Suppl 1): S49-63.
21. Wright DFB, Begg EJ. The apparent clearance of free phenytoin in elderly vs younger adults. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 132-8.
22. Svoronos AH, Resor SR, Buchsbaum R, et al. The effect of age and comedication on lamotrigine clearance, tolerability and efficacy. *Epilepsia* 2011; 52: 1905-13.
23. Birnbaum AK, Conway JM, Strega MA, et al. Variability of carbamazepine and valproate concentrations in elderly nursing home residents. *Epilepsy Res* 2012; 101: 22-7.
24. Leppik I, Birnbaum A. Treating epilepsy in the elderly: more art than science. *Cleve Clin J Med* 2014; 81: 499-500.
25. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: Special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S40-8.
26. Acharya JN, Acharya VJ. Epilepsy in the elderly: special considerations and challenges. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17 (Suppl 1): S18-26.
27. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al; MRC MESS Study Group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 317-22 [erratum in *Lancet Neurol* 2006; 5: 383].
28. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 223-37.
29. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1019-30.
30. Verellen RM, Cavazos JE. Pathophysiological considerations of seizures, epilepsy and status epilepticus in the elderly. *Aging Dis* 2011; 2: 278-85.
31. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-15.
32. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-26.
33. Gaitatzis A, Sander JW. The long-term safety of antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2013; 27: 435-55.
34. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, et al. Safety and tolerability

- of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf* 2012; 35: 519-33.
35. Glauser T, Ben-Menachen E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 55: 551-63.
 36. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-73.
 37. 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.
 38. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 145-55.
 39. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-75.
 40. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, et al. 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.
 41. Ramsay RE, Uthman B, Pryor FM, et al. Topiramate in older patients with partial-onset seizures: A pilot double-blind, dose-comparison study. *Epilepsia* 2008; 49: 1180-5.
 42. Grolesj J, Guerrini R, Van Oene J, et al. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 144-50.
 43. Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M, et al. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 58-60.
 44. García-Escriva A, López-Hernández M. Uso de levetiracetam en monoterapia en CE postictales en una población anciana. *Rev Neurol* 2007; 45: 523-5.
 45. Dogan EA, Usta BE, Bilgen R, et al. Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 156-61.
 46. Sánchez-Álvarez JC, Galán-Barranco JM, Camino-León R, et al. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia, 2005: II. Terapéutica antiepiléptica crónica en el adulto y en el niño. *Rev Neurol* 2005; 40: 619-25.

24

Tratamiento antiepiléptico en pacientes con otras comorbilidades

Autores:

C. Arenas Cabrera. Neurología

J. Ruiz Giménez. Neurología

Revisores:

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

Introducción

Un gran porcentaje de los pacientes con epilepsia sufren otros problemas de salud asociados. En estos casos, el tratamiento de la epilepsia debe realizarse teniendo en cuenta el impacto que los FAE pueden tener en la enfermedad concomitante. También hay que valorar la influencia que una comorbilidad y su tratamiento pueden tener en la eficacia y seguridad de los FAE y en el control de la epilepsia. Hasta el momento, no ha habido una investigación sistemática que se ocupe de los FAE apropiados para los pacientes epilépticos que sufren otros problemas de salud. La mayor parte de la información disponible proviene de series de casos y análisis retrospectivos y no se han realizado ECA diseñados específicamente para este tipo de situaciones clínicas. Por lo tanto, gran parte de las pautas que se recomiendan en este capítulo, además de basarse en la mejor evidencia científica disponible, se basan también en criterios farmacocinéticos y de tolerabilidad de los FAE, en la experiencia acumulada y sobre todo en el consenso de los miembros de la SADE. En la tabla 24.1 se resumen los FAE que se consideran más apropiados para su uso en presencia de una determinada comorbilidad.

► **Pregunta Nº 159.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con cefalea?**

Los pacientes que asocien epilepsia y cefalea pueden beneficiarse del uso de FAE que hayan demostrado su eficacia en la prevención de distintos tipos de cefalea (Tabla 24.2) [1-3].

Tabla 24.1. Recomendaciones para el uso de FAE en pacientes con otras enfermedades.

	Recomendados por la SAdeE	Eventualmente recomendables	Uso con precaución	No recomendables
Cefaleas	TPM, VPA, ZNS	GBP	-	-
Dolor neuropático	GBP, PGB	CBZ, LCM	-	-
Fibromialgia	PGB	-	-	-
Tumores SNC	LEV, VPA	ESL, GBP, LCM, LTG, OXC, PGB, TPM, ZNS	CBZ, PHT	PB, PRM
Ictus	LCM, LEV, LTG	GBP	CBZ, OXC, PHT, TPM, VPA	BZD, PB, PRM
Cardiopatías	LEV, VPA	GBP, LTG, TPM, ZNS	CBZ, ESL, LCM, OXC, PGB, PHT	-
Neuropatías	LEV, LTG, VPA	GBP, LCM, OXC, PGB, TPM, ZNS	CBZ, PHT	BZD, PB, PRM
Insuficiencia hepática	ESL, LCM, LEV	GBP, OXC, PGB, TPM	BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PMP, PRM, ZNS	LTG, VPA
Insuficiencia renal	BZD, CBZ, VPA	ESM, LTG, PHT, PMP	ESL, GBP, LCM, LEV, OXC, PB, PGB, PRM, TPM, ZNS	-
Trasplante hepático	LCM, LEV	GBP, PGB, TPM	Los de metabolismo hepático y los inductores enzimáticos	VPA
Trasplante renal	VPA	BZD, LTG	Los de excreción renal	-
Trasplante de médula ósea	LCM, LEV	GBP, LTG, PGB, TPM	-	CBZ, OXC, PB, PRM, VPA
Hipotiroidismo	LEV, LTG	BZD, GBP, PGB, ZNS	OXC, TPM, VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Osteoporosis	LEV, LTG	BZD, GBP, PGB, ZNS	VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Obesidad	TPM, ZNS	-	CBZ, CLB	GBP, PGB, VPA
VIH/sida	LCM, LEV	GBP, PGB	-	CBZ, PB, PHT, PRM
Deterioro cognitivo	LEV, LTG	ESM, LCM	CBZ, ESL, GBP, OXC, PGB, VPA	BDZ, PB, PHT, PRM, TPM, ZNS

También es importante tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas de los FAE con los fármacos utilizados en el tratamiento de la cefalea. Así por ejemplo, los FAE inductores enzimáticos pueden reducir los niveles plasmáticos de paracetamol y amitriptilina. Por su parte, el ibuprofeno y el naproxeno pueden disminuir los niveles plasmáticos de VPA. El sumatriptán puede disminuir el aclaramiento de TPM y el TPM puede aumentar el aclaramiento de sumatriptán. En el apartado de enfermedades psiquiátricas se comentarán otras posibles interacciones entre FAE y antidepresivos tricíclicos [4].

Por último, casi todos los FAE cuentan entre sus posibles efectos adversos con la aparición de dolor de cabeza. Es importante estar atentos a la aparición de cefalea o al empeoramiento de una ya preexistente al añadir un nuevo FAE [5].

Tabla 24.2. FAE utilizados en el tratamiento de los distintos tipos de cefalea.

Migraña	TPM, VPA, GBP ^a , ZNS ^a , LTG ^b
Cefalea tensional	TPM ^a , VPA ^a
Cefalea en racimos	GBP ^a , TPM ^a , VPA ^a
SUNCT	CBZ, GBP, LTG, TPM
Neuralgias craneales	CBZ, OXC, CZP ^a , GBP ^a , LTG ^a , PGB ^a , PHT ^a , TPM ^a , VPA ^a

^a Se consideran tratamiento de segunda línea en este tipo de cefalea, ^b Puede ser eficaz en la prevención del aura de la migraña, pero no de la cefalea.

► **Pregunta N° 160.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con dolor neuropático y fibromialgia?**

Los pacientes que asocien epilepsia y dolor neuropático pueden beneficiarse del uso de FAE que hayan demostrado su eficacia en dolor neuropático. Solo GBP y PGB se consideran tratamientos de primera línea para el dolor neuropático al haber demostrado con un alto nivel de evidencia su eficacia en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y dolor neuropático central. Otros FAE, como LCM se han asociado con un beneficio limitado pero estadísticamente significativo en neuropatía diabética, pero sesgos residuales y un tamaño de muestra limitado hace que la relevancia clínica de estos resultados sea incierta. En el caso de otros FAE, no hay evidencia procedente de ensayos clínicos (CZP, PHT), los datos son demasiado escasos para estimar la eficacia (VPA), la evidencia procedente de ensayos clínicos ha demostrado poca o ninguna eficacia (LTG, OXC, TPM) o la evidencia de eficacia es de baja calidad (CBZ) por lo que se consideran tratamientos de tercera línea en dolor neuropático [6].

En el tratamiento de la fibromialgia, la PGB es el único FAE que ha demostrado eficacia comparada con placebo [6].

► **Pregunta N° 161.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con tumor del SNC?**

No existe indicación de profilaxis con FAE en pacientes con tumores del SNC que no han padecido CE, según las recomendaciones de la Academia Americana de Neurología del año 2000, posteriormente refrendadas por la RS de la Cochrane desde 1966 a 2007 [7]. Sí está indicado el inicio de FAE en los pacientes que presenten una o múltiples CE porque se retrasa la recurrencia de éstas, sin afectar la calidad de vida ni presentar efectos secundarios importantes [8].

En cuanto a la eficacia de los distintos FAE en este grupo de pacientes, los trabajos disponibles sobre el uso de FAE clásicos son escasos y ofrecen resultados contradictorios [9]. En un estudio retrospectivo observacional de 140 pacientes con tumores cerebrales el FAE más utilizado como primera opción fue VPA y el mayor porcentaje de pacientes respondedores (81,5%) se obtuvo con la combinación de VPA y LEV [10].

Con LEV hay varios estudios tanto en terapia añadida como en monoterapia con porcentajes de pacientes libres de CE de entre el 76 y el 91% y buena tolerancia [11]. En un estudio retrospectivo observacional

de 35 pacientes con epilepsia y tumor cerebral en monoterapia con OXC y otros 35 tratados con FAE clásicos, se observó una eficacia similar con menos efectos secundarios en el grupo de OXC [12].

Pequeñas series de casos han comprobado la eficacia y seguridad de LTG y TPM en monoterapia así como de GBP, LCM, PGB y ZNS como terapia añadida en estos pacientes. [9].

Por lo tanto, la mayoría de la información sobre eficacia y seguridad de FAE en estos pacientes proceden de estudios no controlados. Ante la ausencia de otras evidencias se recomienda utilizar FAE adecuados para el tratamiento de CE parciales y secundariamente generalizadas, según las recomendaciones de la ILAE para la epilepsia focal basadas en un metaanálisis de un gran número de ECA [13], así como tener también en cuenta otros factores que pueden ser determinantes en este tipo de pacientes: posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con la quimioterapia, la radioterapia y los corticoides, el riesgo de potenciación de efectos adversos o el posible efecto beneficioso de algunos FAE sobre el desarrollo del tumor.

Se deben evitar FAE inductores enzimáticos [8] porque afectan al metabolismo y por tanto a la eficacia y tolerabilidad de la mayoría de las quimioterapias y reducen la eficacia de los esteroides. No obstante, la temozolamida que es una de las quimioterapias más usadas en tumores primarios del SNC, no se afecta apenas por la inducción enzimática [14].

También parece estar incrementado el riesgo de exantemas graves con CBZ, OXC, PB y PHT en pacientes que reciben radioterapia craneal, según estudios retrospectivos con escasos pacientes [14].

En los gliomas de alto grado se ha demostrado una mayor supervivencia tanto en niños como adultos que fueron tratados con VPA [15,16,17]. Es probable que sea por su acción como inhibidor de la histona deacetilasa desencadenando una cascada de procesos de transcripción que controla los ciclos celulares. Con el uso del VPA siempre hay que vigilar la presentación de trombopenia, pero sobre todo cuando se usa combinado con la temozolamida.

Evidencias	Nivel
En pacientes con tumores cerebrales debe iniciarse un tratamiento antiepiléptico después de la primera CE No está indicada la prevención primaria de CE	I
LEV, OXC y VPA son fármacos eficaces y bien tolerados para el tratamiento de las CE en epilepsia tumoral	III
LTG y TPM en monoterapia y GBP, LCM, PGB y ZNS como terapia añadida son eficaces y seguros para el tratamiento de las CE en la epilepsia tumoral	IV
Debe evitarse el uso de FAE inductores enzimáticos	IV
En pacientes que reciben radioterapia craneal debe evitarse el uso de CBZ, OXC, PB y PHT, por el riesgo de exantemas graves	IV

► Pregunta N° 162.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con ictus?

En un extenso metaanálisis se comprobó que solo hay publicado un ECA sobre el uso de FAE en la profilaxis primaria de CE en pacientes con ictus [18]. Se realizó comparando uso de VPA frente a placebo en pacientes que habían sufrido una hemorragia cerebral espontánea, y el uso de VPA no mostró beneficio [19]. Respecto a la prevención secundaria hay pocos estudios y éstos comparan eficacia y seguridad de diversos FAE entre ellos, no frente a placebo o no tratar.

Tabla 24.3. Precauciones en el manejo de FAE junto con fármacos de uso común en ictus y cardiopatía.	
Antiagregantes	Salicilatos aumentan la fracción libre de VPA y BZD Ticlopidina aumenta los niveles de PHT y CBZ
Antiarrítmicos	Los FAE inductores enzimáticos aumentan el metabolismo de los antiarrítmicos y puede ser necesario aumentar sus dosis Diltiacem y verapamil aumentan los niveles de CBZ Amiodarona aumenta los niveles de PHT
Antihipertensivos	Los FAE inductores enzimáticos aumentan el metabolismo de beta-bloqueantes y de las dihidropiridinas antagonistas del calcio PHT reduce hasta un 63% el metabolito activo de losartán VPA aumenta un 50 % los niveles de nimodipino
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 juntos Es esperable que los inductores potentes causen una disminución de la concentración plasmática de los nuevos ACO (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán)
Diuréticos	PHT disminuye la respuesta diurética a furosemida Empleo con precaución junto a CBZ y OXC por riesgo de hiponatremia
Digoxina	PHT disminuye los niveles de digoxina de forma significativa
Hipolipemiantes	Los FAE inductores enzimáticos en general estimulan el metabolismo de estos fármacos

La recomendación de un FAE en concreto dependerá del tipo de CE, comorbilidad, terapias concomitantes, necesidad de titulación rápida en situaciones agudas y preferencias del paciente siguiendo las recomendaciones de la ILAE para la epilepsia focal [13]. Los estudios más recientes aconsejan que se usen los FAE de nueva generación, como GBP, LEV y LTG por su menor interferencia con otros fármacos, especialmente con los hipocoagulantes [20].

En un estudio no cegado con 106 pacientes con CE tras un ictus, 54 fueron aleatorizados a tratamiento con CBZ de liberación prolongada y 52 a LEV. No hubo diferencias de eficacia entre ambos grupos pero sí en cuanto a efectos adversos que fueron más frecuentes en el grupo de CBZ. Los pacientes con CBZ además puntuaron peor en las escalas de función cognitiva [21].

En otro estudio, 64 pacientes fueron aleatorizados a recibir LTG o CBZ de liberación prolongada. No hubo diferencias en eficacia en ambos grupos. El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a efectos secundarios fue significativamente mayor en el grupo de CBZ que en el de LTG (31% frente a 3% respectivamente) [22].

En un estudio piloto con 16 pacientes con estado epiléptico no convulsivo postictus se utilizó LCM intravenosa que fue eficaz en la terminación del estado epiléptico en 8/16 con buena tolerancia y seguridad [23].

Los FAE inductores enzimáticos y el VPA no son muy recomendables pues presentan interferencias con otros fármacos necesarios en pacientes con riesgo vascular (Tabla 24.3), pueden influir negativamente en la rehabilitación cognitiva post ictus y su uso a largo plazo incrementa los factores de riesgo vascular, como han demostrado diversos estudios prospectivos [24].

Evidencias	Nivel
LEV y LTG son igual de eficaces y mejor tolerados que CBZ de liberación prolongada en pacientes con CE tras un ictus	III
Debe evitarse el uso de FAE inductores enzimáticos y el VPA	III

► Pregunta Nº 163.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con cardiopatía?

En el tratamiento de las CE en fase aguda, el uso de PHT por vía parenteral puede producir arritmias e hipotensión arterial. El riesgo de que se provoquen estas complicaciones es mayor si existen antecedentes de enfermedad cardíaca, en pacientes mayores de 50 años y cuando se aplican ritmos de infusión iguales o superiores a 25 mg/min. El uso de PHT o fosfenitoína por vía intravenosa está contraindicado en pacientes con enfermedad miocárdica grave, bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular (BAV) de segundo o mayor grado. VPA y LEV son una buena alternativa a PHT en estos pacientes ya que no se han observado alteraciones del ritmo cardíaco ni hipotensión arterial, incluso con ritmos de infusión rápidos [25-27]. Las BZD pueden aplicarse también de forma transitoria, vigilando la función respiratoria. El uso de LCM está contraindicado en casos de BAV de segundo o tercer grado conocido. LCM debe usarse con precaución en pacientes con problemas de conducción conocidos o con enfermedad cardíaca grave como antecedentes de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca [28].

En el tratamiento antiepiléptico crónico deberían usarse con extrema prudencia en pacientes con cardiopatía, CBZ, ESL, LCM, OXC y PHT, y obviarse ante alteraciones de la conducción A-V. La asociación de PGB con insuficiencia cardíaca se ha descrito en casos aislados aunque la fuerza de esta asociación no ha sido bien definida [29]. En general los FAE inductores enzimáticos deberían evitarse debido a sus múltiples interacciones con fármacos empleados habitualmente en pacientes con cardiopatía (Tabla 24.3) [4,30,31]. Además, su uso a largo plazo puede tener un efecto negativo sobre los factores de riesgo vascular como ya se ha comentado en el apartado de ictus [24]. Los FAE más recomendables son LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS. GBP también puede ser útil como terapia añadida.

Evidencias	Nivel
LEV y VPA por vía parenteral no producen alteraciones hemodinámicas	III
En pacientes con cardiopatía debe evitarse el uso de FAE inductores enzimáticos y FAE con efecto sobre la conducción auriculoventricular	IV

► Pregunta Nº 164.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con enfermedades respiratorias?

El uso de barbitúricos, BZD y PHT por vía parenteral en pacientes con neumopatía en situaciones agudas pueden producir depresión respiratoria. LEV y VPA por vía parenteral constituyen una alternativa segura y eficaz ya que no se han asociado a depresión respiratoria [25-27].

En el tratamiento crónico de la epilepsia en pacientes con insuficiencia respiratoria debe evitarse el uso de FAE con efecto sedante como barbitúricos y BZD, ya que pueden producir depresión respiratoria. Ade-

más, en niños principalmente, las BZD incrementan la secreción bronquial. Los FAE inductores enzimáticos disminuyen las concentraciones de teofilina y ésta a su vez puede disminuir los niveles de CBZ y PHT [30].

Algunos trabajos no controlados han mostrado que tanto la actividad epileptiforme interictal como el control de las CE pueden mejorar con el tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en pacientes con epilepsia y esta comorbilidad [32,33]. Por otro lado, las CE y determinados FAE (GBP, PB, PGB, VPA) así como la estimulación del nervio vago pueden empeorar el SAOS. Algunos FAE como el TPM y la ZNS podrían mejorarlo al favorecer la reducción de peso [34].

Evidencias	Nivel
LEV y VPA por vía parenteral no producen depresión respiratoria	III
En pacientes con neumopatía debe evitarse el uso de barbitúricos y BZD	III
El tratamiento adecuado del síndrome de apneas del sueño puede mejorar el control de las CE	IV

► Pregunta N° 165.- ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en pacientes con insuficiencia hepática?

En caso de disfunción hepática se encuentra reducido el metabolismo hepático de algunos fármacos. Además, puede asociarse hipoalbuminemia, situación que puede aumentar la fracción libre de FAE con elevada unión a proteínas plasmáticas. Por eso es muy importante tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas de los FAE en esta situación (Tabla 24.4). En general, si el grado de insuficiencia hepática es leve no es necesario un ajuste de dosis. Debe evitarse el uso de PB y BZD que tienen metabolismo hepático y pueden desencadenar o agravar una encefalopatía hepática [35]. Está contraindicado el VPA por su capacidad hepatotóxica, en especial si se conoce enfermedad hepática subyacente, en los menores de 2 años y en los tratados con politerapia [36]. La alternativa más recomendable en el tratamiento de las CE en fase aguda en pacientes con hepatopatía es LEV. Con LCM hay menos experiencia de uso pero también presenta unas características farmacocinéticas favorables para su uso en esta situación [37,38].

En el tratamiento crónico, los FAE más convenientes son aquellos con baja unión a proteínas plasmáticas y con escaso metabolismo hepático: ESL, GBP, LCM, LEV, OXC, PGB y TPM. En un estudio prospectivo no controlado con 14 pacientes con hepatopatía, la adición de LEV al tratamiento no empeoró la función hepática en ningún caso y fue eficaz para controlar las CE [39]. En un estudio controlado de 8 sujetos con insuficiencia hepática y 8 controles sanos no se encontraron diferencias farmacocinéticas con el uso de ESL [40]. No obstante, en caso de insuficiencia hepática severa puede ser necesario ajustar también las dosis de estos FAE debido a la disfunción renal que suele acompañar a una insuficiencia hepática grave. Se recomienda una disminución del 50% en la dosis habitual de LEV en caso de hepatopatía grave por este motivo [41]. También se aconseja disminuir un 30% la dosis de TPM en estos casos y se desaconseja el uso de ESL, LCM y OXC por la ausencia de datos. En caso de insuficiencia hepática leve se pueden usar con estrecha vigilancia BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PRM y ZNS. No se recomienda usar LTG y VPA [35].

Evidencias	Nivel
En caso de insuficiencia hepática, los FAE más convenientes son aquellos con baja unión a proteínas y con escaso metabolismo hepático	IV

Tabla 24.4. Propiedades farmacocinéticas de los FAE de especial interés en caso de insuficiencia hepática e insuficiencia renal y hemodiálisis.

	Metabolismo hepático	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Ajuste de dosis en insuficiencia renal (IR)	Ajuste de dosis en hemodiálisis (HD)
BZD	++	> 80	=	=
CBZ	++	75	=	=
ESL	+	< 40	Crt > 60: = Crt 30-60: ↓ 50% dosis Crt < 30: evitar	¿? Evitar en HD
ESM	++	< 5	↓ un 25% la dosis si Crt <10%	Puede eliminarse el 50% en 6 h de HD Mejor dar tras HD
GBP	-	0	Crt > 80: = Crt 50-79: 200-600 mg/8 h Crt 30-49: 100-300 mg/8 h Crt 15-29: 300/48 h a 600/24 h Crt < 15: 300/48 h a 300/24 h	200-300 mg tras HD en dosis única o bien 100-150 mg/día + DS de 125-250 tras HD
LCM	+	< 15	Crt < 30: max. 250 mg/día	DS 50% tras HD
LEV	+	< 10	Crt 50-79: 0,5-1 g/12 h Crt 30-49: 250/750 mg/12 h Crt < 30: 250-500 mg/12 h	250-500 mg tras HD
LTG	++	55	↓ dosis en caso de IR moderada y grave	Eliminación del 20% en 4 h de HD Mejor dar tras HD
OXC	+	40	↓ 50% la dosis si Crt < 30%	¿? Evitar en HD
PB/PRM	+	45	↓ la dosis habitual	DS
PHT	++	90	=	=
PMP	++	95	¿?	¿?
PGB	-	0	Crt > 60: = Crt 30-59: 25-100 mg/8 h Crt 15-30: 25-50 mg/8 h Crt < 15: 25-75 mg/día (3 tomas)	DS única tras HD de 25-100 mg
RTG	+	80	↓ 50% en IR moderada y grave	DS tras HD
TGB	++	96	=	=
TPM	+	15	↓ 50% en IR moderada y grave.	50-100 mg/12 h 50-100 mg tras HD
VPA	++	90	=	Puede necesitarse DS
ZNS	+	40	¿? Ajuste más lento de dosis	200-400 mg/día tras HD DS de 100-200 mg la mañana antes de HD

++: metabolismo fundamentalmente hepático; +: metabolismo parcialmente hepático; -: metabolismo extrahepático; Crt: aclaramiento de creatinina (mL/min); ¿?: sin datos disponibles, usar con precaución; =: no requiere ajuste de dosis; DS: dosis suplementaria.

► Pregunta Nº 166.- ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en pacientes con insuficiencia renal?

En pacientes con insuficiencia renal, los FAE que se eliminan esencialmente por esta vía tienen alargada su vida media. En base a esto, no es recomendable el uso de LCM ni LEV en situaciones agudas o ha de hacerse con especial precaución. El tratamiento crónico debe realizarse con precaución con GBP, ESL, LCM, LEV, OXC, PB, PGB, PRM, TPM y ZNS por ser FAE que se eliminan por vía renal. Su uso no está estrictamente contraindicado pero van a requerir importantes ajustes de dosis y una vigilancia muy estrecha por el riesgo de toxicidad. Además, tras las sesiones de hemodiálisis, estos FAE sufren cambios significativos en sus niveles plasmáticos y es necesaria la administración de dosis suplementarias. Los FAE más afectados por la hemodiálisis son los más hidrosolubles, con menor unión a proteínas plasmáticas y menor volumen de distribución (Tabla 24.4). Por otra parte, TPM y ZNS deben evitarse en caso de nefrolitiasis o posibilidad de desarrollarla. Los FAE más recomendables en caso de insuficiencia renal y en hemodiálisis son los que se eliminan preferentemente por vía hepática como BZD, CBZ, ESM, LTG, PHT y VPA. No obstante, CBZ y PHT deben usarse también con precaución al estrecharse su margen terapéutico en esta situación [37,38].

Evidencias	Nivel
En caso de insuficiencia renal, los FAE más convenientes son los que se eliminan preferentemente por vía hepática	IV

► Pregunta Nº 167.- ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con trasplante de órganos?

Para la optimización del tratamiento antiepiléptico en pacientes trasplantados hay que tener en cuenta tres factores fundamentales:

1. La posible existencia de disfunción hepática o renal en trasplantados de estos órganos y el grado de disfunción (ver recomendaciones del apartado de insuficiencia hepática y renal)
2. Las interacciones farmacológicas entre FAE y fármacos inmunosupresores. Los FAE inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y corticoides, por lo que suele ser necesario incrementar las dosis de estos fármacos. VPA produce solo una disminución insignificante de los niveles de ciclosporina y tacrolimus. La ciclosporina se une de forma marcada a proteínas plasmáticas por lo que puede aumentar de forma significativa la fracción libre de FAE con alto porcentaje de unión a proteínas. Azatioprina, micofenolato y muromonab-CD3 (OKT3) no se ven afectados de forma significativa por los FAE [42]. En este sentido las propiedades farmacocinéticas favorables de los nuevos FAE hacen que puedan ser muy útiles en pacientes trasplantados como se ha observado en pequeñas series de casos [43,44].
3. Los efectos secundarios de los FAE pueden influir de forma negativa en el injerto. El VPA debe evitarse en el trasplante hepático y en la fase de prendimiento del trasplante de médula ósea (primeras 2 a 6 semanas). CBZ, OXC, PB y PRM deben evitarse en el trasplante de médula ósea [45].

Evidencias	Nivel
GBP, LCM, LEV, PGB y TPM son los FAE más apropiados para tratar la epilepsia en pacientes con trasplante hepático. BZD, LTG y VPA para trasplante renal. GBP, LCM, LEV, LTG, PGB y TPM para trasplante de médula ósea	IV

► **Pregunta N° 168.- ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en pacientes con endocrinopatías?**

- **FAE en la enfermedad tiroidea.** Los FAE inductores enzimáticos tienen un impacto medible en el metabolismo de las hormonas tiroideas produciendo una disminución de los niveles de tiroxina total y libre. Esta alteración suele ser subclínica y reversible al retirar los FAE, sobre todo en pacientes sanos. Sin embargo puede ser clínicamente significativa en pacientes con disfunción tiroidea de base, en particular en hipotiroidismo con tratamiento sustitutivo. El VPA igualmente puede producir un aumento de TSH subclínico y reversible [46]. Aunque no existen datos suficientes sobre el efecto de los FAE de segunda generación, es probable que los que tienen un moderado efecto inductor enzimático (OXC, TPM) también afecten las hormonas tiroideas, mientras que los no inductores no las afecten [47].
- **FAE y metabolismo óseo.** Los FAE inductores enzimáticos y especialmente la PHT aceleran el catabolismo de la vitamina D y aumentan el recambio óseo. El VPA interfiere con la función osteoblástica [48]. LEV y LTG no parecen tener un efecto significativo en este sentido, aunque un estudio caso-control revela que tanto FAE inductores como no inductores son un factor de riesgo independiente para osteoporosis [49]. En un estudio con 90 pacientes en tratamiento con PHT, 54 cambiaron a LEV, 19 dejaron el tratamiento y 17 continuaron con PHT. Tras dos años, la densidad mineral ósea era significativamente mayor en los pacientes con LEV y sin tratamiento que en los que continuaban con PHT [50].
- **FAE y obesidad.** Ciertos FAE se asocian a ganancia de peso (GBP, PGB, VPA) y otros a disminución de peso (TPM, ZNS). El LEV se considera, en general, un FAE neutro pero estudios retrospectivos lo han asociado tanto a ganancia como a pérdida significativa de peso. CBZ y CLB se ha asociado a aumento de peso o a efecto neutro. La mayoría tienen un efecto neutro en este sentido [51].

Evidencias	Nivel
Los FAE inductores enzimáticos y el VPA interfieren en el metabolismo de las hormonas tiroideas	IV
LEV tiene menos impacto negativo sobre el metabolismo óseo que PHT	III
GBP, PGB y VPA pueden producir ganancia de peso. TPM y ZNS pueden producir disminución de peso	IV

► **Pregunta N° 169.- ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades infecciosas?**

- **Infecciones generales y neuromeningeas.** En esos procesos pueden ser utilizados todos los FAE, aunque son recomendables los que tengan poca capacidad de interacción. En la tabla 24.5 se resumen las interacciones más significativas entre FAE y fármacos antiinfecciosos [4,30].
- **Tratamiento antiepiléptico en la infección VIH/sida.** En la terapia antirretroviral de alta actividad se utilizan combinaciones de tres tipos de fármacos. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y los inhibidores de la proteasa (IP) pueden inhibir el metabolismo de los FAE que se metabolizan por vía hepática y aumentar la fracción libre dando lugar a toxicidad por estos FAE. A su vez, los FAE inductores enzimáticos inducen el metabolismo de INNTI e IP lo cual podría estar relacionado con un índice mayor de fracasos del tratamiento antirretroviral en estos pacientes, como se ha observado en dos estudios retrospectivos de cohortes [52,53]. Por el contrario, los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) no presentan interacciones significativas con los FAE (Ta-

Tabla 24.5. Principales interacciones farmacológicas entre FAE y antibióticos de uso común. Las flechas a la izquierda de los recuadros indican el efecto de la interacción sobre las concentraciones plasmáticas de los antibióticos, y las de la derecha, el efecto sobre las de los FAE.

	CBZ	LTG	PB	PHT	VPA
Albendazol	↓ =		↓ =	↓ =	
Carbapenem					↓
Ciprofloxacino				↓↑	
Claritromicina	↑				
Doxiciclina	↓		↓	↓	
Eritromicina ^a	↑				
Fluconazol	↑			↑	
Inhibidores nucleósidos de la TI	= =	= =	=	= =	= =
Inhibidores no nucleósidos de la TI	↓↑	=↑	↓↑	↓↑	=↑
Inhibidores de la proteasa	↓↑	=↑	↓↑	↓↑	=↑
Isoniacida	↑			↑	↑
Ketoconazol	↑				
Metronidazol	↓↑		↓	↓	
Praziquantel	↓ =		↓ =	↓ =	
Rifampicina	↓	↓	↓	↓	↓
Sulfonamidas				↑	

↑: aumento de la concentración plasmática; ↓: disminución de la concentración plasmática; =: sin efecto significativo; TI: transcriptasa inversa.
^a Otros macrólidos, como la azitromicina, no interaccionan con CBZ.

bla 24.5). Recientemente un grupo de trabajo formado por expertos de la AAN y la ILAE ha publicado una guía basada en la evidencia para la selección de FAE en pacientes con VIH/SIDA. Las recomendaciones de esta guía se resumen en la tabla 24.6 [54]. En conclusión, es importante evitar FAE inductores enzimáticos en pacientes en tratamiento con IP y INNTI. Si no se puede evitar esta combinación, es recomendable realizar controles analíticos periódicos de los niveles de FAE y de respuesta al tratamiento antirretroviral.

Evidencias	Nivel
En los pacientes VIH tratados con FAE inductores se observan índices de fracaso del tratamiento antirretroviral mayores que en los pacientes VIH tratados con no inductores	III
Los FAE más adecuados en infectados por VIH son GBP, LCM, LEV y PGB	IV

Tabla 24. 6. Recomendaciones basadas en la evidencia sobre interacciones entre FAE y antirretrovirales [54].

	Recomendación	Nivel de recomendación
PHT-lopinavir/ritonavir	↑ 50% dosis de lopinavir/ritonavir	C
VPA-zidovudina	↓ dosis de zidovudina	
VPA-efavirenz	Puede no requerir ajuste dosis	
LTG-ritonavir/atazanavir	↑ 50% dosis de LTG	
LTG-raltegravir/atazanavir	Puede no requerir ajuste dosis	
MDZ-raltegravir	Puede no requerir ajuste dosis	
Otros FAE-otros antirretrovirales	No está claro si precisan ajuste dosis	U

Nivel de recomendación C: posiblemente eficaz/útil. Nivel de Recomendación U: no hay datos suficientes

► Pregunta Nº 170.- ¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con afectación cognitiva?

El déficit cognitivo, como consecuencia de una reserva funcional cerebral reducida o por una enfermedad degenerativa primaria o de otro tipo, puede verse agravado por los FAE con efectos deletéreos en la esfera cognitiva. Entre los FAE más negativos tenemos BDZ, PB y PRM, y en menor grado CBZ, PHT, y TPM. Sobre ZNS hay menos datos pero también se ha asociado a alteraciones cognitivas con elevada frecuencia. GBP, OXC, PGB y VPA se han asociado también a afectación cognitiva pero en menor medida que los anteriores. Los FAE estimados como más positivos en este sentido son ESM, LEV y LTG [55]. Un estudio observacional prospectivo comparó el impacto sobre la función cognitiva de 370 pacientes tratados en monoterapia con LEV con otros 128 pacientes tratados con CBZ. Se observó una mejoría en casi todas las funciones cognitivas medidas en el grupo que había iniciado tratamiento con LEV pero no en el de CBZ [56]. Entre los últimos FAE, LCM parece tener un perfil cognitivo positivo aunque aún disponemos de pocos estudios. En un reciente estudio retrospectivo se compararon los efectos adversos sobre la esfera cognitiva en 44 pacientes tratados con LCM, 11 con LTG y 15 con TPM: LCM mostró un perfil de efectos cognitivos objetivos y subjetivos similar al de LTG y mejor que el de TPM [57]. ESL ha mostrado un perfil cognitivo similar al de OXC en estudios en sujetos sanos [58]. En general, la dosis elevadas de todos los FAE y la asociación de FAE son factores agravantes del potencial pernicioso en la esfera cognitiva.

Evidencias	Nivel
LEV tiene un impacto positivo sobre la función cognitiva comparado con CBZ	III
LCM y LTG parecen tener un perfil cognitivo favorable	III

Recomendaciones	Grado de recomendación
En caso de coexistencia de epilepsia y cefalea se recomienda favorecer la utilización de FAE que hayan demostrado su eficacia en los distintos tipos de cefalea	R - SAdE
No está recomendado el uso de FAE de forma profiláctica en pacientes con tumores del SNC que no han tenido CE	A
En CE sintomáticas a tumores cerebrales, el tratamiento antiepiléptico se debe comenzar después de la primera CE	A
En pacientes con epilepsia y tumores del SNC que precisen quimioterapia es preferible usar FAE no inductores	R - SAdE
Se debe iniciar tratamiento antiepiléptico en paciente con ictus después de una primera CE si existe un alto riesgo de recurrencia	R - SAdE
Los FAE más indicados en pacientes con ictus son LCM, LEV y LTG. Es preferible descartar FAE inductores y VPA por sus interferencias con otros fármacos precisos en pacientes con ictus y porque su uso a largo plazo podría incrementar el riesgo vascular	C
En pacientes con enfermedad cardíaca grave, bradicardia sinusal o bloqueo auriculoventricular debe evitarse el uso de LCM y PHT por vía parenteral. Buenas alternativas son BZD, LEV y VPA	C
En el tratamiento crónico de la epilepsia en pacientes con cardiopatía debe usarse con extrema prudencia CBZ, ESL, LCM, OXC, PGB y sobre todo PHT. Los FAE más indicados son GBP, LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS	R - SAdE
En pacientes con insuficiencia respiratoria, el uso de barbitúricos, BZD y PHT por vía parenteral debe realizarse bajo vigilancia estrecha. LEV y VPA por vía parenteral constituyen una alternativa segura y eficaz. En el tratamiento crónico de la epilepsia deben evitarse barbitúricos y BZD	C
En pacientes con insuficiencia hepática debe evitarse el uso de PB y VPA por vía parenteral y ser prudentes con el uso de BZD y PHT. Las alternativas más recomendables son LCM y LEV por vía parenteral	R - SAdE
En el tratamiento crónico de la epilepsia en pacientes con insuficiencia hepática, los FAE más indicados son ESL, GBP, LCM, LEV, OXC, PGB y TPM. No obstante, en caso de disfunción hepática severa puede ser necesario ajustar también las dosis de estos FAE debido a la disfunción renal que suele asociarse. Usar de forma prudente BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PRM y ZNS. No se recomienda el uso de LTG y VPA	R - SAdE
En pacientes con insuficiencia renal no es recomendable el uso de LCM ni de LEV en situaciones agudas. El tratamiento crónico debe realizarse con precaución con ESL, GBP, LCM, LEV, OXC, PB, PGB, PRM, TPM y ZNS. Los FAE más recomendables en pacientes con insuficiencia renal y en hemodiálisis son BZD, CBZ, ESM, LTG, PHT y VPA	R - SAdE

GBP, LCM, LEV, PGB y TPM son los FAE más apropiados en el tratamiento de la epilepsia en pacientes con trasplante hepático BZD, LTG y VPA son los más apropiados en pacientes con trasplante renal GBP, LCM, LEV, LTG, PGB y TPM son los más apropiados en el trasplante de medula ósea	R - SAdE
En pacientes con hipotiroidismo y osteopenia deben evitarse FAE inductores enzimáticos	R - SAdE
En los pacientes obesos pueden estar desaconsejados GBP, PGB, VPA. Los FAE más recomendables son TPM y ZNS	R - SAdE
En pacientes con infección VIH en tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad debe evitarse el uso de FAE inductores enzimáticos	C
En los pacientes con afectación cognitiva deben evitarse FAE con efectos negativos en la esfera cognitiva como BDZ, PB y PRM, y en menor grado, PHT y TPM. Los FAE estimados más apropiados son ESM, LCM, LTG y LEV	C

Bibliografía

- Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015; 35: 51-62.
- D'Amico D. Antiepileptic drugs in the prophylaxis of migraine, chronic headache forms and cluster headache: a review of their efficacy and tolerability. *Neurol Sci* 2007; 28 (Suppl 2): S188-97.
- Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71: 1183-90.
- Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) –Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinetics* 2013; 52: 1045-61.
- Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, et al. Adverse events of placebo-treated, drug-resistant, focal epileptic patients in randomized controlled trials: a systematic review. *J Neurol* 2015; 262: 501-15.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia –an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD010567.
- Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, et al. Antiepileptic drugs for prevent seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD004424.
- Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1124-33.
- Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10: 124-33.
- Van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, et al. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* 2009; 256: 1519-26.
- Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist* 2014; 19: 751-9.
- Maschio M, Dinapoli L, Vidiri A, et al. The role side effects play in the choice of antiepileptic therapy in brain tumor-related epilepsy: a comparative study on traditional antiepileptic drugs versus oxcarbazepine. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 60.
- Glaser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-63.
- Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 9): S97-104.
- Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolamide trial for glioblastoma. *Neurology* 2011; 77: 1156-64.
- Kerkhof M, Dielemans JC, Van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2013; 15: 961-7.
- Felix FH, De Araujo OL, Da Trindade KM, et al. Survival of chil-

- dren with malignant brain tumors receiving valproate: A retrospective study. *Childs Nerv Syst* 2013; 29: 195-7.
18. Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD005398.
 19. Gilad R, Boaz M, Dabby R, et al. Are post intracerebral haemorrhage seizures prevented by antiepileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011; 95: 227-31.
 20. Gilad R. Management of seizures following a stroke: what are the options? *Drugs Aging* 2012; 29: 533-8.
 21. Consoli DI, Bosco D, Postorino P, et al. EPIC Study. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 282-9.
 22. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 189-95.
 23. Belcastro V, Vidale S, Pierguidi L, et al. Intravenous lacosamide as treatment option in post-stroke non convulsive status epilepticus in the elderly: a proof-of-concept, observational study. *Seizure* 2013; 22: 905-7.
 24. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012; 53: 120-8.
 25. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007; 16: 527-32.
 26. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized open labeled pilot study. *J Neurol* 2012; 259: 645-8.
 27. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol* 2007; 22: 1191-7.
 28. Chinnasami S, Rathore C, Duncan JS. Sinus node dysfunction: an adverse effect of lacosamide. *Epilepsia* 2013; 54: 90-3.
 29. Fong T, Lee AJ. A case of pregabalin-associated heart failure decompensation in a patient with a history of stage I heart failure. *Ann Pharmacoter* 2014; 48: 1077-81.
 30. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-81.
 31. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The New oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 495-511.
 32. Segal E, Vendrame M, Gregas M, et al. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on seizure outcomes in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 359-62.
 33. Li P, Ghadersohi S, Jafari B, et al. Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure* 2012; 21: 717-21.
 34. Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 171-6.
 35. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006; 15: 156-64.
 36. Gopaul S, Farrell K, Abott F. Effects of age and polytherapy, risk factors of valproic acid hepatotoxicity, on the excretion of thiol conjugates of (e)-2,4-diene VPA in people with epilepsy taking VPA. *Epilepsia* 2003; 44: 322-8.
 37. Anderson GD, Hakimian S. Pharmacokinetic of antiepileptic drugs in patients with hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 29-49.
 38. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol* 2014; 119: 417-32.
 39. Bilo L, Meo R, de Leva MF, et al. Levetiracetam in patients with epilepsy and chronic liver disease: observations in a case series. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 221-5.
 40. Almeida L, Potgieter JH, Maia J, et al. Pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate in patients with moderate hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 267-73.
 41. Brockmöller J, Thomsen T, Wittstock M, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 529-41.
 42. Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Antiepileptic drug interactions. Principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 254-67.
 43. Soni S, Skeens M, Termuhlen AM, et al. Levetiracetam for busulfan-induced seizure prophylaxis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 762-4.
 44. Shepard PW, St Louis EK. Seizure treatment in transplant patients. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14: 332-47.
 45. Focosi D, Kast RE, Benedetti E, et al. Phenobarbital-associated bone marrow aplasia: a case report and review of the literature. *Acta Haematol* 2008; 119: 18-21.
 46. Lossius MI, Tauboll E, Mowinckel P, et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blinded withdrawal study. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 64-8.
 47. Garoufi A, Koemtziou E, Katsarou E, et al. Lipid profile and thyroid hormone concentrations in children with epilepsy treated with oxcarbazepine monotherapy: a prospectiv long-term study. *Eur J Neurol* 2014; 21: 118-22.
 48. Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 346-54.

49. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008; 71: 723-30.
50. Phabphal K, Geater A, Limapichat K, et al. Effect of switching hepatic enzyme-inducer antiepileptic drug to levetiracetam on bone mineral density, 25 hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in young adult patients with epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 94-8.
51. Pickrell WO, Lacey AS, Thomas RH, et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 796-9.
52. Okulicz JF, Grandits GA, French JA, et al. Virologic outcomes of HAART with concurrent use of cytochrome P450 enzyme-inducing antiepileptics: a retrospective case control study. *AIDS Res Ther* 2011; 8: 18.
53. Okulicz JF, Grandits GA, French JA, et al. The impact of enzyme-inducing antiepileptic drugs on antiretroviral drugs: a case-control study. *Epilepsy Res* 2013; 103: 245-53.
54. Birbeck GL, French JA, Perucca E, et al. Evidence-based guideline: antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 139-45.
55. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 385-407.
56. Helmstaedter C, Witt JA. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 74-80.
57. Helmstaedter C, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy Behav* 2013; 26: 182-7.
58. Milovan D, Almeida L, Romach MK, et al. Effect of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine on cognition and psychomotor function in healthy volunteers. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 366-73.

25

Comorbilidades psiquiátricas en epilepsia. Tratamiento psiquiátrico en epilepsia

Autores:

F. Cañadillas Hidalgo. Neurología

M. Martínez Grueiro. Psiquiatría

Revisores:

J. Galán Barranco. Neurología

J. Ruiz Giménez. Neurología

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

► **Pregunta Nº 171.- ¿Qué procesos psiquiátricos se asocian a la epilepsia?**

Los procesos psiquiátricos son muy comunes tanto en adultos como en niños con epilepsia y pueden influenciar su evolución negativamente, tanto por inadecuada respuesta a FAE y cirugía, como por disminución de la calidad de vida, y recíprocamente la epilepsia y su tratamiento pueden incidir negativamente en la patología psiquiátrica. Los estudios epidemiológicos orientados a explorar la comorbilidad psiquiátrica en la epilepsia son muy heterogéneos. En un amplio estudio epidemiológico basado en población general canadiense se demuestra que la existencia de enfermedad psiquiátrica a lo largo de la vida es claramente superior en epilepsia que en controles sanos (35,5% frente a 20,7%) (Tabla 25.1) [1].

En otro estudio poblacional [2] se observó que la prevalencia de trastornos psiquiátricos en la epilepsia resultó mayor que en otras enfermedades crónicas como asma y diabetes, pero similar a la encontrada en cefaleas crónicas primarias; presumiblemente, dichos procesos neurológicos compartan una psicopatología común.

En edad pediátrica [3] los problemas psiquiátricos también son más prevalentes (37%) en comparación a población general (9,3%) y niños con diabetes (10,6%) y resulta más marcado en casos con lesiones cerebrales y CE que en epilepsias no complicadas (56% frente a 26,2%).

Los trastornos depresivos y de ansiedad son los más frecuentes y se asocian sobre todo a epilepsia focal, pero también se observan en epilepsias generalizadas idiopáticas, en las que, no obstante, predominan los trastornos de personalidad [4]. La relación con la depresión se presume bidireccional por un mecanismo común a ambas patologías, ya que no solamente las personas con epilepsia tienen un mayor riesgo de de-

Tabla 25.1. Prevalencia de los trastornos psiquiátricos en la epilepsia [1].

	No epilépticos	Epilépticos
Depresión mayor a lo largo de la vida	10,7%	17,4%
Trastorno del humor a lo largo de la vida	13,2%	24,4%
Trastorno de ansiedad a lo largo de la vida	11,2%	22,8%
Trastorno del humor/ansiedad/distimia a lo largo de la vida	19,6%	34,2%
Trastorno de pánico/agorafobia a lo largo de la vida	3,6%	6,6%
Ideación suicida a lo largo de la vida	13,3%	25%
Cualquier trastorno psíquico a lo largo de la vida	20,7%	35,5%

presión, sino que una historia de depresión es un factor de riesgo, 3 a 7 veces superior para el posterior desarrollo de epilepsia [5] y existe una correlación entre la depresión y la falta de respuesta a FAE, con la subsiguiente evolución a ERF [6].

La incidencia de epilepsia es más alta en personas con esquizofrenia que en población general (6,99 frente a 1,19/1.000 personas-año) y viceversa (3,63 frente a 0,46/1.000 personas-año) [7]. En una RS [8] se halló que la prevalencia de psicosis en enfermos epilépticos es del 5,6%, alcanzando el 7% en epilepsia del lóbulo temporal. Los sujetos con epilepsia tienen 7,8 veces más probabilidad de sufrir psicosis que los controles sin epilepsia. Algunos síndromes epilépticos se relacionan con determinadas alteraciones psiquiátricas [9], y así la epilepsia del lóbulo temporal tiene mayor tendencia a asociarse con depresión, y la del lóbulo frontal se relaciona más con trastornos de la personalidad. El grado de atrofia del hipocampo se correlaciona con severidad y/o duración de depresión en la epilepsia temporal medial [10].

En la epilepsia se han descrito cuadros clínicos neuropsiquiátricos específicos que no está incluidos en los actuales sistemas de clasificación ICD-10 y DSM-V, por lo que un comité de expertos de la ILAE propuso una clasificación de los trastornos psiquiátricos en epilepsia (Tabla 25.2) [11].

Evidencias	Nivel
Los procesos psiquiátricos en adultos y niños con epilepsia son más prevalentes que en controles de la comunidad sin epilepsia	I
Los trastornos depresivos y de ansiedad constituyen la patología psiquiátrica más frecuente en personas con epilepsia	I
Los sujetos con epilepsia tienen un riesgo mayor a los controles sin epilepsia de padecer psicosis	I
La relación entre trastornos depresivos y psicóticos se presume bidireccional por mecanismos patofisiológicos comunes a ambas patologías	IV

Tabla 25.2. Clasificación de los trastornos psiquiátricos en epilepsia.

1. Psicopatología como manifestación de CE: auras con síntomas psíquicos y trastornos de conducta en las CE focales del lóbulo temporal o frontal o en los estados epilépticos no convulsivos	
2. Procesos psiquiátricos específicos de epilepsia	a. Disfunción cognitiva: incluye fallos de memoria, dificultad expresiva, afectación de funciones ejecutivas, capacidad visuoespacial y funciones perceptivas
	b. Psicosis de la epilepsia: intercrítica, poscrítica y alternativa
	c. Trastorno afectivo-somatoforme (disfórico): intercrítico, prodrómico, poscrítico y cambios afectivos-somatoformes
3. Trastornos de la personalidad, de diversos tipos solamente valorables si interfieren significativamente con un ajuste social	
4. Trastornos de ansiedad y fobias (miedo a las CE y fobia social consecuencia de CE recurrentes)	
5. Trastornos psiquiátricos relacionados con cambios en el EEG o inducidos por los FAE	

► **Pregunta N° 172.- ¿Qué evidencias existen sobre los efectos adversos neuropsicológicos de los FAE?**

Los FAE suprimen las CE actuando sobre una variedad de mecanismos relacionados con la regulación de la excitabilidad neuronal que también están implicados en la regulación del humor y la conducta, lo que explica que cada FAE posea efectos psicotrópicos relativamente específicos. La frecuencia de los efectos adversos psicótropos es difícil de precisar porque a menudo se solapan con otros efectos secundarios o son infravalorados. En series de pacientes con epilepsia (retrospectivas, observacionales y no controladas) que padecen psicosis o depresión mayor, un 15% y un 28% respectivamente han sido atribuidos a FAE por intoxicación, abstinencia y normalización forzada del EEG [12]. Hasta un 40% de casos de psicosis en pacientes con epilepsia no seleccionados, la sufren a continuación de un cambio de régimen de FAE [13].

Las dosis altas iniciales, la titulación rápida del FAE, la politerapia, la existencia de antecedentes personales y/o familiares de trastorno psiquiátrico, refractariedad de la epilepsia y anomalías estructurales o funcionales del sistema límbico, son factores de riesgo para el desarrollo de problemas cognitivos y complicaciones psiquiátrica en las personas con epilepsia.

Diversos estudios, la mayoría no controlados, han cuantificado los efectos adversos psiquiátricos para cada FAE [14]. Por otro lado hay FAE con efecto estabilizador del humor como CBZ, ESL, LTG, OXC, VPA o efecto ansiolítico como BZD, GBP y PGB que pueden estar indicados en diversos trastornos psiquiátricos. Los posibles efectos psicotrópicos de los FAE se resumen en la tabla 25.3.

Evidencias	Nivel
Los FAE pueden inducir depresión mayor y psicosis en los pacientes con epilepsia	III
LEV, PB, PHT, PMP, PRM, TPM y ZNS son los FAE que con más frecuencia tienen efectos negativos sobre el estado psíquico	III
CBZ, ESL, LTG, OXC y VPA pueden tener efectos positivos estabilizadores del humor, y BZD, GBP y PGB, efecto ansiolítico	IV

Tabla 25.3. Efectos psicotr6picos de los FAE.

	Negativos	Positivos
BDZ	En ni1os, ancianos y pacientes con retraso mental puede inducir hiperactividad, irritabilidad y agresividad	Efecto ansiol6tico
CBZ		Estabilizador del humor
ESL		Estabilizador del humor
ESM	Psicosis, depresi3n	
GBP	En ni1os e individuos con severo retraso mental puede inducir hiperactividad, irritabilidad y agresividad	Efecto ansiol6tico
LCM	Depresi3n	
LEV	Irritabilidad, agresividad, depresi3n, ansiedad, psicosis	
LTG	En personas con retraso mental puede inducir hiperactividad, irritabilidad	Estabilizador del humor
OXC		Estabilizador del humor
PB/PRM	Depresi3n, ideas suicidas. Irritabilidad en ni1os	
PGB		Efecto ansiol6tico
PHT	Depresi3n, psicosis a dosis t3xicas	
PMP	Confusi3n, irritabilidad, agresividad, ansiedad, psicosis	
TPM	Depresi3n, enlentecimiento psicomotor, psicosis e irritabilidad	Efecto antiimpulsividad Posible eficacia en trastorno obsesivo-compulsivo
VPA		Estabilizador del humor
ZNS	Irritabilidad, agresividad, psicosis, depresi3n	

► **Pregunta N° 173.- ¿Cuál es el riesgo de suicidio y parasuicidio del tratamiento con FAE?**

Un metaanálisis de ECA enmascarados, controlados con placebo y multicéntricos realizado por la FDA con 11 FAE (CBZ, FBM, GBP, LEV, LTG, OXC, PGB, TGB, TPM, VPA y ZNS) aplicados a una poblaci3n de casi 28.000 sujetos, constat3 que el riesgo de pensamiento o conducta suicida se duplica (0,23 frente a 0,44%: 1 suicidio por cada 530 tratados) desde la primera semana de la toma del FAE en mono o politerapia, y persiste, al menos a lo largo del tiempo que duran los ensayos y es más evidente en epilepsia que en otros problemas incluidos los psiquiátricos [15]. Con posterioridad, un grupo de expertos de la ILAE, realiz3 un análisis crítico de este documento, encontrando importantes fallos metodol3gicos, matizando que, aunque la FDA achaca a los 11 FAE el riesgo de suicidio, la significaci3n estadística solo se constataba para TPM, con una *odds ratio* de 2,57. Existió una asociaci3n no significativa con LEV y LTG. En el resto de los FAE no la hubo. Por último, la conducta suicida fue netamente superior en ciertas regiones geográficadas (1,38 frente

a 4,53) [16]. Revisando la literatura observaron que en individuos con epilepsia el riesgo global de suicidio es aproximadamente 2 a 3 veces superior a la población general, incluso excluyendo comorbilidad psiquiátrica, por razones biológicas, constitucionales y psicosociales [16]. En una cohorte de más de 90.000 veteranos (≥ 65 años) la posibilidad de conducta suicida en periodos anteriores a la exposición al FAE era superior a posteriores, después de ajustar factores de confusión [17]. Por tanto, la contribución de los FAE al riesgo de suicidio no parece ser importante y, en todo caso, sería parcial, restringida a algunos FAE como el TPM [16]. En una cohorte de 5.130.795 pacientes, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio por 100.000 personas-año fue de 15,0 en los pacientes sin epilepsia, depresión, trastorno bipolar, o FAE, de 38,2 en los pacientes con epilepsia que no recibieron FAE, y de 48,2 en los pacientes con epilepsia que recibieron FAE [18]. En el análisis ajustado, el uso de FAE no se asoció con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio entre los pacientes con epilepsia (*odds ratio*: 0,59; IC 95%: 0,35-0,98).

El suicidio en epilepsia, por tanto, es multifactorial, siendo los principales factores de riesgo los antecedentes personales y familiares de trastornos psiquiátricos graves e intentos de suicidio.

Un buen instrumento de evaluación del riesgo de suicidio es la *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS), disponible en lengua castellana y se ha formulado un cuestionario rápido para detectar depresión mayor en pacientes epilépticos (NDDI-E) [19].

Evidencias	Nivel
Los FAE, considerados de forma global, no se asocian con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio entre los pacientes con epilepsia	I
El riesgo de suicidio en epilepsia es multifactorial	II

► **Pregunta N° 174.- ¿Qué influencia ejercen los FAE sobre los síntomas psiquiátricos y los tratamientos psiquiátricos sobre la epilepsia?**

Efecto de los tratamientos antiepilépticos sobre los síntomas psiquiátricos

La influencia de los FAE sobre los síntomas psiquiátricos puede ser positiva, como ocurre con los FAE que actúan como reguladores del humor, de los impulsos o de la ansiedad, o negativa (Tabla 25.3). En consecuencia hay FAE más convenientes que otros en el tratamiento de pacientes con epilepsia asociada a diversos trastornos psiquiátricos [20] (Tabla 25.4).

Efecto de los tratamientos psiquiátricos sobre la epilepsia

En una revisión de datos preclínicos y clínicos procedentes de la FDA para nuevos medicamentos o nuevas indicaciones que incluyen cerca de 76.000 pacientes tratados con diversos fármacos, ansiolíticos, antidepresivos o neurolépticos, se observó un aumento de CE solamente en los tratados con clozapina, olanzapina, quetiapina, clomipramina, alprazolam y bupropión de liberación inmediata. Los antidepresivos de segunda generación, excepto el bupropión, tiene un aparente efecto anticonvulsivante [21]. No se incluyeron amitriptilina, imipramina, maprotilina, amoxapina y clorpromacina, que pueden inducir CE incluso a dosis terapéuticas.

Tabla 25.4. Optimización del tratamiento en pacientes epilépticos con comorbilidad psiquiátrica (adaptado de [25]).

	Tratamiento antiepiléptico		Tratamiento psiquiátrico	
	Recomendado	Desaconsejado	Recomendado	Desaconsejado
Depresión	CBZ, ESL, GBP, LTG, OXC, PGB, VPA, ENV	LCM, PB, PHT, PRM, TGB, TPM, VGB, ZNS	Citalopram Escitalopram Paroxetina Sertralina Trazodona Venlafaxina	Amitriptilina Amoxapina Imipramina Maprotilina Bupropión Clomipramina
Ansiedad	BZD, GBP, PGB, VPA	LEV, LTG, PMP	BZD, ISRS	Alprazolam
Psicosis	LTG, OXC, VPA	ESM, LEV, PMP, TPM, VGB, ZNS	Risperidona	Clorpromacina Clozapina Olanzapina Quetiapina

Tabla 25.5. Efectos de los FAE sobre las concentraciones plasmáticas de los psicofármacos.

FAE → psicofármaco	Concentraciones plasmáticas
FAE inductores (↑ aclaramiento: CBZ, PB, PHT, PRM)	↓ Amitriptilina, nortriptilina, imipramina, protriptilina, clomipramina, desmetilclomipramina, desipramina, doxepina, mianserina, nomifensina, bupropión, nefazodona, paroxetina, citalopram
	↓ Midazolam
	↓ Haloperidol, flufenacina, clorpromacina, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, mesoridazina (metabolito activo de tioridazina)
TPM	↑ Haloperidol
VPA	↑ Amitriptilina, nortriptilina, paroxetina, clomipramina, hidroxibupropión

Tabla 25.6. Efectos de los psicofármacos sobre las concentraciones plasmáticas de los FAE.

Psicofármaco → FAE	Concentraciones plasmáticas
Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, trazodona, viloxacina, imipramina, clorpromacina	↑ PTH
Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, trazodona, clorpromacina, viloxacina, nefazodona, risperidona, loxapina	↑ CBZ y/o epóxido-CBZ
Sertralina	↑ LTG, VPA
Fluoxetina	↑ VPA
Risperidona	↓ ZNS

Evidencias	Nivel
Los fármacos antidepresivos de segunda generación (citalopram, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina), con la excepción del bupropión, no tienen efecto proconvulsivante	I
Clozapina, olanzapina, quetiapina, clomipramina, alprazolam y bupropión pueden inducir CE	I
Amitriptilina, imipramina, maprotilina, amoxapina y clorpromacina pueden inducir CE	III

► **Pregunta Nº 175.- ¿Qué interacciones surgen entre medicación antiepiléptica y psiquiátrica?**

Las tablas 25.5 y 25.6 muestran las interacciones de los principales fármacos neurotrópicos y FAE sobre el sistema de los citocromos P450 (CYP) y entre ellos [22]. Estas interacciones deben ser tenidas en cuenta al elegir los fármacos oportunos en cada caso particular.

Evidencias	Nivel
Los FAE inductores enzimáticos (CBZ, PB, PHT, PRM) reducen las concentraciones séricas de varios antidepresivos y antipsicóticos, y TPM y VPA los aumentan	I
Fluoxetina y fluvoxamina aumentan el nivel sérico de CBZ y PHT	I
Sertralina aumenta el nivel sérico de CBZ, LTG, PHT y VPA y risperidona desciende el de ZNS	I

► **Pregunta Nº 176.- ¿Qué psicofármacos son los recomendables en pacientes epilépticos?**

Las estrategias de tratamiento derivan exclusivamente de recomendaciones de expertos [20] y de datos extraídos de estudios en trastornos depresivos y de ansiedad en personas no epilépticas. No existen, por tanto, evidencias de alto nivel. Resumiremos las principales recomendaciones de los estudios publicados.

Depresión

Los estudios publicados concluyen que no hay diferencias significativas de eficacia entre las familias de antidepresivos pero los tricíclicos son más tóxicos, descienden el umbral epileptógeno y son peor tolerados a equivalencia de dosis [23]. Los fármacos antidepresivos de primera elección son los ISRS (paroxetina, sertralina, escitalopram) o IRSN (venlafaxina, duloxetina). Si el trastorno depresivo está asociado a ansiedad son preferibles los ISRS. En casos de depresión agitada es preferible la amitriptilina. En caso de asociarse trastorno de ansiedad generalizada, los fármacos más recomendables son: imipramina, desipramina, nortriptilina y doxepina. Los ISRS con menos interacciones con los FAE son citalopram, escitalopram y paroxetina.

Ansiedad

No disponemos de evidencias ni protocolos sobre tratamientos de trastornos de ansiedad en epilepsia. La PGB ha demostrado ser efectiva a corto y largo plazo en el trastorno de ansiedad generalizado incluso mejorando síntomas depresivos [24].

Trastornos psicóticos

Al no existir evidencias de calidad para el tratamiento de la psicosis en pacientes con epilepsia, se aplican los protocolos de los trastornos psicóticos en general [20]. Existe riesgo de aumento de CE con clorpromazina, zotepina y clozapina, que deben ser evitados y, en menor grado con olanzapina y quetiapina, que deben usarse con precaución. Salvo en psicosis interictales que necesitan terapias continuadas, los neurolepticos se usan cortos espacios de tiempo a dosis individualizadas según respuesta.

- **Psicosis postictales:** suelen debutar dentro de los 3 días siguientes a la CE o sucesión de CE. Es importante la detección precoz de los primeros síntomas (agitación e insomnio) por parte de la familia con la instrucción médica previa, para administrar neurolepticos que aborten la progresión del cuadro. Los antipsicóticos aplicados, se suspenden cuidadosamente, tanto en episodios psicóticos cortos como prolongados después de 5 días y de 1-2 meses tras la remisión, respectivamente.
- **Psicosis interictales:** el tratamiento es a largo plazo y es el mismo de la esquizofrenia primaria. Se debe mantener un mínimo de 6 meses en remisión para disminuir progresiva y lentamente en atipsicótico. Otras terapias como estimulador del nervio vago (ENV) y terapia electroconvulsiva (TEC), no están contraindicadas, siendo esta última bien tolerada [9].

La tabla 25.4 muestra los fármacos recomendados y desaconsejados en cada trastorno [25].

Evidencias	Nivel
ISRS e IRSN son los fármacos de primera elección en trastornos depresivos asociados a epilepsia	II
PGB está indicada en trastorno de ansiedad generalizado	III
Salvo en psicosis interictales de terapia continuada, los neurolepticos se aplican durante cortos periodos, retirándolos entre 5 días a 2 meses tras remisión	IV
La terapia electroconvulsiva no está contraindicada y puede ser útil en depresión grave y psicosis	IV

► **Pregunta Nº 177.- ¿Qué son las crisis psicógenas no epilépticas y cómo se realiza su diagnóstico?**

Las crisis psicógenas no epilépticas (CPNE) son episodios paroxísticos consistentes en fenómenos motores, sensoriales, autonómicos y/o cognitivos que no son causados por una actividad crítica epileptiforme y que remedan a las CE, teniendo un origen probablemente psicógeno [26].

La incidencia de las CPNE se ha estimado entre 1,4 y 3,03/100.000 personas/año [27,28] y la prevalencia, en un grupo rural hindú, en 2,9/1.000 habitantes [29]. Entre individuos con epilepsia, alrededor del 10% sufren CPNE además de sus CE y este porcentaje llega al 20% en ERF [30]. Las CPNE se producen en un amplio rango de edad, predominando entre los 20-30 años y tienen un claro predominio femenino (tres cuartas partes de pacientes son mujeres) [27]. Por encima del 50% refieren factores precipitantes que también lo son de CE y el 70% padecen otro trastorno psiquiátrico. Alrededor del 40% han soportado agresiones sexuales, 26% abuso físico, 18% duelo y 8% accidente o asalto, siendo muy comunes los problemas psicosociales [31].

La presentación clínica de las CPNE es variada: actividad motora intensa que imitan a las CEGTC; atonía/hipotonía que imita al síncope, aunque con frecuencia son prolongadas; desconexión, imitando una CE de ausencia o focal de tipo complejo; temblor generalizado, etc. Ningún signo o síntoma aislado es patog-

Tabla 25.7. Diferencia clínica entre CEGTC y crisis psicógena no epiléptica (CPNE).

	CE	CPNE
Forma de comienzo	Brusca	Progresiva
Movimientos descoordinados	Raro	Frecuente
La actividad motora puede fluctuar en respuesta al dolor	No	Frecuente
Actividad motora bilateral con conciencia preservada	No	A veces
Balanceo pélvico	No	Frecuente
Llanto	No	Frecuente
En presencia de otras personas	Indiferente	Frecuente
Inducidas por estrés emocional	Raro	Frecuente
Duración	1-2 min	Prolongadas (10-20 min)
Estupor y confusión poscrítica	Frecuente	Raro
Cianosis	Frecuente	Raro
Autolesiones y autoprotección en caída	No	Frecuente
Mordedura lingual	Frecuente	Raro
Incontinencia de orina	Frecuente	Raro
Reflejo corneal	Ausente	Presente
Ojos cerrados	Raro	Frecuente
Resistencia a apertura ocular	Ausente	Frecuente
Recuerdo del episodio	Muy raro	Frecuente
Reflejo cutaneoplantar	Extensor	Flexor
Anomalía EEG basal	Frecuente	No
Inducibles por sugestión	Raro	Frecuente

nomónico. Su semiología comparativa con la de las CE está ampliamente publicada y es de limitado pero indudable valor. En la tabla 25.7, figuran elementos clásicos que contribuyen al diagnóstico diferencial entre CEGTC y CPNE de apariencia generalizada. El valor de los signos con alguna evidencia y el grado de certeza se ilustran en la tabla 25.8 [26]. El diagnóstico de las CPNE exige la combinación video-EEG e historia recogida del paciente y/o testigo presencial con elevado nivel de certeza y fiabilidad interobservador [32].

No obstante, no siempre se tiene acceso a monitorización video-EEG o no se puede llevar a cabo por infrecuencia de los episodios paroxísticos. En estos casos una combinación entre historia clínica, semiología obtenida de testigo presencial, EEG interictal y ausencia de elevación de prolactina en las CEGTC pue-

Tabla 25.8. Signos con mayor valor diagnóstico de CE y CPNE.

		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Signos a favor de CPNE	Larga duración: buena evidencia	¿?	¿?
	Curso fluctuante	69	96
	Movimientos asíncronos (excluir CE de lóbulo frontal y parietal)	9-88	93-100
	Sacudidas pélvicas (excluir CE de lóbulo frontal y parietal)	1-44	92-100
	Movimientos lado a lado de cabeza o cuerpo (en formas convulsivas solo)	15-63	92-100
	Ojos cerrados	34-96	74-100
	Llanto en la CE	4-37	100
	Recuerdo del episodio	63-88	90-96
Signos a favor de CE	Ocurren durante el sueño (confirmado con EEG)	31-59	100
	Confusión postictal	61-100	84-88
	Respiración estertorosa (en formas convulsivas solo)	61-91	100
Otros signos	Inicio gradual	Sin evidencia suficiente	
	No estereotipado		
	Movimientos extraños con sacudidas pélvicas		
	Opistótonos		
	Mordedura de lengua		
	Incontinencia urinaria		

den ser orientativos [26]. La ‘regla del 2’ alcanza un valor predictivo negativo del 85% e incluye al menos dos EEG normales, con al menos dos episodios paroxísticos a la semana y resistencia a dos FAE [33].

Evidencias	Nivel
El diagnóstico de certeza de CPNE se basa en el registro con video-EEG de un episodio típico	II
Los signos semiológicos consignados en las tablas 25.7 y 25.8 orientan al diagnóstico de CPNE	II

► Pregunta N° 178.- ¿Qué evidencia existe sobre la eficacia de las distintas formas de tratamiento de las crisis psicógenas no epilépticas?

La conducta a seguir tras un diagnóstico de CPNE según la ILAE incluye [20]:

- El diagnóstico debe ser expuesto de forma nítida y positiva, nunca peyorativo y explicar la necesidad de eliminar medicaciones innecesarias. La exposición ha de ser cuidadosa y semiestructurada. Sin otra

intervención tras la comunicación y según estudios retrospectivos y prospectivos quedan asintomáticos entre el 16-50%, si bien no son infrecuentes nuevas CPNE inmediatamente después de la explicación del proceso.

- Si se considera tratamiento psiquiátrico se darán los siguientes pasos:

A) *Evaluación psiquiátrica precoz.*

B) *Considerar intervención psicoterápica individual o familiar.* Estudios no controlados de grupos o series de casos sugieren que las intervenciones psicológicas reducen la frecuencia de las CPNE y reducen el uso de servicios sanitarios [34]. La terapia a la familia puede ser necesaria si se evidencia disfunción familiar. La terapia cognitivo conductual (TCC) ha mostrado ser eficaz en el rango de los trastornos somatoformes y algunas guías de autoayuda se están aplicando a pacientes con ‘síntomas neurológicos funcionales’ [35]. No hay un modelo concreto para utilizarlo en individuos con CPNE, pero puede adaptarse y modificarse para grupos específicos. Un estudio abierto mostró que en 16 de 21 pacientes redujo las CPNE en un 50% y 11 de los 17 que completaron la terapia quedaron libres de episodios. Fue seguido de un estudio multicéntrico aleatorizado a sertralina sola, TCC sola, TCC + sertralina o cuidados médicos estándar, siendo la TCC aislada la que obtuvo el mejor resultado, aunque mejoran con sertralina y sertralina + TCC [36]. En cuanto a la terapia psicodinámica, su efectividad no ha sido demostrada en ECA. Se ha comunicado que mejora la frecuencia, severidad, distrés psicológico y calidad de vida a corto y largo plazo, siendo un método coste-efectivo. Otras intervenciones como la hipnosis, EEG *biofeedback*, desensibilización y reprocesamiento de movimientos oculares aplicado en trastorno de estrés postraumático, no ha pasado de series de casos o dentro de intervenciones más complejas.

C) *Intervención farmacológica precoz.* Un ensayo clase II (aleatorizado, cegado y controlado con placebo) con 38 sujetos adultos (18-65 años) diagnosticados de CPNE confirmadas mediante video-EEG evaluó dosis flexibles de sertralina (25-200 mg/día) durante 12 meses. Los que recibieron el fármaco redujeron en un 45% las CPNE, mostrando beneficio estadísticamente significativo frente a placebo [37]. En un ensayo prospectivo clase III, 19 pacientes con CPNE y ansiedad y/o depresión asociada fueron tratados con venlafaxina y se constató que en un periodo de cinco meses, las escalas de depresión, ansiedad y el número de CPNE se redujo de forma significativa a lo largo del estudio [38].

D) *En cuadros mixtos de CE y CPNE* se recomienda reducir en lo posible dosis de FAE y simplificar la politerapia.

En cuanto al pronóstico, los factores predictores de persistencia incluyen depresión, trastorno de personalidad e historia de abuso sexual. Por el contrario apuntan a buen resultado, un comienzo reciente, ausencia de ansiedad, depresión, trastorno de personalidad y abusos y continuar con su empleo. Curiosamente la utilización de servicios médicos disminuye incluso cuando continúan con las CPNE [39]

Evidencias	Nivel
El tratamiento con antidepresivos del grupo de los ISRS/IRSN son eficaces en el tratamiento de las CPNE	II /III
Las intervenciones psicológicas reducen la frecuencia de las CPNE y reducen el uso de servicios sanitarios	III
La comunicación fluida entre médico y paciente tiene efecto positivo en el control de las CPNE	IV

Recomendaciones	Grado de recomendación
Se aconseja evitar tratar la epilepsia con ESM, LEV, PHT, PMP, TPM y ZNS en los pacientes con o en riesgo de sufrir psicosis	C
Se aconseja evitar tratar la epilepsia con ESM, LCM, LEV, PB/PRM, PHT, TPM y ZNS en los pacientes con o en riesgo de sufrir depresión	C
Para el tratamiento antiepiléptico en los pacientes con trastornos del humor son preferibles CBZ, ESL, LTG, OXC y VPA	R - SAdE
En los pacientes con epilepsia y ansiedad puede ser útil BZD, GBP, PGB o VPA	R - SAdE
En la epilepsia se desaconsejan fármacos psicotropos que pueden provocar CE, como algunos antidepresivos tricíclicos, clozapina, olanzapina, quetiapina, alprazolam y bupropión de liberación inmediata	A
La depresión en la epilepsia debe tratarse con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, duloxetina) excepto bupropión	B
El diagnóstico de CPNE debe confirmarse con el registro de los eventos con video-EEG	B
La comunicación al paciente del diagnóstico de CPNE de manera apropiada puede influir en la evolución favorable de las mismas	C

Bibliografía

- Téllez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336-44.
- Rai D, Kerr MP, McManus S, et al. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012; 53: 1095-103.
- Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 292-5.
- Trinka E, Kienpointer G, Unterberger I, et al. Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 2086-91.
- Kanner AM. Depression and epilepsy: a bidirectional relation? *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 1): S21-7.
- Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 75: 192-6.
- Chang YT, Chen PC, Tsai IJ, et al. Bidirectional relation between schizophrenia and epilepsy: a population-based retrospective cohort study. *Epilepsia* 2011; 52: 2036-42.
- Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, et al. The prevalence of psychosis in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 1-9.
- Lin JK, Mula M, Hermann BP. Uncovering the lifespan neurobehavioral comorbidities of epilepsy. *Lancet* 2012; 380: 1-28.
- Tebartz Van Elst L, Baeumer D, Lemieux L, et al. Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: a magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2002; 125: 140-9.
- Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 349-53.
- Schmitz B, Robertson M, Trimble MR. Depression and schizo-

- phrenia in epilepsy: social and biological risk factor. *Epilepsy Res* 1999; 35: 59-68.
13. Matsuura M. Epileptic psychosis and anticonvulsant drug treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 231-3.
 14. Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy Behav* 2013; 26: 440-9.
 15. Briefing Document for the July 10, 2008 Advisory Committee Meeting to Discuss Antiepileptic Drugs (AEDs) and Suicidality. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA-Katz.pdf>.
 16. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, et al. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013; 54: 199-203.
 17. Pugh MJ, Hesdorffer D, Wang CP, et al. Temporal trends in new exposure to antiepileptic drug monotherapy and suicide-related behavior. *Neurology* 2013; 81:1.900-6.
 18. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, et al. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010; 363: 542-51.
 19. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, et al. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 399-405.
 20. Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2133-8.
 21. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 345-54.
 22. Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 2): S37-44.
 23. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 1): 3-12.
 24. Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, et al. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 422-30.
 25. Ruiz-Giménez J, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, et al, on behalf of the Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment inpatients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure* 2010; 19: 375-82.
 26. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach. A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013; 54: 2005-18.
 27. Sigurdardottir KR, Olafsson E. Incidence of psychogenic seizures in adults: a population based study in Iceland. *Epilepsia* 1998; 39: 749-52.
 28. Szaflarski JP, Ficker DM, Cahill WT, et al. Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adult in Hamilton County. *Neurology* 2000; 55: 1561-3.
 29. Kokkat AJ, Verma AK. Prevalence of seizures and paralysis in a rural community. *J Indian Med Assoc* 1999; 96: 43-5.
 30. Duncan R, Oto M. Psychogenic nonepileptic seizures in patients with learning disability: comparison with patients with no learning disability. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 183-6.
 31. Duncan R, Oto M. Predictors of antecedent factors in psychogenic nonepileptic attacks: multivariate analysis. *Neurology* 2008; 71: 1000-5.
 32. Syed TU, LaFrance WC Jr, Kahriman ES, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. *Ann Neurol* 2011; 69: 997-1004.
 33. Davis BJ. Predicting nonepileptic seizures utilizing seizure frequency, EEG, and response to medication. *Eur Neurol* 2004; 51: 153-6.
 34. Mayor R, Howlett S, Grunewald R, et al. Long-term outcome of brief augmented psychodynamic interpersonal therapy for psychogenic nonepileptic seizures: seizure control and health care utilization. *Epilepsia* 2010; 51: 1169-76.
 35. Sharpe M, Walker J, Williams C, et al. Guided self-help for functional (psychogenic) symptoms: a randomized controlled efficacy trial. *Neurology* 2011; 77: 564-72.
 36. LaFrance WC Jr, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 1): 53-67.
 37. LaFrance WC Jr, Keitner GI, Papamdonatos GD, et al. Pilot pharmacologic randomized controlled trial for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2010; 75: 1166-73.
 38. Pintor L, Baillés E, Matrai S, et al. Efficiency of venlafaxine in patients with psychogenic nonepileptic seizures and anxiety and/or depressive disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 401-8.
 39. McKenzie P, Oto M, Russell A, et al. Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks. *Neurology* 2010; 74: 64-9.

6.^a Sección

**Tratamientos
alternativos
en epilepsia**

26

Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos

Autores:

J. Carlos Sánchez Álvarez. Neurología

C. Sánchez Corral. Neurocirugía

Revisores:

J. Rodríguez Uranga. Neurología

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

J. Ruiz Giménez. Neurología

► **Pregunta N° 179.- ¿Por qué es necesario conceptualizar una epilepsia como resistente o refractaria a fármacos?**

En torno a la cuarta parte de la población epiléptica, tanto infantil como adulta, continúa padeciendo crisis epilépticas (CE) con variable severidad y frecuencia. Estos pacientes no controlados de sus CE tienen habitualmente una morbilidad elevada, una calidad de vida relacionada con la salud disminuida y una tasa de mortalidad aumentada [1], por lo que se ha suscitado un gran interés en su manejo apropiado y en los motivos de la falta de respuesta a fármacos antiepilépticos (FAE). De esta forma, el concepto de epilepsia intratable, incontrolable, de difícil control, resistente o refractaria a FAE (ERF), se ha ido consolidando de forma paulatina en la práctica clínica y en la literatura científica [2,3].

Dado el gran número de fármacos para la epilepsia disponibles en la actualidad, se necesitarían varios años para tratar con la totalidad de los FAE, bien en monoterapia o en combinación, a una persona con epilepsia no controlada y demostrar su intratabilidad absoluta. Por otro lado, el importante desarrollo de la cirugía de la epilepsia ha permitido ofertarla a un gran número de pacientes cuyas CE no están controladas, con resultados curativos en muchas ocasiones y con una morbilidad aceptable [4]. Además, en los últimos años se ha generado una vía de investigación en la búsqueda de los factores etiopatogénicos, diagnósticos y terapéuticos, que permiten conocer y controlar mejor a los pacientes con ERF. Por lo tanto, es necesario conceptualizar la ERF como una entidad que debe ser diagnosticada precozmente, para considerar otras formas de tratamiento no farmacológico o establecer ajustes farmacológicos y normas de estilo de vida relevantes para la adaptación social y evitar en lo posible las consecuencias devastadoras de la persistencia de CE [5].

► **Pregunta N° 180.- ¿Cómo se define en la actualidad la ERF?**

A lo largo de los años se han ido sucediendo distintas definiciones de ERF, en las que se incluían distintos factores, como la total seguridad del diagnóstico, el número de FAE que habían fallado en el control de las CE, la frecuencia de CE y otros aspectos relacionados con el tiempo [6]. El único factor en el que coincidieron fue que el número de FAE que hubieran fracasado en el control de las CE fueran dos o tres. Esto estaba basado en estudios en los que se demostró que la remisión de CE con los sucesivos regímenes terapéuticos de FAE, se conseguía escasamente con más de dos o tres ensayos con FAE tanto en adultos como en niños [7,8]. En un metaanálisis sobre ERF en el que se revisaron 82 trabajos originales, 100 revisiones de la literatura y tres guías de práctica clínica, tan solo en un 25% de los artículos analizados se reflejaba de forma adecuada los criterios de refractariedad utilizados [9]. Por lo tanto, además de la diversidad de definiciones, el hecho de no ser expuesta en muchas ocasiones los criterios de selección, ha propiciado que las conclusiones sean dispares en cuanto a epidemiología, diagnóstico, manejo y tratamiento de la ERF.

Era, pues, necesario aunar criterios y contar con una definición única y universal, en la que se reflejara de forma inequívoca el concepto de ERF. Por dicho motivo, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), ha formulado una definición bien estructurada y utilizable tanto en la clínica diaria como en investigación científica [10]. La definición tiene dos niveles: en el primero se definen los conceptos básicos de respuesta y fallo al tratamiento con un FAE, los conceptos de FAE apropiado para el tipo de epilepsia del paciente y FAE tomado de forma adecuada, es decir, a la dosis y con intervalo de tomas propio del FAE, con la adherencia necesaria y con una correcta duración de exposición. Con respecto a las dosis, se recomienda la dosis diaria definida por la Organización Mundial de la Salud, que es la dosis diaria de mantenimiento de un fármaco para su indicación principal [11]. En el caso de que un FAE sea retirado por efectos adversos, no haya sido tomado de forma adecuada o bien no se cuente con un seguimiento fiable, el resultado del ensayo con un FAE es indeterminado y no debe ser contabilizado como no eficaz. Se establece como evolución libre de CE, la ausencia total de CE, incluidas las auras, durante un tiempo mínimo superior a tres veces el tiempo entre CE más largo en el último año previo a la instauración del tratamiento, o bien un año tras el inicio del tratamiento, eligiendo el período más largo de los dos (es decir, se requiere un mínimo de un año libre de crisis). A título de ejemplo, si el intervalo mayor entre CE en el último año antes de iniciar un FAE, es de 3 meses, el tiempo que se debería estar sin CE debería ser de un año, para considerar que el FAE ha resultado eficaz en el control de las CE; por el contrario, si el intervalo fuera de 5 meses, el tiempo de espera libre de CE debería ser de 15 meses [10].

En el segundo nivel de la definición de la ILAE, se establece en dos el número de FAE fallidos necesarios para definir una epilepsia como refractaria a FAE, habiéndose optado por esta cifra para evitar retrasos innecesarios en la evaluación precisa. Se debe tener en cuenta que durante el curso de la epilepsia de un paciente, puede ir variando y pasar de ERF a sensible a FAE y viceversa, en función de su respuesta en un momento dado. Un aspecto importante de la definición de la ILAE es su aplicabilidad de forma individual, es decir, se compara al paciente consigo mismo, y no utiliza criterios colectivos. La aplicación de esta definición, puede ser usada tanto para justificar una evaluación completa en un centro de epilepsia, como para una valoración de cirugía de epilepsia o para el diseño de ensayos aleatorizados con FAE u otros fines de investigación, estribando su importancia en favorecer la conexión entre clínicos e investigadores, puesto que se utiliza un criterio único, obtenido por consenso y avalado por la ILAE. Con respecto a su aceptación clínica, en una encuesta mediante el método Delphi realizada a 41 neurólogos españoles con especial dedi-

Tabla 26.1. Adaptación de la definición actual de Epilepsia refractaria o resistente a fármacos de la Liga Internacional Contra la Epilepsia.

Epilepsia refractaria a fármacos es aquella en la que no se ha conseguido el estado libre de crisis, tras dos ensayos con FAE (en monoterapia o en combinación), apropiados al tipo de epilepsia, bien tolerados y tomados de forma adecuada

Todos los datos acerca de cómo han sido tomados esos dos fármacos deben ser conocidos

Se define el estado libre de crisis como la ausencia de cualquier tipo de crisis, incluido auras, durante un período mínimo superior a tres veces el tiempo entre crisis más largo en el último año previo a la instauración del tratamiento con ese fármaco, o bien durante un tiempo de 12 meses desde que se instauró el tratamiento con ese fármaco, eligiendo el período más largo

cación a epilepsia, se obtuvo un acuerdo casi absoluto sobre la necesidad de la misma y un muy elevado consenso sobre su utilidad y operatividad [12]. En la tabla 26.1 se recoge una adaptación de la definición de ERF según la ILAE.

Evidencias	Nivel
La definición de epilepsia refractaria a FAE según la ILAE es útil y operativa en la práctica clínica y en estudios de investigación clínica	IV

► Pregunta Nº 181.- ¿Qué prevalencia de ERF existe en zonas desarrolladas?

La ausencia previa de una definición única y la diversidad de criterios utilizados con anterioridad en los estudios realizados, ha motivado que la epidemiología de la ERF no sea bien conocida [9]. No obstante, se ha afirmado que en torno al 25-35% de los pacientes con epilepsia son resistentes a FAE, basándose en registros hospitalarios de respuesta a fármacos. En el clásico estudio realizado en Glasgow con 470 pacientes adultos con todo tipo de epilepsia previamente no tratada, se comprobó que el 64% consiguieron una evolución libre de CE con FAE durante un año [8]. No obstante, al tratarse de pacientes seleccionados y tratados en hospitales, cuyo pronóstico es peor que el obtenido en el conjunto de toda la población con epilepsia, la cifra no es aplicable a toda la epilepsia. Así, en un estudio epidemiológico poblacional, realizado en la localidad de Béziers, en el sur de Francia, en el que se analizó la población con edad de 16 años o más, la prevalencia de ERF 'restrictiva' (dos FAE fallados; una CE mensual de media durante los últimos 18 meses) fue del 15,6% y la de ERF 'ampliada' (dos FAE fallados; una CE en el último año) del 22,5% [13].

Con la nueva definición de la ILAE, en un estudio con 250 pacientes elegidos de forma aleatoria en el que se revisaron los archivos médicos, se obtuvo una prevalencia de ERF del 33%, alcanzándose una concordancia interobservador de 0,77 e intraobservador de 0,82, superior y similar respectivamente a cualquiera de las definiciones previas más utilizadas, demostrándose que la definición de la ILAE es más favorable que las previas, si bien éstas siguen manteniendo significado clínico, dado que las cifras de prevalencia obtenidas son similares a las obtenidas con la definición de la ILAE [14]. En nuestro medio, ha sido testada la definición de la ILAE en una población de 508 pacientes menores de 14 años, seguidos una media de 90 meses, y

se obtuvo una cifra del 19% de ERF de los pacientes tratados ($n = 459$) y del 17% de la muestra total, siendo mucho más elevada entre los pacientes menores de 4 años, en los que tenían retraso del desarrollo o epilepsia sintomática [15]. En otro estudio con 557 pacientes adultos, se obtuvo una tasa de 21,5% de ERF, y de nuevo la etiología estructural-metabólica y retraso mental junto con enfermedad psiquiátrica concomitante y frecuencia alta de CE previa al tratamiento se asociaron con mayor frecuencia a ERF [16]. En otro estudio retrospectivo, de 729 pacientes adultos con epilepsia focal sintomática, el 57.8% padecían ERF, mientras que en los 426 pacientes con epilepsia focal sin causa detectable el porcentaje de ERF fue del 39,2% [17]. En nuestro medio, de 163 pacientes con epilepsia focal del lóbulo temporal con o sin causa detectable, el 50,9% padecía ERF [18]. Por lo tanto, aunque se desconozca con exactitud la prevalencia de ERF basada en estudios poblacionales con el nuevo criterio de la ILAE, se puede realizar una estimación de ERF en torno a la cuarta parte de todas las personas con epilepsia, variable dependiendo de las características del grupo analizado.

Evidencias	Nivel
Con los nuevos criterios de la ILAE, entre un 17 y un 33% de los pacientes con epilepsia desarrollan ERF	III

► **Pregunta Nº 182.- ¿Qué es la ‘pseudorrefractoriedad’ a FAE?**

Se entiende por pseudorrefractoriedad la persistencia de eventos paroxísticos, epilépticos o no, inducidos por error diagnóstico y/o por fallos en el tratamiento. Los errores inductores de pseudorresistencia más habituales quedan reflejados en la tabla 26.2. A pesar de que la evaluación actual de un paciente con CE de novo cada vez es más completa, el falso diagnóstico de epilepsia sigue siendo frecuente [2,3]. Los pacientes con diagnóstico incorrecto de epilepsia tienen habitualmente una falta de respuesta a FAE, por lo que muchos alcanzan la categoría de ERF. Son numerosos los eventos paroxísticos no epilépticos que pueden simular cualquier tipo de CE (ver capítulo 5) [19-22]. Otra causa de error diagnóstico de ERF es el fallo en la identificación del tipo de epilepsia, dado que las CE son, en su mayor parte, descritas por testigos. En todos los pacientes con ERF se deben optimizar al máximo las pruebas complementarias, que nos permitan realizar el diagnóstico certero del tipo de CE, síndrome y etiología de la epilepsia. La monitorización video-EEG con visualización de los episodios paroxísticos es vital para el diagnóstico correcto [23].

Por otro lado, es frecuente que el tratamiento de la epilepsia haya sido incorrecto [2,3]. La causa más frecuente de fallo terapéutico y quizá el aspecto más relevante junto con el error diagnóstico de epilepsia, es el incumplimiento terapéutico, que puede ser total, parcial o lo más frecuente, intermitente. En estudios sobre cumplimiento, se ha comprobado que en torno a la tercera parte de los pacientes con epilepsia no siguen bien el tratamiento [24]. La epilepsia no controlada no es lo mismo que ERF y así, en un estudio realizado en dos centros con 505 pacientes, aproximadamente la mitad de los que tenían CE, no tenían ERF, sobre todo por la falta de adherencia al tratamiento, por dosis inadecuadas o uso inapropiado de los FAE y/o uso trasgresión recurrente de los hábitos de vida, aparte de haber tomado solo un FAE en los pacientes *de novo* [25]. Sin duda, el mejor tratamiento de los pacientes con falsa ERF consiste en la corrección del error diagnóstico o del tratamiento inadecuado [2,3,9].

Tabla 26.2. Errores habituales que pueden inducir el diagnóstico erróneo de epilepsia refractaria a fármacos.

Errores diagnósticos	No padece epilepsia	Crisis no epilépticas de origen psicógeno
		Migraña con aura y basilar
		Parasomnias
		Ictus de cualquier localización
		Trastornos del movimiento
		Otros
	Diagnóstico incorrecto del tipo de epilepsia	
Errores terapéuticos	Trasgresión recurrente del estilo de vida	
	Factores precipitantes de CE en predispuestos	
	Fármacos inapropiados para el tipo de epilepsia	
	Dosis incorrecta de fármaco antiépileptico	
	Retirada prematura de fármaco antiépileptico	
	Asociación de fármacos antiépilepticos inapropiada	
	Comorbilidades y sus tratamientos	
	Incumplimiento terapéutico por el paciente	

► **Pregunta N° 183.- ¿Existen factores pronósticos del desarrollo de una ERF?**

Existen diversos factores que tienen valor pronóstico (ver capítulo 31) que permiten sospechar de forma precoz qué pacientes con epilepsia pueden evolucionar a una ERF, estando muchos de ellos relacionados entre sí. La probabilidad de desarrollar ERF depende sobre todo del síndrome epiléptico y de la etiología, y quizá éste sea el factor más constante obtenido en todos los estudios pronósticos en epilepsia. La prevalencia de ERF es más alta en pacientes con epilepsia sintomática o criptogénica que en pacientes con epilepsia idiopática [7,8,15-18,26-32]. En un estudio realizado con 2.200 pacientes seguidos durante un periodo comprendido entre 1 y 7 años, se consiguió control completo de CE en el 82% de pacientes con epilepsia generalizada idiopática, en el 45% de epilepsia focal criptogénica y en el 35% con epilepsia focal sintomática [26]. La edad precoz de inicio de la epilepsia también es un factor negativo para el desarrollo de refractariedad, de forma especial en epilepsia pediátrica [15,27-29]. La existencia de lesión estructural es de valor pronóstico negativo, sobre todo en la esclerosis temporal medial, en displasias corticales y otras [7,26,30], e incluso existe una relación inversa entre el pronóstico y la extensión del daño neuronal existente más allá de la lesión principal [30]. La asociación de varios de estos factores pronósticos, incrementa la probabilidad de desarrollar ERF [15-18,26-32]. En epilepsia del lóbulo temporal, la asociación de automatismos durante las CE, anomalía estructural en RM y EEG intercrítico seriado patológico se asocia con una probabilidad de

Tabla 26.3. Factores relacionados con mal pronóstico de la epilepsia y con el desarrollo de epilepsia refractaria.

Relacionados con las crisis epilépticas	Edad de comienzo de las crisis
	Frecuencia inicial elevada (excepto ausencias generalizadas)
	Determinados tipos de crisis (focales complejas, tónicas, atónicas, ausencias atípicas y mioclónicas)
	Coincidencia de varios tipos de crisis
	Antecedentes de estado epiléptico
Relacionados con el síndrome y etiología	Etiología sintomática y criptogénica
	Determinados síndromes epilépticos: síndromes relacionados con la localización, síndromes de West, Lennox-Gastaut, Dravet...
	Lesión estructural subyacente
	Determinadas etiologías y lesiones encefálicas: esclerosis temporal medial, displasias corticales, ciertos tumores cerebrales benignos...
	Exploración neurológica anormal
	Retraso mental
Relacionados con anomalías EEG	Paroxismos multifocales
	Enlentecimiento basal del trazado, generalizado o focal
Relacionados con el tratamiento	Ineficacia del primer fármaco antiepiléptico prescrito
	Gran número de crisis antes de iniciar tratamiento

desarrollar ERF cercana al 85% [18]. En la tabla 26.3 se recogen los factores pronósticos más relacionados con ERF [2,7-9,13,15-18,26-32].

Por otro lado, no son bien conocidos los motivos por los que pacientes con diagnósticos y características similares, responden de forma variable a los FAE. Se sabe que las proteínas transportadoras de membrana, de las que la más conocida es la P-glicoproteína, están aumentadas en tejido cerebral de pacientes con ERF y que su sobreexpresión e inhibición se correlacionan con una reducción y con un incremento respectivamente de los FAE en el tejido epiléptico. También han sido demostradas alteraciones moleculares en los canales de sodio dependientes de voltaje y en los receptores del GABA_A, responsables de resistencia a algunos FAE. Además se han descrito alteraciones inespecíficas, tales como la disfunción y acoplamiento eléctrico sináptico, fenómenos de estrés oxidativo mitocondrial, entre otros. Estos cambios pueden estar determinados genéticamente o ser adquiridos como consecuencia de las propias CE o progresión de la enfermedad [3,33]. La asociación de determinados polimorfismos genéticos con resistencia a FAE y en concreto con el transportador de fármacos ABCB1 (MDR1) no fue constatada en un metaanálisis inicial [34], aunque en otro realizado con posterioridad con 8.716 pacientes (4.037 con ERF y 4.679 sensibles a

FAE), si se ha encontrado dicha relación [35], que también se ha comprobado con el transportador de fármacos ABCC2 [36]. Son necesarios nuevos estudios que ratifiquen estos hallazgos de forma categórica y aunque no son aplicables en la actualidad a la práctica clínica, la profundización en el conocimiento de todos estos mecanismos moleculares muy probablemente se acompañará del desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento farmacológico en epilepsia [3].

Evidencias	Nivel
La epilepsia sintomática tiene más riesgo de evolucionar a ERF y, en concreto, algunas etiologías y ciertas lesiones son más inductoras de ERF que otras, sobre todo la esclerosis temporal medial y las displasias corticales	III

► Pregunta Nº 184.- ¿En todos los pacientes con ERF está indicada una valoración en una unidad de epilepsia?

Hay varios procesos en los que la cirugía de epilepsia puede conseguir la remisión total de las CE con mínima morbilidad y que si son mantenidos en tratamiento con FAE, tienen muy baja probabilidad de alcanzar el control de las CE. Por dicho motivo, se recomienda por distintos organismos y sociedades científicas una evaluación quirúrgica en los pacientes con ERF, sobre todo en aquellos con patologías prevalentes subsidiarias de cirugía y las de mejor pronóstico quirúrgico. Éstas son la epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia con lesión cortical detectable y los síndromes hemisféricos unilaterales con ERF y déficit neurológico asociado. En otros procesos potencialmente quirúrgicos, con técnicas de resección o con otras paliativas, también debe considerarse la opción de cirugía, dependiendo de la relación riesgo/beneficio de cada caso [4,37-41].

Por otro lado, en los pacientes con ERF, que no vayan a ser subsidiarios de cirugía, se debe realizar una detallada filiación del proceso, por la posibilidad de que se trate de episodios paroxísticos no epilépticos o bien exista un error diagnóstico del tipo de CE o síndrome epiléptico. Además, es recomendable la valoración de otras terapéuticas no farmacológicas que puedan tener indicación e incluso opiniones alternativas sobre el tratamiento farmacológico [41].

La nueva definición de la ILAE ha supuesto un paso importante, no solo por la homologación del concepto, sino que además, ha dado un toque de alerta al manifestar que estos pacientes sean remitidos de forma precoz a centros o unidades de epilepsia para garantizarles una evaluación, un diagnóstico y una valoración terapéutica alternativa lo más precoz y precisa posible.

► Pregunta Nº 185.- ¿Cómo evolucionan los pacientes con ERF?

De los 453 pacientes con epilepsia de comienzo en la infancia del estudio holandés antes citado [7], 413 completaron un cuestionario 10 años después y se comprobó que la refractariedad, definida con un criterio restrictivo de no tener un período de remisión de CE de tres meses en un año, no fue un fenómeno estable sino que se modificaba en el tiempo; un 12,1% de la cohorte tuvo un período de refractariedad durante los 15 años de seguimiento y el 8,5% fue refractario en el año final; el riesgo acumulativo de un período de refractariedad fue de 6,1% a los 2 años y 8,2% a los 5 años, pudiéndose agrupar en tres grandes grupos: pacientes con refractariedad inicial, otros con refractariedad tardía y otro grupo con resistencia a FAE inicial y tardía, teniendo estos últimos, períodos más cortos de remisión con respecto a los que sólo tuvieron intratabilidad inicial

[42]. Igualmente, en el otro estudio citado con anterioridad realizado en Glasgow [8], se incrementó el número de pacientes hasta 1.098 adultos con epilepsia tratados con FAE de *novo* y se analizaron los modelos de evolución seguidos en cuanto a la aparición de CE o no en un año, con sucesivos regímenes de FAE. Se comprobó que los pacientes podían evolucionar sin CE de forma precoz y mantenida (37%), sin CE de forma tardía pero mantenida (22%), fluctuación de períodos libres de CE y recaídas (16%) y persistencia mantenida de CE (25%); en la última evaluación, el 68% estuvieron libres de CE y existió una alta probabilidad de respuesta al primer régimen terapéutico con respecto al segundo y de éste con respecto al tercero [43].

En cuanto a los pacientes con ERF establecida, en un estudio con 102 pacientes con ERF (criterios de la ILAE), focal en 98 de ellos, de inicio del tratamiento con FAE por debajo de los 16 años y seguidos durante un período de 40,5 años de media, se comprobó que durante su evolución el 82% tuvieron uno o más períodos de remisión de un año y el 69% uno o más períodos de remisión de cinco años; por contra el 18% de los pacientes nunca tuvieron una remisión de un año y el 31% nunca tuvieron una remisión de cinco años, siendo la etiología idiopática o criptogénica un predictor de reversibilidad transitoria de la ERF [44]. En otro estudio de cohortes prospectivo en niños menores de 14 años con diagnóstico de ERF según los criterios de la ILAE la probabilidad de alcanzar el estado libre de crisis sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de estudio fue del 23 y 27% a los 3 y 5 años [15].

En otro estudio de 290 pacientes con ERF (haber tomado dos FAE al menos, CE en los 2 últimos años y al menos 5 años de tratamiento), se analizó el modelo de remisión y recaídas de la epilepsia y se comprobó que el 70% tuvo un modelo continuo de CE y el 30% un comportamiento intermitente con remisiones de dos años y recaídas posteriores [45]. Finalmente, en un estudio prospectivo con 246 pacientes adultos con ERF severa (al menos una CE por mes y fallo de dos FAE), se constató que un 5% de pacientes por año entran en remisión de CE de un año de duración, incluso tras varios años de evolución, aunque el 71,2% recaen antes de los 5 años [46]. En términos globales, dos de cada tres pacientes diagnosticados de epilepsia siguen un curso más o menos estable, o libres de CE (48%) o ERF continua (19%), y uno de cada tres tiene un curso fluctuante, sin que se haya producido una modificación sustancial en los últimos 50 años [47].

Evidencias	Nivel
Los pacientes con epilepsia pueden tener un modelo continuo o fluctuante de crisis, con períodos de remisión y períodos de ERF a veces prolongados	III
Una proporción importante de pacientes con ERF definida con los criterios de la ILAE puede entrar posteriormente en remisión	III

► Pregunta N° 186.- ¿Cuál debe ser el manejo general del paciente con ERF?

En la tabla 26.4 se recogen una serie de medidas que van a optimizar el manejo global del paciente con ERF. En los pacientes que reúnan criterios de posible ERF se debe programar un estudio en una unidad de epilepsia, para la confirmación completa de ERF y valorar la posibilidad de cirugía [2,3,9,41]. En el paciente con ERF la depresión es muy prevalente y la tasa de suicidio es mayor que en personas con epilepsia controlada y que en la población general, incluso después de ajustar la presencia de trastornos psiquiátricos y factores sociodemográficos [48]. La identificación y el tratamiento de la depresión son importantes, pues se

Tabla 26.4. Manejo general del paciente con epilepsia refractaria.

- Una vez que se ha llegado al diagnóstico de posible ERF, realizar una valoración precisa en la búsqueda de errores diagnósticos, complementando en lo necesario las pruebas diagnósticas realizadas hasta el momento
- Analizar de forma detenida la adecuación del tratamiento recibido, sobre todo el grado de cumplimiento terapéutico
- Valorar la posibilidad de cirugía de forma precoz, sobre todo en casos con CE muy rebeldes y, en especial, con epilepsias relacionadas con la localización y con lesión
- Identificar la posible existencia de comorbilidades y tratarlas, prestando especial atención a la depresión
- En casos no subsidiarios de cirugía se debe seguir probando otros FAE y combinaciones
- Evitar el sobretratamiento con elevado número de FAE y dosis elevadas. Valorar la función cognitiva y la existencia de efectos adversos de otro tipo mediante cuestionarios y entrevista dirigida, para tratar de suprimirlos y proporcionar la mejor calidad de vida

ha demostrado que su resolución puede asociarse con mejoría más significativa en la calidad de vida que la propia reducción en la frecuencia de CE [49].

Se ha demostrado que la sustitución o adicción de un FAE en pacientes con ERF que han tomado varios FAE previamente, puede conseguir que entren en remisión de CE. Así, en un estudio practicado en nuestro medio con 343 niños con epilepsia, de aquellos que no respondieron al primer, segundo o tercer esquema terapéutico debido a falta de eficacia, el 39%, 23% y 12% fueron finalmente controlados de sus CE [50]. En un estudio con 139 adultos con ERF seguidos durante 6,9 años, se practicaron 448 cambios de esquema terapéutico con FAE y un 8% de esos cambios motivaron remisión de CE de un año o más y un 17% adicionales indujeron una mejoría del 50% de CE y al finalizar el seguimiento el 19% de los pacientes habían tenido una remisión de CE de un año o más y un 29% adicional tuvo una disminución de CE superior al 50%, concluyendo los autores que alrededor de la mitad de los pacientes con ERF pueden tener una mejoría significativa en el control de las CE con cambios de FAE [51]. En un metaanálisis de los ensayos clínicos realizados con los nuevos FAE en pacientes con ERF, se comprobó que, comparados con placebo, el conjunto de varios de estos FAE consiguen un 6% más de pacientes libres de crisis y un 21% más de pacientes respondedores. Estos datos demuestran que la adicción de alguno de los nuevos FAE tiene resultados positivos en cuanto al control de la epilepsia [52]. Por tanto, en los pacientes con ERF crónica ha de intentarse la secuenciación de tratamiento con FAE hasta alcanzar la remisión o el mejor balance posible entre control de CE y efectos adversos.

Otros autores han estudiado el número de FAE que secuencialmente podrían suprimir totalmente las CE y han cifrado en seis el número de FAE diferentes tomados para demostrar la falta de respuesta absoluta en cuanto al control de CE [53], si bien otros autores han alcanzado remisiones de CE con mayor número de FAE tomados de forma secuencial [17,43]. Por otro lado, como se analiza en el capítulo 20, en el tratamiento combinado con FAE en pacientes con ERF crónica se incurre en muchas ocasiones en el sobretratamiento, con gran número de FAE simultáneos y cúmulo de dosis elevado, con mala relación riesgo/beneficio. En un estudio en el que se analizaron 2.379 pacientes adultos libres de CE al menos un año durante su seguimiento, el 20,4% ($n = 486$) tomaban una combinación de FAE, de los que el 81,3% ($n = 395$) recibían dos FAE, el 17,5% ($n = 85$) tomaban tres FAE y tan solo el 1,2% ($n = 6$; 0,25% del total) quedaron sin CE con 4 FAE simultáneamente [54]. Es recomendable usar dos o a lo sumo tres FAE asociados, que pueden ir siendo rota-

dos en caso de tolerancia farmacológica. El objetivo debe ser transformar una ERF en una epilepsia con CE controladas o reducir su frecuencia y gravedad con el uso de todos los medios a nuestro alcance, sin olvidar los efectos negativos que se puedan inducir, que a veces pueden ser mayores que la propia epilepsia.

Evidencias	Nivel
Con la adición o sustitución de un FAE, se puede disminuir la frecuencia o dejar libre de crisis durante periodos prolongados a numerosos pacientes diagnosticados de ERF	I

Recomendaciones	Grado de recomendación
Se debe conocer y aplicar en la práctica clínica el concepto de ERF, para optimizar su diagnóstico y plantear el tratamiento más adecuado	C
Se recomienda usar la definición de ERF de la ILAE, ya que es operativa y favorece la homogeneización del concepto	R - SAdE
En todo paciente con supuesta ERF se debe perseguir la búsqueda y corrección de un error diagnóstico o un tratamiento inadecuado	C
La monitorización vídeo-EEG debe ser practicada a los pacientes con ERF para la mejor filiación diagnóstica posible	C
Todos los pacientes con ERF deben ser evaluados en una Unidad de Epilepsia para alcanzar un diagnóstico optimizado, valorar la posibilidad de cirugía u otras aproximaciones terapéuticas	R - SAdE
Se debe conocer que en torno a uno de cada cuatro pacientes con epilepsia pueden evolucionar a ERF, si bien un porcentaje apreciable pueden tener un curso fluctuante	C
Se deben conocer los factores pronósticos de la epilepsia, que permitan sospechar de forma precoz qué pacientes tienen mayor probabilidad de evolucionar a ERF y así poder optimizar el tratamiento	C
Se debe añadir o sustituir FAE a los pacientes con ERF, ya que se puede alcanzar la remisión o disminuir la frecuencia de crisis durante periodos prolongados a un porcentaje apreciable de pacientes	A
En pacientes con ERF se debe usar dos o a lo sumo tres FAE asociados, que pueden ir siendo rotados en caso de tolerancia farmacológica	R - SAdE
El objetivo primordial al tratar a un paciente con epilepsia intratable con FAE o cirugía no es conseguir a cualquier precio la desaparición de las CE, sino alcanzar la mejor calidad de vida posible	R - SAdE

Bibliografía

1. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurol Clin* 2009; 27: 843-63.
2. Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008; 7: 514-24.
3. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 919-26.
4. Health Quality Ontario. Epilepsy surgery: an evidence summary. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012; 12: 1-28.
5. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet* 2010; 9: 27-9.
6. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47: 431-6.
7. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127: 1774-84.
8. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.
9. Chapell R, Reston J, Snyder D, et al. Management of treatment-resistant epilepsy. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003; 77: 1-8.
10. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, 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.
11. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2014. URL: <http://www.whocc.no/atcddd/>. [01-10-2014].
12. Sánchez-Álvarez JC, Mauri-Llerda JA, Gil-Nagel A, et al; Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Consensus-recommended diagnostic and therapeutic guidelines for drug-resistant epilepsy in Spain (Consenso RATE-España). *Neurología* 2012; 27: 481-90.
13. Picot MC, Balde-Moulinier M, Daurés JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49: 1230-8.
14. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, et al. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 829-34.
15. Ramos-Lizana J, Rodríguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, et al. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure* 2012; 21: 266-72.
16. Kong ST, Ho CS, Ho PC, et al. Prevalence of drug resistant epilepsy in adults with epilepsy attending a neurology clinic of a tertiary referral hospital in Singapore. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1253-62.
17. Gilioli I, Vignoli A, Visani E, et al. Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of 'new' antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012; 53: 733-40.
18. Serrano-Castro PJ, Payán-Ortiz M, Quiroga-Subirana P, et al. Predictive model for refractoriness in temporal lobe epilepsy based on clinical and diagnostic test data. *Epilepsy Res* 2012; 101: 113-21.
19. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 15-21.
20. Guberman A, Starreveld E. Differential diagnostic considerations in patients with intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 497-515.
21. Carreño M. Recognition of nonepileptic events. *Semin Neurol* 2008; 28: 297-304.
22. Bodde NM, Brooks JL, Baker GA, et al. Psychogenic non-epileptic seizures –diagnostic issues: a critical review. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 1-9.
23. Velis D, Plonin P, Gotman J, et al; ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long term recording in epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 379-84.
24. Hovinga CA, Asato MR, Manjunath R, et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 316-22.
25. Hao X, Goldberg D, Kelly K, et al. Uncontrolled epilepsy is not necessarily the same as drug-resistant epilepsy: differences between populations with newly diagnosed epilepsy and chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 4-6.
26. Semah F, Ryvlin P. Can we predict refractory epilepsy at the time of diagnosis? *Epileptic Disord* 2005; 7 (Suppl 1): S10-3.
27. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, et al. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure* 2009; 18: 412-6.
28. Sillanpää M, Schmidt D. Predicting antiepileptic drug response in children with epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 877-86.
29. Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 2): 19-22.
30. Cendes F. Neuroimaging predictors of AED resistance in new-onset epilepsies. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 4): 7-9.
31. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure* 2013; 22: 333-44.
32. Wassenaar M, Leijten FS, Egberts TC, et al. Prognostic factors for medically intractable epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res* 2013; 106: 301-10.
33. Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, Serratos-Fernández JM.

- Clinical implications of mechanisms of resistance to antiepileptic drugs. *Neurologist* 2007; 13 (Suppl 1): S38-46.
34. Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN, et al. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: a meta-analysis. *Epilepsia* 2009; 50: 898-903.
 35. Li M, Tan J, Yang X, et al. The ABCB1-C3435T polymorphism likely acts as a risk factor for resistance to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1052-67.
 36. Grover S, Kukreti R. A systematic review and meta-analysis of the role of ABCC2 variants on drug response in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 936-45.
 37. Binnie CD, Polkey CE; International League Against Epilepsy. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-9.
 38. European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery –European standards. *Eur J Neurol* 2000; 7: 119-22.
 39. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society; American Association of Neurological Surgeons. 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.
 40. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al; International League Against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-9.
 41. Sánchez-Álvarez JC, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, et al; Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Drug-resistant epilepsy: current recommendations for diagnosis and treatment in Spain. *Neurología* 2012; 27: 575-84.
 42. Geerts A, Brouwer O, Stroink H, et al. Onset of intractability and its course over time: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2012; 53: 741-51.
 43. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548-54.
 44. Sillanpää M, Schmidt D. Is incident drug-resistance of childhood-onset epilepsy reversible? A long-term follow-up study. *Brain* 2012; 135: 2256-62.
 45. Neligan A, Bell GS, Sander JW, et al. How refractory is refractory epilepsy? Patterns of relapse and remission in people with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2011; 96: 225-30.
 46. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 2011; 52: 619-26.
 47. Schmidt D, Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 159-63.
 48. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 693-8.
 49. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 258-61.
 50. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, et al. Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy: risk for development of refractory epilepsy. *Seizure* 2009; 18: 620-4.
 51. Neligan A, Bell GS, Elsayed M, et al. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 810-3.
 52. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7-26.
 53. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs. Effects of past treatment history. *Neurology* 2008; 70: 54-65.
 54. Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, et al. Antiepileptic drug combinations –have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res* 2012; 98: 194-8.

27

Cirugía de la epilepsia. Indicaciones. Técnicas. Resultados

Autores:

P. Quiroga Subirana. Neurología & Neurofisiología

I. Sladogna Barrios. Neurología

Revisores:

G. Olivares Granados. Neurocirugía

J. Ruiz Giménez. Neurología

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

► **Pregunta N° 187.- ¿Qué es y que finalidad tiene la cirugía de la epilepsia?**

La cirugía de la epilepsia se define como cualquier intervención neuroquirúrgica cuya finalidad es mejorar la calidad de vida mediante el control de las CE con el mínimo de efectos secundarios [1]. El objetivo se consigue con técnicas resectivas cuando se puede resear la zona epileptogénica sin producir un déficit funcional significativo. En aquellos casos en los que no es posible realizar una intervención resectiva, existen técnicas de desconexión u otras técnicas paliativas. Alrededor de la cuarta parte de los pacientes con epilepsia no se controlan con tratamiento médico y padecen de ERF [2,3]. A estos pacientes se les debe ofrecer una evaluación prequirúrgica, cuyo objetivo en términos generales consiste en localizar el área epileptogénica, que es aquella cuya resección o desconexión dejará al paciente libre de CE, para determinar si el paciente puede beneficiarse de un tratamiento quirúrgico.

La cirugía de epilepsia ha demostrado ser efectiva en el control de CE, puesto que mejora la calidad de vida de los pacientes y aporta beneficios que persisten a lo largo del tiempo [4]. Una RS con metaanálisis de estudios controlados con 2.734 pacientes con ERF demostró un porcentaje cuatro veces mayor de pacientes libres de CE en el grupo quirúrgico comparado con los controles no intervenidos [5] y varios estudios más demuestran que, en ausencia de un déficit funcional tras la intervención, los beneficios se extienden más allá del control de CE, ya que se consigue mejorar la calidad de vida, disminuir el riesgo de muerte asociado a epilepsia, reducir los efectos secundarios del uso de FAE y, especialmente en niños, mejorar el desarrollo cognitivo y psicosocial [5-9]. Un estudio de cohortes con seguimiento a largo plazo de 615 pacientes confirma que el efecto de la cirugía es persistente a lo largo del tiempo, con el 55% de pacientes libres de CE en

Tabla 27.1. Criterios de selección para cirugía de la epilepsia
Diagnóstico confirmado de epilepsia
ERF con CE incapacitantes con impacto de la enfermedad en la vida diaria o en el desarrollo psicosocial y/o efectos secundarios graves o intolerables del tratamiento
Foco reseccionable (cirugía resectiva)
Foco no reseccionable pero se considera que la cirugía puede mejorar la epilepsia con secuelas aceptables, considerando la situación basal y la gravedad de las CE (procedimientos de desconexión, estimulación del nervio vago o estimulación cerebral profunda)
Motivación del paciente para aceptar los procedimientos prequirúrgicos, la intervención y el seguimiento posterior
Ausencia de criterios de exclusión

5 años, 47% libres de CE en 10 años; en el mismo estudio el 78% de los pacientes sin CE en los primeros 2 años continúa libre de CE 10 años después de la intervención [10].

► **Pregunta N° 188.- ¿Cuándo está indicado un tratamiento quirúrgico de la epilepsia?**

La mayoría de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento con FAE, pero alrededor de la cuarta parte padecen ERF y son candidatos a una valoración prequirúrgica [13]. En general, la evaluación prequirúrgica debe realizarse en todos los pacientes con CE incapacitantes, que interfieren con su vida diaria y que aceptan la posibilidad de un tratamiento quirúrgico, en el momento en que se demuestre que se trata de una ERF. Se debe considerar que una vez demostrada la ERF existen pocas posibilidades de quedar libre de CE de forma mantenida con FAE y se incrementa potencialmente el riesgo de efectos adversos farmacológicos, psicosociales y muerte [11,12]. En general, está indicado un tratamiento quirúrgico de la epilepsia cuando se reúnen las condiciones que se resumen en la tabla 27.1.

En cuanto al momento de la intervención, es práctica habitual dejar pasar un tiempo aproximado de dos años tras el inicio del tratamiento médico antes de plantear la cirugía. Aunque no existe un consenso en este sentido, el tiempo debe ser el necesario para demostrar que se trata de una ERF pero individualizando cada caso en particular. En casos muy graves, situaciones en las que la epilepsia ponga en riesgo la vida, en niños en los que se puede afectar el desarrollo y en los síndromes epilépticos remediables quirúrgicamente (Tabla 27.2), este tiempo puede ser menor [14-16]. Un ECA diseñado para determinar si la cirugía temprana es superior al tratamiento con FAE en pacientes con menos de dos años de padecer ERF del lóbulo temporal medial, demostró la superioridad de la cirugía en cuanto al control de CE. En dicho estudio se incluyeron 34 pacientes y se observó que ninguno de los 23 pacientes en el grupo de tratamiento con FAE estaba libre de CE mientras que 11 de los 15 pacientes en el grupo quirúrgico se encontraban sin CE durante el seguimiento de dos años ($p < 0,001$). Otros datos de este estudio sugieren que también existe mejoría en la calidad de vida en el grupo de pacientes operados [17]. Además de corroborar los beneficios demostrados de la cirugía sobre el tratamiento médico, confirmando los hallazgos del único ECA controlado previo [18], este estudio aportó información respecto al momento de indicar la cirugía. Aunque tuvo que ser suspendido prematuramente por bajo reclutamiento y los resultados deben ser interpretados con precaución, refuerza el concepto

Tabla 27.2. Síndromes remediables mediante cirugía.	
Epilepsia temporal medial	
Epilepsia neocortical con lesión única circunscrita, sin afectación de áreas elocuentes	
Síndromes hemisféricos epilépticos	Hemimegalencefalia
	Síndrome de Sturge-Weber
	Encefalitis de Rasmussen
	Otras epilepsias catastróficas unilaterales

del beneficio quirúrgico sobre el tratamiento médico en casos de ERF, ampliándolo también a casos con menos de dos años de evolución. La cirugía temprana en ERF, además del control de CE, puede prevenir una discapacidad permanente y evitar la afectación psicosocial asociada con la ERF crónica.

A pesar de su demostrada eficacia y seguridad, la cirugía de epilepsia sigue siendo un procedimiento infrutilizado. Los pacientes referidos para cirugía son remitidos, de media, 10 años después de haber padecido de ERF y alrededor de 22 años de media después del comienzo de la enfermedad [5,14-16,19].

Evidencias	Nivel
Los pacientes con ERF del lóbulo temporal medial sometidos a cirugía precoz (con menos de 2 años de evolución) quedan libres de CE con una frecuencia significativamente mayor que los pacientes que no se operan	II

► Pregunta N° 189.- ¿Qué situaciones contraindican la cirugía de la epilepsia?

Las situaciones clínicas que contraindican la cirugía deben ser individualizadas en cada paciente, si bien en términos generales, las siguientes situaciones pueden ser motivo de exclusión.

- Epilepsia secundaria a enfermedad metabólica, degenerativa u otra enfermedad neurológica progresiva y grave del SNC, con excepción de la encefalitis de Rasmussen.
- Enfermedades médicas concomitantes serias que comprometen el pronóstico vital o funcional (cáncer, enfermedades degenerativas) o que contraindican la cirugía por el alto riesgo quirúrgico.
- La edad no es una contraindicación para la cirugía. Los beneficios son similares en cuanto al control de CE con un mayor índice de complicaciones en pacientes mayores de 50 años pero sin morbilidad permanente. Se debe valorar individualmente la relación riesgo/beneficio en pacientes de edad avanzada o edades precoces [20-23].
- La discapacidad intelectual con cociente intelectual inferior a 70 es un factor de peor pronóstico, pero no una contraindicación absoluta para la cirugía.
- La patología psiquiátrica tampoco es una contraindicación absoluta. En un estudio retrospectivo con 145 pacientes operados por epilepsia del lóbulo temporal medial no se observaron diferencias en cuanto al control de CE tras la cirugía entre el grupo de pacientes con patología psiquiátrica y el grupo

de pacientes sin comorbilidad psiquiátrica. No obstante, debe ser valorado si existe un riesgo de agravamiento del estado psíquico tras la cirugía [24].

Evidencias	Nivel
En pacientes mayores de 50 años los resultados de la cirugía son ligeramente peores en cuanto a control de CE y posibilidad de complicaciones	IV
La cirugía de la epilepsia en pacientes con patología psiquiátrica obtiene unos resultados en cuanto a control de CE similares a los obtenidos en pacientes sin patología psiquiátrica	IV

► **Pregunta Nº 190.- ¿Cuáles son las principales técnicas quirúrgicas en la cirugía de la epilepsia?**

Las técnicas de cirugía en epilepsia se dividen en dos categorías principales: técnicas resectivas y técnicas de desconexión [6,25-28].

Técnicas resectivas

- **Resección temporal anterior estándar o lobectomía temporal anteromedial.** Es el procedimiento más practicado en la cirugía de epilepsia. Consiste en la resección de estructuras temporales mediales (amígdala, hipocampo y giro parahipocampal) y hasta 6 cm de la corteza temporal anterior en el hemisferio no dominante y hasta 4,5 cm en el hemisferio dominante. Para evitar secuelas significativas, sobre todo neuropsicológicas y cuadrantanopsia superior, en algunos casos se realizan técnicas para limitar la resección del lóbulo temporal anterior con resecciones a medida o amigdalohipocampectomía selectiva. La amigdalohipocampectomía selectiva se enfoca principalmente en la resección de la amígdala, hipocampo y el giro parahipocampal, intentando conservar la mayor cantidad de neocórtex posible y está indicada en pacientes con patología circunscrita en región temporal mesial [6,26,28]. Varias RS y metaanálisis han comparado la efectividad de ambos procedimientos existiendo una ligera diferencia a favor de la lobectomía temporal anterior estándar en cuanto al control de CE, aunque el significado clínico de estas conclusiones requiere ser validado por un ECA diseñado a tal efecto [29,30].
- **Lesionectomía.** Indicada en casos de epilepsia neocortical con lesión única circunscrita en los que es habitual que la zona epileptógena se encuentre situada en la proximidad de la lesión estructural, permitiendo mejores resultados quirúrgicos y de control de CE. Consiste en la resección selectiva de la lesión estructural epileptogénica (ciertos tipos de displasia cortical focal, cavernomas, gliosis circunscritas y tumores del desarrollo como tumor neuroepitelial disembrionárico, gangliogliomas y algunos gliomas de bajo grado). En algunos casos, el área epileptogénica puede extenderse más allá de la lesión visible y se puede requerir de estudio EEG invasivo para localizar y determinar su extensión y mejorar los resultados de la cirugía [6,26,28].
- **Resecciones neocorticales.** Incluyen resecciones corticales únicas y multilobares. En estos casos no es posible una lesionectomía, bien porque no existe una lesión visible en neuroimagen o bien porque se trata de lesiones mal circunscritas, con límites difíciles de definir. Suele ser necesario el estudio EEG invasivo para delimitar la extensión del área epileptógena [6,26,28].

Técnicas de desconexión

Se deben considerar en aquellos pacientes en los que se desestima una cirugía resectiva.

- **Hemisferectomía funcional.** Ha sustituido a la hemisferectomía anatómica por el riesgo de hemisiderosis cerebral superficial. Las técnicas de hemisferectomía funcional consisten en la desconexión total de un hemisferio con una resección limitada de tejido cerebral. Generalmente se trata de pacientes con daño hemisférico severo con CE motoras refractarias limitadas a un hemisferio y de etiología diversa. Las causas pueden ser enfermedades del desarrollo (hemimegalencefalia y anomalías del desarrollo cortical como displasia cortical extensa), enfermedades progresivas (encefalitis de Rasmussen), síndrome de Sturge-Weber o causas adquiridas (secuelas de traumatismo, infartos vasculares congénitos que pueden producir porencefalia, encefalitis y hemiatrofia cerebral). La intervención se realiza habitualmente en pacientes pediátricos, con lesiones amplias de un hemisferio que no se benefician de una resección limitada, cuando existe un déficit neurológico severo del hemisferio afectado y cierto grado de hemiparesia establecida [6,26,28].
- **Callosotomía.** Es un procedimiento de desconexión paliativo que consiste en la sección del cuerpo calloso para prevenir la propagación interhemisférica de las descargas epilépticas y evitar así su generalización. Está indicada en situaciones graves de epilepsia, en pacientes que presentan CE incapacitantes con caída brusca (*drop attacks*), ya sean tónicas o atónicas, secundaria a epilepsia multifocal o en el síndrome de Lennox-Gastaut, en los que las CE tienden a la generalización rápida. Se lleva a cabo sobre todo en niños con discapacidad intelectual importante y ERF severa con CE 'de caída'. Los adultos se benefician en menor medida de este procedimiento [6,26,28].
- **Transección subpial múltiple.** Es un procedimiento que se reserva para casos en los que el foco epileptógeno no puede ser resecado por su participación o proximidad con un área de corteza elocuente. Está basado en el concepto de la organización funcional de la corteza en unidades de células neuronales en columnas verticales. En modelos experimentales se ha observado que la actividad epiléptica se disemina de manera horizontal por lo que en la transección subpial se realizan incisiones verticales en intervalos iguales o menores a 5 mm en la zona epileptógena para limitar la propagación transcortical horizontal y evitar la generalización de CE, intentando mantener las conexiones verticales y conservar la función cortical. De forma habitual se realiza asociada a resección cortical por lo que es difícil determinar su efectividad [6,31,32].
- **Otras técnicas.** Otras técnicas de tratamiento quirúrgico alternativo como la ablación con radiocirugía estereotáctica, la estimulación del nervio vago, del nervio trigémino y la estimulación cerebral profunda son consideradas en el capítulo 29.

► **Pregunta N° 191.- ¿Qué evidencias existen sobre los resultados en cuanto a control de CE, calidad de vida y morbimortalidad con las técnicas quirúrgicas resectivas?**

- **Lobectomía temporal anteromedial.** La intervención quirúrgica en la epilepsia del lóbulo temporal medial ha demostrado mejor control de las CE (hasta un 80% libre de CE), respecto a los pacientes tratados sólo con FAE [13,17,18]. En un ECA con 80 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal seguidos durante un año, se observó desaparición de CE incapacitante en el 58% de los intervenidos quirúrgicamente, frente a un 8% de los pacientes que recibieron solo FAE ($p < 0,001$). El 38% del grupo

quirúrgico no presentó ninguna CE, frente al 3% sin CE en el grupo de los que solo recibieron FAE, en el que hubo un fallecimiento. La calidad de vida fue mejor entre los pacientes del grupo de cirugía [18]. Asimismo, en otro ECA se observó que la resección completa del hipocampo se relacionaba con un mejor control de las CE que la resección parcial, no observándose peor rendimiento neuropsicológico posquirúrgico [33]. Otro ECA ya comentado, corroboró la superioridad de la cirugía sobre el tratamiento médico en ERF del lóbulo temporal medial, que además favorece el que se realice de forma precoz [17].

- **Lesionectomía.** En la epilepsia neocortical con lesión única circunscrita en lóbulo temporal, los estudios demuestran control de CE entre el 70-80%. En epilepsia con lesión extratemporal circunscrita, el control de CE se encuentra entre el 60-70% [13,18,34,35].
- **Resección neocortical.** Cuando se trata de epilepsia neocortical con lesión única no circunscrita el control de las CE es menor, observándose control de las CE a largo plazo hasta en el 60% en epilepsia del lóbulo temporal, 27-34% en epilepsia del lóbulo frontal, 46% en epilepsia del lóbulo parietal y occipital [36].
- **Pacientes con epilepsia no lesional del lóbulo temporal.** Hasta un 60% pueden quedar libres de CE incapacitantes tras lobectomía temporal anterior [37]. En epilepsia no lesional extratemporal la posibilidad de quedar libre de CE es mucho menor, por debajo del 40% [38].

Por tanto, se observa un mejor pronóstico en la epilepsia del lóbulo temporal que en la epilepsia extratemporal [38], no existiendo evidencia suficiente para dar una recomendación definitiva sobre la cirugía en pacientes con epilepsia extratemporal no lesional o sintomática a lesiones mal circunscritas [6,13,23]. Por otro lado, se observa que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que son intervenidos quirúrgicamente tienen un mejor perfil de calidad de vida y mayor esperanza de vida, respecto a los que han sido tratados solo con FAE [12,17,18,35].

La morbimortalidad global es baja, observándose los siguientes resultados en epilepsia del lóbulo temporal y frontal extraída de la RS realizada por la AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality): cirugía sobre lóbulo temporal con mortalidad de 0,24% (5/2.065), con secuelas graves o permanentes de 2% (42/2.091) y secuelas leves o transitorias de 6% (79/1.339); cirugía sobre lóbulo frontal con mortalidad de 1% (1/96), con secuelas graves o permanentes de 8,4% (31/369) y secuelas leves o transitorias de 36% (120/369) [39]. Estos resultados son similares a los de una RS más reciente [40].

Evidencias	Nivel
La cirugía más tratamiento con FAE, es más efectiva que el tratamiento sólo con FAE, en epilepsia del lóbulo temporal, consiguiendo mayor control de las CE y mejor calidad de vida	I
En epilepsia del lóbulo temporal medial, la resección completa del hipocampo es más efectiva que la resección parcial	II
La cirugía más tratamiento con FAE, es más efectiva que el tratamiento sólo con FAE, en epilepsia neocortical con lesión única circunscrita sin contraindicación quirúrgica	III

► **Pregunta N° 192.- ¿Cuáles son los resultados con la hemisferectomía?**

En una RS se incluyeron los resultados de 29 estudios con un total de 1.102 pacientes sometidos a distintos tipos de hemisferectomía, de los cuales el 73,4% estaban libres de CE en su última revisión. Los resultados en cuanto al control de CE son significativamente mejores en etiologías progresivas y adquiridas que en alteraciones del desarrollo cortical como la hemimegalencefalia ($p < 0,001$). La cirugía no suele aumentar el déficit motor preexistente y no produce problemas severos del lenguaje aunque puede haber problemas de disfasia en resecciones izquierdas después de los 4-5 años de edad. La mortalidad en los 30 primeros días fue del 2,2% [41].

Evidencias	Nivel
La hemisferectomía funcional o algunas de sus variantes son técnicas quirúrgicas seguras y eficaces para el control de las CE en pacientes con síndromes epilépticos hemisféricos con CE invalidantes y déficit neurológico	III

► **Pregunta N° 193.- ¿Cuáles son los resultados con las técnicas quirúrgicas paliativas?**

Transección subpial múltiple

En un metaanálisis se observaron resultados excelentes con transecciones subpiales múltiples más resección (> 95% de reducción de CE), donde se obtuvo reducción de un 87% en CEGTC, 68% en CE parciales complejas y parciales simples. En pacientes sometidos a transecciones subpiales múltiples sin resección, la tasa de pacientes libres de CE fue inferior alcanzando una reducción de CE en un 71% en las CEGTC, 62% en CE parciales complejas y 63% en CE parciales simples. Déficits permanentes se observaron en el 23% de pacientes sometidos a transecciones subpiales múltiples con resección frente a un 19% en pacientes sometidos a transecciones subpiales múltiples sin resección [31]. Por tanto, estos resultados muestran que esta técnica quirúrgica tiene eficacia en determinadas situaciones de epilepsia incontrolada, pudiendo ser una técnica eficaz en el control de las CE con compromiso neurológico mínimo. En niños con síndrome de Landau-Kleffner (afasia epiléptica adquirida) puede mejorar el lenguaje y el comportamiento [32,36].

Sección del cuerpo caloso o callosotomía

Resultados de un metaanálisis con seguimiento de más de 1 año muestran que puede obtenerse control de CE graves e invalidantes hasta en un 35% utilizando la técnica de sección parcial del cuerpo caloso [36]. En estudios de seguimiento a largo plazo (3, 5 y 10 años), se ha observado que la callosotomía reduce la frecuencia de las CE de manera sostenida en el tiempo, mostrando que el mayor beneficio se obtiene con la reducción de las CE con caída brusca. Estos resultados muestran que la callosotomía debe considerarse a una edad temprana en niños con epilepsia intratable con CE 'de caída' [42,43].

Evidencias	Nivel
La transección subpial múltiple sin o con resección reduce la frecuencia de distintos tipos de CE	IV
La callosotomía puede reducir la frecuencia de CE 'de caída' de manera sostenida en el tiempo	IV

Tabla 27.3. Indicaciones, resultados y posibles efectos adversos de las distintas técnicas en cirugía de la epilepsia.

	Indicaciones habituales	Resultados sin CE	Posibles efectos adversos específicos
Lobectomía temporal anteromedial	Esclerosis temporal medial Lesiones amplias del lóbulo temporal Epilepsia lóbulo temporal criptogénica ^a	60-80% ^a Hasta un 60%	Afectación de campo visual Déficit de memoria verbal o visual leves Disnomia en hemisferio dominante
Amigdalohipocampectomía	Esclerosis temporal medial Lesión focal en amígdala-hipocampo	60-80%	Paresia del III par transitoria Ictus de arteria coroidea Ídem a lobectomía temporal anteromedial
Lesionectomía	Lesiones temporales y extratemporales circunscritas	Temporal 70-80% Extratemporal 60-70%	Déficit neurológico focal
Resección cortical	Epilepsia focal con lesión no bien circunscrita Epilepsia focal cortical no lesional	Temporal 40-60% Extratemporal 25-40%	Déficit neurológico focal
Hemisferectomía funcional o variantes	Síndrome de Sturge-Weber Malformación del desarrollo cortical extensa Encefalitis de Rasmussen Epilepsia hemipléjica infantil Otras gliosis extensas	70-80%	Aumento del déficit neurológico previo Hidrocefalia
Transección subpial múltiple	Epilepsia focal en áreas elocuentes Síndrome de Landau-Kleffner	15% sin CE 68-87% reducción > 95% Mejor con resección adyacente	Déficit neurológico focal
Callosotomía (parcial o total)	Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia focal o multifocal, con predominio de 'CE de caída'	↓ 5% sin CE 35% en CE 'de caída'	Mutismo posquirúrgico transitorio Desconexión interhemisférica (en total)

► **Pregunta N° 194.- ¿Qué pacientes son los que más se benefician con la cirugía?**

Los pacientes que más se pueden beneficiar de la cirugía son aquellos que padecen alguno de los síndromes epilépticos remediabiles quirúrgicamente (Tabla 27.2). Los síndromes remediabiles quirúrgicamente son condiciones cuya fisiopatología es conocida con una historia natural predecible y que generalmente incluye la falta de respuesta al tratamiento farmacológico. Habitualmente asocian características progresivas, retraso en el desarrollo en el caso de la población pediátrica y alteraciones de conducta interictales. En la mayoría de estos pacientes el estudio prequirúrgico puede ser realizado sin métodos invasivos, tienen mayor posibilidad de controlarse las CE incapacitantes y si la intervención se realiza de manera temprana se pueden evitar o revertir importantes consecuencias psicosociales [13,17,18,35]. Son potenciales candidatos quirúrgicos los pacientes con ERF sin lesión estructural detectable y aquellos con lesión mal circunscrita o localizada en áreas muy elocuentes, pero precisan de un estudio prequirúrgico exhaustivo y en muchos casos con técnicas invasivas que aumentan la morbilidad. En general, en estos pacientes el pronóstico es menos favorable y el control de CE inferior al 50% [36-38].

Los resultados de las distintas técnicas de cirugía de la epilepsia quedan reflejados globalmente en la tabla 27.3.

Recomendaciones	Grado de recomendación
Todos los pacientes con ERF y CE incapacitantes o efectos secundarios indeseables del tratamiento deben ser evaluados en una unidad de cirugía de epilepsia	R - SAdE
Pacientes con ERF del lóbulo temporal medial con CE incapacitantes deben remitirse a un centro de cirugía de epilepsia para valoración prequirúrgica de forma precoz y proponer una resección temporal anteromedial si cumple criterios de cirugía tras estudio prequirúrgico apropiado	A
La resección completa del hipocampo, en epilepsia del lóbulo temporal medial, se asocia a mejor resultado que la resección parcial, sin asociarse un peor rendimiento neuropsicológico posquirúrgico	B
A aquellos pacientes con ERF neocortical con lesión única circunscrita con CE incapacitantes, en los que esté indicada intervención quirúrgica, se les debe proponer cirugía	C
Pacientes con ERF sintomática a procesos estructurales hemisféricos no circunscritos con déficits neurológicos focales y CE incapacitantes deben ser evaluados para cirugía (hemisferectomía funcional o algunas de sus variantes) y se les debe proponer cirugía si la relación riesgo/beneficio es favorable	C
La edad, la discapacidad intelectual y la patología psiquiátrica no suponen contraindicaciones absolutas para la cirugía de epilepsia, si bien debe valorarse cada caso de forma individualizada	R - SAdE

Bibliografía

- Baumgartner C, Brazdil M, Binnie C, et al. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery –European standards: European Federation of Neurological Societies Task Force. *Eur J Neurol* 2000; 7: 119-22.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, 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.
- Shorvon S, Goodridge D. 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.
- Wiebe S, Jetté N. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 187-93.
- Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies. *Epilepsia* 2009; 50: 1301-09.
- Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7: 525-37.
- Perry MS, Duchowny M. Surgical versus medical treatment for refractory epilepsy: outcomes beyond seizure control. *Epilepsia* 2013; 54: 2060-70.
- Hamiwka L, Macrodimitris S, Téllez-Zenteno JF, et al. Social outcomes after temporal or extra-temporal epilepsy surgery: a systematic review. *Epilepsia* 2011; 52: 870-9.
- Seiam AH, Dhaliwal H, Wiebe S. Determinants of quality of life after epilepsy surgery: systematic review and evidence summary. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 441-5.
- De Tisi J, Peacock J, McEvoy A, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1388-95.
- Berg A, Vickrey B, Langfitt J, et al; Multicenter Study of Epilepsy Surgery. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003; 44: 1425-33.
- Choi H, Sell RL, Lenert L, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA* 2008; 300: 2497-505.
- Engel J Jr, Wiebe S, French J, 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.
14. Haneef Z, Stern J, Dewar S, et al. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010; 75: 699-704.
 15. Schiltz N, Koroukian S, Lhatoo S, et al. Temporal trends in pre-surgical evaluations and epilepsy surgery in the U.S. from 1998 to 2009. *Epilepsy Res* 2013; 103: 270-8.
 16. Health Quality Ontario. Epilepsy surgery: an evidence summary. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012; 12: 1-28.
 17. Engel J Jr, McDermott M, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 922-30.
 18. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
 19. Englot DJ, Ouyang D, Garcia PA, et al. Epilepsy surgery trends in the United States, 1990-2008. *Neurology* 2012; 78: 1200-6.
 20. Srikiyvilaiikul T, Lerdlum S, Tepmongkol S, et al. Outcome of temporal lobectomy for hippocampal sclerosis in older patients. *Seizure* 2011; 20: 276-9.
 21. Acosta I, Vale F, Tatum WO, et al. Epilepsy surgery after age 60. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 324-5.
 22. Dunkley C, Kunga J, Scott RC, et al. Epilepsy surgery in children under 3 years. *Epilepsy Res* 2011; 93: 96-106.
 23. Cross H, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-9.
 24. Da Conceição PO, Nascimento PP, Mazetto L, et al. Are psychiatric disorders exclusion criteria for video-EEG monitoring and epilepsy surgery in patients with mesial temporal sclerosis? *Epilepsy Behav* 2013; 27: 310-4.
 25. Engel J Jr. Approaches to refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17 (Suppl 1): S12-7.
 26. Ramey WL, Martirosyan NL, Lieu CM, et al. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 2411-8.
 27. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 919-26.
 28. Schramm J, Clusmann H. The surgery of epilepsy. *Neurosurgery* 2008; 62 (Suppl 2): 463-81.
 29. Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2013; 80: 1669-76.
 30. Hu WH, Zhang C, Zhang K, et al. Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies. *J Neurosurg* 2013; 119: 1089-97.
 31. Spencer SS, Schramm J, Wyler A, et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 141-5.
 32. Cross JH, Neville BG. The surgical treatment of Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 7): 63-7.
 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. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, et al. Epilepsy surgery in France. *Neurochirurgie* 2008; 54: 453-65.
 35. Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, et al. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2012; 116: 1042-8.
 36. Téllez-Zenteno JE, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-98.
 37. Bell ML, Rao S, So EL, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia* 2009; 50: 2053-60.
 38. Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extra-temporal epilepsy. *J Neurosurg* 2009; 110: 1147-52.
 39. Chapell R, Reston J, Snyder D, et al. Management of treatment-resistant epilepsy. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003; 77: 1-8.
 40. Hader WJ, Téllez-Zenteno J, Metcalfe A, et al. Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia* 2013; 54: 840-7.
 41. Griessenauer CJ, Salam S, Hendrix P, et al. Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 7: 1-11.
 42. Stigsdotter-Broman L, Olsson I, Flink R, et al. Long-term follow-up after callosotomy. A prospective, population based, observational study. *Epilepsia* 2014; 55: 316-21.
 43. Sunaga S, Shimizu H, Sugano H. Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy. *Seizure* 2009; 18: 124-8.

28

Conceptos generales sobre la evaluación prequirúrgica del paciente con ERF

Autores:

A. Galdón Castillo. Neurofisiología

J.J. Rodríguez Uranga. Neurología

Revisores:

J. Ruiz Giménez. Neurología

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

P. Serrano Castro. Neurología

Introducción

Alrededor de la cuarta parte de los pacientes epilépticos continúan presentando CE a pesar del tratamiento con FAE. Estos pacientes pueden ser potencialmente candidatos a evaluación prequirúrgica y para ello deben ser remitidos a una unidad especializada en cirugía de la epilepsia. Alrededor del 5% de los pacientes con epilepsia podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico. La evaluación prequirúrgica y la cirugía de la epilepsia requieren de un equipo multidisciplinar de especialistas con una formación específica en la materia, de su colaboración en una misma unidad y de los medios técnicos necesarios [1,2].

► **Pregunta Nº 195.- ¿Cuál es el objetivo de la evaluación prequirúrgica en epilepsia?**

La evaluación prequirúrgica comprenderá aquellos estudios encaminados a identificar la localización y extensión de la zona cerebral generadora de las CE y a valorar el posible impacto de la cirugía sobre las funciones neurológicas, cognitivas y el estado emocional del paciente [3]. Para poder practicar la cirugía de la epilepsia es necesaria la identificación del área cortical capaz de generar las CE y cuya eliminación o desconexión resultará en la desaparición de las CE. Este área es la zona epileptógena (ZE), e incluye tanto el área que está generando CE en la actualidad como áreas con potencialidad epileptógena. El concepto de ZE es puramente teórico y su extensión y localización no puede ser totalmente determinada hasta que el paciente no quede definitivamente libre de CE tras la cirugía [4].

Tabla 28.1. Áreas corticales a definir para la localización y delimitación de la zona epileptógena.

	Definición	Técnica diagnóstica
Sintomatogénica	Semiología de las CE	Anamnesis, video-EEG
Irritativa	Actividad epileptiforme intercrítica	EEG, video-EEG
Inicio ictal	Actividad epileptiforme crítica de inicio	EEG, video-EEG
Lesional	Lesión estructural epileptogénica	Neuroimagen estructural
Funcional	Déficit funcional intercrítico	Neuroimagen funcional, evaluación neuropsicológica

Para intentar delimitar la ZE utilizamos una serie de procedimientos diagnósticos que nos permiten definir distintas áreas corticales (Tabla 28.1). Cada una de estas áreas estará más o menos incluida en la ZE. En el candidato quirúrgico ideal vamos a encontrar un alto grado de superposición o cercanía de estas zonas, con lo que la ZE quedará bien delimitada pre-quirúrgicamente. Por el contrario, cuando la localización de estas áreas es discordante, la ZE no queda bien definida y es necesario un estudio pormenorizado para una aproximación lo más adecuada, no siendo posible en ocasiones delimitarla de forma precisa [4].

Evidencias	Nivel
La zona epileptógena o zona que genera las CE o con potencialidad de generarlas, es un concepto teórico que se infiere a partir de la localización de las zonas corticales expuestas en la tabla 28.1. Su delimitación es el objetivo de la evaluación prequirúrgica	IV

► Pregunta N° 196.- ¿Los estudios prequirúrgicos deben ser estándares o adaptados a las características del paciente?

No existe un acuerdo unánime acerca de las características y cantidad de información que se debe obtener antes de indicar un tipo concreto de intervención quirúrgica [5]. Los avances tecnológicos han ayudado en la evaluación prequirúrgica y en el aumento del número de posibles candidatos a cirugía. Sin embargo, muchas de las pruebas que pueden ser empleadas precisan recursos elevados y/o tener morbilidad y a pesar de ello pueden proporcionar datos no útiles o ser innecesarios o reiterativos. Por ello, se necesita de una adecuación del proceso de evaluación prequirúrgica. Dada la falta de evidencias clase 1 o 2 para definir la utilidad relativa de cada prueba en cohortes clinicopatológicas específicas, hemos que tener en cuenta las recomendaciones de expertos, como las establecidas mediante el consenso entre los miembros de la comisión de Cirugía de Epilepsia Pediátrica de la ILAE. Estas recomendaciones tienen por objeto limitar los estudios, sin empeorar los resultados, de acuerdo con la mayoría de las prácticas estándares en los centros de epilepsia [3].

Al no existir grandes evidencias sobre si los estudios deben ser estándares o adaptados a las características del paciente, la valoración prequirúrgica debe ser secuencial y escalonada, comenzando con una serie de procedimientos básicos a realizar en todos los pacientes y continuar posteriormente, si es necesario, con otros estudios más específicos hasta alcanzar la certeza de la ubicación de la ZE y las posibles consecuen-

cias de su eliminación [4]. La decisión final acerca del tratamiento quirúrgico debe tomarse de forma individualizada para cada paciente, en una sesión multidisciplinar con todos los miembros del equipo de cirugía de epilepsia.

Evidencias	Nivel
No existe acuerdo sobre la cantidad de información a obtener en un estudio prequirúrgico, aunque sí debe obtenerse de forma secuencial y escalonada, comenzando con unas pruebas básicas, ampliables en caso de necesidad en función de las características de cada paciente	IV

► **Pregunta Nº 197.- ¿Cuáles son las pruebas básicas que deben realizarse en toda evaluación prequirúrgica de epilepsia?**

No existen evidencias de alto nivel sobre cuales son las pruebas básicas que deben realizarse en toda evaluación prequirúrgica. Basándonos de nuevo en recomendaciones de consenso de expertos podemos concluir que la evaluación prequirúrgica básica debe constar de las siguientes pruebas [3,4]:

- **Evaluación clínica detallada:** con análisis pormenorizado del diagnóstico y tratamiento recibido hasta el momento, confirmando el diagnóstico de epilepsia, su resistencia a los FAE y la posibilidad de realizar una evaluación prequirúrgica.
- **Monitorización video-EEG con electrodos de superficie:** para confirmar el diagnóstico de epilepsia mediante el registro de las CE habituales del paciente y realizar una aproximación a la ubicación de la ZE.
- **Resonancia magnética estructural:** con protocolos específicos de epilepsia y con cortes apropiados dirigidos por la clínica a la zona sospechosa, es esencial para identificar posibles alteraciones estructurales responsables o relacionables con la génesis de las CE.
- **Valoración neuropsicológica:** ayuda indirectamente en la posible lateralización y localización de la ZE y determina la situación cognitiva prequirúrgica para poder anticipar posibles secuelas cognitivas (memoria, atención, función ejecutiva, etc.).
- **Valoración psicológica/psiquiátrica:** con evaluación de las expectativas del paciente sobre la cirugía, calidad de vida relacionada con la salud, patología psiquiátrica prequirúrgica, tratamiento de la misma y determinación de los posibles riesgos psiquiátricos posquirúrgicos.

Evidencias	Nivel
Una evaluación clínica detallada, monitorización video-EEG prolongada con registro de CE, RM dirigida con protocolo específico de epilepsia, valoración neuropsicológica y psicológica/psiquiátrica aportan la información básica en la evaluación prequirúrgica	IV

► **Pregunta Nº 198.- ¿Qué pruebas complementarias pueden ser de utilidad en la evaluación prequirúrgica de pacientes seleccionados?**

En aquellos casos en los que con las pruebas básicas de la evaluación prequirúrgica no se haya conseguido delimitar de forma suficiente la ZE se puede plantear la realización de otras pruebas diagnósticas. Distintas

técnicas de neuroimagen funcional como SPECT interictal/ictal, PET interictal, RM-e, RM-f, MEG, corre-gistro EEG-RM-f, corre-gistro PET-RM y SISCOM (*Subtraction Ictal Spect Coregistered with MRI* –registro simultáneo de SPECT ictal con RM–), se pueden utilizar para determinar de manera no invasiva la locali-zación de la ZE. Sin embargo, no delimitan de forma precisa su extensión por lo que no van a servir para guiar los límites de una eventual resección quirúrgica. A pesar de ello, pueden resultar de gran ayuda, sobre todo si se utilizan de forma combinada (aproximación multimodal). Por su parte, la RM-f y el test de Wada (test de infusión de amobarbital intracarotídea) pueden ser útiles en casos seleccionados para la lateraliza-ción del lenguaje y la evaluación de la reserva funcional de memoria [4].

Una RS ha tratado de evaluar la validez diagnóstica y la utilidad clínica de las distintas técnicas diagnós-ticas que se utilizan en la evaluación prequirúrgica de casos de ERF en los que la evaluación clínica con pruebas básicas no hubiera sido suficiente para recomendar la cirugía. Se evaluaron la EEG de alta densi-dad, RM volumétrica, RM-e, SPECT, PET, SISCOM, MEG y corre-gistro MEG-RM en pacientes con ERF focal no causada por tumores, malformaciones vasculares ni traumatismos. La conclusión de esta RS es que existen evidencias sobre la validez diagnóstica de estas pruebas y su capacidad para ayudar a localizar la ZE, pero no sobre su utilidad clínica (capacidad para influir en la toma de decisión de si operar o no) en casos en los que las pruebas básicas no han sido concluyentes [6].

Por lo tanto, no hay evidencia clínica para decidir qué prueba o secuencia/combinación de pruebas debe utilizarse en aquellos pacientes en los que la evaluación con pruebas básicas no ha sido suficiente para de-limitar la ZE. La decisión de utilizar unas u otras va a depender de la disponibilidad de técnicas, de la expe-riencia de cada centro en una u otra técnica y de los recursos económicos del centro y/o paciente. La com-binación de distintas técnicas de neuroimagen funcional (aproximación multimodal) puede ser útil para guiar la planificación de estudios de EEG invasivo [4].

Evidencias	Nivel
El EEG de alta densidad, RM volumétrica, RM-e, RM-f, SPECT, PET, corre-gistro SPECT-RM (SISCOM), corre-gistro PET-RM, MEG, corre-gistro MEG-RM, corre-gistro EEG-RM-f y test de Wada pueden ser útiles en la evaluación prequirúrgica	III / IV
La decisión de utilizar unos tests u otros dependerá de la disponibilidad de una técnica concreta, de la experiencia de cada centro en una u otra técnica y de los recursos económicos del centro y/o paciente	IV

► **Pregunta N° 199.- ¿Cuándo está indicado realizar una evaluación con electrodos intracraneales?**

Las indicaciones para la utilización de electrodos intracraneales se derivan fundamentalmente de las limi-taciones del EEG de superficie que a veces es poco localizador, así como de la discordancia entre las diver-sas pruebas preoperatorias no invasivas sobre la posible localización de la ZE. Se puede plantear también una evaluación con electrodos intracraneales en caso de existencia de una epilepsia aparentemente multi-focal (incluidos casos de epilepsia bitemporal), epilepsias del lóbulo temporal con RM estructural negativa que requieren una discriminación entre neocortical y temporal medial y también para determinar la exten-sión de la resección en caso de epilepsias no lesionales, con lesiones mal circunscritas o en cercanía de áreas elocuentes para realizar mapeo cortical y delimitar de forma precisa dichas áreas elocuentes. Existen dis-tintos tipos de electrodos intracraneales para realización de registros crónicos de EEG, pero en la actuali-dad se suelen utilizar fundamentalmente montajes con electrodos profundos, electrodos subdurales o una

combinación de ambos [7,8]. Para mayor información sobre los distintos tipos de electrodos intracraneales se puede consultar el capítulo 7.

Por su parte, la electrocorticografía intraoperatoria, aunque solo proporciona datos interictales, puede ser de utilidad para guiar los límites de la resección de determinadas lesiones como tumores neurogliales, cavernomas, displasias corticales focales y esclerosis del hipocampo. Sin embargo, no existe ninguna evidencia sobre cuándo se debe plantear un estudio invasivo con electrodos intracraneales ni qué tipo de electrodos y montaje utilizar, existiendo una gran variabilidad entre distintos centros, que depende de la disponibilidad y experiencia de cada grupo particular, así como de las características individuales de cada caso [4,7,8].

En grandes centros de epilepsia a nivel mundial ha ido disminuyendo la necesidad de realizar estudios con electrodos intracraneales, aun a pesar de existir una tendencia hacia la mayor complejidad de los pacientes remitidos a cirugía de la epilepsia, debido probablemente a la experiencia acumulada a lo largo de los años en dicho centros y a la mejoría evolutiva de las técnicas de neuroimagen estructural y funcional [9].

Evidencias	Nivel
La decisión de realizar un estudio con electrodos intracraneales depende de la experiencia del centro y de la existencia de indicios razonables de posibilidad de localizar la ZE no bien delimitada en las pruebas básicas y otras complementarias no invasivas	IV

► Pregunta N° 200.- ¿Qué evidencias existen sobre los resultados en cuanto a morbimortalidad de las evaluaciones con electrodos intracraneales?

Las complicaciones relacionadas con el estudio con electrodos intracraneales difieren entre los diferentes estudios, en función de la definición de complicación y en la metodología seguida. En un estudio retrospectivo con 242 pacientes a los que se implantó electrodos intracraneales en un centro de referencia alemán, un 23% presentaron complicaciones, siendo relevantes en el 9,2% del total, por precisar de cirugía o por producir déficit neurológico prolongado de más de un año. Fueron significativamente más frecuentes en los casos en los que se utilizaron mantas de electrodos subdurales (14,3% de 133 pacientes), o bien una combinación de mantas y tiras de electrodos subdurales (21,4% de 42 pacientes), que cuando se implantaron solamente electrodos profundos que mostraron de forma significativa un porcentaje menor de complicaciones (2,1% de 48 pacientes) [10]. En otro estudio prospectivo multicéntrico sueco de base poblacional con 271 pacientes sometidos a estudio invasivo, presentaron complicaciones el 4,8%, siendo ligeramente más frecuentes con mantas de electrodos subdurales (7,4%) que con electrodos profundos (7,1%) y menos frecuentes cuando solo se utilizaron tiras de electrodos subdurales y no mantas (2,2%)[11]. En ninguno de los dos registros se comunicaron secuelas permanentes ni mortalidad relacionada con el estudio invasivo [10,11]. En una RS con metaanálisis de 61 artículos publicados entre 1980 y 2012 con 5.623 pacientes sometidos a cirugía de epilepsia, se analizó la tasa de complicaciones en el período 1980-1995 y y 1996-2012 y se comprobó que mientras en la lobectomía temporal la tasa de complicaciones se redujo de un período a otro desde un 41,8% a un 5,2% y en la resección extratemporal o multilobar se redujo de un 30,2% a un 19,5%, la tasa de complicaciones aumentó con la implantación de electrodos intracraneales, analizando de forma

Tabla 28.2. Complicaciones relacionadas con el estudio invasivo con electrodos subdurales [13].

Complicaciones		Frecuencia estimada
Infecciones	Intracraneales	2,3%
	Superficiales	3%
	Cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo	7,1%
Hemorragia intracraneal		4%
Hipertensión intracraneal		2,4%
Déficit neurológico transitorio		4,6%
Complicaciones electrodos (ruptura, arrancamiento...)		< 1%
Complicaciones médicas (trombosis venosa, arritmias...)		<1%

asociada subdurales y profundos, siendo las infecciones y las complicaciones hemorrágicas las más frecuentes (desde un 2,3% y 1,9%, pasó a 4,3% y 4,2% respectivamente) [12].

Analizando por separado el tipo de electrodos intracraneales, en una RS con metaanálisis se incluyeron 21 estudios con un total de 2.542 pacientes a los que se había realizado una monitorización VEEG con electrodos subdurales. Se examinaron los efectos adversos relacionados con la implantación y los resultados se resumen en la tabla 28.2. Se observó una tendencia al mayor uso de antibióticos y corticoides en la profilaxis postoperatoria en los estudios más recientes y en esta RS la incidencia de infecciones disminuyó de forma paulatina debido al uso generalizado de profilaxis antibiótica y a la canalización subcutánea de los electrodos alejándolos de la herida quirúrgica. Las hemorragias intracraneales fueron el segundo grupo de efectos adversos más frecuente, sobre todo hematomas subdurales. La incidencia real de casos de hipertensión intracraneal es desconocida ya que en la mayoría de los casos es leve y se manifiesta solo con cefalea y vómitos. Por otro lado, se observó que el aumento del número de electrodos y la duración del tiempo de registro se asociaron con un aumento de la frecuencia de los efectos adversos. No hubo déficits permanentes y solo un 3,5% de los casos requirieron de cirugía para ser resueltas, identificándose 5 muertes directamente relacionadas con la implantación de electrodos subdurales [13]. En cuanto a los electrodos profundos, en un estudio prospectivo con 200 pacientes implantados en 4 años, 122 con colocación de los electrodos mediante estereotaxia convencional y 78 con implantación mediante guía robótica, se pudo localizar la ZE en el 77%; en 5 pacientes (2,5%) aparecieron complicaciones, siendo la infección, hemorragia y déficit neurológico transitorio las más frecuentes, falleciendo un paciente por complicación hemorrágica, demostrándose que la estereoencefalografía con electrodos profundos, con una menor invasividad que la aplicación de electrodos subdurales por no precisar de craniotomía, es efectiva y se asocia con escasa morbilidad y mortalidad, permitiendo la cirugía de resección en pacientes no candidatos mediante técnicas no invasivas [14].

Evidencias	Nivel
Las evaluaciones mediante monitorización video-EEG con electrodos intracraneales son procedimientos relativamente seguros, que se asocian con un mínima tasa de morbilidad permanente y mortalidad	II
Las complicaciones mas frecuentes de los electrodos intracraneales son las infecciones de la herida quirúrgica y las hemorragias intracraneales	II
El riesgo de complicación es menor con electrodos profundos que con mantas subdurales	III
Cuando se utilizan electrodos subdurales, el riesgo de complicaciones aumenta con el número de electrodos y la duración de la monitorización	II

Recomendaciones	Grado de recomendación
La evaluación prequirúrgica debe ser secuencial y escalonada, comenzando con una serie de procedimientos básicos a realizar en todos los pacientes y continuar posteriormente, si es necesario, con estudios más específicos	R - SAdE
La evaluación prequirúrgica básica incluye una evaluación clínica detallada, una monitorización video-EEG con registro de CE, RM con protocolo específico de epilepsia, examen neuropsicológico y valoración psiquiátrica	R - SAdE
La combinación de distintas técnicas de neuroimagen funcional (aproximación multimodal) puede ser útil en la toma de decisión quirúrgica y en la implantación de electrodos intracraneales	C
Se puede plantear una evaluación con electrodos intracraneales en caso de discordancia de pruebas básicas no invasivas, en epilepsias aparentemente multifocales, epilepsias no lesionales, con lesiones mal circunscritas o en la cercanía de áreas elocuentes	R - SAdE
El tipo de electrodos intracraneales y el montaje a utilizar depende de la disponibilidad y experiencia de cada grupo particular, así como de las características individuales de cada caso	R - SAdE
Al planificar un estudio invasivo con electrodos subdurales debe intentarse disminuir lo máximo posible la complejidad del montaje y el numero de electrodos utilizados para minimizar la aparición de efectos adversos	B
La decisión final sobre el tratamiento quirúrgico debe tomarse de forma individualizada en cada paciente, y tomada conjuntamente por todos los miembros del equipo de cirugía de epilepsia	R - SAdE

Bibliografía

1. Gummit 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.
2. Sánchez-Álvarez JC, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, et al; Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Drug-resistant epilepsy: current recommendations for diagnosis and treatment in Spain. *Neurología* 2012; 27: 575-84.

3. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, et al; Task Force for Paediatric Epilepsy Surgery, Commission for Paediatrics, and the Diagnostic Commission of the International League Against Epilepsy. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2014; 55: 507-18.
4. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1114-26.
5. Burch J, Marson A, Beyer F, et al. Dilemmas in the interpretation of diagnostic accuracy studies on presurgical workup for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012; 53: 1294-302.
6. Burch J, Hinde S, Palmer S, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualize the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess* 2012; 16: 1-157.
7. Blount JP, Cormier J, Kim H, et al. Advances in intracranial monitoring. *Neurosurg Focus* 2008; 25: E18.
8. Nair DR, Burgess R, McIntyre CC, et al. Chronic subdural electrodes in the management of epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 11-28.
9. Bien CG, Raabe AL, Schramm J, et al. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988-2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 54-61.
10. Wellmer J, Von der Groeben F, Klarmann U, et al. Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. *Epilepsia* 2012; 53: 1322-32.
11. Hedegård E, Biellvi J, Edelvik A, et al. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: a prospective population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 716-20.
12. Tebo CC, Evins AI, Christos PJ, et al. Evolution of cranial epilepsy surgery complication rates: a 32-year systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2014; 120: 1415-27.
13. Arya R, Mangano FT, Horn PS, et al. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2013; 54: 828-39.
14. Serletis D, Bulacio J, Bingaman W, et al. The stereotactic approach for mapping epileptic networks: a prospective study of 200 patients. *J Neurosurg* 2014; 121: 1239-46.

29

Otras formas de tratamiento alternativo en la epilepsia

Autores:

E. López Laso. Neuropediatría

P. Martínez Agredano. Neurología

Revisores:

J. Ruiz Giménez. Neurología

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

F. Villalobos Chaves. Neurología

► **Pregunta Nº 201.- ¿Qué es la radiocirugía estereotáctica, en qué pacientes con epilepsia está indicada y cuáles son sus resultados en eficacia y efectos adversos?**

Es una técnica terapéutica en la que se aplica una dosis alta de radiación de forma estereotáctica, en un volumen reducido y localizado de tejido cerebral, provocando su destrucción diferida con una mínima irradiación de los tejidos circundantes. Es un método no invasivo, que puede ser utilizado como alternativa a la neurocirugía convencional, irradiación craneal y braquiterapia en pacientes seleccionados con distintos tipos de lesiones intracraneales. La forma de irradiación puede ser con fotones procedentes del *Gamma-Knife* o uno de los variados aceleradores lineales (LINAC), o mediante partículas pesadas generadas en sincrociclotrones de alto coste y uso complejo. Con todos los sistemas es necesaria la colocación de un marco estereotáctico para la inmovilización y cálculo de la zona a tratar y posterior irradiación.

Desde hace años, la radiocirugía estereotáctica está consolidada como una forma de tratamiento muy efectiva en las malformaciones arteriovenosas y en tumores cerebrales benignos y malignos de pequeño tamaño [1]. La mayoría de los estudios de radiocirugía en epilepsia están realizados con *Gamma-Knife*. Se sabe que la radiación gamma tiene un efecto antiepiléptico y no es necesaria la necrosis tisular para inducir la desaparición de las CE, existiendo una respuesta dosis-dependiente [2,3]. Las situaciones en las que la radiocirugía estereotáctica puede ser útil para el tratamiento de la epilepsia se resumen en la tabla 29.1.

Malformaciones arteriovenosas y tumores

En el análisis de la evolución de las CE asociadas a estas patologías, habitualmente se produce un cese o reducción importante de las CE, meses después de la radiocirugía, en el 55 al 80% de los pacientes, siendo

Tabla 29.1. Indicaciones de radiocirugía en el tratamiento de la epilepsia.

Malformaciones arteriovenosas
Cavernomas de pequeño tamaño en áreas elocuentes
Tumores de pequeño tamaño
Hamartoma hipotalámico
Epilepsia del lóbulo temporal medial en caso de contraindicación de cirugía resectiva

especialmente favorable en la epilepsia asociada a malformaciones arteriovenosas, en las que el cese de las CE es independiente de la desaparición o reducción del nido de la malformación [2,3].

Cavernomas

La radiocirugía en los angiomas cavernosos es controvertida porque no se ha podido confirmar una clara evidencia de disminuir la probabilidad de causar una hemorragia cerebral al menos en los primeros años tras la radiocirugía [4]. No obstante, sí ha sido demostrada una reducción de las CE asociadas (en torno al 50% de pacientes libres de CE). Varios estudios retrospectivos han comparado los resultados de la cirugía de resección con distintos tipos de radiocirugía en cavernomas, con resultados favorables para la cirugía de resección en cuanto a control de CE y posibilidades de aparición de hemorragia. En definitiva, la radiocirugía estereotáctica en cavernomas, es un tratamiento alternativo en situaciones muy concretas, generalmente en lesiones pequeñas y de difícil acceso o situadas en áreas elocuentes [5].

Hamartomas hipotalámicos

La radiocirugía es un tratamiento eficaz y bien tolerado en los pacientes con hamartomas hipotalámicos que habitualmente cursan con CE gelásticas y de otros tipos, así como pubertad precoz, afectación cognitiva y de conducta. En una serie con 27 pacientes y con un mínimo de seguimiento de 3 años, el cese de CE se alcanzó en 10 pacientes (37%), y una significativa mejoría en el control de CE en otros 6 (22%). Al igual que sucede con las técnicas resectivas, los pacientes que tuvieron buena evolución con las CE, también mostraron mejoría en la esfera cognitiva y del comportamiento. Dado el menor perfil de efectos adversos con radiocirugía con respecto a la cirugía, y su nivel de eficacia, debe ser recomendada como técnica de elección en estos pacientes, a los que deben darse dosis de radiación en los márgenes de la lesión, para conseguir el mayor grado de eficacia [6].

Epilepsia del lóbulo temporal medial

Desde hace varios años, se viene utilizando la radiocirugía en el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal medial, con diversas controversias, debidas sobre todo a la precoz y alta efectividad de la cirugía de resección, en contraste con el efecto diferido y su correspondiente morbilidad, que genera la radiocirugía. Los pacientes sometidos a radiocirugía sufren exacerbación transitoria de las CE parciales entre los 6 y 12 meses, a partir de los cuales experimentan una reducción paulatina de las CE hasta su eventual desaparición.

ción. En un estudio prospectivo multicéntrico se compararon dos dosis diferentes de *Gamma-Knife* en un total de 30 pacientes y la tasa de remisión de CE fue del 69% a los 3 años de seguimiento lo cual es comparable a los resultados obtenidos tras lobectomía temporal [7]. En otro estudio con 15 pacientes se comprobó que la eficacia es persistente en el tiempo, con un 60% de pacientes libres de CE durante un seguimiento superior a 5 años [8]. Sin embargo, otro estudio retrospectivo con 14 pacientes seguidos 8 años, falló en demostrar que la radiocirugía *Gamma-Knife* controlara las CE satisfactoriamente [9]. Son necesarios estudios con mayor volumen de pacientes y sobre todo análisis comparativos con la cirugía de resección del lóbulo temporal que tiene un nivel de evidencia I de efectividad. No obstante, la radiocirugía puede ser recomendada en pacientes seleccionados con epilepsia del lóbulo temporal medial que tengan contraindicación o se prevea una alta morbilidad quirúrgica.

Los efectos adversos de la radiocirugía son los derivados del efecto de la radiación sobre el tejido cerebral, que en esencia son edema cerebral y radionecrosis; habitualmente son leves si se programa bien la dosis y el volumen de tejido a tratar [1-3]. Los riesgos a largo plazo de la radiocirugía en epilepsia son desconocidos, pero basándose en estudios de radiocirugía en el tratamiento de tumores cerebrales, la probabilidad de complicaciones vasculares o neoplasias secundarias parece ser excepcional [3]. En el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal medial se han descrito casos de aumento de CE, EE, síntomas de hipertensión intracraneal e incluso casos de muerte relacionada con la epilepsia durante el periodo de latencia, que puede prolongarse durante dos años [2,3]. Son habituales los cambios posradioterápicos sobre el lóbulo temporal tratado, consistentes en edema cerebral que se desarrolla a partir de los 6-12 meses y alcanza su acmé durante el segundo año; puede llegar a ser intenso y se requiere entonces el uso de corticoides de forma mantenida para su control [10].

Evidencias	Nivel
La radiocirugía estereotáctica es una terapia efectiva para el tratamiento de las CE asociadas a malformaciones vasculares, tumores benignos y malignos de pequeño tamaño, cavernomas, hamartomas hipotalámicos y epilepsia del lóbulo temporal medial	III / IV

► Pregunta N° 202.- ¿Qué es la estimulación del nervio vago y qué evidencias existen acerca de su eficacia y efectos adversos en epilepsia?

Consiste en la estimulación intermitente del nervio vago, producida por un generador de impulsos eléctricos, que se coloca bajo la piel a nivel infraclavicular del lado izquierdo y está conectado con el nervio vago del mismo lado a nivel del cuello, mediante dos electrodos subcutáneos. Los parámetros de estimulación como la frecuencia e intensidad de la corriente y la duración y la periodicidad del estímulo son programables externamente, según las características del paciente. El paciente y sus familiares disponen de un imán que puede ser utilizado para parar la estimulación o para activarla fuera del ciclo programado en caso de que el paciente note que va a tener o que está teniendo una CE. El estímulo eléctrico se realiza en el lado izquierdo para evitar la bradicardia o arritmias que se generan cuando se aplican en el nervio vago derecho. El mecanismo de acción no es del todo conocido aunque se sabe que el nervio vago tiene conexiones aferentes muy amplias con estructuras del SNC como hipocampo, amígdala y tálamo, a menudo implicadas en los procesos epilépticos y la ENV activa circuitos relacionados con estas estructuras [11].

En un metaanálisis en el que se revisaron los estudios publicados sobre ENV, se encontraron 3 ECA enmascarados (clase I; mayores de 12 años), 2 ECA no enmascarados, 10 estudios prospectivos y numerosos estudios retrospectivos, con 3.321 pacientes con ERF a los que se les implantó un ENV [12]. Se apreció que la media de reducción de CE era del 44,6 % con un seguimiento medio de 10 meses y con una diferencia significativa a partir del primer año después de la implantación (36,2% en < 1 año frente al 51% en > 1 año; $p < 0,001$). El 50,6% de los pacientes tuvo una reducción de CE mayor al 50%, con un 4,6% de pacientes libres de CE. En un ECA prospectivo multicéntrico no enmascarado, para evaluar el efecto de la ENV sobre la calidad de vida se analizaron 96 adultos con ERF que fueron aleatorizados a seguir tratamiento con FAE o tratamiento con FAE y ENV y se observó una diferencia significativa en cuanto a mejoría en la frecuencia de CE ($p < 0,03$) y en la escala de calidad de vida ($p < 0,05$) en el grupo con ENV con respecto al grupo control. Tuvieron más efectos adversos el grupo de ENV que el de control (43% frente a 21%; $p = 0,01$), relacionados sobre todo con los efectos transitorios por la implantación o estimulación inicial del ENV [13].

En una revisión reciente de 13 estudios de clase III con 470 niños con ERF focal o generalizada, la tasa de respondedores se situó en el 55% (IC 95%: 50-59%), aunque hubo una significativa heterogeneidad en los datos; un 7% de los pacientes estaban libres de CE (IC 95%: 5-10%); al analizar la eficacia de la ENV en 113 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, y basándose en cuatro estudios clase III, se encontró una tasa de respondedores del 55% (IC 95%: 46-64%) [14]. No obstante, en una RS con metaanálisis de estudios con pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, se encontraron 17 publicaciones en los que fueron tratados con ENV y 9 con sección del cuerpo caloso, teniendo esta última técnica quirúrgica un beneficio significativamente mayor en la reducción de CE atónicas, sin diferencia para otro tipo de CE [15]. En un ECA realizado en niños con ERF tanto focal como generalizada, no se encontraron diferencias en eficacia entre el grupo tratado con estimulación de alta intensidad (máximo: 1,75 mA) y el grupo control que fue sometido a una estimulación de baja intensidad (0,25 mA); el porcentaje global de respondedores fue del 26% y se observó una reducción en la gravedad de las CE y un perfil de tolerabilidad y seguridad favorable [16].

En general, la ENV tiene una baja frecuencia de complicaciones agudas graves. Se ha constatado una reducción en la tasa de SUDEP asociada a la ENV con el paso del tiempo; en una cohorte de 1.819 individuos seguidos 3.176,3 personas-año desde el implante del ENV, la tasa de SUDEP se redujo de 5,5 por 1.000 en los primeros dos años a 1,7 por 1.000 posteriormente. Las complicaciones perioperatorias ocasionales son la dehiscencia de la herida y parálisis de cuerda vocal [14]. Los efectos secundarios a largo plazo aparecen durante los periodos de estimulación nerviosa, son habitualmente leves o moderados y bien tolerados; los más frecuentes son: ronquera (37-62% de pacientes), tos irritativa (7-21%), disnea (6-16%), parestesias, tortícolis o dolor en el cuello. Estos síntomas se resuelven de forma espontánea en la mayoría de los casos en los primeros 6-12 meses, y en otros mediante reducción de la intensidad de la corriente. Han sido descritos también trastornos del ritmo respiratorio y apnea obstructiva del sueño [12].

Evidencias	Nivel
La ENV es eficaz en la reducción del número de CE en pacientes mayores de 12 años con ERF	I
La ENV como tratamiento adyuvante mejora la calidad de vida en pacientes adultos con ERF	II
La ENV es eficaz en la reducción de CE en niños con ERF focal o generalizada, incluido el síndrome de Lennox-Gastaut	III

► **Pregunta N° 203.- ¿Qué es la estimulación del nervio trigémino y qué evidencias existen acerca de su eficacia y efectos adversos en epilepsia?**

La estimulación del nervio trigémino es una terapia de neuromodulación aprobada como adyuvante en ERF en adultos y niños mayores de 9 años. Es una técnica no invasiva, en la que se colocan unos electrodos adheridos sobre la frente, a nivel de las ramas supraorbitarias del nervio trigémino, y se conectan a un estimulador externo, que puede portarse en un cinturón o en un bolsillo. El estimulador envía un estímulo eléctrico al nervio trigémino con una determinada frecuencia e intensidad regulable. El mecanismo de acción aún no es del todo conocido, aunque se postula en la comunicación del nervio trigémino con estructuras cerebrales que tienen un papel importante en la iniciación e inhibición de CE como el núcleo del tracto solitario, el *locus coeruleus*, el nervio vago y la corteza cerebral [17].

En un ECA enmascarado en pacientes con ERF que reclutó a 50 pacientes, fueron aleatorizados a recibir estimulación del nervio trigémino a 120 Hz (grupo tratado) o a 2 Hz (grupo control). A las 18 semanas de seguimiento se observó que el porcentaje de respondedores era del 30,2% en el grupo tratado frente al 21,1% del grupo control, resultando la diferencia no significativa ($p = 0,31$); Sin embargo, el grupo de tratamiento mostró una tasa de respuesta progresivamente incrementada a lo largo del período de tratamiento, con diferencia significativa con el grupo control. El procedimiento fue seguro y bien tolerado con efectos adversos leves, siendo los más comunes cefalea (4%), ansiedad (4%) e irritación cutánea (14%) [18]. En una serie de 8 casos más reciente, usando los mismos parámetros aunque cambiando el tiempo de estimulación a 5 segundos *on* y 5 segundos *off*, demostraron una reducción en la frecuencia de CE del 47,9% a los 6 meses [19]. En la mayoría de estudios publicados se ha observado una mejora en los síntomas depresivos de los pacientes con epilepsia [18].

Evidencias	Nivel
La estimulación del nervio trigémino es un método no invasivo, fácil de usar, de bajo coste y con mínimos efectos secundarios que podría ser útil para disminuir la frecuencia de CE en pacientes con ERF	II

► **Pregunta N° 204.- ¿Existen otras modalidades de estimulación eléctrica útiles en el tratamiento de la epilepsia?**

En los últimos años existe un gran interés en la estimulación eléctrica cerebral directa para el tratamiento de la epilepsia, tanto a nivel de las estructuras cerebrales profundas como sobre la zona cortical epileptógena. En una RS de la Cochrane Library publicada en 2014 [20] se analizan los resultados de la estimulación eléctrica sobre las 5 dianas terapéuticas en las que se dispone de ECA enmascarados. Ninguno de los procedimientos de estimulación tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la posibilidad de quedar libre de CE ni de conseguir una reducción de CE mayor del 50%. Sí se demostró una reducción significativa en la frecuencia de CE en el grupo tratado con respecto al grupo control con la estimulación del núcleo anterior del tálamo [21], la estimulación intermitente de respuesta a EEG (RNS: *responsive neurostimulation*) [22] y la del hipocampo (3 ECA), aunque debido al mínimo número de pacientes (n: 15) no se pueden sacar conclusiones válidas para la estimulación hipocampal [20]. No se produjeron reducciones significativas en la frecuencia de CE para la estimulación del núcleo centromediano del tálamo (2 ECA con pequeño

Tabla 29.2. Resultados sobre la reducción de la frecuencia de CE en los estudios, con distintas técnicas de estimulación cerebral directa [20].

Diana de la estimulación	ECA enmascarados	Total (n)	Reducción en frecuencia de CE del grupo tratado con respecto al control
Núcleo anterior del tálamo	Fisher, 2010 [21]	109	-17,4% (IC 95%: -32,1% a -1,0%)
Hipocampo	Tres con escaso número de pacientes	15	-28,1% (IC 95%: -34,1% a -22,2%)
Área cortical inicio ictal (RNS)	Morrell, 2011 [25]	191	-24,9% (IC 95%: -40,1% a -6,0%)
Núcleo centromedial del tálamo	Dos con escaso número de pacientes	20	+7,1% (IC 95%: -44,1% a 58,2%) ^a
Cerebelo	Tres con escaso número de pacientes	22	-12,4% (IC 95%: -35,3% a 10,6%) ^a

^a Diferencias no estadísticamente significativas.

número de pacientes) ni para la del cerebelo (3 ECA con pequeño número de pacientes). Los resultados del metaanálisis de los distintos ECA analizados se resumen en la tabla 29.2. En una publicación reciente, los resultados a largo plazo sobre la estimulación cortical en respuesta a EEG (RNS), han encontrado un porcentaje de reducción de CE en el seguimiento a 1 año del 44% y del 53% a dos años, lo que representa una mejoría progresiva significativa con el tiempo ($p < 0,0001$) [23].

En cuanto a los efectos adversos, sólo con la estimulación del núcleo anterior del tálamo se observó una incidencia significativamente mayor de efectos adversos relacionados con la estimulación en el grupo tratado. Incluyeron depresión (14,8% en el grupo tratado frente a 1,8% en el control; $p = 0,02$) y fallos de memoria (13,8% frente a 1,8%; $p = 0,03$) [21]. Para las otras dianas o bien no hubo efectos adversos o no fueron significativamente más frecuentes en el grupo tratado que en el control. No obstante, el tamaño limitado de muestra de la mayoría de estos ensayos no permite obtener conclusiones definitivas [20]. Los efectos adversos relacionados con el procedimiento quirúrgico aparecieron en los dos ensayos de mayor tamaño: hemorragias intracraneales en 3,1 a 3,7% de los participantes e infecciones locales en 5,2 a 12,7% dando lugar a retirada del estimulador en 2,1 a 8,2% de los casos [21,22]. La implantación craneal del neuroestimulador se asoció a dolor en el sitio de implantación (16%), cefalea (11%) y disestesias (6%) [22].

Evidencias	Nivel
La estimulación cerebral profunda del núcleo anterior del tálamo es efectiva en la reducción de la frecuencia de CE en pacientes con ERF	I
La estimulación cortical intermitente en respuesta a alteraciones EEG es efectiva en la reducción de la frecuencia de CE en pacientes con ERF	I

► Pregunta N° 205.- ¿Es útil la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la epilepsia?

La estimulación magnética transcraneal es una modalidad terapéutica relativamente reciente en el trata-

miento de la ERF en pacientes con focos identificables a nivel de la convexidad cortical, que no requiere cirugía ni mantenimiento de estimuladores internos. Se basa sobre el principio de la inducción eléctrica en el cerebro. Se hace circular una corriente de gran intensidad y corta duración a través de una bobina de cobre (*coil*), que se sitúa cerca del cuero cabelludo. Esto induce un campo magnético e induce una corriente eléctrica, de mucha menor intensidad, a nivel de la corteza [24].

En un metaanálisis de 11 publicaciones realizadas hasta 2010, con un total de 164 pacientes sometidos a estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia, se pudo comprobar un efecto moderadamente eficaz en la reducción de la frecuencia de CE en los pocos meses posteriores a la estimulación, sobre todo en pacientes con epilepsia neocortical o displasia cortical, siendo menos favorable en otras etiologías [25]. En un ECA posterior con un total de 60 pacientes con ERF focal se ha demostrado una disminución significativa de la frecuencia de CE y de la actividad interictal en el EEG en los dos meses siguientes al tratamiento en el grupo tratado con estimulación magnética transcraneal de alta intensidad sobre la zona epileptógena [26]. Sin embargo en algunos ECA previos no se encontraron diferencias significativas en la reducción de CE, aunque sí disminución de la actividad epileptiforme interictal [27], siendo necesarios estudios con mayor número de pacientes y sometidos a distintos parámetros de estimulación para determinar adecuadamente la verdadera efectividad de esta técnica terapéutica para la epilepsia [24]. Los efectos adversos que se han descrito son leves y transitorios, como molestias locales en la zona de aplicación, cefaleas, mareos y CE, desconociéndose los efectos a largo plazo [25].

Evidencias	Nivel
La estimación magnética transcraneal podría ser eficaz para disminuir la frecuencia de CE y la actividad epileptiforme interictal en algunos pacientes con ERF focal	III

► Pregunta N° 206.- ¿Qué es la dieta cetógena, cuántos tipos existen y qué beneficios y efectos adversos tiene en el tratamiento de la epilepsia?

La dieta cetógena (DC) es un tipo especial de alimentación que se ha utilizado para el tratamiento de la epilepsia desde 1920. Consigue su efecto antiepileptico manteniendo un estado de cetosis continuada mediante un régimen alimentario estricto, normocalórico, que se caracteriza por una distribución de las calorías consistente en: aporte muy alto en grasas, aporte bajo de carbohidratos y de proteínas, pero suficiente para cubrir las necesidades nutricionales del paciente, incluido el aporte necesario para el crecimiento en niños (relación grasas/hidratos de carbono + proteínas: 4 a 1; la dieta occidental promedio es 0,3 a 1). Esta dieta, que imita el estado metabólico del ayuno, aunque nutricionalmente anabólica, tiene propiedades antiepilepticas. Aunque el mecanismo de acción no está dilucidado con precisión, las teorías propuestas incluyen el efecto directo anticonvulsivante de los cuerpos cetónicos, cambios en las concentraciones de neurotransmisores y una posible mejora en las reservas energéticas neuronales [28].

En diferentes países y en diferentes centros se aplican modificaciones sobre el esquema básico, que se reflejan en la tabla 29.3 [28]. Pocos estudios han analizado diferencias en la efectividad antiepileptica de las variantes de DC. Un ECA abierto mostró mayor efectividad antiepileptica en un grupo tratado con DC de *ratio* 4 a 1 frente a una DC de *ratio* 3 a 1 –22/40 pacientes (55%) libres de CE frente a 11/36 (30,5%)–, aun-

Tabla 29.3. Tipos de dieta cetógena.	
DC sin ayuno inicial	Igual efectividad a largo plazo con menores efectos adversos iniciales que con la DC con ayuno inicial
DC con modificación de la proporción de grasas/carbohidratos + proteínas, entre 2 a 1 y 5 a 1	Tratan de conseguir una mejor tolerabilidad y aceptabilidad por los pacientes
DC con preparados comercializados	Uso de fórmulas comerciales (Keto Cal [®] y otras) para mezclar con agua y obtener una solución nutricional equilibrada. Ideadas para pacientes alimentados a través de gastrostomía
DC con aporte de triglicéridos de cadena media del 45-60% de calorías totales, frente a la DC con triglicéridos de cadena larga (DC clásica)	La DC con triglicéridos de cadena media es más cetogénica que la DC clásica, lo que permite una mayor incorporación de carbohidratos. No obstante, tiene más efectos adversos gastrointestinales.
DC con triglicéridos de cadena media modificada	Aporte de triglicéridos de cadena media reducido a 30% de las calorías totales con otro 30% de con triglicéridos de cadena larga (menos efectos adversos gastrointestinales que la previa)
DC modificada de Atkins	<i>Ratio</i> de 1 a 1, restringe carbohidratos (10 g/día en niños, 20 g/día en adultos), sin restringir proteínas, líquidos ni calorías. Trata de obtener mejor tolerabilidad y menor índice de abandonos
DC de bajo índice glucémico	Ingesta de carbohidratos mayor (40-60 g/día), aunque limitada para los que elevan más la glucemia (frutas, pan y féculas) y más liberalizada con los de índice glicémico menor a 50; 50-60% de calorías en forma de grasa. Trata de conseguir mejor tolerabilidad y menos abandonos

que la DC de 3 a 1 mostró menos efectos adversos gastrointestinales [29]. Otros ECA no han encontrado diferencias entre la DC clásica con triglicéridos de cadena larga y la DC con triglicéridos de cadena media [30] o la DC de 2,5 a 1 [31].

Resultados en niños

En un ECA sin cegamiento con datos disponibles de 103 pacientes pediátricos (2 a 16 años), asignados bien a la DC clásica o a la DC con triglicéridos de cadena media, comparados con un grupo control, se encontró que el 38% de los niños asignados a cualquier DC tuvieron una reducción por encima del 50% en el número de CE a los 3 meses, comparado el 6% del grupo control ($p < 0,0001$), con un aumento en la frecuencia total de CE del 36,9 % en el grupo control frente a una disminución del 38% del grupo con DC, existiendo una diferencia en el porcentaje medio de CE a los 3 meses en el grupo DC y grupo control de 74,9% (IC 95%: 42,4-107,4%; $p < 0,0001$) [32]. Previamente, en un metaanálisis de 19 estudios observacionales (10 prospectivos y 9 retrospectivos) con 1.084 pacientes en total, la mayoría de ellos menores de 18 años con una edad media de la muestra de 5,78 años, en el que se valoraba la eficacia de la DC en un periodo de 24 meses de tratamiento se encontró una *odds ratio* estimada de 2,25 (IC 95%: 1,69-2,98) de éxito del tratamiento (más de un

50% de reducción de CE) entre los pacientes que se mantuvieron con la DC más de 3 meses frente a aquellos que la discontinuaron. De los pacientes que siguieron con la DC durante 24 meses (alrededor del 40% de los que la iniciaron) el 83% consiguieron una reducción superior al 50% de CE, el 52% más del 90% de reducción de CE y un 24% de los pacientes adquirieron el control completo de las CE. El 50% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por diferentes motivos, el más frecuente fue la ineficacia en el control de las CE (46% de los que la abandonaron) y el incumplimiento del estricto régimen dietético que es preciso mantener [33].

Resultados en adolescentes y adultos

Los estudios en pacientes adolescentes y adultos son limitados, de poca calidad y por ello deben interpretarse con cautela. No existen estudios aleatorizados con pacientes adultos. En un metaanálisis de 12 estudios de observación con 270 pacientes adolescentes y adultos, los resultados revelaron eficacia en la reducción de CE con todos los tipos de DC, de DC clásica y DC modificada de Atkins en el 42%, 52% y 34%, si bien las tasas de seguimiento continuado fueron del 45%, 38% y 56% respectivamente, indicando que la DC clásica es la más efectiva, pero es peor tolerada que la DC modificada de Atkins y constituyen una forma de tratamiento complementario útil en la ERF del adulto [34].

No se han publicado estudios clase I ni clase II acerca de la eficacia de la DC ni en niños ni adultos, dado que no es posible realizar un estudio con cegamiento con la DC. También debe tenerse en cuenta que hay pocos estudios disponibles con datos de calidad que analicen pacientes tratados durante períodos prolongados con DC, ya que una gran parte de los pacientes abandonan la DC precozmente [35].

Efectos adversos

La presencia de efectos adversos de la DC es relativamente frecuente (Tabla 29.4). En el citado metaanálisis de 1.084 pacientes, los efectos adversos fueron la causa de discontinuar el tratamiento en el 13,2% de los casos [33], aunque un 16,4% adicional fueron retirados por el carácter restrictivo de la DC y mal cumplimiento. La mayoría de los efectos adversos son leves, no afectan la tolerabilidad y raramente precisan interrumpir el tratamiento. El principal efecto secundario son las manifestaciones gastrointestinales [33,35]. Es frecuente la pérdida de peso durante los primeros meses. El tratamiento con DC se asocia a una disminución de los índices de crecimiento, tanto en lo que respecta al peso como a la talla de los pacientes pediátricos, sin haberse encontrado diferencias entre la DC clásica y la DC con triglicéridos de cadena media [36]. Se ha recomendado de rutina el empleo de un polivitamínico junto a suplementos de calcio con vitamina D, de otros minerales y de elementos traza durante el tratamiento con la DC. Es necesaria una cuidadosa monitorización del estado nutricional durante el tratamiento, siendo altamente recomendable que un dietista experimentado supervise el tratamiento estrechamente con el neuropediatra o neurólogo [28].

Antes de iniciar la DC deben excluirse las contraindicaciones de ésta, como la presencia de enfermedades hepáticas o metabólicas que interfieran con la homeostasis de la glucosa o de los cuerpos cetónicos, las deficiencias de carnitina primarias o secundarias, los defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos, las porfirias y algunas enfermedades mitocondriales como la deficiencia de piruvatocarboxilasa, enfermedad en que la DC puede ser letal [28,33].

Evidencias	Nivel
La dieta cetógena es eficaz en la reducción de la frecuencia de CE en ERF en niños	III
La dieta cetógena es eficaz en la reducción de la frecuencia de CE en ERF en adultos	IV
La presencia de efectos adversos de la dieta cetógena es relativamente frecuente, aunque habitualmente son leves y raramente precisan interrumpirla	III

► Pregunta Nº 207.- ¿En qué pacientes epilépticos está indicada la DC y cuánto tiempo debe mantenerse?

La DC se ha empleado en pacientes con ERF, tanto focal como generalizada y a diferentes edades. La heterogeneidad de los estudios no permite analizar los pacientes que más se benefician de su instauración. En el ECA descrito con anterioridad en niños, no hubo diferencia en eficacia entre los síndromes generalizados sintomáticos y los focales sintomáticos [32]. Sin embargo, existen series de casos describiendo su uso eficaz en el tratamiento de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia sintomática a esclerosis tuberosa, síndrome de Dravet, anomalías de migración neuronal, epilepsia astatomioclónica de Doose, síndrome de Rett y con otros síndromes, especialmente en aquellos con CE mioclónicas [37]. En la mayoría de los estudios, los niños pequeños han mantenido el tratamiento durante más tiempo que los niños mayores y adolescentes y adultos, en parte por mayores dificultades para conseguir una adhesión adecuada al tratamiento en estos últimos [34].

En un estudio abierto prospectivo [38] se evaluó la efectividad de la DC en pacientes con espasmos infantiles refractarios a vigabatrina y esteroides y de 17 pacientes, 6 (35%) estaban libres de CE al mes y 11 (65%) tras 3 meses de la instauración de la DC. También se ha publicado un estudio con buenos resultados en 7 de 9 pacientes con EE superrefractario [39]. Además, la DC se emplea como tratamiento de elección en el déficit del complejo piruvato deshidrogenasa y en la deficiencia del transportador de la glucosa a través de la barrera hematoencefálica, GLUT1, que puede presentarse con varios tipos de CE [40].

Cuando la DC es efectiva, habitualmente se aprecia en las primeras semanas de tratamiento. Si a los 3 meses no se ha producido una mejoría significativa, es poco probable que un tratamiento a largo plazo sea exitoso. Si el tratamiento con DC es efectivo, puede considerarse una reducción o retirada progresiva del tratamiento con FAE, generalmente a partir de los 3-6 meses de iniciada la DC. Por consenso, pero sin datos prospectivos que evalúen la duración óptima del tratamiento con DC cuando es efectiva, suele mantenerse al menos de 2 a 3 años, y posteriormente se realiza una retirada gradual de ésta, en un periodo de 6-12 meses. Alrededor de un 20% de los pacientes libres de CE presentan recurrencia tras la suspensión de la DC [28].

Evidencias	Nivel
La dieta cetógena es eficaz para la reducción de CE en las epilepsias catastróficas de la infancia	IV

Tabla 29.4. Efectos secundarios descritos de la dieta cetógena.

		Aparición
Efectos adversos comunes	Gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, anorexia...)	Precoz y tardío
	Hipoglucemia	Precoz y tardío
	Dislipemia	Precoz y tardío
	Aumento de infecciones	Precoz y tardío
	Deshidratación	Precoz
	Acidosis metabólica	Precoz
	Somnolencia	Precoz
	Alteraciones bioquímicas (hipoproteinemia, hipomagnesemia, hiponatremia)	Precoz
	Alteraciones bioquímicas (deficiencia de selenio, de carnitina, cambios en niveles de vitamina A y E, hiperuricemia)	Tardío
	Disminución del crecimiento y de la ganancia ponderal en niños	Tardío
	Urolitiasis	Tardío
	Disminución de la densidad ósea y fracturas	Tardío
Efectos adversos raros	Equimosis	Tardío
	Miocardopatía	Precoz y tardío
	Pancreatitis	Precoz y tardío
	Neumonía lipoidea	Precoz y tardío
	Hepatitis	Precoz
	Insuficiencia hepática	Tardío
	Litiasis biliar	Tardío
Fallecimiento	Tardío	

► **Pregunta N° 208.-** ¿Qué otros fármacos no considerados como antiepilépticos tienen utilidad en el tratamiento crónico de la epilepsia?

Corticoides y ACTH

No se encontró evidencia a favor de la eficacia o seguridad del empleo de corticoides/ACTH en el tratamiento de la ERF infantil [41], salvo en el tratamiento del síndrome de West [42], en el síndrome de Landau-Kleffner y en los síndromes que cursan con punta-onda continua durante el sueño de ondas lentas [43].

Inmunoglobulinas

Como tratamiento coadyuvante para el tratamiento de la epilepsia con inmunoglobulinas intravenosas, se ha realizado un ECA enmascarado, controlado con placebo, con 61 pacientes, niños y adultos y aunque se concluyó que el tratamiento puede ser efectivo en reducir la frecuencia de CE en algunos pacientes con epilepsia, no se pueden obtener conclusiones definitivas [44]. En algunos pacientes con encefalitis de Rasmussen se ha obtenido respuesta con inmunoglobulinas intravenosas en alguna medida (evidencia de clase IV) [45].

No obstante, en los últimos años se están describiendo diversas etiologías de encefalitis de origen autoinmune, siendo cada vez más frecuente su diagnóstico. Muchos de esos pacientes presentan EE muy rebeldes a FAE y se están empezando a describir cada vez con más frecuencia la relación de ciertos procesos autoinmunes con determinadas epilepsias focales. Cuando estamos ante un cuadro muy sugestivo de un síndrome de encefalitis límbica de perfil inmunológico, se recomienda iniciar un tratamiento inmunomodulador de forma precoz con distintas combinaciones de corticoides a dosis altas, inmunoglobulinas y eventualmente inmunosupresores. El tratamiento crónico con inmunomoduladores puede disminuir el riesgo de recidiva en estos síndromes autoinmunes [46].

Antagonistas del calcio

La flunaricina como terapia añadida en ERF puede ejercer un efecto débil sobre la frecuencia de las CE [47], pero tuvo una alta tasa de abandonos del tratamiento, probablemente debido a efectos adversos, y no debería recomendarse para su uso como tratamiento coadyuvante. Tampoco hay evidencia convincente que apoye el empleo de nifedipino o nimodipino como tratamientos coadyuvantes en epilepsia.

Acetazolamida

Se ha utilizado como tratamiento coadyuvante en ERF en niños y adultos, y aunque puede ser beneficiosa, puede desarrollarse tolerancia rápida a su efecto antiepiléptico, por lo que se ha utilizado de forma intermitente en epilepsia catamenial [48].

Gestágenos y antiestrógenos

El uso de progesterona natural, sintética y citrato de clomifeno también ha sido utilizado en epilepsia catamenial, si bien se debe utilizar siempre bajo control ginecológico y como tratamiento coadyuvante en caso de no existir control con FAE convencionales [48].

Melatonina

No es posible establecer conclusiones acerca del papel de la melatonina en la reducción del número de CE o en la mejora de la calidad de vida de pacientes con epilepsia debido a la pobre calidad metodológica de los estudios publicados hasta la fecha [49].

Cannabidiol

No existe actualmente evidencia disponible acerca de su papel en el tratamiento coadyuvante de algunas formas de ERF. Actualmente se está iniciando un estudio multicéntrico para determinar la tolerabilidad y la dosis óptima en niños con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut [50].

Recomendaciones	Grado de recomendación
La radiocirugía esterotáctica es el tratamiento quirúrgico de elección en ERF asociada a hamartomas hipotalámicos	C
La radiocirugía debe considerarse como alternativa terapéutica para el tratamiento de ERF relacionada con cavernomas de pequeño tamaño en zonas profundas o zonas elocuentes	C
La radiocirugía debe considerarse como alternativa terapéutica para el tratamiento de epilepsia del lóbulo temporal medial refractaria en casos en los que se prevea una elevada morbilidad con la cirugía o exista contraindicación para la cirugía de resección	C
La estimulación del nervio vago se considera como alternativa terapéutica adyuvante para pacientes mayores de 12 años con ERF que no son candidatos a cirugía resectiva o ésta ha fallado y puede ser implantada tras un adecuado análisis del riesgo/beneficio	A
La estimulación del nervio vago puede considerarse como alternativa terapéutica adyuvante en niños con ERF que no son candidatos a cirugía resectiva o en los que la cirugía ha fallado y puede ser implantada tras un adecuado análisis del riesgo/beneficio	C
La estimulación del nervio trigémino es una terapia neuromoduladora no invasiva que podría ser útil como tratamiento adyuvante en ERF	B
La estimulación eléctrica cerebral directa sobre el núcleo anterior del tálamo o sobre la región cortical epileptógena (RNS) son una opción terapéutica para un subgrupo de pacientes con ERF seleccionados, siendo necesarios nuevos ensayos que demuestren su auténtica efectividad en un mayor número de pacientes, los parámetros de estimulación ideal, las dianas cerebrales idóneas y unos criterios de selección apropiados	A
La estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la epilepsia es una modalidad atractiva y prometedora para un subgrupo de pacientes seleccionados con ERF, aunque son necesarios nuevos estudios que demuestren su auténtica efectividad pues existen resultados contradictorios	C
La DC es una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento de las CE en niños con ERF	C
La DC es una alternativa terapéutica que puede ser útil para el tratamiento de la epilepsia en adolescentes y adultos en los que han fallado otras alternativas y que toleren la DC	R - SAdE
Antes de iniciar una DC deben excluirse siempre las posibles contraindicaciones y una vez iniciada se debe realizar un seguimiento estrecho del paciente, vigilando el estado nutricional y los posibles efectos adversos	R - SAdE
El tratamiento con DC debe mantenerse dos meses para comprobar si hay respuesta eficaz y cuando es efectiva mantenerla al menos dos años, con posterior retirada gradual de ésta	R - SAdE
Otros fármacos no considerados antiepilépticos, como inmunoglobulinas, hormonas esteroideas y acetazolamida, pueden tener efectividad en pacientes seleccionados	C

Bibliografía

1. Pollock BE. An evidence-based medicine review of stereotactic radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2006; 19: 152-70.
2. Quigg M, Rolston J, Barbaro NM. Radiosurgery for epilepsy: clinical experience and potential antiepileptic mechanisms. *Epilepsia* 2012; 53: 7-15.
3. Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for epilepsy and functional disorders. *Neurosurg Clin N Am* 2013; 24: 623-32.
4. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, et al; Surgical Task Force, Commission on Therapeutic Strategies of the ILAE. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management –report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2013; 54: 2025-35.
5. Hsu PW, Chang CN, Tseng CK, et al. Treatment of epileptogenic cavernomas: surgery versus radiosurgery. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 116-20.
6. Régis J, Scavarda D, Tamura M, et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 881-95.
7. Chang EF, Quigg M, Oh MC, et al. Epilepsy Radiosurgery Study Group. Predictors of efficacy after stereotactic radiosurgery for medial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2010; 74: 165-72.
8. Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M, et al. Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 1658-63.
9. Vojtech Z, Vladyka V, Kalina M, et al. The use of radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy and long-term results. *Epilepsia* 2009; 50: 2061-71.
10. Hoggard N, Wilkinson ID, Griffiths PD, et al. The clinical course after stereotactic radiosurgical amygdalohippocampectomy with neuroradiological correlates. *Neurosurgery* 2008; 62: 336-44.
11. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 477-82.
12. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011; 115: 1.248-55.
13. Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: The PuLsE (Open Prospective randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55: 893-900.
14. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81: 1453-9.
15. Lancman G, Virk M, Shao H, et al. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Seizure* 2013; 22: 3-8.
16. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 855-61.
17. Axelson HW, Isberg M, Flink R, et al. Trigeminal nerve stimulation does not acutely affect cortical excitability in healthy subjects. *Brain Stimulation* 2014; 7: 613-7.
18. DeGiorgio C, Ross J, Cook I, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 2013; 80: 786-91.
19. Zare M, Salehi M, Mahvari J, et al. Trigeminal nerve stimulation: a new way of treatment of refractory seizures. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 81.
20. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD008497.
21. Fisher RS, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908.
22. Morrell MJ; RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 1295-304.
23. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* 2014; 55: 432-41.
24. Kimiskidis VK, Valentin A, Kälviäinen R. Transcranial magnetic stimulation for the diagnosis and treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 236-41.
25. Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 2011; 96: 231-40.
26. Sun W, Mao W, Meng X, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia* 2012; 53: 1782-9.
27. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 366-74.
28. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009; 50: 304-17.

29. Seo JH, Lee YM, Lee JS, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: non lipid ratios-comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007; 48: 801-5.
30. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1109-17.
31. Raju KN, Gulati S, Kabra M, et al. Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study. *Epilepsy Res* 2011; 96: 96-100.
32. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500-6.
33. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006; 2: 193-8.
34. Ye F, Li XJ, Jiang WL, et al. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol* 2015; 11: 26-31.
35. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001903.
36. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, et al. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics* 2008; 122: e334-40.
37. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, et al. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res* 2012; 100: 252-7.
38. Pires ME, Ilea A, Bourel E, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Res* 2013; 105: 189-94.
39. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010; 51: 2033-7.
40. Veggiotti P, De Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16: 291.
41. Gayatri NA, Ferrie CD, Cross H. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD005222.
42. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001770.
43. Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, et al. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spikewaves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 7): S68-72.
44. Walker L, Pirmohamed M, Marson AG. Immunomodulatory interventions for focal epilepsy syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD009945.
45. Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS Task Force on the Use of Intravenous Immunoglobulin in Treatment of Neurological Diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893-908.
46. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 6): S46-9.
47. Hasan M, Pulman J, Marson AG. Calcium antagonists as an add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD002750.
48. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, et al. Diagnosis and management of catamenial seizures: a review. *Int J Womens Health* 2012; 4: 535-41.
49. Brigo F, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD006967.
50. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55: 791-802.

30

Integración y estratificación diagnóstica y terapéutica en consultas especializadas. Unidades Clínicas de Epilepsia

Autores:

J. Fernández Pérez. Neurología

G. Martínez Espinosa. Neuropediatría

Revisores:

M.C. Robles Vizcaíno. Neuropediatría

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

J. Ruiz Giménez. Neurología

Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes. Pese a que un alto porcentaje de los pacientes que la sufren pueden ser atendidos correctamente por médicos no especializados en esta patología, existen pacientes con alto grado de complejidad para los que es preciso que se establezca un sistema escalonado y bien engranado que asegure una asistencia sanitaria adecuada. En este capítulo se detalla la estratificación diagnóstica y terapéutica junto con la evidencia que existe con respecto a la misma.

► **Pregunta N° 209.- ¿Qué niveles existen de atención al paciente epiléptico y cómo deben estar coordinados?**

En la actualidad no se dispone de estudios con alto nivel de evidencia científica que respondan esta cuestión, por lo que es necesaria la utilización de recomendaciones realizadas por grupos de expertos. En general, los niveles de atención deben estar contemplados e integrados en el sistema de salud en el que se apliquen por lo que nos basaremos en evidencias clase IV aplicables en nuestro medio [1-3], elaborados por el Grupo Andaluz Interdisciplinario contra la Epilepsia (antecesor de la actual SAdE) y por la National Association of Epilepsy Centers estadounidense (NAEC). De este modo, los niveles de atención quedan divididos en cuatro debiendo existir entre ellos un flujo de pacientes en base a protocolos preestablecidos que aseguren una mayor efectividad y eficiencia de los recursos (Fig. 30.1).

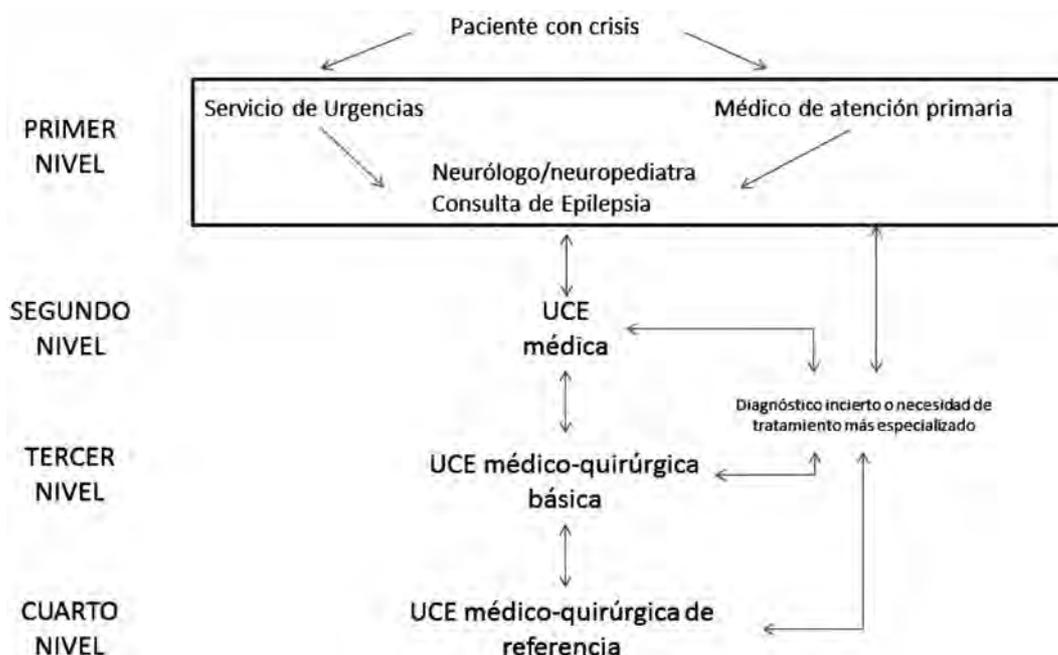


Figura 30.1. Algoritmo de niveles asistenciales en epilepsia (modificado de [6]). UCE: Unidad Clínica de Epilepsia.

- Primer nivel de atención.** Cuando un paciente sufre una CE acude bien a su médico de atención primaria o bien a urgencias, desde donde son remitidos al neurólogo general o al neuropediatra. En este nivel se realiza una evaluación inicial de la clínica y se solicitan las pruebas complementarias pertinentes (EEG y RM). Además, aquellos casos con una mayor complejidad diagnóstico-terapéutica, se pueden derivar a la consulta específica de epilepsia. Esta consulta debe encontrarse a cargo de un neurólogo o neuropediatra con, al menos, dos años de experiencia en esta patología y, por tanto, con conocimientos para la interpretación de pruebas complementarias y el correcto manejo de los FAE.

En una RS de la Cochrane Library [4] sobre la efectividad de las intervenciones especializadas en pacientes con epilepsia, se analizó el papel de la enfermera especialista. Hasta el momento, no existe evidencia convincente de que mejore el pronóstico general de los epilépticos, en términos de frecuencia de CE. Sin embargo, existe alguna evidencia (clase III) de que, en pacientes sin CE en los últimos 6 meses, el riesgo de depresión es menor y la satisfacción con su cuidado es superior. Además, en el caso de un diagnóstico reciente de epilepsia existe evidencia de clase IV, de que la intervención de la enfermera mejora los conocimientos sobre esta patología en los pacientes. Noble et al [5] en 2014 realizaron un estudio prospectivo analizando el coste-efectividad de la enfermera especializada con respecto al número de visitas a urgencias de los pacientes epilépticos. La intervención no conllevó una disminución en el uso de las urgencias pero el coste fue inferior ya que aquellos que la recibieron tuvieron ingresos hospitalarios de menor duración. Por el momento, no existen estudios en nuestro medio que avalen la introducción de esta figura en el primer nivel.

Tabla 30.1. Profesionales que integran las Unidades Clínicas de Epilepsia.

Neurólogos con formación en epilepsia y neurofisiología
Neuropediatras con formación en epilepsia y neurofisiología
Neurofisiólogos especializados en epilepsia
Neurocirujanos especializados en cirugía de la epilepsia
Neurorradiólogos
Neuropsicólogos
Psiquiatras
Trabajadores sociales
Terapeutas ocupacionales
Enfermeros especialistas

- **Segundo nivel de atención.** Está constituido por las unidades médicas de epilepsia y la diferencia fundamental con el nivel anterior es la disponibilidad de monitorización de video-EEG prolongada junto a otros medios de neuroimagen estructural o funcional.
- **Tercer nivel de atención.** Formado por las unidades médico-quirúrgicas básicas, en las que se evalúa la indicación quirúrgica de pacientes con ERF y se realiza cirugía básica de la epilepsia.
- **Cuarto nivel de atención.** Constituido por las unidades médico-quirúrgicas de referencia. En ellas se da una atención multidisciplinaria integral a los pacientes con ERF.

Evidencias	Nivel
La atención al paciente epiléptico se debe hacer de forma estratificada, con distintos niveles asistenciales (Fig. 30.1)	IV
El flujo de pacientes entre los diferentes niveles debería realizarse en base a protocolos establecidos y consensuados	IV
La estratificación de niveles en la asistencia al paciente epiléptico permite obtener una mayor eficiencia de los recursos asistenciales, diagnósticos y terapéuticos existentes	IV

► **Pregunta N° 210.- ¿Qué son las Unidades Clínicas de Epilepsia?**

Las unidades clínicas de epilepsia se definen como el conjunto del equipamiento, médicos y otros profesionales (Tabla 30.1) con especial entrenamiento y experiencia en epilepsia, destinados a proporcionar el manejo integral del paciente con esta patología [3]. En consonancia con la definición de unidad clínica de epilepsia, el correcto manejo del paciente epiléptico precisa de estas entidades. Sin embargo, la evidencia científica que existe hasta el momento sobre su beneficio en pacientes con esta patología es muy escasa y se basa en estudios de mala calidad [4]. A pesar de ello, en nuestra opinión la creación de estas unidades supone una mejora en la asistencia al paciente epiléptico y en la gestión de los recursos diagnóstico-terapéuticos.

Evidencias	Nivel
La creación de las unidades clínicas de epilepsia en nuestro medio supone una mejora en la asistencia al paciente epiléptico y en la gestión de los recursos diagnóstico-terapéuticos	IV

► **Pregunta Nº 211.- ¿Qué tipos de Unidades Clínicas de Epilepsia existen?**

No existe evidencia científica adecuada con respecto a la organización y tipos de unidades clínicas de epilepsia. Por ello, de nuevo recurrimos a consensos y recomendaciones de expertos aplicables en nuestro medio[1-3,6]. De este modo se distinguen tres tipos de unidades clínicas de epilepsia:

- **Unidad médica de epilepsia.** Como se ha comentado con anterioridad esta entidad constituye el segundo nivel de atención al paciente epiléptico encontrándose en estrecha relación con la consulta específica de epilepsia. Sin embargo, a diferencia del nivel básico, en estas unidades se dispone de monitorización video-EEG prolongada, de gran utilidad para el diagnóstico y posterior tratamiento de esta patología. Sus funciones quedan resumidas en la tabla 30.2. Están coordinadas por un neurólogo epileptólogo, es decir, un neurólogo o neuropediatra con, al menos, 3 años de experiencia en el diagnóstico, tratamiento y cuidados de las personas con epilepsia.
- **Unidad médico-quirúrgica básica.** Es el tercer nivel asistencial y en él se proporciona el tratamiento médico, psicológico y el apoyo social del paciente con ERF. Además, si existe indicación, se realiza (tras el estudio prequirúrgico no invasivo) cirugía básica de la epilepsia, es decir, la lobectomía temporal antero-medial, la lesionectomía temporal y extratemporal en zonas alejadas de áreas funcionales elocuentes, algunas técnicas básicas de desconexión y la estimulación del nervio vago. Por otra parte, debe estar en estrecho contacto con las unidades médico-quirúrgicas de referencia con el objetivo de remitir los pacientes que precisen una cirugía más específica. Sus funciones quedan resumidas en la tabla 30.3. Estas unidades deben contar con un neurólogo o neuropediatra epileptólogo, un neurorradiólogo y un neurocirujano, ambos con experiencia en epilepsia.
- **Unidad médico-quirúrgica de referencia.** Es el último nivel, por ello debe ofertar al paciente epiléptico todo el abanico de posibilidades diagnóstico-terapéuticas disponibles. En ellas, además de lo contenido en las anteriores unidades, se realizan técnicas quirúrgicas más complejas incluyendo aquellas que precisan un estudio prequirúrgico invasivo, resecciones temporales y extratemporales con lesión adyacente o incluida en zonas funcionales elocuentes, resecciones corticales sin lesión detectable en la imagen cerebral, todas las técnicas de desconexión y la cirugía de la epilepsia infantil. Sus funciones quedan resumidas en la tabla 30.4. Estas unidades deben estar formadas por facultativos con una experiencia superior a 3 años en evaluación y tratamiento de pacientes con epilepsia resistente a fármacos, en concreto dos neurólogos, dos neurocirujanos, dos neurofisiólogos y atención continuada diaria de neurología y neurocirugía.

► **Pregunta Nº 212.- ¿Qué tipo de pacientes deben ser remitidos a Unidades Clínicas de Epilepsia?**

Según el consenso de la ILAE se consideran pacientes con ERF aquellos en los que se ha producido el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiada-

Tabla 30.2. Funciones de la unidad clínica de epilepsia médica.

Evaluación diagnóstica y terapéutica de pacientes remitidos desde los servicios de urgencias, atención primaria o de otros médicos de atención especializada o consultas de epilepsia
Monitorización video-EEG prolongada de pacientes: con sospecha de eventos paroxísticos no epilépticos, con epilepsia en los que se precise una filiación diagnóstica más exacta, con epilepsia resistente a fármacos
Evaluación y seguimiento terapéutico de pacientes con epilepsia pertenecientes a poblaciones especiales o con comorbilidades
Participación en ensayos clínicos de nuevos FAE
Remisión a unidades clínicas de epilepsia médico-quirúrgica de los pacientes susceptibles de cirugía de la epilepsia
Seguimiento y optimización terapéutica de aquellos pacientes en los que se ha confirmado el diagnóstico de epilepsia y se han descartado otras medidas terapéuticas en un nivel más especializado (tratamiento quirúrgico, estimulación vagal)

Tabla 30.3. Funciones de la unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica básica.

Las mismas que la unidad clínica de epilepsia médica y además:

- Monitorización video-EEG prolongada con electrodos no invasivos, salvo electrodos esfenoideales, en candidatos a cirugía de la epilepsia
- Evaluación de pacientes subsidiarios de ENV. Implantación y seguimiento de ENV
- Cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal, lesionectomías en el lóbulo temporal y extratemporal en zonas cerebrales no elocuentes, y algunas técnicas básicas de desconexión, que no requieran gran complejidad
- Remisión de pacientes subsidiarios de estudios con electrodos invasivos o cirugía más sofisticada a unidades clínicas de epilepsia médico-quirúrgicas de referencia
- Seguimiento y optimización terapéutica de aquellos pacientes en los que se ha confirmado el diagnóstico de epilepsia y se han descartado otras formas terapéuticas de cirugía en una unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica de referencia

Tabla 30.4. Funciones de la unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica de referencia.

Las mismas que la unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica básica y además:

- Monitorización vídeo-EEG prolongada con electrodos invasivos (intracraneales), en candidatos a cirugía de la epilepsia
- Estimulación eléctrica cortical para el estudio de posible cirugía en zonas cerebrales elocuentes
- Todo tipo de técnica de cirugía de resección de epilepsia del lóbulo temporal y extratemporal
- Todo tipo de técnica de desconexión cerebral (hemisferectomía o variantes, técnicas de desconexión interhemisféricas y secciones subpiales)
- Evaluación prequirúrgica y cirugía en la edad pediátrica

mente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de CE' [7]. Es en este mismo consenso donde se determina que todo paciente con ERF debe ser valorado de forma rápida en una unidad clínica de epilepsia. Según las recomendaciones de expertos de la guía NICE, dicha valoración debe realizarse en un periodo menor a 4 semanas [8]. Teniendo en cuenta esta consideración y los datos de estudios de cohortes realizados para el análisis de la ERF [9], una cuarta parte de los pacientes con epilepsia deberían ser valorados en algún momento de su enfermedad en una unidad clínica de epilepsia.

Aunque las unidades clínicas de epilepsia tienen como objetivo principal el manejo de los pacientes con ERF también deben remitirse desde el primer nivel de asistencia a una unidad clínica de epilepsia médica para proporcionar apoyo diagnóstico y terapéutico en los siguientes casos:

- Diagnóstico incierto.
- CE que no se controlan en el plazo de un año.
- Recidiva de CSA de cualquier causa en un plazo precoz.
- Recidivas de CE tardías recurrentes.
- Efectos adversos de los FAE utilizados.
- Pacientes pediátricos menores de 2 años o que requieran un diagnóstico sindrómico.

Sería recomendable además la derivación a unidades clínicas de epilepsia médicas o médico-quirúrgicas de los pacientes que precisen la realización de los siguientes estudios o valoraciones:

- Estudios de farmacocinética de los FAE.
- Imagen cerebral estructural y funcional con protocolos específicos para epilepsia.
- Estudios genéticos.
- Valoración neuropsicológica y cognitiva.
- Valoración y tratamiento de poblaciones especiales (embarazo, ancianos, comorbilidades).
- Valoración y tratamiento de eventos paroxísticos no epilépticos.
- Aplicación de dieta cetógena.

Evidencias	Nivel
Las unidades clínicas de epilepsia tienen como objetivo principal el manejo de los pacientes con ERF	IV
Deben remitirse a una unidad clínica de epilepsia médica aquellos casos con diagnóstico incierto, que no se controlen en el plazo de un año, las recidivas de CSA de cualquier causa en un plazo precoz, las recidivas de CE tardías recurrentes, ante efectos adversos de los FAE y los pacientes pediátricos menores de 2 años o que requieran un diagnóstico sindrómico	IV

► **Pregunta Nº 213.- ¿Cuál debe ser el número, actividad y distribución geográfica eficiente de las Unidades de Epilepsia?**

Se debe matizar que aunque el número exacto de unidades clínicas de epilepsia en nuestro medio está por precisar, debe contarse con las suficientes para garantizar el acceso rápido y facilitado de todos los pacientes con epilepsia, evitando demoras innecesarias y potencialmente peligrosas. En el momento actual, las únicas recomendaciones en cuanto a la distribución poblacional de las unidades clínicas de epilepsia médico-quirúrgicas son las que en su día realizó el Grupo Interdisciplinario antecesor de la SAde [1] y previamente la ILAE [10]. Siguiendo con las recomendaciones del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN [6] y del Consenso RATE-España [11], se considera del siguiente modo la organización de las unidades clínicas de epilepsia más eficiente:

- **Consulta específica de epilepsia:** debe haber una en cada hospital de especialidades, con una frecuencia al menos semanal y evaluar un mínimo de 40 pacientes nuevos con epilepsia al año.

- **Unidad médica de epilepsia:** deber haber una en cada hospital de referencia, con un mínimo de 80 pacientes con debut epiléptico y realizar un mínimo de 40 monitorizaciones video-EEG prolongadas al año.
- **Unidad médico-quirúrgica básica:** deben estudiar un mínimo de 100 pacientes nuevos, realizar más de 60 monitorizaciones video-EEG prolongadas y un mínimo de 12 cirugías de epilepsia al año. Debe existir una por cada 2 millones de habitantes.
- **Unidad médico-quirúrgica de referencia:** estudiarán un mínimo de 100 pacientes nuevos, realizarán más de 60 monitorizaciones video-EEG prolongadas y practicarán entre 15-20 intervenciones quirúrgicas de cualquier tipo al año. Se considera que debe existir una unidad de este tipo para una población comprendida entre 4 y 10 millones de habitantes.

Evidencias	Nivel
Debe haber una consulta específica de epilepsia en cada hospital de especialidades	IV
Debe haber una unidad clínica de epilepsia médica en cada hospital de referencia que realizará un mínimo de 40 monitorizaciones video-EEG prolongadas al año	IV
Una unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica básica debe realizar más de 60 monitorizaciones video-EEG prolongadas y un mínimo de 12 cirugías de epilepsia al año	IV
Una unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica de referencia debe realizar más de 60 monitorizaciones video-EEG prolongadas y un mínimo de 15-20 cirugías de epilepsia al año, incluyendo todo tipo de actuación	IV

► **Pregunta N° 214.- ¿Cuál debe ser la estructura general de las Unidades Clínicas de Epilepsia?**

Según las recomendaciones de la National Association of Epilepsy Centres de Estados Unidos [3] y el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo de España [12], las unidades clínicas de epilepsia médico-quirúrgicas de referencia deben tener la siguiente dotación mínima:

- **Unidad de hospitalización:** mínimo de dos camas en las que se asegure que los pacientes ingresados pueden ser monitorizados con vídeo-EEG 24 horas al día y controlados durante toda la monitorización por personal cualificado.
- **Equipamiento neurofisiológico:** equipo para registro video-EEG prolongado de al menos 64 canales de registro. Equipo de mapeo cortical con estimulación de electrodos intracraneales tanto intra como extraoperatorio. Electrocartografía.
- **Equipamiento neuropsicológico:** batería de tests neuropsicológicos para la evaluación cognitiva detallada.
- **Equipamiento quirúrgico:** instrumental estándar y microquirúrgico para cirugía de la epilepsia. Neuronavegador para resecciones controladas cerebrales e implantación precisa de electrodos profundos. Aparatos e instrumental para implantación de electrodos intracraneales (subdurales, profundos y foramen oval) para registros video-EEG. Instrumental para electrocortigrafía y mapeo cerebral intraoperatorio. Equipo para implantación y ajuste de estimulador del nervio vago.
- **Equipamiento radiológico:** TC. Angiografía cerebral. RM de alta resolución, con secuencias apropiadas para detección de esclerosis temporal mesial u otras lesiones corticales epileptógenas, debe per-

mitir realizar RM funcional para estudio del lenguaje y activación de áreas cerebrales elocuentes. PET interictal. SPECT ictal.

- **Servicios/unidades interdisciplinarias con experiencia en la atención de pacientes epilépticos:** unidad de rehabilitación, unidad de anestesia y/o cuidados intensivos, unidad de medicina nuclear, unidad de psiquiatría y psicología clínica, así como servicio de farmacia con posibilidad de realización de niveles de FAE durante 24 horas.

En cuanto a las unidades clínicas de epilepsia médicas, deben contar con las capacidades técnicas y los recursos personales necesarios para realizar monitorizaciones video-EEG prolongadas en el tiempo. Por tanto, la unidad de vídeo-EEG debe situarse en un área de hospitalización, debe constar de equipos de registro de vídeo-EEG sincronizado con al menos 32 canales para electrodos de superficie, así como cámara convencional e infrarrojos y micrófono que permita el almacenaje de al menos 24 horas de registro así como la posibilidad de analizar los registros de forma simultánea, en línea o fuera de línea. El paciente debe disponer de un espacio amplio y en la misma habitación se debe de disponer de equipo de reanimación cardiopulmonar así como toma de vacío y de oxígeno.

El personal técnico o de enfermería debe de estar entrenado para atender CE y poder realizar una exploración neurológica durante los eventos, así como resolver los problemas técnicos inherentes de un registro EEG de larga duración. Se aconseja que el paciente esté acompañado de una persona en todo momento de la monitorización vídeo-EEG, para ayudar a la detección de fenómenos habituales en el paciente, así como la disponibilidad de un pulsador en la cabecera que permita marcar las horas de los eventos.

El personal de enfermería será el encargado de la instalación del paciente, montaje de los electrodos, registro de vídeo-EEG con anotación de todos los eventos incluido los fenómenos paroxísticos, así como comprobar el correcto funcionamiento de los equipos. El análisis EEG y semiológico se realizara por el facultativo responsable de la unidad y del informe final de la monitorización vídeo-EEG.

Evidencias	Nivel
Las unidades clínicas de epilepsia médico-quirúrgicas deben cumplir con la siguiente dotación mínima: unidad de hospitalización con al menos dos camas, equipamiento neurofisiológico, neuropsicológico, quirúrgico y radiológico, así como unidades interdisciplinarias con experiencia en la atención de pacientes epilépticos	IV
Las unidades clínicas de epilepsia médicas deben contar con las capacidades técnicas y los recursos para realizar monitorizaciones video-EEG prolongadas con equipos de registro sincronizados con al menos 32 canales para electrodos de superficie, así como cámara estándar e infrarrojos y micrófono	IV

Recomendaciones	Grado de recomendación
Se recomienda la estratificación de los niveles de atención al paciente epiléptico con el objetivo de mejorar la asistencia al mismo y rentabilizar los recursos	R - SAdE
Los niveles de atención recomendados en nuestro medio son: primer nivel (atención primaria, neurólogo/neuropediatra y epileptólogo), segundo nivel (unidad clínica de epilepsia médica), tercer nivel (unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica básica) y cuarto nivel (unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica de referencia)	R - SAdE
Los pacientes con ERF deben ser derivados a unidades clínicas de epilepsia y se les debe ofertar tratamiento quirúrgico si existe indicación del mismo	R - SAdE
Debe existir una consulta especializada de epilepsia en todos los hospitales de especialidades	R - SAdE
Debe existir una unidad clínica de epilepsia médica en cada hospital de referencia con capacidad para ofertar monitorización vídeo-EEG prolongada y volumen de trabajo suficiente para realizar un mínimo de 40 estudios al año	R - SAdE
Las unidades clínicas de epilepsia médico-quirúrgicas deben realizar más de 60 estudios de monitorización vídeo-EEG prolongados al año y un número mínimo de cirugías anuales	R - SAdE
Las unidades clínicas de epilepsia médico-quirúrgicas deben ser capaces de ofertar tratamientos quirúrgicos en caso de ERF y pueden ser divididas en dos tipos, en función de su capacidad para realizar registros invasivos y cirugía infantil o no	R - SAdE
Debe existir una unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica básica por cada 2 millones de habitantes	R - SAdE
Debe existir una unidad clínica de epilepsia médico-quirúrgica de referencia por cada 4-10 millones de habitantes	R - SAdE
La monitorización vídeo-EEG, imprescindible en toda unidad médica y médico-quirúrgica de epilepsia, debe situarse en un área de hospitalización y su dotación debe incluir equipos de registro vídeo-EEG sincronizado con, al menos, 32 canales	R - SAdE

Bibliografía

1. Sánchez-Álvarez JC. Grupo Andaluz Interdisciplinario contra la Epilepsia. Unidades Clínicas de Epilepsia. *Rev Neurol* 2003; 37: 790-6.
2. De la Peña P, Saiz RA, Pérez-Sempere A, et al. Calidad asistencial en epilepsia. Situación de la asistencia a los pacientes epilépticos en España. *Neurología* 2005; 20: 332-40.
3. Labiner D, Bagic A, Herman S, et al. Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers –revised 2010 guidelines. *Epilepsia* 2010; 51: 2322-33.
4. Bradley PM, Lindsay B. Care delivery and self-management strategies for adults with epilepsy. *Cochrane Database System Rev* 2008; 1: CD006244.
5. Noble AJ, McCrone P, Seed PT, et al. Clinical and cost-effectiveness of a nurse led self-management intervention to reduce emergency visits by people with epilepsy. *PLoS One* 2014; 9: e90789.
6. Sánchez-Álvarez JC, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, et al. Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neuro-

- logía. Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos: recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica en España. *Neurología* 2012; 27: 575-84.
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, 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.
 8. 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). NICE clinical guideline no. 137. London: NICE; 2012.
 9. Shorvon SD, Goodridge DMG. 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.
 10. Binnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-9.
 11. Sánchez-Álvarez JC, Mauri-Llerda JA, Gil-Nagel A, et al. Consenso de las recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica sobre epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos en España (Consenso RATE-España). *Neurología* 2012; 27: 481-90.
 12. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. URL: <http://www.msc.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/039-EpilepsiaRefractaria.pdf>. [20-02-2015].

7.^a Sección

**Otros aspectos
de la epilepsia**

31

Pronóstico de la epilepsia. Mortalidad en epilepsia. SUDEP

Autores:

A. Montalvo Valdivieso. Neurología

J. Ramos Lizana. Neuropediatría

Revisores:

F. Cañadillas Hidalgo. Neurología

E. López Laso. Neuropediatría

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

► **Pregunta Nº 215.-** En niños y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico, ¿cuál es la probabilidad de recurrencia tras el inicio del tratamiento? y ¿cuál es la probabilidad de alcanzar una remisión inicial?

Algunos individuos con epilepsia no requieren un tratamiento antiepiléptico. La proporción de personas en esta situación no es un aspecto de la historia natural de la enfermedad, sino que depende de las prácticas médicas. En dos estudios de clase I en niños, el porcentaje de pacientes que no recibieron tratamiento fue del 10% y 14% [1,2].

En un gran estudio poblacional, igualmente de clase I, con niños y adultos la probabilidad de recurrencia tras el inicio del tratamiento fue del 18%, 32%, 42% y 46% a los 6 meses, 2, 5 y 8 años en los pacientes tratados tras una única CE y del 26%, 43%, 57% y 60% en los pacientes tratados tras dos o más CE [3].

Se han realizado 8 estudios prospectivos de clase I para investigar la probabilidad de alcanzar una remisión inicial (es decir, con o sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de observación) de 2 años en niños y adultos (Tabla 31.1). Como puede verse, entre un tercio y la mitad de los pacientes entran en remisión nada más iniciar el tratamiento, la mayoría de los pacientes que alcanzan una remisión inicial de 2 años lo hacen en los primeros 5 años de evolución, un 10% de los pacientes nunca alcanzan una remisión de 2 años siendo el pronóstico similar en niños y adultos [1,3,4-10].

Evidencias	Nivel
Al menos un 10-14% de niños con epilepsia no requieren tratamiento antiepiléptico	I
En pacientes con epilepsia de inicio reciente, la probabilidad de recurrencia tras el inicio del tratamiento antiepiléptico en niños y adultos es del 26% y 57% a los 6 meses y 5 años	I
En pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años es del 33-60% a los 2 años, 78-96% a los 5 años y 90% a los 10 años, similar en niños y adultos	I

► Pregunta Nº 216.- En niños y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico, ¿cuál es la probabilidad de alcanzar una remisión prolongada sin recurrencias posteriores? y ¿cuál es la probabilidad de permanecer en remisión sin tratamiento antiepiléptico?

Los mejores parámetros para estudiar el pronóstico a largo plazo de la epilepsia son la remisión terminal (sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de estudio) y la remisión sin tratamiento.

En un estudio poblacional retrospectivo de clase II en el que se incluyeron 457 pacientes de todas las edades, con todo tipo de CE, se encontró una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 5 años del 61% y 70% a los 10 y 20 años y una probabilidad de alcanzar una remisión terminal sin tratamiento de 5 años del 30% y 50% a los 10 y 20 años [11].

En niños se han realizado 4 estudios de cohortes prospectivos de clase I:

1. *Estudio con una muestra hospitalaria de 90 niños menores de 14 años [12].* Se encontró una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años del 59 y 68% a los 5 y 7 años y una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años y estar sin tratamiento del 53 y 61% a los 5 y 7 años.
2. *Estudio con una cohorte hospitalaria de 453 niños entre 1 mes y 16 años de edad [13].* Se constató que a los 5 años el 64% de los pacientes había alcanzado una remisión terminal de dos años y el 64% estaba sin tratamiento. En la actualización de esta misma serie, seguida durante una media de 15 años, la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 5 años fue del 60% a los 5 años, del 70% a los 10 años y del 71% a los 15 años. Al final del periodo de estudio el 62% de los pacientes habían suspendido el tratamiento y un 27% de los pacientes que continuaban en tratamiento estaban en remisión terminal de 5 años [2].
3. *Estudio con 144 pacientes menores de 16 años seguidos durante una media de 37 años [14].* Se comprobó que al final del periodo de estudio el 58% de los pacientes habían alcanzado una remisión terminal de 5 años y estaban sin tratamiento, el 9% estaban en remisión terminal de 5 años pero continuaban en tratamiento, el 14% no estaban en remisión terminal de 5 años pero habían tenido previamente al menos una remisión de 5 años y el 19% nunca había tenido una remisión de 5 años. La proporción de pacientes que nunca lograron una remisión de un año fue del 7%. En otro estudio de los mismos autores con una muestra de 102 pacientes menores de 16 años y un seguimiento medio de 40 años, el 76% de los pacientes alcanzaron una remisión terminal de 1 año. De quienes alcanzaron una remisión terminal de un año, el 81% se hallaba sin tratamiento al final del periodo de estudio [15].
4. *Estudio con una muestra hospitalaria de 343 niños menores de 14 años y un periodo medio de seguimiento de 76 meses.* Se verificó al final del periodo de estudio que el 60% de los pacientes estaban sin tratamiento [1].

Tabla 31.1. Probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años en estudios prospectivos de clase I.

	n	Edad	Remisión inicial de 2 años, en el tiempo (años)								
			2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ramos-Lizana J et al [1]	343	N	44%	64%	76%	81%	85%	87%	88%	89%	90%
Marson A et al [3]	1.425	A/N	–	–	–	91%	–	–	94%	–	–
Elwes RD et al [4]	106	A	35%	57%	73%	79%	–	–	82%	–	–
Collaborative Group [5]	228	A/N	60%	75%	–	92%	–	–	–	–	–
Cockerell OC et al [6,7]	792	A/N	33%	60%	72%	78%	82%	85%	88%	91%	–
Arts WF et al [8]	466	N	57%	–	–	–	–	–	–	–	–
Ramos-Lizana J et al [9]	106	N	55%	77%	86%	96%	–	–	–	–	–
Berg AT et al [10]	613	N	47%	50%	66%	73%	81%	84%	–	–	–

A: adultos; N: niños.

Para una adecuada valoración de los resultados de estos estudios debe tenerse en cuenta que la probabilidad de permanecer en remisión sin tratamiento, depende de las prácticas de supresión de la medicación antiepiléptica. Probablemente por esta razón las posibilidades son mayores o se alcanzan antes en los estudios más recientes y especialmente en niños.

Evidencias	Nivel
A largo plazo, un 70% de los pacientes (niños y adultos) alcanzan remisiones prolongadas de la epilepsia y un 50-60% pueden abandonar la medicación antiepiléptica	I

► **Pregunta Nº 217.-** ¿Cuáles son los factores pronósticos de la probabilidad de alcanzar una remisión en niños y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico?

Etiología

Todos los estudios disponibles [7,9-12,16-18] muestran alguna influencia de la etiología en el pronóstico de la epilepsia. Esta asociación es clara en lo referente a las CE asociadas a déficits neurológicos presentes al nacimiento (principalmente retraso mental y parálisis cerebral), pero no lo es tanto cuando se consideran otras causas de CE sintomáticas remotas. En un estudio poblacional retrospectivo de clase II con niños y adultos [11], la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 5 años sin tratamiento fue del 46% a los 20 años para el grupo de pacientes con anomalías neurológicas presentes al nacimiento, del 74% para el grupo con epilepsia idiopática o criptogénica y similar a esta última para el grupo con otras epilepsias sintomáticas remotas.

En otro estudio poblacional prospectivo de clase I con niños y adultos [7] la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 5 años fue del 75% a los 9 años en el grupo con epilepsia idiopática/criptogénica, del 35% en el grupo con anomalías neurológicas presentes al nacimiento y del 61% en el grupo con otras epilepsias sintomáticas remotas.

Todos los estudios que hacen referencia a la epilepsia infantil, de clase I [9,10,12,13] o II [16,18] (en la que la mayoría de los casos sintomáticos sufren déficits neurológicos presentes al nacimiento) encuentran asociación entre la etiología sintomática y un peor pronóstico.

Un estudio prospectivo de clase I con 613 niños encontró una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años del 87% en las epilepsias idiopáticas, 75% en las criptogénicas y 52% en las sintomáticas remotas. Además, la probabilidad de una recurrencia posterior en los pacientes que habían logrado una remisión fue del 19% en las epilepsias idiopáticas, 24% en las criptogénicas y 39% en las sintomáticas remotas [10]. En otro estudio prospectivo de clase I con 106 niños, la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años y haber suspendido la medicación antiepiléptica fue del 74% a los 7 años en el grupo idiopático/criptogénico en comparación con el 33% en el grupo sintomático remoto [9,12].

Curso inicial de la epilepsia

Todos los estudios de clase I [5,8-10,12,13,19,20] y II [16] que han investigado el valor pronóstico del curso inicial de la epilepsia encuentran alguna relación entre éste y la probabilidad de remisión. Varios estudios de clase I [8,13,19] y II [16] en niños y adultos han encontrado un peor pronóstico en los pacientes con recurrencia de las CE en los primeros 6 meses. Además, el pronóstico es tanto peor cuanto mayor es el número de CE [8,16,19]. En cuanto a la magnitud de la asociación, un estudio de clase I en niños y adultos encontró una probabilidad de alcanzar una remisión de 5 años del 70% a los 8 años para los pacientes que no habían tenido CE en los primeros 6 meses, en comparación con el 56% para los que habían tenido 2 y el 30% para los que habían tenido 10 [19]. Otro estudio de clase II en niños [16] mostró que la probabilidad de alcanzar una remisión terminal sin tratamiento fue del 70% en los pacientes con una o ninguna CE durante los primeros 6 meses de tratamiento, en comparación con el 56% en los pacientes con más de una. Otro estudio de clase I en niños [9,12] encontró que la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 94% a los 4 años en los pacientes sin recurrencias en los primeros 6 meses de tratamiento, en comparación con el 70% en los pacientes con una o más CE durante los primeros 6 meses. Además, la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años y estar sin tratamiento fue del 68% a los siete años en los pacientes sin CE en los primeros 6 meses, en comparación con el 50% en los pacientes con una o más recurrencias.

Edad de comienzo de la epilepsia

Varios estudios de supresión de la medicación, muestran un discreto aumento del riesgo de recurrencia en la epilepsia de comienzo después de los 10-12 años (ver capítulo de cese del tratamiento). En la misma línea, algunos estudios de remisión de la epilepsia que incluyen niños y adultos, han mostrado un mejor pronóstico en la epilepsia infantil [11,17], pero no en otros [7].

Otros factores

Otros factores que se han asociado de modo más inconstante con el pronóstico de la epilepsia en estudios son el sexo [13], el número de CE antes del inicio del tratamiento [16,19], la presencia de anomalías en el

EEG [9,10,13,16,17] (si bien el momento de realización del EEG y el tipo de alteraciones con valor pronóstico son variables), los antecedentes de convulsiones febriles [13,16], los antecedentes de CE en familiares de primer grado [10] y los antecedentes de convulsiones neonatales [16]. Los resultados en cuanto a la influencia del tipo de CE son discordantes [7,8,11,17,19].

Evidencias	Nivel
En niños, las epilepsias sintomáticas remotas tienen un pronóstico mucho peor que las idiopáticas y criptogénicas En los adultos la etiología no es un factor pronóstico tan importante	I
En niños y adultos, la recurrencia de las CE en los primeros 6 meses de tratamiento implica un peor pronóstico	I

► Pregunta N° 218.- ¿Cuál es la probabilidad de alcanzar una remisión en los diferentes síndromes epilépticos?

Aunque comúnmente se sostiene que el diagnóstico sindrómico es importante para establecer el pronóstico de un paciente epiléptico, las series disponibles sobre síndromes epilépticos individuales, a menudo adolecen de graves deficiencias de método, en especial por escaso número de pacientes, procedencia de las muestras de centros especializados, criterios de inclusión poco definidos, diseño retrospectivo y criterios dispares para el diagnóstico de un determinado síndrome. Por otra parte, en más de la mitad de los casos no es posible establecer un diagnóstico sindrómico bien definido.

Para responder a esta pregunta, de entre los estudios disponibles, se han seleccionado los de mayor calidad metodológica: metaanálisis, estudios prospectivos y estudios retrospectivos poblacionales:

Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales

Un metaanálisis de clase II de los estudios sobre el pronóstico en la epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales, encontró una probabilidad de remisión del 98%. Sin embargo, los autores advierten que todos los estudios incluidos en dicho metaanálisis son retrospectivos, con criterios de inclusión a menudo poco claros y que no puede descartarse que el excelente pronóstico de este síndrome epiléptico no sea, al menos en parte, el resultado de un sesgo de selección [21].

En un estudio prospectivo de clase I se incluyeron 29 niños seguidos entre 12 y 17 años. Al final del periodo de estudio un 96% de los casos habían alcanzado una remisión terminal de al menos 5 años y ningún niño estaba todavía en tratamiento [22].

En otro estudio prospectivo de clase I se incluyeron 55 niños con un seguimiento medio de 5 años. Se encontró que la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 88% y la de tener una recurrencia posterior en los pacientes que habían entrado en remisión (espontánea o tras la supresión de la medicación) del 7% [10].

Epilepsia ausencia

En cuatro estudios se han clasificado los pacientes en epilepsia ausencia infantil y juvenil pero con frecuencia los criterios no son objetivos y varían de un estudio a otro:

Un estudio retrospectivo poblacional de clase II en niños con epilepsia ausencia infantil encontró una probabilidad de remisión de 1 año sin tratamiento de algo más del 40% a los 5 años y algo más del 60% a los 10 años [23]. En otro estudio retrospectivo poblacional de clase II en el que se incluyeron 38 pacientes con epilepsia ausencia infantil y 18 con epilepsia ausencia juvenil seguidos una media de 10 y 15 años respectivamente la probabilidad de alcanzar una remisión de dos años fue del 89% en la epilepsia ausencia infantil y del 78% en la epilepsia ausencia juvenil y la probabilidad de recurrencia tras la supresión de la medicación del 3% y 27% respectivamente [24].

En un estudio prospectivo de clase I se siguieron 49 niños con epilepsia ausencia infantil durante 12 a 17 años. Al final del periodo de estudio el 84% estaban en remisión terminal de al menos 5 años y el 81% en remisión terminal de al menos 5 años y sin tratamiento [25]. En otro estudio prospectivo de clase I se incluyeron 73 niños con epilepsia ausencia infantil y 15 con epilepsia ausencia juvenil y se siguieron durante una media de 5 años. Se encontró que la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 88% en la epilepsia ausencia infantil y del 82% en la epilepsia ausencia juvenil y la probabilidad de tener una recurrencia posterior en los pacientes que habían entrado en remisión (espontánea o tras la supresión de la medicación) fue del 23% en la epilepsia ausencia infantil y del 21% en la epilepsia ausencia juvenil [10].

Epilepsia con CEGTC únicamente

En un estudio retrospectivo poblacional de clase II se incluyeron 40 casos contactados una media de 22 años después. Un 92% habían alcanzado una remisión lo suficientemente prolongada como para intentar la supresión del tratamiento y únicamente un 21% recurrieron. Un 78% de los pacientes estaban sin CE y sin medicación [26].

Epilepsia mioclónica juvenil

En un estudio retrospectivo poblacional de clase II se incluyeron 23 pacientes con un seguimiento medio de 26 años. Se excluyeron los casos que se iniciaron como epilepsia ausencia infantil. Las CE se controlaron en un 78% de los casos y se intentó suspender la medicación en todos ellos; un 78% recurrieron. Algunos pacientes no reiniciaron el tratamiento porque únicamente tenían CE mioclónicas o CE poco frecuentes, de modo que al final del estudio un 26% del total de pacientes estaban sin tratamiento y sin CE, y un 22% sin tratamiento y solo con CE mioclónicas o poco frecuentes [27]. En un estudio retrospectivo poblacional de clase II se incluyeron 31 pacientes seguidos 25-63 años. El 68% llevaban más de 5 años sin CE. Se había intentado suspender la medicación en 43% de ellos, 33% recurrieron. Un 19% de los pacientes estaban sin CE y sin tratamiento al final del periodo de estudio [28].

En un estudio prospectivo de clase I con 66 pacientes seguidos durante 5 años, el 88% alcanzaron una remisión de al menos 3 años [29]. En otro estudio prospectivo de clase I se incluyeron 12 pacientes seguidos una media de 5 años [10]. La probabilidad de alcanzar una remisión de dos años fue del 53% y la probabilidad de tener una recurrencia posterior en los pacientes que habían entrado en remisión (espontánea o tras la supresión de la medicación) del 63%.

En un estudio prospectivo de clase I se siguieron 257 pacientes durante una media de 11 años. En los casos que se iniciaron como epilepsia ausencia infantil se logró el control de las CE en un 7% y no se consiguió suspender la medicación en ningún paciente. En el resto de los casos se logró el control de las CE en un 60% y el 2,5% estaban sin tratamiento al final del periodo de estudio [30].

Síndrome de West

En una revisión de autor de clase IV de 67 estudios publicados, el 77% de los casos criptogénicos y el 46% de los sintomáticos estaban libres de CE y el 46% de los casos criptogénicos y el 6% de los sintomáticos tenían un desarrollo psicomotor normal [31].

Síndromes de Lennox-Gastaut y de Dravet

Las series de casos y la experiencia clínica sugieren un mal pronóstico para estos síndromes.

En la tabla 31.2 se muestra una clasificación de los síndromes según su pronóstico.

Evidencias	Nivel
Un 88-96% de los pacientes con un diagnóstico de epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, entran en remisión con el tratamiento y con el tiempo la mayoría pueden abandonar la medicación antiepiléptica	I
Un 84-89% de los pacientes con un diagnóstico de epilepsia ausencia infantil entran en remisión con el tratamiento y finalmente un 60-80% pueden dejar la medicación antiepiléptica. El pronóstico de la epilepsia ausencia juvenil es incierto porque hay muy pocos datos	I
Un 53-88% de los pacientes con un diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil entran en remisión con el tratamiento y con el tiempo un 2,5-26% pueden suprimir el tratamiento	I/II
El síndrome de West y, especialmente, los síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet tienen un mal pronóstico	IV

► Pregunta Nº 219.- ¿Cuál es la incidencia de comorbilidad mental en niños y adultos con epilepsia?

Trastornos cognitivos y epilepsia

Se ha observado que algunos pacientes presentan un leve deterioro cognitivo y bajo rendimiento, tanto en niños como adultos, ya en el momento del diagnóstico. Taylor et al realizaron un estudio prospectivo de casos y controles donde compararon el perfil cognitivo de 155 pacientes mayores de 15 años recientemente diagnosticados de epilepsia sin tratamiento frente a 87 voluntarios sanos y observaron un déficit de atención, alteración en la velocidad psicomotriz o déficit de memoria en el 53,5% de los pacientes con epilepsia y en el 20,7% de los voluntarios sanos [32]. Witt et al estudiaron la prevalencia de deterioro cognitivo en 247 pacientes adultos diagnosticados recientemente de epilepsia y sin tratamiento en un estudio transversal, y obtuvieron que aproximadamente el 50% de los pacientes padecían de déficit de atención, disfunción ejecutiva o alteración de la memoria, de los cuales, el 75% no se habían quejado de estos trastornos [33]; no obstante, este estudio puede estar sesgado porque la muestra de pacientes presentaban antecedentes de enfermedades neurológicas que pudieran estar condicionando el déficit cognitivo, por ejemplo enfermedad cerebrovascular aguda. Jackson et al llevaron a cabo un estudio de casos y controles para comparar la evaluación neuropsicológica realizada en 94 niños entre 8-18 años con diagnóstico reciente de epilepsia idiopática y 72 controles sanos. Se vio que aproximadamente el 50% de los niños con epilepsia mostraban dificultades académicas y bajo rendimiento escolar [34].

Tabla 31.2. Clasificación de los síndromes epilépticos según el pronóstico.

Generalmente benignos, limitados en el tiempo	Convulsiones neonatales familiares benignas
	Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
	Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
	Epilepsia benigna con paroxismos occipitales
	Epilepsia de ausencias de la infancia
	Epilepsia con CEGTC solamente
Generalmente persistentes, dependientes de los FAE	EGL con fenotipo variable
	Epilepsia de ausencias juvenil
	Epilepsia mioclónica juvenil
Generalmente mal pronóstico	Síndrome de Ohtahara
	Síndrome de West
	Síndrome de Dravet
	Síndrome de Lennox-Gastaut
	Epilepsias focales sintomáticas a grave lesión cerebral perinatal
De evolución variable	Epilepsia mioclónica-astática
	Síndrome de punta-onda continua durante el sueño

Trastornos psiquiátricos y epilepsia

- a. **Depresión mayor.** En una encuesta transversal realizada en 130.880 personas, de las cuales 781 tenían epilepsia, se observó que el 13% de los pacientes con epilepsia sufrían depresión, frente al 7% de la población general [35]. Además, en un estudio aleatorizado y doble ciego se vio que esta prevalencia aumentaba al 30% si la epilepsia era refractaria al tratamiento [36]. También se observó una prevalencia del 30% en un estudio de cohortes prospectivo con pacientes que habían sido tratados con cirugía para la epilepsia (sobre todo si previamente tenían depresión) [37].
- b. **Suicidio.** Un metaanálisis de 12 estudios estimó que la razón de mortalidad estandarizada por suicidio en personas con epilepsia es del 5,1%, es decir, que las personas con epilepsia tienen cinco veces más probabilidades de suicidarse que la población general [38]. Y es más, en un estudio multicéntrico se vio que el 11,9% de los pacientes con epilepsia tenían ideación suicida [39].
- c. **Trastornos de ansiedad.** En un estudio transversal realizado en 305.353 personas (se identificaron 1.069 pacientes con epilepsia, de los cuales sólo se pudieron evaluar 515 pacientes) se observó que la prevalencia de ansiedad en pacientes epilépticos fue de 20,5% [40].
- d. **Psicosis (interictal o postictal).** En una RS con metaanálisis se observó que los pacientes con epilepsia tenían un riesgo de psicosis casi ocho veces mayor. Además, aproximadamente el 6% de los pacientes con epilepsia presentaban psicosis; esta prevalencia era mayor, alrededor del 7%, en los casos

con epilepsia del lóbulo temporal. Por otro lado, la prevalencia de la psicosis interictal en la epilepsia fue del 5,2%; y la prevalencia de la psicosis postictal en la epilepsia fue del 2% [41].

Evidencias	Nivel
La prevalencia de déficits cognitivos en pacientes adultos diagnosticados recientemente de epilepsia y sin tratamiento es de aproximadamente el 50%	II
Alrededor del 50% de niños con EGI presentan dificultades académicas y bajo rendimiento escolar	II
El 13% de los pacientes con epilepsia tienen depresión	II
La razón de mortalidad estandarizada por suicidio en personas con epilepsia es del 5,1%	I
El 11,9% de los pacientes con epilepsia tienen ideación suicida	I
La prevalencia de ansiedad en pacientes epilépticos es del 20,5%	II
Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo casi ocho veces mayor de psicosis. Aproximadamente, el 6% de los pacientes con epilepsia presentan psicosis	I

► **Pregunta N° 220.- ¿Cuál es la mortalidad en niños y adultos con epilepsia?**

En una revisión realizada en 2007, se estimó que la tasa de mortalidad estandarizada (cociente entre el número de muertes observadas y el de muertes esperadas) es de 2 a 3, fundamentalmente debido a las enfermedades graves asociadas tales como tumores cerebrales malignos, ictus graves, traumatismos craneoencefálicos graves y enfermedades del desarrollo (parálisis cerebral, enfermedades genéticas). En niños, la tasa de mortalidad puede ser de 7,5 cuando se asocian discapacidades físicas y mentales severas. Las personas bien controladas y sin enfermedades graves asociadas tienen un riesgo de muerte similar al de la población general [42].

No obstante, la mortalidad por epilepsia varía en los diferentes países. Estas diferencias se pueden deber a los problemas metodológicos de la recogida de datos y a factores socioeconómicos [43]. El Informe sobre la Epilepsia en América Latina y el Caribe realizado por la Organización Panamericana de la Salud (PAHO/OMS) en el 2013 (www.ilae.org), con el apoyo de la Liga Internacional contra la Epilepsia y la Oficina Internacional para la Epilepsia, ha reportado que el promedio anual de defunciones por epilepsia (causa primaria) en América es de 7.547 (tasa de mortalidad 0,84 por 100.000 habitantes); de éstas, 1.676 en Norteamérica (tasa de mortalidad 0,50 por 100.000 habitantes) y 5.871 en América Latina y Caribe (tasa de mortalidad 1,04 por 100.000 habitantes). El promedio de la mortalidad es más elevado en los hombres (62,1% del total de fallecidos por epilepsia como causa primaria en América Latina y Caribe) con un incremento de la tasa de fallecimientos en el grupo de los adultos mayores (2,28 para ambos sexos en América Latina y Caribe).

Evidencias	Nivel
La mortalidad en personas con epilepsia es de 2 a 3 veces mayor que en la población general	I
La tasa de mortalidad en niños es mayor cuando asocian discapacidades físicas y mentales graves	I
Las personas bien controladas y sin enfermedades graves asociadas tienen un riesgo de muerte similar al de la población general	I

Tabla 31.3. Factores de riesgo de SUDEP [45].

		Odds ratio ajustada
Frecuencia anual de CEGTC	1-2 CE frente a 0	5,07
	> 3 CE frente a 0	15,4
Duración de la epilepsia	> 15 años frente a < 15 años	1,95
Lamotrigina	Sí frente a No	1,86
Inicio en edades tempranas	< 16 años frente a 16-60 años	1,72
Politerapia con FAE	Politerapia frente a no FAE	1,5
Sexo masculino	Hombres frente a mujeres	1,42
Epilepsia generalizada sintomática	Frente a epilepsia idiopática	1,4

► **Pregunta Nº 221.- ¿Qué es el SUDEP y cómo puede prevenirse?**

Se define SUDEP como ‘la muerte súbita, inesperada, no traumática ni debida a asfixia, de un paciente con epilepsia, con o sin evidencia de CE reciente, excluyendo el EE y en la que la autopsia no determina la causa de la muerte’ [44]. En un análisis combinado de 4 estudios de casos-control de SUDEP, se observó que el riesgo se incrementaba con la frecuencia anual de CEGTC, la politerapia con FAE, la epilepsia generalizada sintomática, la duración de la epilepsia, el inicio en edades tempranas, en el sexo masculino y en la terapia con lamotrigina (Tabla 31.3) [45]. El factor de riesgo más importante fue la mayor frecuencia de las CEGTC. Hay que tener en cuenta que independientemente de la frecuencia de CE, el número de FAE utilizados también se ha asociado con un mayor riesgo de SUDEP. Ahora bien, si se analizan de forma conjunta, se ha visto que para reducir el riesgo de SUDEP es más importante tratar de disminuir la frecuencia de las CEGTC que reducir el número de FAE, ya que esto último sólo implica que el número y tipo de FAE reflejan una mayor severidad de la epilepsia [46]. Otros posibles factores de riesgo que también se han estudiado son: el síndrome de Dravet [47], el síndrome del QT largo [48] y las CE nocturnas [49].

Factores como la edad del paciente y el inicio temprano de las CE no son modificables pero otros pueden ser atenuados para reducir el riesgo potencial de SUDEP. Estos factores incluyen las CE no controladas (especialmente las CEGTC), el tiempo de duración de la epilepsia, los niveles subterapéuticos de los FAE y el número utilizado de FAE. Aunque no hay niveles de evidencia acerca de las recomendaciones para prevenir el SUDEP, un grupo de trabajo de la Sociedad Americana de Epilepsia, propuso las siguientes [50]:

1. Habría que optimizar el control de las CEGTC tan pronto como sea factible y con el menor número de FAE posibles. El médico debería reevaluar el diagnóstico y tratamiento de epilepsia en cuanto dos FAE fallen en el control de las CE o cuando las CEGTC son frecuentes a pesar del inicio de tratamiento con FAE. La reevaluación debería ser dirigida hacia la cirugía de la epilepsia.
2. Los pacientes han de cumplir con el tratamiento. El incumplimiento es una causa frecuente y reversible de CE no controladas.
3. Conviene que los pacientes reciban el menor número de FAE posible para controlar las CE.

Evidencias	Nivel
El principal factor de riesgo para el SUDEP es una mayor frecuencia de CEGTC	II

Recomendaciones	Grado de recomendación
Es importante que el médico que atiende pacientes epilépticos tenga una idea precisa del pronóstico de la enfermedad en la población general, que le permitirá informar adecuadamente a sus pacientes y le facilitará la toma de decisiones terapéuticas	R- SAdE
Con objeto de intentar minimizar las repercusiones psíquicas y sociales del diagnóstico de epilepsia, los pacientes deben ser informados del buen pronóstico en general de la enfermedad epiléptica en cuanto al control de las CE	R- SAdE
Es conveniente proporcionar a los pacientes epilépticos o sus familiares unos consejos básicos necesarios para prevenir accidentes y ahogamiento	R- SAdE
En adultos con epilepsia es aconsejable vigilar la posible asociación de trastornos psíquicos y comorbilidad somática e iniciar tratamiento apropiado cuando sea necesario	R - SAdE
La necesidad de informar sobre el aumento de la mortalidad en pacientes epilépticos debe valorarse en cada caso individual. Probablemente no es conveniente en los pacientes con epilepsia idiopática o criptogénica pero puede serlo al menos en determinados casos de epilepsias sintomáticas remotas o en pacientes con ERF	R - SAdE
Eliminar las CEGTC con el tratamiento más óptimo y un buen cumplimiento terapéutico constituyen las causas modificables más importantes en la prevención de SUDEP	B

Bibliografía

- Ramos-Lizana, J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, et al. Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy: risk for development of refractory epilepsy. *Seizure* 2009; 18: 620-4.
- Geerts A, Arts WF, Stroink H, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia* 2010; 51: 1189-97.
- Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2007-13.
- Elwes RD, Elwes RD, Johnson AL, et al. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 1984; 311: 944-7.
- Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: 45-51.
- Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, et al. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995; 346: 140-4.
- Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy – a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997; 38: 31-46.
- Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, et al. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1999; 40: 726-34.

9. Ramos-Lizana J, Cassinello-García E, Carrasco-Marina L, et al. Remission of epilepsy after onset of antiepileptic treatment: a prospective study in childhood. *Rev Neurol* 2001; 33: 1021-6.
10. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1553-62.
11. Annegers, JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-37.
12. Ramos-Lizana J, Casinello-García E, Vazquez-López M, et al. Long term remission of epilepsy in childhood: a prospective study. *Rev Neurol* 2002; 34: 824-9.
13. Arts WF, Brouwer OE, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127: 1774-84.
14. Sillanpaa M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129: 617-24.
15. Sillanpaa M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain* 2009; 132: 989-98.
16. Camfield C, Camfield P, Gordon K, et al. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122: 861-8.
17. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, et al. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988; 29: 590-600.
18. Wirrell EC, Grossardt BR, So EL, et al. A population-based study of long-term outcomes of cryptogenic focal epilepsy in childhood: cryptogenic epilepsy is probably not symptomatic epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 738-45.
19. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, et al. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-41.
20. Sillanpaa M, Schmidt D. Delayed time to first remission identifies poor long-term drug response of childhood-onset epilepsy: a prospective population-based study. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 507-11.
21. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, et al. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 1997; 48: 430-7.
22. Callenbach PM, Bouma PA, Geerts AT, et al. Long term outcome of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Seizure* 2010; 19: 501-6.
23. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 912-8.
24. Siren A, Eriksson K, Jalava H, et al. Idiopathic generalised epilepsies with 3 Hz and faster spike wave discharges: a population-based study with evaluation and long-term follow-up in 71 patients. *Epileptic Disord* 2002; 4: 209-16.
25. Callenbach PM, Bouma PA, Geerts AT, et al. Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Res* 2009; 83: 249-56.
26. Camfield P, Camfield C. Idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (IGE-GTC): a population-based cohort with >20 year follow up for medical and social outcome. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 61-3.
27. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009; 73: 1041-5.
28. Geithner J, Schneider F, Wang Z et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012; 53: 1379-86.
29. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35: 285-96.
30. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Median MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006; 129: 1269-80.
31. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 408-25.
32. Taylor J, Kolamunnage-Dona R, Marson AG, et al. SANAD study group. Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2010; 51: 48-56.
33. Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol* 2012; 259: 1727-31.
34. Jackson DC, Dabbs K, Walker NM, et al. The neuropsychological and academic substrate of new/recent-onset epilepsies. *J Pediatr* 2013; 162: 1047-53.
35. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia* 2009; 50: 1051-8.
36. Marino SE, Meador KJ, Loring DW, et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 459-64.
37. Wrench JM, Rayner G, Wilson SJ. Profiling the evolution of depression after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2011; 52: 900-8.
38. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 205-28.
39. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl 3): S31-8.

40. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, et al. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 118-24.
41. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, et al. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 75.
42. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 363-76.
43. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy –an unknown quantity. *Epilepsia* 2014; 55: 963-7.
44. Nashef L, So EL, Ryvlin P, et al. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53: 227-33.
45. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011; 52: 1150-9.
46. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012; 53: 249-52.
47. Kalume F. Sudden unexpected death in Dravet syndrome: respiratory and other physiological dysfunctions. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189: 324-8.
48. Omichi C, Momose Y, Kitahara S. Congenital long QT syndrome presenting with a history of epilepsy: misdiagnosis or relationship between channelopathies of the heart and brain? *Epilepsia* 2010; 51: 289-92.
49. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012; 53: 253-7.
50. So EL, Bainbridge J, Buchhalter JR, et al. Report of the American Epilepsy Society and the Epilepsy Foundation joint task force on sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 917-22.

32

Cese del tratamiento farmacológico crónico. Cese de FAE en pacientes tras cirugía

Autores:

J. Ramos Lizana. Neuropediatría

J. Ruiz Giménez. Neurología

Revisores:

C. Arenas Cabrera. Neurología

F. Cañadillas Hidalgo. Neurología

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

► **Pregunta N° 222.-** En niños y adultos en los que se ha suspendido el tratamiento antiepiléptico ¿disminuye la aparición de recurrencias la probabilidad de entrar de nuevo en remisión?

En un gran ECA con 1.013 adultos y niños que habían alcanzado una remisión de al menos dos años, se aleatorizó a los pacientes a suspender el tratamiento o a continuarlo. Posteriormente se realizó un estudio de cohortes prospectivo, para conocer el pronóstico de los pacientes que habían recurrido. No se pudo demostrar ninguna diferencia significativa en la probabilidad de alcanzar una nueva remisión de 2 años entre los pacientes que tuvieron una recurrencia tras haber suspendido el tratamiento y los que la tuvieron a pesar de haberlo continuado [1].

Evidencias	Nivel
La recurrencia tras la supresión de FAE no modifica el pronóstico a largo plazo de la epilepsia	I

► **Pregunta N° 223.-** En niños y adultos en remisión con tratamiento antiepiléptico ¿cuál es el riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento?

Una RS con metaanálisis de estudios realizados en niños y adultos en la que se incluyeron algunos estudios con importantes deficiencias metodológicas, mostró resultados muy heterogéneos, lo cual limita la validez de las conclusiones. El riesgo de recurrencia promedio fue del 29% a los dos años (IC 95%: 24-34%) [2].

El gran ECA multicéntrico sin cegamiento del Medical Research Council, llevado a cabo con 1.013 niños y adultos que habían permanecido sin CE durante al menos 2 años, reveló un riesgo de recurrencia a los 2 años del 22% en los pacientes que continuaron con el tratamiento, en comparación con el 41% en los que lo suspendieron. Dicho de otro modo, uno de cada 5 pacientes a los que se suspendió el tratamiento tuvo una recurrencia relacionada con la retirada [3].

En otro ECA enmascarado se reclutaron 160 pacientes mayores de 18 años, evidenciándose que el riesgo de recurrencia a los 12 meses fue del 7% en el grupo aleatorizado a continuar el tratamiento, en comparación con el 15% en el grupo aleatorizado a suspender la medicación. Los criterios de exclusión fueron muy restrictivos (se excluyeron pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, con retraso mental, tratamiento con más de un FAE, entre otros). La diferencia no alcanzó la significación estadística, aunque es probable que esto se deba al corto periodo de seguimiento. Por otra parte se observó una mejoría significativa en varios test neuropsicológicos en el grupo que suspendió el tratamiento [4].

En niños, se han publicado varios estudios que muestran un riesgo de recurrencia del 16-40% [5-21]. No obstante, la mayoría de ellos tienen deficiencias de método: Diseño retrospectivo [5,7,13,17-20], no informan del número de pacientes perdidos en el seguimiento [8,10-12,14-16], incluyen pacientes con convulsiones febriles [7,9] y casos con una única CE no provocada [11], utilizan criterios restringidos para el diagnóstico de epilepsia [8], excluyen pacientes con un EEG anormal [6,18,19], así como exclusión de determinados síndromes epilépticos [8,12,19,20] y las características de la muestra son diferentes de lo que cabría esperar en un estudio poblacional [5,7,10,18].

En los dos estudios mejor diseñados, el riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación en pacientes libres de CE durante al menos dos años fue del 32% (IC 95%: 26-38%) [14] y 23% (IC 95%: 17-29%) a los 2 años [21]. El tiempo medio que los pacientes habían permanecido sin CE antes de la supresión de la medicación fue de 3 años en el primer estudio [14] y de 2,2 años en el segundo [21].

Evidencias	Nivel
En niños y adultos, el riesgo de recurrencia en pacientes libres de CE durante dos o más años fue del 41% en los pacientes que suspendieron el tratamiento y del 22% en los que lo continuaron. Es decir, uno de cada cinco pacientes en los que se suspende el tratamiento tienen una recurrencia relacionada con la retirada	I
El riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación en pacientes libres de CE durante dos o más años es del 30-40% en estudios con niños y adultos y del 20-30% en estudios con niños	I
La continuación del tratamiento antiepiléptico no garantiza la ausencia de recurrencias	I

► Pregunta N° 224.- En niños y adultos en remisión con tratamiento antiepiléptico ¿qué factores aumentan o disminuyen el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación?

Una RS con metaanálisis de estudios en niños y adultos encontró un mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con CE sintomáticas remotas (RR: 1,55; IC 95%: 1,21-1,98), en aquellos con un EEG anormal (alteraciones epileptiformes o enlentecimiento) (RR: 1,45; IC 95%: 1,18-1,79) y en los pacientes cuya epilepsia comenzó en la edad adulta (más de 20 años) (RR: 1,34; IC 95%: 1,00-1,81) o en la adolescencia (10-20 años) (RR: 1,79; IC 95%: 1,46-2,19) en comparación con el inicio en la infancia (menos de 12 años) [2]. No obstante,

Tabla 32.1. Sistema de puntuación para calcular los riesgos de recurrencia a los 2 años en caso de continuación o supresión del tratamiento en pacientes libres de CE durante al menos 2 años (MRC).

Puntuación de inicio (todos los pacientes)		-175	
Edad 16 años o mayor en el momento de la supresión		Sumar 45	
El paciente está siendo tratado con más de un FAE		Sumar 50	
CE después del inicio del tratamiento antiepiléptico		Sumar 35	
Historia de CEGTC primarias o secundarias		Sumar 35	
Historia de CE mioclónicas		Sumar 50	
EEG en el pasado año	No disponible	Sumar 15	
	Anormal (alteraciones epileptiformes o enlentecimiento)	Sumar 20	
Periodo libre de CE (n.º de años)		Sumar 200/t	
Puntuación total		T	
Dividir la puntuación total por 100 y exponenciar		$z = e^{T/100}$	
Probabilidad de recurrencia de las CE	Si se continúa el tratamiento	A 1 año	$1 - 0,89^z$
		A los 2 años	$1 - 0,79^z$
	Si se suspende lentamente el tratamiento	A 1 año	$1 - 0,69^z$
		A los 2 años	$1 - 0,60^z$

te, muchos de los estudios incluidos presentaban deficiencias metodológicas y los resultados fueron heterogéneos, lo cual limita la validez de las conclusiones.

En el gran ECA del Medical Research Council, en el que participaron niños y adultos, se encontraron varios factores de riesgo y se elaboró un sistema de puntuación para predecir el riesgo de recurrencia (Tabla 32.1 y Figura 32.1). No se encontró un mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con CE sintomáticas remotas. El EEG fue el factor con un menor valor predictivo (RR: 1,3; IC 95%: 1,0-1,7) [3,22].

En los estudios realizados en niños, de variable calidad metodológica, los resultados son muy dispares y en pocos se informa del riesgo de recurrencia en presencia de un determinado factor de riesgo [5,6,8-20]. El factor más constantemente asociado con un aumento del riesgo de recurrencia es una etiología sintomática remota. En los dos estudios mejor diseñados (clase I), el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 17% (IC 95%: 11-23%) y 26% (IC 95%: 19-33%) en niños con CE idiopáticas o criptogénicas y del 41 (IC 95%: 28-54%) y 42% (IC 95%: 32-52%) en aquellos con CE sintomáticas remotas [14,21]. La asociación entre un EEG anormal y un mayor riesgo de recurrencia no es tan consistente. En varios estudios la asociación no es significativa o sólo hay asociación con determinado tipo de alteraciones, lo cual limita su utilidad [9,13,14,16,17,21]. Además, el incremento de riesgo en niños con un EEG anormal es muy variable en los diferentes estudios. En cinco estudios en los que se informa del riesgo de recurrencia, éste fue del 16-28% en los pacientes con

un EEG normal y del 23-59% en aquellos con un EEG anormal [5,8,10,12,14]. No se dispone de datos sobre los riesgos de recurrencia en pacientes con diferentes combinaciones de etiología y resultados del EEG. Las pruebas respecto a otros factores de riesgo son considerablemente menos sólidas.

Hay pocos datos sobre el riesgo de recurrencia en los diferentes síndromes epilépticos. En cinco pequeños estudios prospectivos de supresión de la medicación, el riesgo de recurrencia fue del 0-10% para la epilepsia rolándica benigna y del 16 al 29% para la epilepsia-ausencia infantil [6,9,11,14,21]. Varios estudios de baja calidad sugieren un riesgo de recurrencia del 70-95% para la epilepsia mioclónica juvenil [19,23-27].

Evidencias	Nivel
El riesgo de recurrencia es algo mayor en adultos y adolescentes en comparación con los niños	II
En adultos se dispone de un sistema de puntuación (Medical Research Council) para valorar el riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación o la continuación del tratamiento en pacientes libres de CE durante dos o más años en función de varios factores pronósticos	II
En niños el principal factor pronóstico del riesgo de recurrencia es la etiología de las CE El riesgo de recurrencia es del 17-26% en CE idiopáticas/criptogénicas y del 41-42% en CE sintomáticas remotas	I
Otro posible factor de riesgo en niños es un EEG anormal. No se dispone de estimaciones aceptables del riesgo de recurrencia en función de la etiología, combinada con resultado del EEG	II

► Pregunta Nº 225.- En niños y adultos en remisión con tratamiento antiepiléptico ¿disminuye la prolongación del tratamiento el riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación?

Una RS acerca del riesgo de recurrencia en niños libres de CE durante un tiempo menor o mayor de 2 años concluyó que el riesgo de recurrencia aumenta en los pacientes con un periodo de remisión menor de dos años. El número de pacientes que es necesario tratar para evitar una recurrencia fue de 10, durante dos o más años [28]. No existen estudios en adultos sobre esta cuestión.

En el ECA del Medical Research Council con niños y adultos se encontró que cuando un paciente ha permanecido al menos 2 años en remisión, el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación disminuye progresivamente conforme aumenta el número de años de duración de la remisión. No obstante, la disminución del riesgo es pequeña y los pacientes no fueron aleatorizados según el periodo de tiempo libre de CE [3,22].

En un ECA sin cegamiento, con importantes deficiencias metodológicas, en el que se aleatorizó a 149 niños a suspender la medicación tras un periodo de remisión de 2 o 4 años, se encontró un riesgo de recurrencia algo mayor en los pacientes con un periodo de remisión de 2 años, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. No obstante, este tamaño de muestra no permite detectar pequeñas diferencias [15].

Evidencias	Nivel
El riesgo de recurrencia es mayor cuando el periodo libre de CE antes de la supresión de la medicación es menor de dos años que cuando es superior a este tiempo	I
En pacientes libres de CE durante 2 o más años, el riesgo de recurrencia es tanto menor cuanto mayor es el periodo libre de CE antes de suspender la medicación	IV

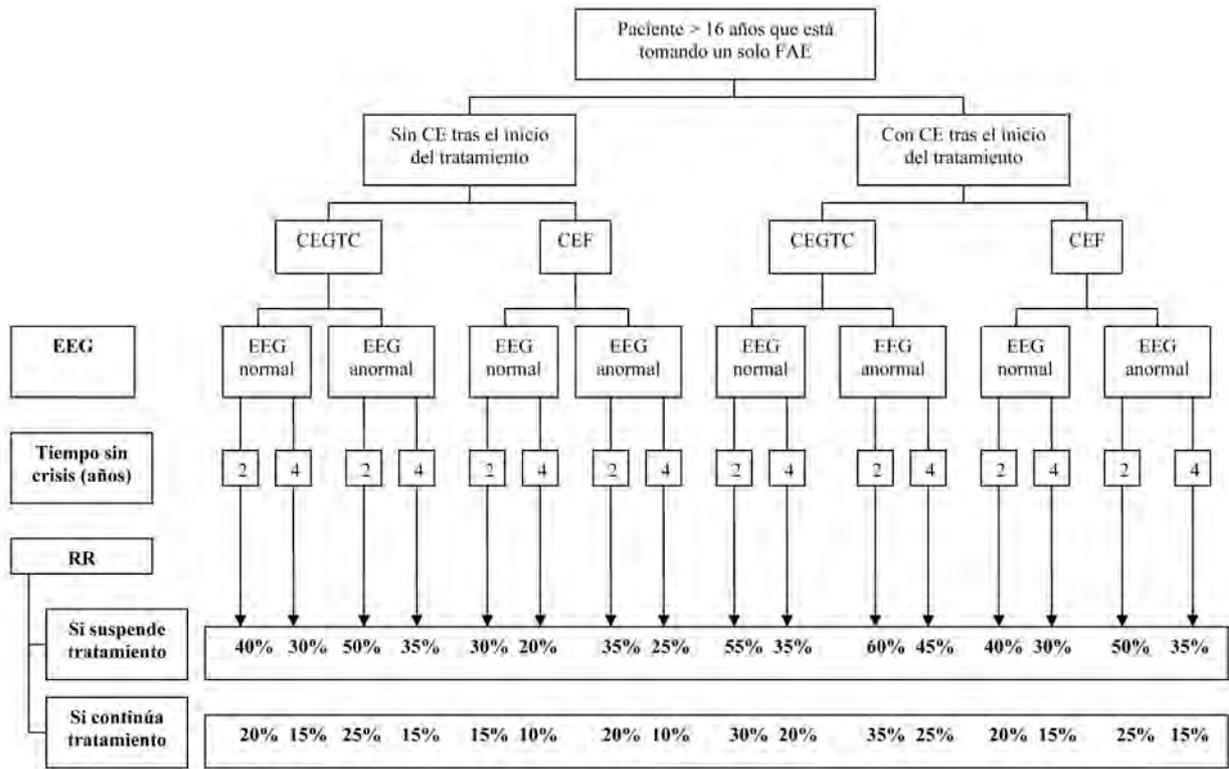


Figura 32.1.

Riesgo de recurrencia a los 2 años tras la supresión del tratamiento en pacientes mayores de 16 años calculado con el sistema de puntuación de la tabla 32.1. Se muestran varias situaciones frecuentes. CEGTC: crisis tónico-clónicas primaria o secundariamente generalizadas. CEF: crisis focales sin generalización. RR: riesgo de recurrencia. Nota: para pacientes libres de CE durante más de 4 años antes de la supresión, el riesgo de recurrencia disminuye muy poco.

► Pregunta Nº 226.- En niños y adultos en remisión con tratamiento antiepiléptico ¿es menor el riesgo de recurrencia si se emplean tiempos de retirada más prolongados?

Este aspecto no ha sido adecuadamente estudiado. Los tiempos empleados en los diferentes estudios son muy variables (4 semanas a 12 meses). En el ECA, mencionado antes, llevado a cabo con 149 niños, no encontró diferencias entre la supresión en un periodo de 6 semanas y la supresión en 9 meses [15]. Otro ECA de pequeño tamaño ($n = 56$), tampoco encontró diferencias entre la supresión en 1 o 6 meses [29]. En un estudio en 216 niños con un diseño antes-después, se comparó la retirada en un periodo de 4-6 semanas con la retirada en 4-6 meses. Tampoco en este caso se encontraron diferencias significativas [21]. En ausencia de estudios de buena calidad, resulta útil conocer el riesgo de recurrencia observado en los estudios de mejor diseño y el tiempo empleado en la retirada.

En el ECA del Medial Research Council, la medicación se suspendió en un tiempo mínimo de 6 meses y el riesgo de recurrencia a los dos años fue del 41% [3]. En el ECA enmascarado con 160 adultos con criterios de inclusión restrictivos, la retirada se realizó progresivamente en 12 semanas y el riesgo de recurrencia fue del 15% a los 12 meses [4]. En un estudio en niños, la medicación se retiró en un 85% de los casos en menos

de 3 meses y el riesgo de recurrencia fue del 32% (IC 95%: 26-38%) a los dos años [14]. En otro estudio en niños, el riesgo de recurrencia a los dos años en los pacientes en los que el tratamiento se suspendió en 4-6 semanas, fue del 28% (IC 95%: 20-36%) [21].

Muchos clínicos opinan que la retirada de PB y BZD debe ser más lenta (al menos 6 meses) porque podrían producirse CE por abstinencia, si bien esto no ha sido demostrado fehacientemente [30].

Evidencias	Nivel
No se ha demostrado que los periodos de retirada prolongados disminuyan el riesgo de recurrencia	III

► Pregunta N° 227.- En niños y adultos a los que se les ha practicado cirugía de la epilepsia con cese de CE posquirúrgicas ¿cuál es el riesgo de recurrencia tras la reducción de la medicación?

En un metaanálisis de 25 estudios realizados en niños y adultos se analizaron los datos de un total de 2.901 pacientes a los que se les redujo la medicación antiepiléptica tras cirugía de epilepsia. El riesgo de recurrencia promedio fue del 18% (rango: 0-55%). Un 76% de los pacientes que tuvieron CE al intentar bajar la medicación volvieron a alcanzar la remisión al reintroducir FAE. Aunque en el metaanálisis se incluyeron tanto cirugías del lóbulo temporal como extratemporales, un 90% de los casos eran cirugías sobre el lóbulo temporal. La mayoría de los estudios incluidos en el metaanálisis eran trabajos retrospectivos no cegados y muchos eran no controlados, es decir no se compara entre un grupo al que se baja la medicación y otro al que no. En ninguno de los estudios analizados se diferenciaba entre disminución y retirada total de la medicación antiepiléptica tras la cirugía [31].

En los dos estudios prospectivos y controlados disponibles se muestran los resultados comparativos entre un grupo de pacientes a los que se redujo el tratamiento tras al menos un año sin CE después de la cirugía y otro grupo a los que no se redujo la medicación. En ninguno de estos dos trabajos se encontraron diferencias en cuanto a recidiva de CE ni en posibilidades de control a largo plazo entre el grupo de pacientes a los que se les redujo la medicación y el de los que se mantuvieron sin reducir [32,33]. En el estudio de Berg et al [32], volvieron a tener CE 73 de 162 pacientes (45%) a los que no se redujo la medicación y 41 de 129 (32%) a los que se intentó reducir. En el estudio de Kerling et al [33], se produjeron CE en 10 de 26 (38,5%) del grupo al que no se redujo la medicación y en 8 de 34 (23,5%) del grupo al que se intentó reducir. Sin embargo, en ninguno de ambos estudios se aleatorizó a los pacientes a bajar o no la medicación por lo que es posible que exista un sesgo de selección y que los pacientes a los que no se disminuyó la medicación sean pacientes considerados *a priori* como malos candidatos para intentar una retirada de FAE. Los dos trabajos incluyen sobre todo a pacientes adultos y con cirugía del lóbulo temporal (> 90% de los casos) [32,33].

El único trabajo que incluye únicamente cirugías extratemporales es el estudio retrospectivo de Menon et al con 106 pacientes. Un 41,5% volvió a tener CE al reducir la medicación y un tercio de éstos no entró en remisión durante el seguimiento [34].

El estudio en población pediátrica más numeroso es el de Boshuisen et al. Se trata de un estudio multicéntrico europeo, retrospectivo, no controlado, en el que se incluyeron 766 pacientes menores de 18 años libres de CE y auras tras la cirugía (temporal o extratemporal) a los que se intentó retirar FAE con un porcentaje de recurrencia de CE del 12%; de éstos, un 30% no consiguió quedar libre de CE de nuevo al reintroducir la medicación [35].

Entre los factores de riesgo asociados de forma más consistente en los distintos estudios a recurrencia de CE tras reducción de FAE después de la cirugía están: presencia de CE antes de iniciar el descenso de medicación, epilepsia no lesional, duración de la epilepsia mayor de 11 años, retirada precoz de la medicación (menos de 10 meses tras la cirugía) y EEG anormal un año tras la cirugía [31,36].

Evidencias	Nivel
El riesgo de recurrencia de CE en pacientes a los que se retira o disminuye la medicación antiepiléptica después de una cirugía de epilepsia que consigue el control de las CE, es del 18%	II

Recomendaciones	Grado de recomendación
La decisión de suspender el tratamiento antiepiléptico debe consensuarse entre el médico y el paciente o sus padres, después de proporcionar información sobre sus riesgos y beneficios	R - SAdE
La posibilidad de suspender el tratamiento antiepiléptico debe valorarse en pacientes libres de CE durante dos años, ya que el riesgo de recurrencia en esta situación puede ser razonable para muchos de ellos	A
En adultos puede emplearse el sistema de puntuación del Medical Research Council para informar del riesgo de recurrencia en caso de suspender o continuar el tratamiento. La diferencia en el riesgo de recurrencia entre 2 y 4 años sin CE oscila entre el 10-15%, y entre un EEG normal o anormal, entre el 5-10%. No se recomienda el empleo de este sistema en niños porque los factores de riesgo que se incluyen no coinciden con los observados en estudios en este grupo de edad	B
En niños, el principal factor de riesgo para la recurrencia de las CE es la etiología. Puesto que no se dispone de estimaciones aceptables del riesgo de recurrencia de este factor asociado a otros posibles factores de riesgo, se aconseja valorar únicamente si las CE son sintomáticas remotas o idiopáticas/criptogénicas. Debe advertirse a los padres que la continuación del tratamiento no garantiza la ausencia de recurrencias	A
Además de los riesgos de recurrencia, deben tenerse en cuenta otros factores: efectos adversos de la medicación, riesgo de lesión física o muerte, calidad de vida, problemas sociales y psicológicos. En particular, el riesgo de perder la licencia de conducir o el empleo pueden ser determinantes en algunos adultos	R - SAdE
Periodos de retirada de la medicación de entre 4 semanas y 6 meses son razonables. Se desaconsejan periodos más prolongados	C
Debe plantearse una reducción progresiva de la medicación antiepiléptica en pacientes sometidos a cirugía sobre el lóbulo temporal que lleven un año sin CE	B

Bibliografía

1. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996; 37: 1043-50.
2. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of anti-epileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-8.
3. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175-80.
4. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008; 49: 455-63.
5. Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, et al. Stopping medication in children with epilepsy. Predictors of outcome. *N Engl J Med* 1981; 304: 1125-9.
6. Arts WFM, Visser LH, Loonen MCB, et al. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 1988; 29: 244-50.
7. Holowach-Thurston J, Thurston DL, Hixon BB, et al. Additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anti-convulsant therapy. *N Engl J Med* 1982; 306: 831-6.
8. Todt H. The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984; 25: 137-44.
9. Bouma PA, Peters AC, Arts RJ, et al. Discontinuation of anti-epileptic therapy: a prospective study in children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1579-83.
10. Gherpelli JL, Kok F, Dal Forno S, et al. Discontinuing medication in epileptic children: a study of risk factor related to recurrence. *Epilepsia* 1992; 33: 681-6.
11. Matricardi M, Brinciotti M, Benedetti P. Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 582-9.
12. Mastropaolo C, Tondi M, Carboni F, et al. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol* 1992; 32: 141-5.
13. Olmez A, Arslan U, Turanlı G, et al. Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure* 2009; 18: 251-6.
14. Shinnar S, Berg A, Moshe S. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-45.
15. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994; 330: 1407-10.
16. Dooley J, Gordon K, Camfield P, et al. Discontinuation of anti-convulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 1996; 46: 969-74.
17. Caviedes BE, Herranz JL. Seizure recurrence and risk factors after withdrawal of chronic antiepileptic therapy in children. *Seizure* 1998; 7: 107-14.
18. Altunbaşak S, Artar O, Burgut R, et al. Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure* 1999; 8: 384-9.
19. Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2011; 20: 520-5.
20. Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Withdrawal of antiepileptic drugs in young patients with cryptogenic focal epilepsies. *Seizure* 2012; 21: 431-6.
21. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, et al. Recurrence risk after a withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 116-24.
22. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306: 1374-8.
23. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35: 285-96.
24. Siren A, Erikson K, Jalava H, et al. Idiopathic generalized epilepsy with 3 Hz and master spike wave discharges: a population-based study with evaluation and long-term follow-up in 71 patients. *Epileptic Disord* 2002; 3: 209-16.
25. Calleja S, Salas-Puig J, Ribacoba R, et al. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001; 10: 424-7.
26. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy syndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006; 129: 1269-80.
27. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1553-62.
28. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD001902.
29. Serra JG, Montenegro MA, Guerreiro MM. Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration of tapering off matter for seizure recurrence? *J Child Neurol* 2005; 20: 624-6.
30. Chadwick D. Does withdrawal of different antiepileptic drugs have different effects on seizure recurrence? Further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study. *Brain* 1999; 122: 441-8.
31. Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 2014; 108: 765-4.

32. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. Reduction of AEDs in post-surgical patients who attain remission. *Epilepsia* 2006; 47: 64-71.
33. Kerling F, Pauli E, Lorber B, et al. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? *Epilepsy Behav* 2009; 15: 476-80.
34. Menon R, Rathore C, Sarma SP, et al. Feasibility of antiepileptic drug withdrawal following extratemporal resective epilepsy surgery. *Neurology* 2012; 79: 770-6.
35. Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, et al; TimeToStop Study Group. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 784-91.
36. Harroud A, Weil AG, Bouthillier A, et al. Prognostic tests and antiepileptic drug withdrawal after epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci* 2014; 41: 409-12.

33

Fármacos antiepilépticos genéricos. Equivalentes terapéuticos

Autores:

F. Cañadillas Hidalgo. Neurología

J.C. Estévez María. Neurología

Revisores:

C. Arenas Cabrera. Neurología

M.D. Morales Martínez. Neurología

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

J.C. Sánchez Álvarez. Neurología

Introducción

Entre las medidas estatales adoptadas para racionalizar recursos sanitarios destacan, entre otras, la autorización de fármacos genéricos (FG), una vez expirada la patente del medicamento original y agotado el periodo de protección de datos (Ley 13/1996), la promoción de receta por principio activo, la normativa sobre precios de referencia que favorecen el uso de FG, y la posibilidad de sustitución del fármaco prescrito en las oficinas de farmacia. Los cambios a principios activos distintos con parecido perfil de eficacia y seguridad (alternativa terapéutica equivalente), en práctica hospitalaria desde hace más de una década [1], recientemente impuestos en instituciones penitenciarias, son una extensión de la política de cambio adoptada con los FG, con fines económicos.

La legislación vigente en la Unión Europea define como FG todo aquel que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el fármaco innovador (FI) de referencia, también conocido como original o 'de marca', haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros y mezclas de isómeros se considerarán un mismo principio activo, salvo que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Pueden diferir en los excipientes y las distintas formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma terapéutica (Directiva 2001/83/EC, Ley 29/2006). En dicha legislación, sin embargo, el solicitante puede estar exento de estudios de biodisponibilidad *in vivo* si el FG satisface unos requisitos de la *Guía sobre la investigación de la bioequivalencia* de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) [2].

El FG se desarrolla con la intención de que pueda ser intercambiable por el FI y así reducir los costes del tratamiento, ya que se fabrica sin licencia de la compañía innovadora y no está obligado a invertir en investigación, ni desarrollo, ni promoción. En España se les reconoce con las siglas EFG (equivalente farmacéutico genérico, Ley 29/2006) y son los mismos autorizados que en el resto de la Unión Europea. En España se dispone actualmente de EFG para CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, PGB, TPM y VPA en solución inyectable.

A pesar de la misma autorización, las políticas de sustitución son distintas y cambiantes en el tiempo según el país de la Unión Europea e incluso según el sistema de Salud. Por ejemplo, en Suecia solamente son sustituibles un reducido número de medicamentos mientras en los Países Bajos lo son todos aquellos que cuentan con FG. En España quedan fuera del cambio 'sin conocimiento del médico prescriptor' los denominados 'principios de precaución adicional' entre los que se encuentran CBZ, PHT vía oral y VGB (Orden Ministerial SCO/2874/2007 actualizada en BOE de 9 de mayo de 2014)

► Pregunta Nº 228.- ¿Qué diferencias existen entre bioequivalencia, biodisponibilidad y equivalencia terapéutica entre fármaco innovador, genéricos y equivalentes?

La biodisponibilidad es la cuantía y velocidad a la que se absorbe una sustancia o su fracción activa y llega a los receptores tisulares en los que debe actuar. Teniendo en cuenta que las tasas en sangre y en la diana terapéutica son intercambiables, se admite en la práctica como biodisponibilidad de un fármaco, la cuantía y velocidad con que alcanza la circulación general.

Dos productos medicinales 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 [3]. Si bien, dos sustancias son equivalentes terapéuticos si se comprueba clínicamente su efectividad, en la práctica tanto la EMA como la FDA (Food and Drug Administration, EE. UU.) admiten que la bioequivalencia es suficiente garantía de equivalencia terapéutica siempre que el producto a comparar contenga excipientes inactivos estandarizados [3]. Esta consideración, discutida y no reconocida por parte de la comunidad científica, implica que dos fármacos bioequivalentes se pueden intercambiar indistintamente en cualquier paciente y grupo de edad sin que se modifique la relación riesgo-beneficio. Particularmente no se ha definido formalmente la intercambiabilidad entre sí de FG bioequivalentes a FAE innovador.

La aceptación de bioequivalencia entre el FI y el FG se basa en la similitud de tres parámetros farmacocinéticos: el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) indicativa de la cantidad absorbida, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el tiempo empleado en alcanzar ésta (T_{max}). Los datos se obtienen de una muestra igual o superior a 12 sujetos sanos [2], en los que se determinan en varias extracciones sanguíneas tras dosis simples o repetidas, en distintos momentos separados por períodos de lavado, y con diseño cruzado donde cada sujeto es su propio control comparando idéntica cantidad molar administrada del principio activo de ambas formulaciones. Las agencias reguladoras establecen bioequivalencia y, por extensión, para equivalencia terapéutica, cuando el 90% del intervalo de confianza de la relación entre el FG y el FI, para el AUC y la C_{max} queda dentro del rango $\pm 20\%$ (en datos transformados logarítmicamente con fines estadísticos es el rango 80-125%) [3-5]. Este límite de $\pm 20\%$ se fijó en los años ochenta asumiendo que es una desviación clínicamente irrelevante y es el empleado por empresas farmacéuticas innovadoras para poder realizar cambios en sus formulaciones o en procesos de fabricación sin necesidad de repetir ensayos clínicos.

Las variaciones permitidas en el término de bioequivalencia pueden comprender diferencias en el contenido del principio activo de hasta el 40% pero sin que la concentración media plasmática después de la administración del FG difiera más de un 5-7% de la observada con el FI. Diversos lotes de un mismo producto pueden fluctuar entre 95% al 105% sin aparente repercusión. Estas variabilidades son modestas en comparación con las advertidas bajo la influencia de factores fisiológicos, patológicos y ambientales, aunque puede ser excesiva para los fármacos con margen terapéutico estrecho, como ocurre con alguno de los FAE [6]. La FDA analizó más de 2.000 estudios de bioequivalencia y la diferencia media entre FI y FG fue del 4,35% para C_{max} y de 3,6% para AUC, reafirmando en lo acertado de su política [7].

Son conceptos importantes que se deben tener en cuenta:

- **Sustancias con índice terapéutico estrecho.** Aquellas en las que la diferencia entre concentración mínima tóxica y la mínima efectiva es menor de 2 veces. En el caso de los FAE pequeñas variaciones plasmáticas pueden provocar descontrol de CE o toxicidad.
- **Sustancias con alta variabilidad intraindividual.** Aquellas en las que la variabilidad de biodisponibilidad en un mismo individuo supera el 30%. La desviación mayor se acusa en la C_{max} . En estos supuestos la normativa actual de la UE es más rigurosa en cuanto a los rangos comentados antes para la bioequivalencia [2].
- **‘Alternativas terapéuticas equivalentes’.** A falta de definición consensuada, se refieren a aquellos fármacos de diferente estructura química y misma indicación terapéutica sin evidencia de menor o mayor relevancia clínica entre ellos y por tanto elegibles indistintamente –con posibles excepciones justificadas en pacientes o grupos concretos– en pos de un menor coste.

► **Pregunta N° 229.- ¿Puede sustituirse un FAE innovador por uno genérico o FAE genéricos entre sí?**

Nueve ECA, a doble ciego, todos cruzados menos uno, con un total de 211 adultos y 42 niños, no detectaron diferencias significativas en porcentaje de individuos con reaparición de CE, aumento de frecuencia de CE, número de abandonos por ineficacia, concentraciones séricas del FAE ni en efectos adversos. Se realizaron en pacientes tomando CBZ, PHT o VPA y datan de 1986 a 1998 [8-16].

Desde entonces no hay investigaciones con alto nivel de evidencia que los refuten. El resto de publicaciones con diseño adecuado son, en su mayoría, estudios de caso-control que parten de la dudas que genera el término autorizado de bioequivalencia (el rango utilizado, la no realización en enfermos, los valores medios y no individuales tomados como referencia, etc). Los organismos oficiales rebaten cada punto (Tabla 33.1) [17]. Sin embargo, a nuestro juicio quedan sin contestar dos circunstancias:

1. La definición de bioequivalencia está basada en las diferencias medias de la muestra en la que se realiza la prueba, de tal forma que hasta un 9% de participantes en el ensayo puedan quedar fuera de ese rango sin alterar la media. Incluso en artículos de hace más de 25 años la FDA admitía un 5% de posibilidades que el FG no sea equivalente a su FI.
2. Para la aprobación de un nuevo FG no se exigen estudios comparativos de biodisponibilidad con otros FG de la misma sustancia de diferentes empresas. Consecuencia de ello, es que puede haber variaciones en las concentraciones sanguíneas en una cuantía doble a la de la sustitución del FAE innovador.

Estas dos situaciones pueden provocar que el paso arbitrario entre innovador y genérico, o entre genéricos, implique un riesgo extra de descompensación de la epilepsia o bien toxicidad, y sus consecuencias (morbi-

Tabla 33.1. Objeciones metodológicas y de resultados y respuesta de organismos oficiales.	
Objeciones	Respuestas
La bioequivalencia implica biodisponibilidad y no equivalencia del efecto terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> • La equivalencia en biodisponibilidad asegura la equivalencia terapéutica porque las variables farmacocinéticas son más sensibles para detectar diferencias que las farmacodinámicas o clínicas
Los estudios no incluyen enfermos en condiciones reales (adultos entre 21 y 35 años, sanos dentro de su peso ideal \pm 10%, con dosis únicas y menores)	<ul style="list-style-type: none"> • Los estudios en dosis única son más sensibles para detectar diferencias en la velocidad de absorción que los realizados en estado estacionario • La variabilidad interindividual o entre subgrupos no afecta a una comparación que se realiza en un mismo individuo al que se le intercambia un producto • Las modificaciones farmacocinéticas en el enfermo son achacables al fármaco en sí, no a la formulación original o genérica • La politerapia no afectará más a un genérico que al de marca si son bioequivalentes • Los niños y los enfermos no se incluyen en los estudios por razones éticas y, en los últimos, metodológicas al poder cambiar su estado metabólico en los dos periodos del diseño cruzado
Los estudios de bioequivalencia son de dudosa validez con FAE de rango terapéutico estrecho, con cinéticas no lineales, formulaciones de liberación sostenida, medicamentos racémicos con dos o más estereoisómeros, excipientes diferentes, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Una cinética no lineal es un factor que se tiene en cuenta en guías de diseño para definir dosis a ensayar • Se exigen estudios de dosis única y múltiple en casos de no linealidad por saturación del metabolismo • No es posible que se acumulen más los metabolitos en los genéricos que en los originales si su velocidad y grado de absorción son equivalentes
Los excipientes y colorantes no son completamente inocuos (el estudio de bioequivalencia sería correcto pero la relación riesgo-beneficio distinta)	<ul style="list-style-type: none"> • Se utilizan siempre excipientes de uso muy frecuente y, por tanto, con características bien conocidas ^a
La baja solubilidad es una limitación a la valoración de bioequivalencia	<ul style="list-style-type: none"> • Al comparar la C_{max}, T_{max} y el AUC, los estudios de biodisponibilidad garantizan que la velocidad y grado de absorción son equivalentes, confirmando que no hay diferencias relevantes, con independencia de la alta o baja permeabilidad o solubilidad de los fármacos
El criterio ' \pm 20%' es demasiado amplio, en especial, para ciertos FAE	<ul style="list-style-type: none"> • El criterio '\pm 20%' se aplica al intervalo de confianza del 90%, por lo que la diferencia entre genérico e innovador debe ser mucho menor. En la mayoría de ocasiones, estas diferencias no superan en 4% el AUC y en el 5% en la C_{max} • FAE con índice terapéutico estrecho se les aplica en UE criterio \pm 10%

^a Es necesario revisar los excipientes del FAE genérico, al no ser iguales al FAE innovador, ante la posibilidad de alergia o intolerancia.

mortalidad, peor relación médico-paciente, pérdida del puesto de trabajo, supresión del permiso de circulación, merma en afectividad, peor calidad de vida...).

Hace tiempo se propusieron estudios de bioequivalencia individual pero fueron desestimados por su coste [18]. Con los FAE genéricos sí hay propuestas recientes de modificar los límites de bioequivalencia media para FAE de estrecho margen y para los altamente variables [19]. Utilizando simulaciones estadísticas se demuestra que los FAE genéricos, aún cumpliendo los requerimientos de bioequivalencia con el FAE

innovador, pueden no cumplirlos entre ellos [20]. Estudios previos encontraron en un simulacro con cerca de 600 emparejamientos una variación llamativa en AUC y C_{max} [21,22]. En ninguno de estos artículos se valoraron las implicaciones clínicas de sus hallazgos.

En cuanto a cambios clínicos, diversos trabajos estudiaron diferencias entre las formulaciones genérica e innovadora de FAE clásicos (CBZ, PHT y VPA) con conclusiones contradictorias y sin que en la mayoría existan repercusiones relevantes en la evolución de la enfermedad [8,10,15,16, 23]. Esto apoya la tesis de la EMA que las variables farmacocinéticas son más sensibles (y rigurosas) que las farmacodinámicas (clínicas) para detectar inequivalencia. Sin embargo, en un análisis de la subpoblación con reaparición o incremento de frecuencia de CE y niveles previos conocidos, constata en 21 de 26 pacientes descenso sérico al cambiar a FAE genérico de hasta un 40% con PHT, 34% con VPA y 20% con CBZ [24].

Dos estudios muestran la necesidad de aumentar la dosis media diaria de LTG en un 5,1% y 6,2% tras su cambio a FG [25,26]. Estos y otros estudios de casos y controles valoran también el uso de recursos médicos como medida indirecta de ineficacia [27-30]. Globalmente encuentran en el cambio a FAE genérico clásico (CBZ, PHT, PRM) y de segunda generación (GBP, LTG, TPM, ZNS) una mayor proporción de asistencia en servicios de urgencias, un aumento en número y tiempo de estancia hospitalaria y de necesidad de otros medicamentos, en los ciclos de FAE genérico. Se les cuestiona a estos ensayos que no están cegados al cambio ni a pacientes ni a médicos y son financiados por la industria farmacéutica. Por otro lado, por el diseño de los estudios observacionales la capacidad de confirmar que una CE es causada por la sustitución a FAE genérico se ha cifrado en un 94% (especificidad) pero la potencia para detectar acontecimientos agudos relacionados con CE debidos al cambio a FAE genérico queda en un 11% (sensibilidad), mostrando el escaso valor de los diseños caso-control para detectar cambios clínicos [30].

No llegan a las mismas conclusiones en otros trabajos [31,32], en especial cuando se ajustan los resultados tras analizar ciertas variables y factores de confusión (personas de alto riesgo a presentar CE, cambios en la severidad de la enfermedad, interacciones medicamentosas, pobre adherencia o cambios en el diagnóstico) desaparecen los hallazgos encontrados en una primera valoración sobre volumen de ingresos y asistencias al departamento de urgencias [33]. Varios investigadores explican esta disparidad de conclusiones en que es el cambio de formulación el que *per se* favorece un peor cumplimiento terapéutico siendo generador de las consultas de urgencias, internamientos y otros servicios médicos. De hecho demuestran que estas consecuencias ocurren en proporción similar si se suministra una nueva receta de LTG, sea FAE innovador o FAE genérico [34].

Algunos trabajos de observación encuentran más riesgo de contusiones y fracturas craneales en el cambio entre formulaciones genéricas de TPM [29], o que el riesgo de hospitalización y de heridas o fracturas de cráneo se triplica en la sustitución entre genéricos que en el cambio de innovador a genérico [35].

Otro método indirecto para evaluar la efectividad de los FAE genéricos es calcular la proporción de pacientes que retornan al FAE innovador y esclarecer la razón. La vuelta a FAE innovador es superior a la que se da con otras sustancias (antidepresivos, antihipertensivos, estatinas, nitritos, etc.) que se cifra entre 1,5 y 9,1%. Las cifras oscilan entre el 12,5-44,1% según FAE y estudio (Tabla 33.2) [25-27,35,36].

Hay que decir que lo más abundante en la literatura son series retrospectivas cortas y casos aislados en los que se denuncian recaídas o efectos adversos tras la sustitución [6]. Forman parte también de nivel IV de evidencia las opiniones derivadas de encuestas entre facultativos clínicos, siendo bajo el porcentaje de los médicos que responden (4,7-21,6%) y de ellos más del 50% certifican la aparición de CE o efectos tóxicos

Tabla 33.2. Proporción de enfermos que retornan del FAE genérico al FAE innovador.

	FAE	N.º de casos	Porcentaje de retorno a FAE innovador
LeLorier J et al [25]	CBZ	851	20,8
	CLB	1.060	44,1
	GBP	202	30,9
	LTG	671	27,5
Andermann F et al [26]	VPA	1.770	20,9
	CLB	1.483	27,1
	LTG	1.354	12,9
Duh MS et al [27]	TPM	325	12,5
LeLorier J et al [35]	GBP, LTG, TPM	948	14,7
Chaluvadi S et al [36]	LEV	260	42,9

con el cambio. Presumiblemente son experiencias negativas de los especialistas la razón que los lleva a participar restando valor a los resultados [37,38]

Un efecto placebo negativo o ‘nocebo’ puede inferirse al estar sometidos tanto profesionales como pacientes a un bombardeo de informaciones poco objetivas sobre FG. Como resultado, se presta mayor atención y se es más sensible a efectos adversos, se atribuyen síntomas no relacionables al cambio, se es más diligente a la hora de reportar CE, que siempre se imputan al FAE genérico y existe más seguridad emocional con el FAE innovador. Incluso se ha apuntado que la ansiedad de pensar en la ineficacia del FAE genérico puede favorecer la actividad crítica [39].

Tres revisiones sistemáticas recientes indican una clara tendencia a aumento de consultas de urgencia, ingresos y estancias más prolongadas, siendo mayor el riesgo de descontrol de epilepsia en el intercambio de FAE genéricos entre sí [40-42], pero parece que por el momento los estudios disponibles no son lo suficientemente potentes para demostrar que los FAE genéricos son similares a los FAE innovadores en efectividad en toda la población epiléptica [6,43].

► Pregunta N° 230.- Dentro de los FAE, ¿cuáles tienen más riesgos al ser sustituidos por su genérico?

Es razonable pensar que hay más riesgos con aquellos FAE con índice terapéutico estrecho donde ligeras oscilaciones pueden generar consecuencias negativas, y por la misma razón los FAE más recientes, con un índice terapéutico más amplio y cinética mayoritariamente lineal, son menos peligrosos que los antiguos, pero ambos supuestos no han sido demostrados. Los casos más paradigmáticos son en este sentido CBZ y PHT, que han quedado fuera de sustitución por su genérico sin la autorización expresa del médico que lo receta.

Ni la patología epiléptica es de reducida ventana terapéutica ni tampoco los FAE en sentido amplio, como grupo terapéutico. El único FAE de estrecho margen terapéutico contemplado por la ILAE es PHT [44].

En un estudio retrospectivo de cohortes, PHT sustituida por su genérico se asoció a discontinuación, cambio de dosis o adición de otro FAE, lo cual no sucedió con LTG y VPA, pero sin encontrar diferencias en la presencia de CE [32].

► **Pregunta N° 231.- ¿Pueden usarse fármacos genéricos como tratamiento inicial o de terapia añadida?**

En los ECA que comentamos [10-12,14-16] se muestra efectividad para los FAE introducidos *de novo* tanto innovadores como genéricos, con lo cual no hay inconveniente para optar por unos u otros FAE como tratamiento de inicio o en terapia añadida.

Ante la ausencia de evidencia de alto nivel, las recomendaciones están basadas en la experiencia (nivel de evidencia IV) o la reglamentación. Es necesario explicar las normas de autorización del FAE genérico al ser prescrito para mejorar la adherencia y la necesidad de no intercambiar las distintas formulaciones de FAE genérico. El seguimiento es el propio de la introducción de un FAE (eficacia, tolerabilidad, nivel plasmático en determinados supuestos,...). Es obligatorio comunicar la desestabilización de una epilepsia o la aparición de efectos adversos tras la aplicación de un FAE genérico a los órganos de farmacovigilancia autonómicos o nacionales y guardar los datos por un mínimo de 5 años (Ley 29/2006, art. 53.2).

En grupos especiales (niños, gestantes, ancianos, pacientes pluripatológicos o aquellos en los que con modificaciones mínimas de dosis entraron en CE repetidas o EE) se ha propuesto por distintos autores no utilizarlos en ningún supuesto [45,46].

► **Pregunta N° 232.- ¿Qué ventajas y desventajas tienen los fármacos genéricos?**

La principal ventaja que aportan los FG es un precio mucho menor por la no obligación de invertir su fabricante en Investigación + Desarrollo. Sin embargo, la receta por principio activo ha llevado a los fabricantes de FI a bajar el precio de su producto incluso igualando el precio del FG. Por tanto, en ese supuesto de igualdad de precios no hay ventaja alguna del FAE genérico sobre el FAE innovador. Sin embargo la Ley obliga proporcionar el FAE genérico (Ley 29/2006) y en ciertas Comunidades Autónomas el adquirido en subasta. Las características de la manufactura de los FG conllevan menor viabilidad a largo plazo del producto; en concreto, las compañías pueden desaparecer con facilidad o retirar el FAE genérico una vez finalizado el contrato que suele ser de 5 años y en subasta, de 2 años. Estas circunstancias forzarían a cambiar de fabricante del preparado en un momento dado, con mayor riesgo de posibles variaciones de nivel sérico y pérdida de adhesión ante el cambio de aspecto del medicamento. Si añadimos la pérdida de esa ventaja económica para la que los FG fueron concebidos, el posible freno a la innovación de las grandes empresas farmacéuticas y otras cuestiones resumidas en la tabla 33.3, es lógica una preocupación en pacientes y sus médicos en el caso concreto de las epilepsias. Las CE implican unas consecuencias potencialmente graves y una dificultad en su control farmacológico. La vida del paciente epiléptico ya es lo suficientemente incierta como para añadirle más intranquilidad [43].

Además el coste por proceso debe ser la referencia, por tanto hay que añadir al precio si se generan visitas adicionales al médico u hospital, el tiempo invertido en educación sobre el nuevo preparado, el gasto derivado de descompensación o toxicidad, la monitorización plasmática y otros [43,47]. De hecho, hay datos de mayor gasto en los periodos con FAE genérico comparados con los de FAE innovador y aun peor si reciben versiones múltiples de FAE genérico, en Canadá, Estados Unidos y Europa [29,48], pero deben corroborarse con más detalle y a más largo plazo.

Tabla 33.3. Ventajas y desventajas de FAE genéricos.

Ventajas	Inconvenientes	Recelos
<ul style="list-style-type: none"> Algunos son menos costosos (ahorro hasta del 80%): <ul style="list-style-type: none"> Sostenimiento del sistema Sectores sociales con bajo poder adquisitivo Países en vías de desarrollo La universalización de los nombres evita errores Su denominación indica el compuesto químico (usados en los sistemas de enseñanza) Amplia experiencia en su uso (al menos 10 años) 	<ul style="list-style-type: none"> Variaciones en biodisponibilidad, efecto terapéutico, seguridad y tolerabilidad con el de marca Diferencias en manufactura y excipientes ^a Su apariencia distinta con los de marca y entre ellos (bioapariencia) lo que conduce a confusiones, dudas, ansiedad y fallos de cumplimiento terapéutico Dificultad para pronunciar y recordar los nombres Sus fichas técnicas no coinciden por completo con el de marca ^b 	<ul style="list-style-type: none"> Proliferación de empresas que los distribuyen, a veces desconocidas Proceden a veces de industrias ubicadas en países con dudosa infraestructura (sobre todo India), implicando menor calidad Variabilidad de precios entre ellos Prescripción inducida u obligada Sustitución en los puntos de venta reiterados (incentivos, falta de existencias, etc.) Freno a investigación e innovación

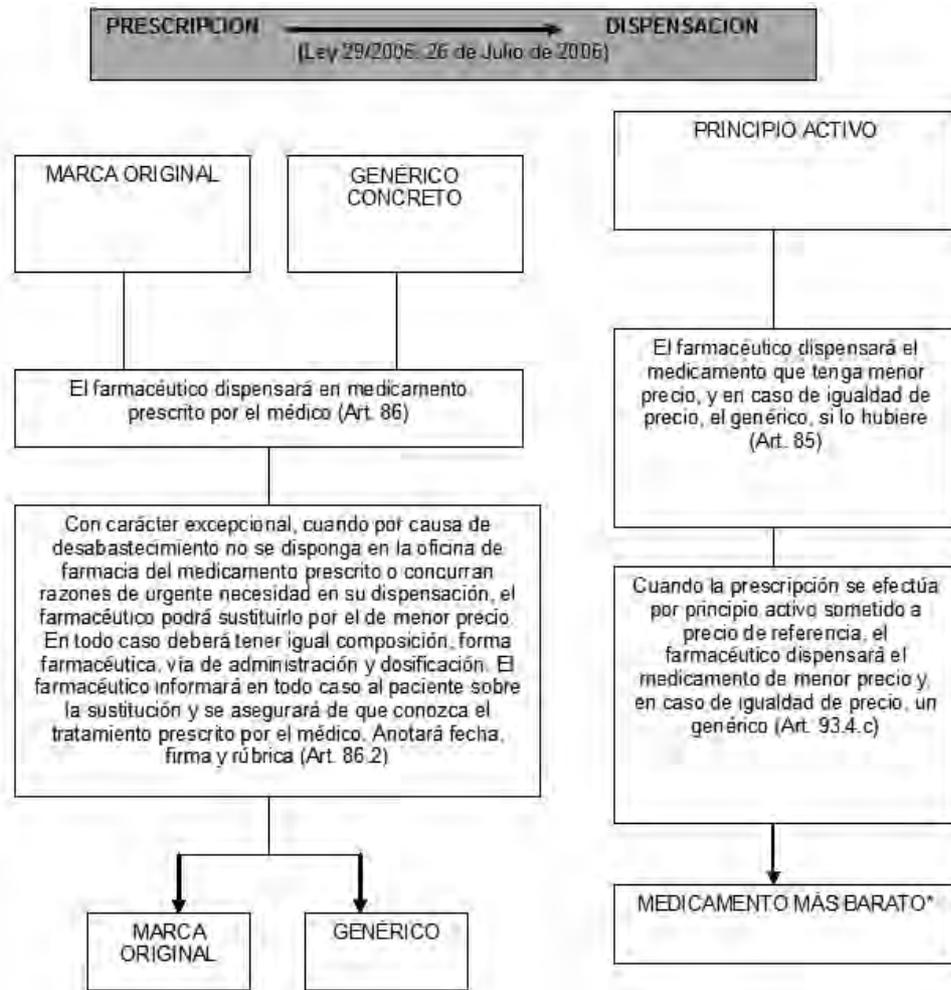
^a Factores que pueden establecer diferencias clínicamente apreciables: tamaño de partículas, sus formas e isómeros, solución o sal y tipo, vehículo, excipiente y cohesionante, recubrimientos, grado de hidratación del cristal, adición de sustancias deshidratantes al envase, diluyente, viscosidad, pH, tipo y número de impurezas, recubrimiento entérico, solubilidad, agente de suspensión, envase y tapón, vidrio o plástico, sustancia de protección bacteriana, cantidad de componente activo relativa y absoluta, contaminantes, sustancias alérgicas primarias y secundarias en el producto, punto de fusión, ionización de ingredientes, factores de almacenamiento, tensión superficial, agentes correctores de sabor y colorantes, antioxidante utilizado, distribución, tamaño del comprimido o proporción superficie/comprimido, etc. ^b Algunas indicaciones están sujetas a patente de utilización y no pueden mencionarse en ficha técnica del FAE genérico.

Finalmente, las implicaciones médico-legales que pueden derivarse de un cambio de FAE innovador a FAE genérico o entre FAE genérico son una incógnita en nuestro medio. El hecho de permitirse sustituciones por el farmacéutico, sin conocimiento ni conformidad del paciente ni del médico prescriptor, confiere a este estamento una gran responsabilidad en el caso de un fallo terapéutico que es derivado a la administración. La figura 33.1 muestra el flujo de dispensación en nuestro país. Compartimos con la Academia Americana de Neurología la necesidad de una legislación que exija un consentimiento informado de pacientes y médicos responsables, en el caso de llevarse a cabo la permuta del tratamiento con FAE en las oficinas de farmacia [46], como se hace con los ‘principios de precaución adicional’.

► Pregunta Nº 233.- ¿Son fiables los sistemas de inspección, validación en la fabricación, composición y fabricación de los FAE genéricos?

La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), a través del Departamento de Inspección y Control de Medicamentos, es el organismo del Ministerio de Sanidad y Política Social que garantiza a los ciudadanos y a los profesionales sanitarios la calidad, seguridad, eficacia y correcta información sobre de los medicamentos y productos sanitarios que se comercializan en España. Para esta tarea interactúa con pacientes, profesionales sanitarios, industria farmacéutica, autoridades sanitarias españolas y extranjeras, investigadores, sociedades científicas, medios de comunicación y ciudadanía en general. Cada año se analiza una media de 10.000 sospechas de reacciones adversas.

Ningún medicamento puede comercializarse sin la autorización de la AEMPS o de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), obtenida tras un proceso riguroso de evaluación de la calidad químico-farmacéu-



* En Andalucía, el FAE genérico designado tras subasta

Figura 33.1.

tica, eficacia y seguridad, además de concretar las condiciones de fabricación y uso. Todos los FG en general, están sometidos a los mismos requerimientos que los FI en cuanto a legalización e inspección periódica, De las más de 1.000 nuevas solicitudes en 2013 dos tercios correspondieron a FG y tan solo un 2,6% fueron rechazadas [49].

Para que un laboratorio fabrique un medicamento debe haber sido previamente inspeccionado y contar con un certificado asegurando que cumple con las normas de correcta fabricación de la UE. En el caso de los FG, los estudios de bioequivalencia son evaluados por la Unidad de Farmacocinética de la EMA. Si aprecian irregularidades en los datos presentados, son examinados allá donde se hayan obtenido, dentro o fuera de la UE. Para autorizar la venta de un medicamento en nuestro país la AEMPS necesita la certificación obtenida por la EMA, pero hoy día es raro que solicite muestras para un contraanálisis, asumiendo

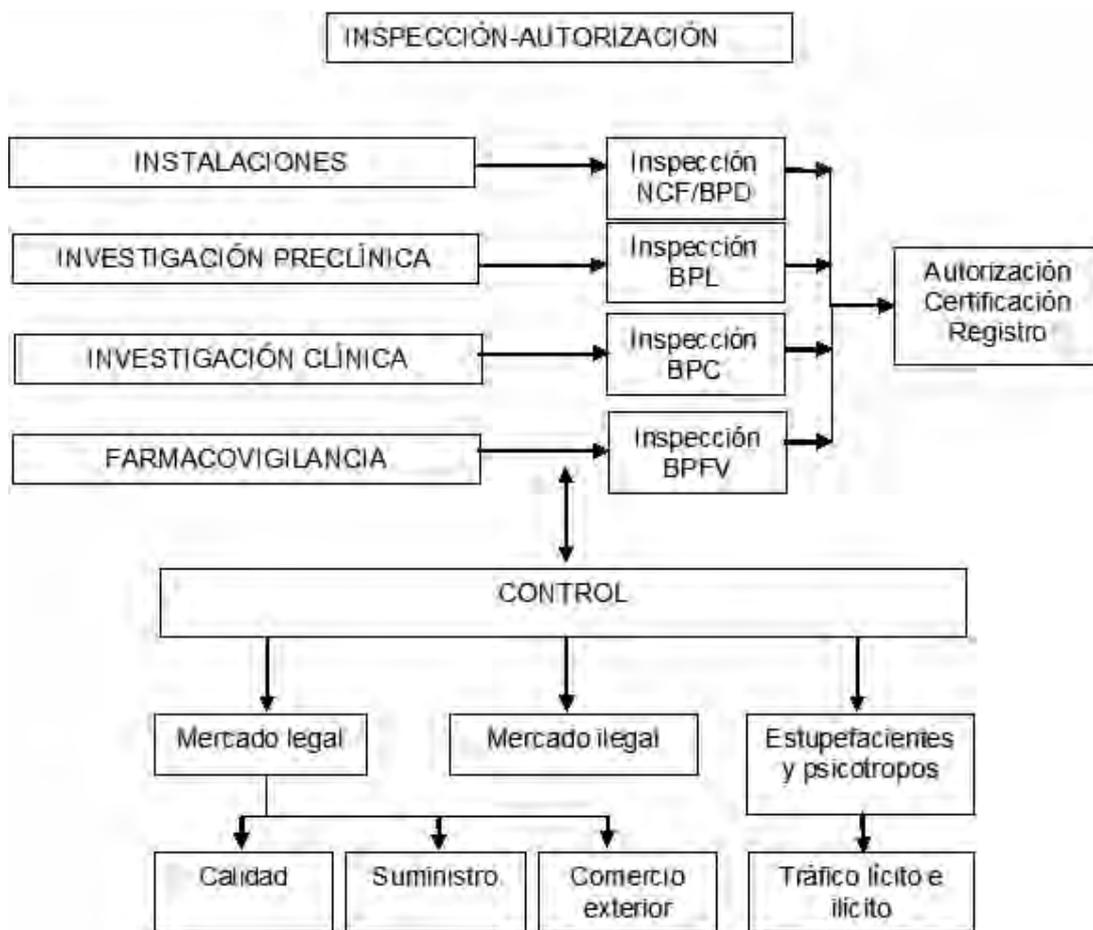


Figura 33.2.

Mapa de procesos del departamento de inspección y control de medicamentos. NCF: normas de correcta fabricación; BPD: buenas prácticas de distribución; BPL: buenas prácticas de laboratorio; BPC: buenas prácticas clínicas; BPFV: buenas prácticas de farmacovigilancia.

los datos como verídicos, aunque si encuentra discrepancias, exige confirmación o justificación de los datos.

El Departamento de Inspección y Control de Medicamentos dependiente de la AEMPS, en base a procedimientos consensuados en la UE (Ley 10/2013, Real Decreto 577/2013) es el responsable en nuestro país de vigilar todo el proceso (Figura 33.2):

- a) *Normas de correcta fabricación y distribución (NCF/BPD)*: verifica que los laboratorios farmacéuticos y los fabricantes de principios activos desarrollan sus medicamentos de acuerdo con los requisitos de calidad necesarios para su uso.
- b) *Buenas prácticas de laboratorios (BPL)*: inspecciona prácticas realizadas en laboratorios (universitarios,

- farmacias hospitalarias, empresas privadas de investigación, etc.) donde se llevan a cabo estudios no clínicos de seguridad sobre productos de ensayo contenidos en medicamentos de uso humano y veterinario.
- c) *Buena práctica clínica (BPC)*: conjunto de reglas vigentes, éticas y científicas dirigidas a garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los individuos que participan en un ensayo clínico y asegurar la calidad de sus resultados.
 - c) *Buena práctica de farmacovigilancia (BPFV)*: certifica que los titulares de una autorización de venta cumplen con las responsabilidades y obligaciones que marca la ley.

Teniendo en cuenta la creciente importancia de los FG, se han priorizado en Europa las inspecciones a los estudios de bioequivalencia presentados en la AEMPS. En 2013 se realizaron 12, que suponen casi un tercio del total de inspecciones de BPC [49], 11 de ellas fuera de territorio nacional.

El sistema español de farmacovigilancia humana está compuesto por los 17 centros autonómicos específicos y la AEMPS que comparte las notificaciones acerca de reacciones adversas graves con la EMA y las demás agencias nacionales de la UE, integrándose en la base de datos europea de sospechas de reacciones adversas (EudraVigilance) y conforma una red de vigilancia que permite una comunicación fluida lo que facilita la detección de cualquier tipo de problema derivado del uso farmacológico.

La AEMPS, además de mantener una evaluación continuada de los fármacos ya en venta, debe visar cualquier cambio que puedan registrar. Los laboratorios están obligados a contar con un sistema de farmacovigilancia, disponer, mantener y realizar una auditoría independiente de un archivo maestro de dicho sistema y disponer en la UE de manera continua con una persona de contacto cualificada en esta materia (Real Decreto 577/2013). De hecho, la mayoría de los defectos de calidad motivo de retiradas son comunicados por los propios laboratorios farmacéuticos.

► Pregunta Nº 234.- ¿Deben medirse sistemáticamente los niveles plasmáticos de los FAE cuando son intercambiados?

Los niveles sanguíneos pretenden establecer un rango farmacológico en el que el control de CE sea máximo y el tóxico bajo o inexistente. Las tasas determinadas son sólo orientativas ya que en la práctica diaria la dosis final es individual dependiendo de la eficacia y tolerabilidad. Para la mayoría de los fármacos, no es rentable la medida sistemática de sus niveles y sólo deben solicitarse si permiten interpretarse con seguridad y contribuyen a optimizar el tratamiento del paciente [50], como puede ser cuando el medicamento tiene una estrecha ventana terapéutica y/o una importante variabilidad interindividual en su metabolización y la patología tratada tiene consecuencias graves que no pueden reconocerse clínicamente (ej: riesgo de CE). En el caso concreto de los FAE, los niveles séricos teóricamente pueden tener utilidad para:

1. Establecer una dosis y concentración efectivas terapéuticas en un sujeto como referencia futura, al menos en dos determinaciones [51].
2. Relacionar o no con toxicidad o descontrol de CE.
3. Valorar la adhesión al tratamiento.
4. Ajustar la dosis en situaciones de variabilidad farmacocinética (infancia, vejez, comorbilidad, gestación, interacciones, etc...).
5. Guiar ajustes en FAE con cinética no lineal como PHT.
6. Para descubrir posibles cambios de concentración tras sustituciones con FAE genérico [52].

Salvo en el contexto de un ensayo clínico que investigue alteraciones en las concentraciones indicativas de diferencias en biodisponibilidad, no creemos indicada la medida sistemática de nivel sérico del FAE genérico tras su introducción. En cualquier caso como hemos dicho antes sería imprescindible conocer la concentración terapéutica individual poco antes del momento del reemplazo, circunstancia que rara vez ocurre. Además, en la interpretación de resultados habría que tener en cuenta explicaciones alternativas a una posible variación de valores (fluctuaciones normales, hora de extracción de muestra, etc.) [52].

► Pregunta N° 235.- ¿Existen evidencias de la eficacia de utilización de equivalentes terapéuticos en el tratamiento de la epilepsia y es aceptable la sustitución de un FAE por un equivalente terapéutico en algún tipo de epilepsia o síndrome epiléptico?

La equivalencia terapéutica se basa en estudios clínicos cuyo objetivo es mostrar que el grupo experimental produce beneficios equivalentes a los del grupo control [53]. El tipo de ensayo óptimo para conocer efectos comparados son los directos de superioridad de los fármacos entre sí, pero al no ser exigidos por las agencias reguladoras, ser más costosos, y no interesar a la industria farmacéutica apenas se realizan. En su defecto se recurre a ensayos de equivalencia terapéutica y ensayos de no inferioridad. En los primeros no se pretende demostrar igualdad para la variable y se asume diferencias de sus efectos considerados que son irrelevantes desde un punto de vista clínico. En los segundos se busca poner de relieve que una intervención no es inferior a la de referencia en un margen preestablecido para la variable principal. Sin embargo, hoy día se han implantado las comparaciones indirectas en defecto de las *'head to head'*, más asequibles pero proporcionando un nivel de evidencia considerablemente menor. Son ensayos frente a un tercer comparador común que puede ser el placebo u otra sustancia. Las evidencias obtenidas junto a las extraídas de estudios observacionales –de cohortes o de casos y controles– constituyen la plataforma sobre la que descansa los programas de intercambio terapéutico elaborados por las comisiones de farmacia hospitalaria y en instituciones cerradas, donde la supervisión constante del paciente permite garantizar la eficacia y seguridad tras el intercambio lo que sería poco factible en el medio ambulatorio.

Por intercambio terapéutico se entiende la sustitución de un medicamento diferente del prescrito pero considerado equivalente terapéutico o mejor alternativa terapéutica en una indicación concreta aprobada, esperando la misma o superior eficacia, seguridad y tolerabilidad. El cambio se realiza sin la expresa aprobación del facultativo que lo había indicado y en base a un protocolo aceptado. Su objetivo general es la eficiencia en el tratamiento farmacológico y facilitar su control, garantizando la disponibilidad en lugar y momento oportunos. La política de sustitución en España está restringida a EFG.

El tipo de actuaciones previstas en un programa de intercambio terapéutico se puede clasificar en:

- a) Sustitución de fármacos por la alternativa terapéutica incluida en la guía farmacoterapéutica, adaptando dosis y pautas.
- b) Suspensión de fármacos que no han mostrado eficacia en ensayos clínicos o carecen de interés terapéutico en pacientes ingresados.
- c) Continuación de tratamientos que no son aconsejables modificar.
- d) Aplicación de fármacos 'homólogos,' que son equivalentes terapéuticos utilizados indistintamente en función del coste y su disponibilidad.

Todos los FAE están incluidos en el apartado 'c' y en consecuencia no se intercambiarían.

Consideramos que el establecimiento de guías para prescribir según la mejor evidencia disponible debe ser a nivel estatal por la AEMPS, no según las Comisiones de Farmacia de cada centro hospitalario o los sistemas de salud de cada Comunidad Autónoma, para no romper la cohesión territorial. Además subrayamos que le corresponde al médico y no al farmacéutico la indicación en cada caso.

En la búsqueda de ensayos clínicos o cualquier tipo de estudio que demuestren las ventajas o peligros de intercambio terapéutico entre FAE, no hemos localizado ninguno, probablemente porque el mencionado intercambio terapéutico es tan complejo como peligroso en una entidad tan peculiar como la epilepsia, donde la elección del mejor tratamiento disponible es individual y depende de multitud de variables.

La SAde afirma que el heterogéneo grupo de medicamentos específicos que integran el tratamiento farmacológico de la epilepsia, indicados en el no menos heterogéneo grupo de epilepsias y síndromes epilépticos, debe continuar fuera del intercambio terapéutico, en el sentido antes descrito.

Recomendaciones	Grado de recomendación
No es aceptable intercambiar un FAE innovador o de marca por un FAE genérico en un paciente epiléptico controlado	R - SAde
Puede iniciarse un tratamiento con un FAE concreto, ya sea en monoterapia o en asociación, con un genérico	R - SAde
No es aceptable intercambiar FAE genéricos de distintas empresas farmacéuticas entre sí	R - SAde
Se deben explicar al paciente las normas de autorización del FAE genérico al ser prescrito, para mejorar el cumplimiento terapéutico	R - SAde
En caso de aparición de CE o de efectos adversos tras la introducción de un FAE genérico, se deben analizar exhaustivamente las razones del fracaso y comunicarlo a los organismos de farmacovigilancia	R - SAde
No está indicada la medida sistemática de nivel de FAE en sangre, tras cambio de FAE innovador o de marca a su genérico	R - SAde
Nunca debe realizarse un intercambio terapéutico en el tratamiento de la epilepsia	R - SAde

Bibliografía

1. Delgado-Sánchez O, Puigventós-Latorre F, Llodrá-Ortola V, et al. Programa para la sustitución de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 261-70.
2. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Guide-line on the Investigation of Bioequivalence. 20-1-2010. London: European Medicines Agency (EMA).
3. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>. [26-07-2001].

4. World Health Organization. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Draft revision. 2005. URL: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf.
5. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Centre for drug evaluation and research (CDER). Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence. Studies for orally administered drug products: general considerations. 2003. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5356fnl.pdf>.
6. Perucca E, Albani F, Capovilla G, et al. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 5): 16-20.
7. David BM, Nwakama PE, Buehler GJ, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1583-97.
8. Oles KS, Penry JK, Smith LD, et al. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992; 42: 1147-53.
9. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard* 1997; 35: 468-72.
10. Aldenkamp AP, Rentmeester T, Hulsman J et al. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 185-92.
11. Hodges R, Forsythe WI, Gillies D, et al. Bio-availability and dissolution of three phenytoin preparations for children. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 708-12.
12. Kishore K, Jailakhani BL, Sharma JN, et al. Serum phenytoin levels with different brands. *Indian J Physiol Pharmacol* 1986; 30: 171-6.
13. Jumao-as A, Bella I, Craig B, et al. Comparison of steady blood levels of two carbamazepine formulations. *Epilepsia* 1989; 30: 67-70.
14. Hartley R, Aleksandrowicz J, Bowmer CJ, et al. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43: 117-9.
15. Soryal I, Richens A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 688-91.
16. Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarern S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 548-52.
17. García-Arieta A, Blázquez-Pérez A, De la Barrera PP, et al. A propósito de los medicamentos genéricos. *Rev Neurol* 2006; 43: 446-8.
18. Endrenyi L, Amidon GL, Midha KK, et al. Individual equivalence: attractive in principle, difficult in practice. *Pharm Res* 1998; 15: 1321-5.
19. Bialer M, Midha K. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia* 2010; 51: 941-50.
20. 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: 69-77.
21. Krauss GL, Caffo B, Chang YT, et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol* 2011; 70: 221-8.
22. García-Arieta A. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs by indirect comparisons. *Ann Neurol* 2012; 71: 724-5.
23. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, et al. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004; 63: 1494-6.
24. Berg MJ, Gross RA, Tomazewsky KJ, et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008; 71: 525-30.
25. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 2179-86.
26. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, et al. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to brand compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007; 48: 464-9.
27. Duh MS, Paradis PE, Latremouille-Viau D, et al. The risk and cost of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009; 72: 2122-8.
28. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology* 2010; 74: 1566-74.
29. Paradis PE, Latremouille-Viau D, Moore Y, et al. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1793-805.
30. Zachry WM 3rd, Doan QD, Clewell JD, et al. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* 2009; 50: 493-500.
31. Hartung DM, Middieton I, Svoboda L, et al. Generic substitution among medicaid patients with diverse indications: a cohort-crossover study. *CNS Drugs* 2012; 26: 707-16.
32. Erickson SC, Le L, Ramsey SD, et al. Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1365-71.
33. Devine ST, Weisbart E, Barron J, et al. Acute epilepsy exacerbations in patients switched between A-rated antiepileptic drugs. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 455-63.
34. Gagne JJ, Avorn J, Shrank WH, et al. Refilling and switching of

- antiepileptic drugs and seizures-related events. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 347-53.
35. Steinhoff BJ, Runge U, Witte OW, et al. Substitution of anticonvulsant drugs. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 449-57 [citando a LeLorier et al. Poster PND46. ISPOR 13th Annual International Meeting; 2008 May 3-7. Toronto, ON, Canada].
 36. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 810-5.
 37. Biraben A, De Toffol B, Semah F, et al. Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptique en France: résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163: 455-61.
 38. Krämer G, Steinhoff BJ, Feucht M, et al. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia* 2007; 48: 609-11.
 39. Privitera MD. Generic antiepileptic drug: current controversies and future directions. *Epilepsy Curr* 2008; 8: 113-7.
 40. Talati R, Scholle JM, Phung OP, et al. Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 314-22.
 41. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrik EJ, et al. Seizure outcomes following use of generic vs. brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2010; 70: 605-21.
 42. Yamada M, Welty T. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1406-15.
 43. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007; 6: 465-8.
 44. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidance for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring. *ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia* 2008; 49: 1239-76.
 45. Crawford P, Feely M, Guberman A, et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165-76.
 46. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, et al; the American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 1249-50.
 47. Argumosa A, Herranz JL. Impacto clínico y económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005; 41: 45-9.
 48. Duh MS, Cahill KE, Paradis PE, et al. The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs: a review of recent evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2317-28.
 49. Memoria de Actividades de la AMPS 2013. URL: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2013.pdf>. [15-02-2015].
 50. Tomson T, Dahl ML, Kimlad E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Sys Rev* 2007; 1: CD002216.
 51. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidance for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring. *ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia* 2008; 49: 1239-76.
 52. Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 929-39.
 53. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, et al. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 736-45.

34

Estilo de vida del paciente epiléptico crónico

Autores:

M. Nieto Barrera. Neuropediatría

M. Payán Ortiz. Neurología

Revisores:

C. Arenas Cabrera. Neurología

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

P. Serrano Castro. Neurología

Introducción

El estilo de vida del paciente epiléptico debe guiarse por unas pautas comunes, que consisten en ser prudente con las bebidas alcohólicas, pautas de sueño adecuadas y evitar el estrés elevado. A estas recomendaciones, hay que añadirles otras que dependen de la edad, del medio familiar, escolar o laboral, del tipo, horario y frecuencia de CE, de la ansiedad que despiertan las CE en el paciente y/o familia y de los FAE. Para alentar un estilo de vida que sea adecuado se debe facilitar información amplia sobre el proceso. A pesar de ello en algunos pacientes, preferentemente en aquellos con ERF, las consecuencias psicológicas y sociales son muy importantes e incluso pueden ser más discapacitantes que las propias CE. Otros, con epilepsias bien controladas, no presentan problemas psicosociales significativos [1,2].

► **Pregunta N°236.- ¿Cómo influye el consumo de alcohol en el paciente epiléptico crónico?**

Es bien conocido que la ingesta excesiva puede provocar CE. No obstante, fue comparado un grupo de pacientes con epilepsia que consumían cantidades moderadas de alcohol, dos veces por semana, con otro que no consumía y, no hubo diferencias significativas [3]. Se ha demostrado también que el riesgo de provocar CE aumenta con una ingesta de 50 g de etanol al día y es dosis dependiente, o sea, a mayor ingesta de alcohol, mayor riesgo de CE [4]. Esto explica que la prevalencia de epilepsia en alcohólicos, en los países desarrollados, es casi el triple que en la población general, mientras que la prevalencia de alcoholismo es solo ligeramente superior en epilépticos que en la población [5].

Paradójicamente, en el habitual y gran consumidor de alcohol, la privación brusca de éste produce en horas, o pocos días, la aparición de CE, habitualmente CEGTC, junto con otros síntomas de privación [6]. El alcohol actúa sobre diversos neurotransmisores, preferentemente sobre los receptores NMDA y GABA. La ingesta aguda el alcohol inhibe los primeros y refuerza los segundos, efecto que se pierde horas más tarde de la ingesta con posible efecto rebote si la ingesta ha sido importante. En la abstinencia o privación brusca se potencian los receptores NMDA y disminuye la transmisión gabérgica [5]. El efecto facilitador del alcohol sobre las CE se ve además incrementado por posibles interacciones con algunos FAE y sobre todo, por la asociación a factores ambientales desencadenantes como mala calidad de sueño y otros.

Evidencias	Nivel
El consumo moderado y espaciado de alcohol no parece incrementar la frecuencia de CE, aunque se aconseja prudencia en las EGI	II
El consumo de más de 50 g/día de alcohol está asociado a un mayor riesgo de padecer una primera CE generalizada	III

► Pregunta Nº 237.- ¿Cómo influye la regularidad del sueño en el control de las CE del paciente epiléptico?

Entre la epilepsia y el sueño existe una relación muy estrecha. El sueño puede afectar la distribución y frecuencia de las DEI, y estas pueden cambiar la regulación del sueño fragmentándolo [7]. La privación de sueño, o el sueño prolongado, incrementan los paroxismos intercríticos hasta el 90% en las epilepsias asociadas o dependientes del sueño [8,9] (Tabla 34.1).

Existen epilepsias que se expresan preferentemente en la primera o última hora del sueño nocturno o diurno (siesta), aunque también presenten CE durante el día, como la epilepsia focal benigna con puntas rolándicas, o casi exclusivamente en los márgenes citados como el gran mal del despertar, o, aunque presente CE y paroxismos durante el día, estos se incrementan en sueño, como en los síndromes de punta-onda continua durante el sueño lento o poco después del despertar como en la epilepsia mioclónica juvenil.

Otras epilepsias no guardan una relación tan estrecha con el momento del sueño pero sí con la fase. La mayoría de las CE ocurren en la fase de sueño lento, más frecuente en estadio II, y muy pocas en la fase REM [9]. La fase NREM es un estado de sincronización del EEG que facilita la propagación de las descargas mientras que la fase REM es un estado de desincronización que las dificulta [10,11].

Las manifestaciones críticas de los síndromes electroclínicos citados se incrementan si existe una disregulación del ritmo nictameral con disminución sensible de las horas de sueño. Cualquier tipo de epilepsia es sensible a una falta de horas de sueño sobre todo si es prolongada en el tiempo. Todo epiléptico debe mantener un ritmo de vigilia-sueño adecuado, es decir, dormir de 7 a 9 horas diarias según la edad y con un horario regular [12]. Esto no siempre es posible por condiciones laborales, problemas sociales y en personas jóvenes, sobre todo los fines de semana, fiestas y periodos de vacaciones. Si esto ocurre, se aconseja prolongar las horas de sueño al día siguiente para recuperar las horas perdidas.

Por otra parte, el sueño en ocasiones no es lo regular que se desea. Entre los trastornos del sueño, el síndrome de apnea del sueño es el que más influencia tiene sobre la epilepsia. Es más frecuente en epilépticos que en la población general, predominando en hombres y adultos. Su presencia en un epiléptico empeora

Tabla 34.1. Epilepsias que se presentan relacionadas con el sueño.

Epilepsias con punta-onda continua durante el sueño lento (EPOCS)
Epilepsia benigna con puntas centrotemporal
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante
Epilepsia generalizada tónico-clónica del despertar
Epilepsia mioclónica juvenil
Síndrome de Lennox-Gastaut (CE tónico-axiales)

el control de las CE o provoca la aparición tardía de ellas [11]. Un ECA prospectivo, ha demostrado que los dispositivos de presión continua en la vía aérea (CPAP), en pacientes con el síndrome de apneas del sueño, epilepsia focal y EEG anormal, produjeron una marcada reducción de DEI [13].

Los FAE también pueden empeorar la calidad del sueño. Los FAE antiguos reducen las fases de sueño REM y los estadios III y IV del sueño lento y algunos de los FAE recientes mejoran la eficiencia del sueño (GBP, PGB, TGB), siendo necesarios más estudios para conocer bien el efecto de los FAE sobre el sueño [14].

Evidencias	Nivel
La privación de sueño activa las descargas epileptiformes y es un potente activador de las epilepsias del despertar	III
La asociación de epilepsia y síndrome de apnea del sueño es más frecuente que en la población general	III
Los dispositivos de presión continua en vía aérea mejoran el síndrome de apneas del sueño, la calidad de sueño y reducen en epilepsias parciales las descargas paroxísticas	III

► **Pregunta N° 238. ¿Cómo influye el estrés en el control de las CE del paciente epiléptico?**

Es relativamente frecuente que los familiares, e incluso el epiléptico, pongan en relación la CE con algún acontecimiento del entorno que ha podido causarle excesivo desasosiego o estrés psíquico o físico. Hay pacientes que se sensibilizan a estos factores y aumentan su susceptibilidad crítica [2].

El estrés se ha citado como factor desencadenante de CEGTC y, paradójicamente, las CE se presentan en la fase de relajación del esfuerzo físico o la tensión emocional anterior. En un estudio con 104 pacientes, el 97% identificaron al menos un factor precipitante de sus CE, siendo el más frecuente el estrés (85%), seguido de la privación de sueño (71%) y la falta de adhesión al tratamiento (54%) [15]. El estrés es un factor importante en la EGI y poco determinante en la epilepsia del lóbulo temporal, aunque a veces puede desencadenarla.

En un estudio epidemiológico que incluyó 300.000 soldados israelíes seguidos durante 30 meses, se observó que los soldados destinados a unidades de combate, sometidos a mayor nivel de estrés, por exigencias físicas y mayor tensión emocional, tenían significativamente una mayor tasa de CE no provocadas (riesgo relativo: 1,29), que los soldados dedicados a labores administrativas o labores de mantenimiento [16].

Evidencias	Nivel
El estrés físico o emocional facilita la aparición de CE, preferentemente generalizadas	III

► Pregunta N° 239. - ¿Es recomendable el ejercicio físico para el paciente epiléptico?

Existen pocos estudios sobre el efecto del ejercicio físico en el paciente epiléptico. No obstante, el ejercicio físico actualmente se considera que puede ser beneficioso para las personas con epilepsia. Los beneficios están relacionados con la mejoría de la salud cardiovascular y psicológica, con mayor integración social y reducción de los niveles de estrés, actividad epileptiforme y número de CE [17].

Son una gran mayoría los deportes que la persona con epilepsia puede practicar. No son recomendables aquellos en los que una alteración de conciencia pueda tener consecuencias negativas, como los deportes de contacto, deportes en alturas, deportes acuáticos libres (la natación o deportes en piscina con supervisión puede ser practicada) y los relacionados con vehículos de motor o relacionados con alta velocidad. Estas recomendaciones son orientativas y dependen de que se esté acompañado o no, del entorno en el que se desarrolle la actividad, de la disciplina del sujeto, del tipo y frecuencia de CE, de la medicación y del deseo de participar.

Evidencias	Nivel
El ejercicio no aumenta la incidencia de CE en el paciente epiléptico	IV

► Pregunta N° 240.- ¿Qué recomendaciones de estilo de vida se debe dar al paciente con fotosensibilidad o con sensibilidad al sobresalto?

Las epilepsias fotosensibles son las más frecuentes de las epilepsias reflejas y tienen en común presentar una respuesta fotoparoxística, y a veces fotoconvulsiva, a la estimulación luminosa intermitente y/o en ocasiones a patrones o dibujos geométricos. Existe una predisposición genética, pero también pueden ser adquiridas. Puede presentarse pura, es decir siempre desencadenada por estímulos visuales, aunque no se descarta categóricamente que en un momento determinado de su vida y en determinadas circunstancias, aparezca una CE espontánea o bien o en el contexto de una epilepsia o síndrome electroclínico [18].

Los estímulos precipitantes son muy diversos: cambios bruscos intermitentes de luz, luz solar reflejada en el agua, luces de discotecas, televisión, videojuegos, ordenadores y patrones geométricos rayados o cuadrados [19]. Pueden no requerir tratamiento médico si el paciente colabora para evitar los factores precipitantes. Como medidas generales se aconseja el uso de gafas oscuras fuera del hogar, preferentemente con filtro adaptado y evitar estar en ayunas o en privación de sueño que facilitan la fotosensibilidad.

La sensibilidad al sobresalto se observa en niños y con menos frecuencia en adolescentes afectos de una encefalopatía fija que ante un ruido brusco o un estímulo táctil, un fognazo inesperado y a veces más de un estímulo asociado, presenta un movimiento brusco de flexión de cabeza, tronco y miembros (sobresalto) sin o con caída [18]. El tratamiento no farmacológico ideal es evitar el estímulo desencadenante aunque no siempre posible ya que depende del entorno más que del paciente. La educación del entorno y la desen-

sibilización del paciente, sometiéndolo a estímulos débiles al principio y cada vez más intensos con posterioridad, con apoyo psicosocial, puede ser útil. En general existe una pobre respuesta tanto farmacológica como no farmacológica.

Evidencias	Nivel
Los estímulos luminosos intermitentes pueden inducir CE en pacientes con epilepsia fotosensible	III

► **Pregunta N° 241.- ¿Qué fármacos están contraindicados en el paciente epiléptico?**

Hay muchos fármacos que pueden producir CE generalmente en dosis altas. Algunos de ellos se han utilizado en las décadas de los años cuarenta a sesenta como activadores de CE en los laboratorios de EEG, tales como la megimida y el cardiazol (pentilentetrazol), también utilizados en experimentación animal. Los anestésicos locales lidocaina y procaína y la aplicación local de penicilina se usan en experimentación animal para producir modelos de epilepsias focales. Los fármacos citados y muchos más [20], a dosis terapéuticas, habitualmente no manifiestan el efecto proconvulsivante, pero es aconsejable no prescribirlos a no ser imprescindibles, en epilépticos activos.

En la tabla 34.2 se exponen los fármacos que facilitan a dosis altas la aparición de CE, pero que a dosis terapéuticas pueden ser recomendados si son necesarios en epilépticos controlados con FAE. De la mayoría de estos fármacos solo tenemos información anecdótica o de pequeñas series de casos, existiendo una ausencia de evidencias consistentes, por lo que algunos de los fármacos expuestos en la tabla son discutidos. En otros, como los antibióticos betalactámicos su efecto proconvulsivante a altas dosis está refrendado por la práctica clínica. El bupropión dispone de un estudio prospectivo que demuestra que la probabilidad de desarrollar CE en pacientes tratados con él es superior a la de la población general [21]. Algunos de estos fármacos tienen un efecto paradójico, proconvulsivante y anticonvulsivante, según el contexto clínico. Entre los anestésicos generales expuestos que facilitan las CE, algunos se utilizan para controlar el EE refractario a fármacos. Las fenotiacinas pueden inducir CE pero inducen con más frecuencia síncope cardiogénico por espacio Q-T prolongado, que a veces es diagnosticado de CEGTC. Por último, hay fármacos como los antidepresivos tricíclicos, que están emparentados con la CBZ y otros, como baclofeno, que tienen cierto efecto gabérgico.

Los fármacos que facilitan las CE lo hacen disminuyendo el umbral convulsivo como los antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos, bien por su propia estructura química, por interacciones farmacocinéticas con los FAE inductores en el metabolismo hepático mediado por los citocromos P450 directamente, o indirectamente por sus metabolitos como los antirretrovirales, los antibióticos, los antidepresivos tricíclicos, o los antipsicóticos, estos últimos también por interacciones farmacodinámicas [22].

Evidencias	Nivel
Los fármacos reflejados en la tabla 34.2 pueden facilitar la aparición de CE	IV

Tabla 34.2. Fármacos que se han relacionado con la aparición de CE.

Antidepresivos	Antipsicóticos	Simpaticomiméticos (acción central)	Antibióticos	Otros fármacos
<ul style="list-style-type: none"> • Tricíclicos Amitriptilina Clorimipramina Desipramina Imipramina Nortriptilina Protriptilina • IMAO • Bupropión 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotiacinas Clorpromacina Flufenacina Perfenacina Tioridacina • Butirofenonas • Clozapina • Litio • Olanzapina • Pimocida • Quetiapina 	Atomoxetina	Cefalosporinas Eritromicina Gentamicina Penicilinas	Aminofilina Baclofeno Ciclosporina Metoclopramida Tacrolimus Teofilina
		Anestésicos	Otros antiinfecciosos	
		<ul style="list-style-type: none"> • Generales Fluoranos Ketamina Propofol • Locales Lidocaína Procaína 	Aciclovir Anfotericina Imipenem Isoniacida Quinolonas	

► **Pregunta Nº 242.- ¿Existen productos dietéticos que deban ser evitados por el paciente epiléptico?**

La dieta de un epiléptico debe ser rica y equilibrada. A veces los pacientes creen que los condimentos excitantes (pimienta, guindilla) o las bebidas estimulantes (café, mate, té, cacao o bebidas de cola) pueden provocar CE. Excepcionalmente es así e influyen otros factores como el estrés o privación de sueño. La cafeína, la teína y las aminos presentes en el cacao y las bebidas con cola producen un bloqueo selectivo de los receptores selectivos A1 y A2 de la adenosina, produciendo una estimulación de la excitabilidad cortical [23], pero su papel en la epileptogénesis no está demostrado. No obstante, se recomienda no consumir en grandes cantidades este tipo de bebidas.

Por otra parte, los suplementos nutricionales que contienen efedra que tiene un efecto simpaticomimético sobre los receptores adrenérgicos α_1 , β_1 y β_2 , predisponen a la aparición de CE [23]. El mismo efecto se ha observado también en los sujetos que toman *Ginkgo biloba*, al ser la ginkgo toxina un antagonista competitivo del fosfato de piridoxal que actúa como coenzima de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). La depleción del fosfato de piridoxal disminuye la actividad de la GAD que conlleva un déficit en la formación del GABA [23].

Se han descrito casos aislados de CE desencadenadas por el consumo de glutamato monosódico (habitual en la comida china) y de aspartamo, en este caso fundamentalmente en fenilcetonúricos. No hay estudios que sustenten estas observaciones [23].

Evidencias	Nivel
Se ha descrito aumento de la frecuencia de CE en epilépticos o CE de debut en personas sanas en relación con el consumo de grandes cantidades de café o té	IV
Los suplementos nutricionales que incluyen alcaloides de la efedra predisponen a la aparición de CE, especialmente si se asocian a cafeína	III
El consumo de <i>Ginkgo giloba</i> puede inducir la aparición de CE en pacientes epilépticos o en personas sanas	IV

► **Pregunta N° 243.- ¿Qué limitaciones sociales, laborales y legales tiene el paciente epiléptico en función de su condición y cuál es la legislación española en este sentido?**

El diagnóstico de epilepsia causa una verdadera conmoción en una persona o en los miembros de su familia, porque su enunciado provoca aún en muchos casos, marginación, rechazo y dificultades en los ámbitos sociales, académicos y laborales. Sin embargo, en la práctica muchos epilépticos son aptos para llevar a cabo un estilo de vida y una existencia absolutamente normales y lograr una inserción social satisfactoria. Las limitaciones sociales y laborales del epiléptico dependen del tipo de CE y, si los hay, de los déficits neurológicos y psíquicos que presente y de los factores de riesgo que ambas condiciones implican.

Limitaciones sociales

Las limitaciones sociales como las laborales y legales dependen de una serie de factores, algunos en relación con la epilepsia y el paciente, y otros con el entorno. En la figura 34.1 se observan todos los factores que intervienen para la estabilidad del epiléptico en los diferentes medios. No todos los epilépticos tienen las mismas limitaciones. Muchos de los afectos de EGI presentan problemas psicológicos. La ansiedad y depresión tienen una mayor prevalencia que en los controles sanos y ambas patologías parecen estar relacionadas con la imprevisibilidad y la amenaza constante de una CE. La naturaleza paroxística del trastorno y el aumento de la dependencia de los demás, con frecuencia inducen a la pasividad y baja autoestima. El mayor problema de estas personas es la pobreza de contactos sociales, y de amistades. Muchos de ellos nunca han tenido pareja. El miedo excesivo a ser rechazado les hace no explicar su estado a amigos, vecinos o colegas. La intervención psicológica adecuada, individual o en grupo, disminuye el estrés, le ayuda a gestionar su ansiedad y aprende las estrategias para integrarse [2].

Limitaciones laborales

Las tasas de desempleo son mayores en las personas con epilepsia que en la población general. Hay empleos que le están vedados y otros que no son recomendables, pero la gran mayoría se pueden desempeñar adecuadamente como muestra la tabla 34.3. Estos compartimentos tampoco son estancos, dependen del momento evolutivo y control de la enfermedad. Los expertos están de acuerdo en que los problemas de desempleo en los epilépticos no se deben solo a las CE, sino que hay otros factores que interaccionan como el nivel educativo, los déficits neuropsicológicos, el aislamiento social y las actitudes negativas de familias, empresarios y la sociedad en general [2]. El apoyo de los trabajadores sociales y de las leyes vigentes es fundamental para incrementar el empleo.

Aspectos legales

Como las leyes y los decretos actuales son más garantistas que punitivos, los derechos de los epilépticos en sus diferentes aspectos están cada vez más protegidos. La epilepsia está relacionada con relativa frecuencia con problemas legales, pero no existe una norma concreta específica que aborde el problema de manera íntegra, sino que son las distintas leyes y disposiciones generales las que aluden directa o indirectamente a la enfermedad, sus limitaciones y circunstancias.

Derechos laborales

La discriminación más o menos válida en el acceso al empleo, la temporalidad o no de la relación, salarios

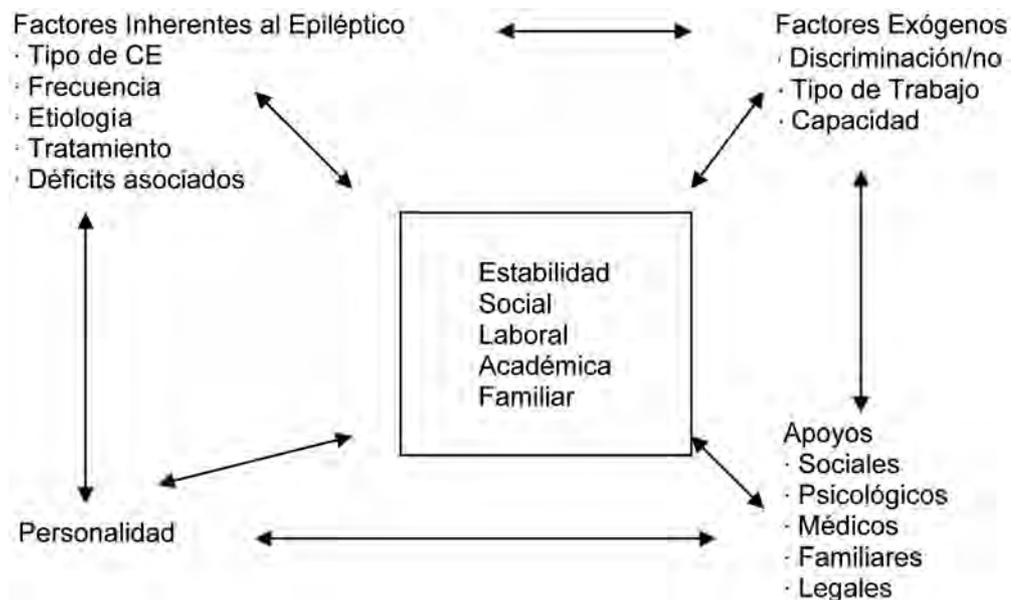


Figura 34.1.
Factores que intervienen en la integración del epiléptico.

o en las extinciones y despidos, está absolutamente proscrita por la Constitución Española, artículos 10 y 14 [24], y está protegida por los artículos 314 del Código Penal [25] y 17 del Estatuto de los Trabajadores [26] que prohíben expresamente toda discriminación en el ámbito laboral por razón de enfermedad.

La ley de Prevención de Riesgos Laborales 31/1995 establece:

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

En la jubilación, el epiléptico cuenta con más especificidades, contenidas en la Ley 53/2002 [27] que establece un sistema de jubilación gradual y flexible; en el Real decreto 1851/2009 [28], artículo 161 bis de la Ley General de la Seguridad Social y en el Real Decreto 1539/2003 [29].

Discapacidad

La Discapacidad que en algunos epilépticos sintomáticos puede estar presente se contempla en el Real Decreto 1971/1999 [30], que regula el procedimiento para el reconocimiento, declaración y grado de discapacidad. En esta normativa se contempla expresamente que el diagnóstico y tipificación a efectos de discapacidad de la epilepsia se efectúa sobre datos clínicos, de comienzo, frecuencia de las CE, duración, y tipo de CE, a tener en cuenta para calificar a un epiléptico como poseedor o no de una minusvalía.

Tabla 34.3. Epilepsia: orientación profesional.	
Profesiones no permitidas	Profesiones no aconsejables
Piloto de aeronaves y helicópteros	Conducción de vehículos
Controlador aéreo	Control de máquinas
Conductor de vehículos pesados o transporte público	Uso de sustancias peligrosas
Ferroviario	Trabajos de altura
Buzo profesional	Turnos de vigilante nocturno
Profesiones marítimas	Guardia de seguridad
Policía o Guardia Civil	Minero o picapedrero
Ejército profesional	Que requieran cambios de turnos constantes día/noche
Las que precisan permiso de armas	
Bombero	
Funcionario de prisiones	

La incapacidad que se le puede presentar al epiléptico en algún momento de su vida laboral por la evolución de su enfermedad está regulada por la Ley General de la Seguridad Social [31], texto refundido, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/1994 y en Sentencia de 1990 del Tribunal Supremo.

En lo que afecta a la epilepsia y sus efectos, es de resaltar la Ley 39/2006 [32] o Ley de Dependencia, de Promoción de la Autonomía Personal y la incapacidad civil de las personas en situación de dependencia está regulada por el Código Civil [33]. Aparte de lo citado existe un cuerpo normativo muy extenso donde se recogen otros aspectos de la situación del epiléptico.

Conducción de vehículos

Se ha convertido casi en una necesidad social. La probabilidad de que una CE ocurra durante la conducción puede estimarse multiplicando el riesgo de una nueva CE por la proporción de tiempo que se lleva conduciendo. Las restricciones en ello varían de país a país desde los 6 meses hasta tiempo indefinido. En España para prorrogar u obtener el carnet de conducir se exige [34]:

- a. *Motocicletas y vehículos de menos de 3.500 kg de peso o 9 plazas incluido el conductor:* no se permite conducir cuando haya habido pérdida de conciencia o CE en el último año. Si las CE han sido durante el sueño debe constatar que al menos ha pasado un año solo con estas CE. En caso de CE repetidas sin influencia sobre la conciencia o sobre la capacidad de actuar se deberá constatar que al menos ha transcurrido un año con sólo este tipo de CE. En el caso de crisis provocada por factor identificable o crisis única no provocada, el periodo será de seis meses sin tener nuevos episodios.
- b. *Vehículos de peso superior a 3.500 kg de peso o de más de 9 plazas:* solo se permite conducir cuando las CE y CE convulsivas de otras etiologías no han recurrido en 10 años sin tratamiento, tanto en CE nocturnas como diurnas. En CE sin afectación de conciencia o en CE provocadas por factor identificable se debe constatar que al menos lleva un año con solo este tipo de CE, sin tratamiento. En CE única no provocada el tiempo libre de CE será de 5 años, sin tratamiento.

Manejo de armas de fuego

En España, en virtud del Real Decreto 2487/1998, el diagnóstico de epilepsia excluye definitivamente de la

concesión de permiso de armas en cualquiera de sus variantes. Las profesiones que impliquen manejo de armas de fuego no serán aptas para el epiléptico ni están capacitados para practicar el deporte de la caza.

► **Pregunta N° 244.- ¿Qué limitaciones familiares, sociales y académicas tiene el niño epiléptico?**

Estas limitaciones dependen tanto de la familia y el entorno, como del mismo niño.

Familia

En una muestra de 324 niños con una edad media de $7,2 \pm 2,9$ años con epilepsia de diagnóstico reciente, los padres completaron el cuestionario de calidad de vida a los 1, 13 y 25 meses para evaluar su propio estrés, el estigma percibido, los miedos y preocupaciones y se evaluó la adhesión a los FAE por monitores electrónicos. Se observó un mayor estrés familiar y parental general y específico de la epilepsia; los miedos, preocupaciones y estigma percibido afectaban negativamente a la calidad de vida general y específica y repercutían negativamente también en el niño, en mayor medida durante el primer año de tratamiento que dos años después. Otras variantes como la edad, la adhesión al tratamiento y los efectos adversos, influían en la calidad de vida del niño [35]. De hecho, la revelación de la enfermedad produce en la familia una serie de reacciones de miedo y ansiedad, que son menores si ya tienen antecedentes familiares de epilepsia. Dos son las actitudes que la familia puede adoptar [36]:

- **Actitud de rechazo.** Se pone de manifiesto con rechazo, consciente o inconsciente, del diagnóstico formulado que motiva la consulta de médico tras médico. Otras veces, tras la aceptación inicial, los olvidos en la administración de medicamentos o las supresiones intempestivas (causas frecuentes y pocas veces reconocidas de fracasos terapéuticos), no son más que la expresión de un rechazo de la enfermedad.
- **Actitud de sobreprotección.** Se observa preferentemente en padres con tendencia a la ansiedad y depresión. La angustia de los padres nace del desconocimiento de la enfermedad, del sentimiento inconsciente de culpabilidad, etc. Los padres angustiados imponen pautas educativas restrictivas observando al niño continuamente o tomando precauciones excesivas para evitar las CE y al mismo tiempo indulgentes, evitando toda medida autoritaria ante el temor de que cualquier contrariedad desencadene un acceso. La dificultad para establecer unos límites normales de conducta da lugar a un 'niño vulnerable' con tendencia a la dependencia y bajo rendimiento en los aprendizajes.

Escolaridad

La escuela, que es para todo niño un elemento importante para su adaptación o integración social, se convierte en factor primordial para el niño con trastornos neurológicos. La epilepsia, si las CE no son frecuentes, no es por sí misma una contraindicación para la asistencia a un medio escolar normal. En la práctica, desgraciadamente, el que ello sea así está en relación con la tolerancia del centro. La familia debe advertir a la dirección escolar de la sintomatología de su hijo, apoyándose en un certificado médico en el que se especifique la necesidad de asistir a una escuela normal y las limitaciones en algunos aspectos de la vida escolar si existieran. Confianza y comprensión son los requisitos esenciales en la educación del niño epiléptico. Confianza en que puede participar en cualquier actividad normal; comprensión si la CE tiene lugar para desmitificarla y darle de nuevo la oportunidad de seguir el mismo ritmo de los demás. A pesar de ello, el rendimiento medio de los niños epilépticos con independencia de los casos sintomáticos, es más bajo que

el de sus pares, excepto en algunos casos de epilepsias idiopáticas, probablemente por tener baja autoestima y los efectos adversos de la medicación [2,12,36].

Recomendaciones	Grado de recomendación
El consumo moderado y espaciado de alcohol no parece incrementar la frecuencia de CE, aunque se aconseja prudencia en las EGI	B
Está contraindicado un consumo de alcohol superior a 50 g/día en epilépticos por su potencial epileptogénico demostrado	C
Todo epiléptico debe mantener un ritmo de vigilia-sueño adecuado en tiempo y regular en horario	R - SAdE
Los epilépticos deben evitar el estrés intenso en su vida cotidiana	C
El ejercicio físico y el deporte no modifican la incidencia de CE en el epiléptico, mejoran la salud en general y facilitan la integración social, por lo que se recomienda una actividad física regular no peligrosa ni extenuante	R - SAdE
En pacientes con epilepsia refleja fotosensible pura, sin CE espontáneas, la adopción de medidas que eviten o disminuyan el factor desencadenante es la mejor terapéutica	C
No se recomienda el uso a dosis altas de antibióticos betalactámicos, bupropión y algunos neurolépticos por su potencial efecto proconvulsionante dosis-dependiente	C
Los fármacos reflejados en la tabla 34.2 deben ser usados con prudencia en pacientes epilépticos, dado su posible efecto proconvulsionante	R - SAdE
No está comprobado que las bebidas estimulantes, café o té, puedan provocar CE si se toman en cantidades normales	R - SAdE
La alimentación del epiléptico debe ser rica y variada. Evitar los suplementos energéticos con efedra, especialmente asociados a gran cantidad de cafeína	C
Se debe informar y asesorar de forma adecuada al epiléptico sobre las limitaciones racionales y legales de las profesiones restringidas por su condición	R - SAdE
Se debe informar sobre la obtención o prórroga del permiso de conducir a los pacientes con epilepsia y sobre la necesidad de extremar el cumplimiento terapéutico	R - SAdE
El niño epiléptico con inteligencia normal debe tener una escolarización normal	R - SAdE
El niño epiléptico con déficits cognitivo, sensorial o motor debe tener una escolarización adecuada a estos déficits con independencia de sus CE	R - SAdE
La sobreprotección familiar, activa o pasiva, es desaconsejable. Es aconsejable la preocupación porque el niño y sobre todo el adolescente cumplan las prescripciones farmacéuticas y estilo de vida señalados por el neurólogo	R - SAdE

Bibliografía

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline no. 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: NICE; 2012. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137>. [23-02-2015].
2. EUCARE. European white paper on epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 6): 1-88.
3. Hoppener RJ, Kuyser A, Van der Lugt PJ. Epilepsy and alcohol: the influence of social alcohol intake on seizures and treatment in epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24: 459-71.
4. Leone M, Bottachi E, Beghi E, et al. Alcohol and Epilepsy Study Group. Risk factors for a first generalized tonic-clonic seizure in adult life. *Neurol Sci* 2002; 23: 99-106.
5. Asencio M, López-Trigo F. CE sintomáticas agudas/CE asociadas a situaciones específicas. In Carreño M, Casas C, Gil-Nagel A, et al, eds. Madrid: Luzón; 2011. p. 487-502.
6. McKeon A, Fryre MA, Delantry M. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 854-62.
7. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 4-20.
8. Degen R, Degen HE. Sleep and sleep deprivation in epileptology. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2: 235-60.
9. Dinner DS. Effect of sleep on epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 504-13.
10. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, et al. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002; 25: 899-904.
11. Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 1823-7.
12. Herranz JL, Campistol J, Campos J, et al. Vivir y comprender la epilepsia. Madrid: Nilo; 1999.
13. Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV, et al. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. *Neurology* 2008; 71: 572-7.
14. Rocamora R, Sánchez-Álvarez JC, Salas-Puig J. The relationship between sleep and epilepsy. *Neurologist* 2008; 14 (Suppl 1): S35-43.
15. Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 33: 101-5.
16. Moshe S, Shilo M, Chodick G, et al. Occurrence of seizures in association with work-related stress in young male army recruits. *Epilepsia* 2008; 49: 1451-6.
17. Pimentel J, Tojal R, Morgado J. Epilepsy and physical exercise. *Seizure* 2015; 25: 87-94.
18. Nieto-Barrera M. Tratamiento médico de las epilepsias reflejas. In Cruz-Campos GA, Vadillo-Olmo FJ, eds. *Epilepsias reflejas: reconocer y actuar*. Barcelona: Viguera; 2006. p. 137-57.
19. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's epilepsy in children*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2004.
20. Buchanan N. Medication which may lower seizure threshold. *Australian Prescriber* 2001; 24: 8-9.
21. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 450-6.
22. Armijo J, Adin J, Herranz JL. Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos. Barcelona: Gráficas MB; 2005.
23. Nieto M, Serrano P. Estilo de vida en el paciente epiléptico crónico. In Sánchez JC, Serrano P, Mercadé J, eds. *Guía Andaluza de Epilepsia* 2009. Madrid: EMISA; 2009. p. 367-79.
24. Constitución Española de 27 de diciembre de 1978. BOE n.º 311, de 29 de diciembre de 1978.
25. Código Penal, Ley Orgánica 10/1995. BOE n.º 281, de 24 de noviembre de 1995, p. 33987; rect. BOE n.º 54, de 2 marzo de 1996, p. 8401.
26. Estatuto de los Trabajadores. Real Decreto Legislativo 1/1995, de 24 de marzo. RCL 1995/997. BOE n.º 75, de 29 marzo de 1995, p. 9654.
27. Ley 53/2002 de Medidas para el establecimiento de un sistema de jubilación gradual y flexible. BOE n.º 167, de 13 julio de 2002, p. 25633.
28. Real Decreto 1851/2009 que desarrolla el artículo 161 bis de la Ley General de la Seguridad Social (RCL 1994\1825) en cuanto a la anticipación de la jubilación de los trabajadores con discapacidad en grado igual o superior al 45 por ciento. BOE n.º 307, de 22 diciembre de 2009, p. 108161.
29. Real Decreto 1539/2003 que establece coeficientes reductores de la edad de jubilación a favor de los trabajadores que acreditan un grado importante de minusvalía. BOE n.º 304, de 20 de diciembre de 2003, p. 45343.
30. Real Decreto 1971/1999. Procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad. BOE n.º 2, de 26 de enero de 2000, p. 3317; rect. BOE n.º 62, de 13 de marzo de 2000, p. 10297.
31. Ley General de la Seguridad Social, real Decreto Legislativo 1/1994, de 20 de junio. RCL 1994\1825. BOE n.º 154, de 29 de junio de 1994.
32. Ley 39/2006, de Ley de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia. BOE n.º 299, de 15 diciembre de 2006, p. 44142.
33. Código Civil, Real Decreto de 24 de julio de 1889. Gaceta de 25 de julio de 1889, n.º 206.

34. Orden PRE/2356/2010, de 3 de septiembre, por la que se modifica el Anexo IV del Reglamento General de Conductores, aprobado por el Real Decreto 818/2009, de 8 de mayo. BOE n.º 220, de 10 septiembre de 2010, p. 77421-7.
35. Wu YP, Follansbee-Junger K, Rausch J, et al. Parent and family stress factors predict health-related quality in pediatric patients with new-onset epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 866-77.
36. Nieto-Barrera M. Epilepsia. In García-Caballero C, González-Meneses A, eds. *Tratado de pediatría social*. 2 ed. Madrid: Díaz de Santos; 2000. p. 595-600.

35

Calidad de vida y seguimiento a largo plazo del paciente con epilepsia crónica

Autores:

E. Gallardo Corral. Neurología

F. Hernández Ramos. Neurología

Revisores:

C. Arenas Cabrera. Neurología

S. Roldán Aparicio. Neuropediatría

J. Romero Godoy. Neurología

► **Pregunta Nº 245.- ¿Cómo se debe estructurar el tratamiento integral del paciente epiléptico?**

El tratamiento integral del paciente epiléptico debe encuadrarse dentro de las normas propias de esta patología crónica con la utilización adecuada de los recursos sanitarios disponibles en ese momento y para ese paciente en concreto.

El objetivo ideal del tratamiento debe incluir el control de las CE, el impacto de la enfermedad sobre las funciones cognitivas y de la conducta y comorbilidades asociadas y reducir el efecto sobre el entorno social, educativo, familiar y laboral del paciente. Centrarnos sólo en el control de las CE puede ser un error, ya que si a pesar del buen control de éstas hay una mala tolerabilidad a la medicación o una inadecuada inserción en la sociedad, la calidad de vida percibida por el enfermo no es buena, y estaremos ante un fracaso en el control de la enfermedad en ese paciente en concreto [1].

Evidencias	Nivel
El objetivo principal del tratamiento antiepiléptico es conseguir una buena calidad de vida relacionada con la salud, y en esto influye el control de las CE, los efectos adversos de la medicación, la comorbilidad y la integración social, familiar, laboral y educativa	IV

► **Pregunta Nº 246.- ¿Son útiles las escalas de calidad de vida en el seguimiento del paciente epiléptico?**

Las escalas de calidad de vida se emplean para detectar la percepción que tiene el paciente de su propia

enfermedad y satisfacción personal en el caso de los adultos, o de los padres, en el caso de menores. La calidad de vida [2] es un concepto subjetivo relativo a la impresión que el paciente tiene sobre su estado de salud y otros aspectos no médicos, como la repercusión de la enfermedad a nivel social, familiar, escolar, laboral y económico [3]. Una serie de factores influyen de manera importante en la calidad de vida del paciente epiléptico:

Factores en relación con la propia enfermedad epiléptica y con las CE:

- *Etiología:* las epilepsias idiopáticas son las que se controlan mejor y menos afectan las funciones neuropsicológicas y por lo tanto tienen menor repercusión en la calidad de vida.
- *Edad de inicio y duración de la enfermedad:* cuanto más precoz y más tiempo de evolución, mayor repercusión.
- *Número y características de las CE:* repercuten negativamente cuando las CE son frecuentes, ocurren en vigilia, son generalizadas o provocan caídas bruscas. Sin duda, es uno de los elementos que más influye en la percepción de la calidad de vida.
- *Necesidad de controles periódicos:* clínicos, hematológicos o de otra índole.

Factores en relación con el tratamiento antiepiléptico:

- *Toxicidad de los FAE:* aunque existe una gran variabilidad individual, todos los FAE pueden tener repercusiones físicas o cognitivas, habitualmente en relación con la dosis. Los FAE antiguos tienen mayor influencia negativa.
- *Medidas higiénico-dietéticas:* se relacionan con factores que puedan precipitar CE, como la ingesta de alcohol, falta de sueño y otras medidas. Tiene más impacto en la calidad de vida a mayor edad del paciente.
- *Rechazo a la norma y temor a consecuencias:* la necesidad de la toma regular de FAE durante años y la incertidumbre de las CE, condiciona en muchos pacientes una percepción negativa.

Factores de tipo psicológico y psiquiátrico:

- *Ansiedad y depresión:* son los factores más relevantes dentro de las comorbilidades de la epilepsia y de los que más afectan a la calidad de vida.
- *Retraso mental:* presente especialmente en niños con epilepsias sintomáticas.
- *Trastornos educativos del paciente:* cuando la epilepsia aparece en edades precoces.
- *Alteraciones de la conducta, de la personalidad y otros trastornos psiquiátricos.*
- *Baja autoestima y sentimiento de estigmatización.*

Factores de tipo social:

- *En el entorno familiar:* sobreprotección, rechazo, escasa autonomía personal.
- *En el entorno escolar:* sobreprotección o rechazo en el profesorado y en los compañeros.
- *En las relaciones sociales:* restricción en actividades sociales y deportivas.
- *En la formación profesional:* limitaciones en las expectativas laborales.
- *Expectativas personales:* reducidas para emancipación y formación de un núcleo familiar.

Las escalas de calidad de vida más importantes en epilepsia son:

- **En adultos:** QoLIE-89 (*Quality of Life in Epilepsia Inventory-89*), NEWQoL (*Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life*), ESI-55 (*Epilepsy Surgery Inventory-55*) y FEGEA (ficha evaluativa global en epilepsia en adultos).
- **En niños y adolescentes:** QoLIE-AD-48 (*Quality of Life in Epilepsy Inventory-Adolescent-48*), QoLCE (*Quality of Life in Childhood Epilepsy*) y CAVE (calidad de vida en el niño con epilepsia).

En adultos, la escala QoLIE-89, y sobre todo sus versiones abreviadas QoLIE-31 [4] y QoLIE-10 [5], han sido validadas en población española y la versión QoLIE-10 permite en menos tiempo explorar las mismas áreas que las anteriores, así como calcular los resultados en calidad de vida. El NEWQoL valora cuatro áreas: física, psicológica, cognitiva y social. El ESI-55 tiene utilidad en los pacientes intervenidos de epilepsia.

Hay menos desarrollo y conocimiento de la percepción de la calidad de vida en niños y adolescentes al utilizar las escala, ya que la información se obtiene a través de sus familiares [6]. Desde 1996, en España se desarrolló el cuestionario CAVE, que utiliza cinco ítems semiobjetivos como son conducta, aprendizaje, autonomía, relación social e intensidad de CE, dos ítems objetivos que son la frecuencia de CE y la asistencia escolar, y uno subjetivo, que es la opinión de los padres [7].

No hay estudios de evidencia respecto a la utilidad de estos cuestionarios de calidad de vida, sin embargo son muy utilizados fundamentalmente en ensayos clínicos. En práctica clínica muestran utilidad en el seguimiento prolongado del paciente epiléptico.

La información dada por el neurólogo sobre diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la epilepsia, de forma clara y concisa al paciente y sus familiares, junto con la información existente en los libros divulgativos y en páginas web, así como las intervenciones educativas con respecto a la enfermedad, reducen la depresión y ansiedad y favorecen el cumplimiento terapéutico, mejorando el manejo de la enfermedad y por tanto la calidad de vida [8].

Evidencias	Nivel
Las escalas de calidad de vida son útiles en demostrar la percepción del estado global y de satisfacción personal en un momento dado y especialmente en el seguimiento prolongado	IV
La información suministrada al paciente y familiares es beneficiosa para aumentar el conocimiento y comprensión de la epilepsia, para reducir la depresión y ansiedad que ésta genera, para mejorar el cumplimiento terapéutico e incrementar el rendimiento social	I

► **Pregunta N° 247.- ¿Son útiles los cuestionarios estandarizados para identificar los efectos adversos de los FAE?**

Uno de los factores que más influye en la calidad de vida del paciente epiléptico son los efectos adversos de los FAE los cuáles repercuten en la adhesión al tratamiento.

La ficha evaluativa global de epilepsia en adultos (FEGEA), validada por el Grupo de Epilepsia de la SEN, en su ítem B.a valora el perjuicio subjetivo debido a efectos secundarios desde 0, que equivale a ninguno, hasta 4, que equivale a incapacidad laboral y escolar, haciendo con ello una valoración muy global de los efectos adversos de los FAE. La escala QoLIE-10, validada en España, tiene varios ítems en los que se valo-

ran posibles efectos secundarios de los FAE, en concreto 3, pero de forma muy global; para niños, el CAVE no tiene una referencia específica a los efectos adversos de los FAE.

Por tanto, los cuestionarios estandarizados hacen referencias en general vagas y de forma muy global para identificar efectos adversos de los FAE, por lo que tienen una utilidad relativa para detectar sus efectos secundarios.

Evidencias	Nivel
Los cuestionarios estandarizados tienen una utilidad relativa para detectar efectos adversos de FAE	IV

► **Pregunta N° 248.- ¿Son útiles los autorregistros de número y tipo de CE y los cuestionarios de valoración de adhesión terapéutica en el seguimiento del paciente epiléptico?**

El autorregistro de CE, es el que realiza el propio paciente o en el caso de niños sus padres, de la frecuencia y tipo de CE. Debe ser supervisado en el caso de que haya alteración del nivel de conciencia en las CE y obviamente en la edad infantil. Este autorregistro se presenta al neurólogo/neuropediatra y nos acerca a la realidad de las CE del paciente, siempre y cuando esté bien realizado y supervisado. Supone una implicación del paciente y familiares en la enfermedad. Disponemos de pocas referencias en la literatura sobre la influencia que pueden tener los autorregistros en el control de la enfermedad.

La adhesión terapéutica es el grado de coincidencia entre las recomendaciones del personal sanitario y el cumplimiento de éstas por el paciente. Es importante por las repercusiones tanto para el paciente como para el coste sanitario del sistema de salud. La adhesión al tratamiento de los epilépticos se estima entre un 30-70% [9]. Esta pobre adhesión está relacionada con una peor calidad de vida y una menor productividad. Para valorar la adhesión terapéutica se pueden pasar al paciente cuestionarios de valoración, entre ellos el más utilizado es la escala Morisky (Tabla 35.1). Es un autoinforme que ha demostrado una sensibilidad y especificidad mayores del 70% [10]. La no adhesión ha sido identificada como una de las causas más importantes de fracaso en el tratamiento en pacientes con epilepsia [11]. Existe una RS [12] de las diferentes estrategias para mejorar la adhesión al tratamiento en adultos. Se agrupan en medidas que usan técnicas de comportamiento (asociar una actividad del paciente con la toma del FAE: por ejemplo, a las 8, antes de lavarse los dientes, tomar el FAE) que obtienen una mejoría del 93% y medidas de motivación (por ejemplo, seguimientos telefónicos) cuya eficacia es del 40%. La educación para la salud y los recordatorios intensivos, así como el resto de medidas utilizadas para mejorar la adhesión terapéutica en los epilépticos, mejora el conocimiento de su epilepsia [13]. Se necesitan estudios diseñados más cuidadosamente [12].

Evidencias	Nivel
Los autorregistros de CE pueden ser útiles en el control de la epilepsia	IV
Las intervenciones que tienen como finalidad mejorar la adhesión al tratamiento en pacientes epilépticos han demostrado resultados positivos, pero se precisan más estudios controlados y aleatorizados	IV

Tabla 35.1. Escala Morisky de adhesión terapéutica.

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar su medicación?
2. ¿Toma la medicación a la hora indicada?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?
4. Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomarlos?

Cada ítem puntúa 0 ('sí') o 1 ('no'). Rango: 0-4 puntos.

► **Pregunta N° 249.- ¿Son útiles los estudios analíticos rutinarios, determinaciones de niveles plasmáticos de FAE y la reiteración de estudios neurofisiológicos y de técnicas de imagen cerebral en el seguimiento del paciente epiléptico?**

En el seguimiento de un paciente epiléptico con buen control de su enfermedad, la valoración clínica es la herramienta esencial a utilizar. En general no es necesario realizar pruebas complementarias de rutina, aunque hay que considerar situaciones especiales.

Analítica

Se recomienda realizar los estudios analíticos antes de iniciar el tratamiento y entre 1 y 6 meses de comenzar, salvo en aquellas situaciones especiales con otros requerimientos.

Un informe de la subcomisión de estrategias terapéuticas de la ILAE recomienda realizar las determinaciones de niveles plasmáticos de FAE en las situaciones indicadas en la tabla 35.2 [14]. Según una RS Cochrane [15] no hay evidencia de que sea recomendable la determinación de niveles plasmáticos de rutina salvo en las indicaciones mencionadas.

Estudios neurofisiológicos

Aunque el diagnóstico de epilepsia es esencialmente clínico, solo el criterio clínico no es suficiente para la caracterización del tipo de epilepsia. El EEG contribuye al diagnóstico y manejo del paciente con epilepsia, aunque hay que tener presente que registros intercríticos normales no excluyen el diagnóstico de epilepsia. Si existen dudas diagnósticas se puede recurrir a registros EEG prolongados preferiblemente con estudios de sueño. También está indicada la realización de EEG en situaciones agudas para diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo y sobre todo para comprobar el cese del mismo. Repetir el estudio EEG puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento en niños con ausencia típica, ya que hay una estrecha relación entre el control de CE y las anomalías en el EEG; también guardan estrecha relación en el síndrome de West y de Landau-Kleffner. Esta relación no existe en otras CE generalizadas o en epilepsia focal. En términos generales no se recomienda la retirada de medicación mientras el EEG sea anormal, sabiendo que el valor predictivo del estudio no es absoluto, ya que la actividad epileptiforme puede persistir incluso años después de ausencia de CE y las CEGTC pueden ocurrir en ausencia de anomalías en el EEG interictal [16].

El video-EEG es la prueba *gold standard* para confirmar la electrofisiología en un evento dado. La ILAE recomienda una monitorización mediante video-EEG si el diagnóstico de epilepsia es dudoso para confir-

Tabla 35.2. Indicaciones generales para determinar concentraciones de niveles plasmáticos de FAE.

Después de iniciar un tratamiento o ajustar la dosis, cuando el médico decide la concentración diana para un paciente
Una vez conseguida la respuesta clínica, para establecer la concentración terapéutica individual
Para ajustar la dosis de PHT
Cuando hay signos de toxicidad
Cuando las CE persisten a pesar de una dosis adecuada
Cuando hay alteraciones farmacocinéticas, las relacionadas con la edad, embarazo, enfermedad o interacciones farmacológicas
Cuando se cambia la formulación del fármaco, incluyendo el cambio a genéricos
Ante un inesperado cambio en la respuesta clínica
Cuando se sospecha incumplimiento terapéutico

marlo, así como para clasificar un síndrome epiléptico, para cuantificar las CE y para documentar la base electroclínica en los casos de cirugía de la epilepsia [17].

Técnicas de imagen cerebral

Al realizar el diagnóstico de epilepsia se debe practicar una prueba de neuroimagen, principalmente una RM cerebral, ya que ayudan a la evaluación etiológica de la epilepsia [18]. En cuanto al seguimiento de esta enfermedad no está indicado repetir las de rutina, sino solo cuando la sintomatología cambia, en el seguimiento de lesiones que lo requieran o cuando se considera la cirugía de la epilepsia [19].

Evidencias	Nivel
Se recomienda realizar un estudio analítico previo al inicio del tratamiento y repetirlo entre el primer y sexto mes de iniciarlo, según el FAE	IV
La determinación rutinaria de niveles de FAE no ha demostrado mejorar el seguimiento del paciente epiléptico. Es útil en las indicaciones mencionadas en la tabla 35.2	I
Realizar EEG de rutina no mejora el seguimiento del paciente epiléptico salvo en el diagnóstico y seguimiento del EE y cuando se considere la interrupción del tratamiento con FAE	III
La monitorización video-EEG está indicada cuando hay un diagnóstico incierto, para la clasificación en un síndrome epiléptico y para valorar la cirugía de la epilepsia	III
Las técnicas de imagen cerebral no se recomiendan de rutina, estando indicadas cuando la sintomatología cambia, en el seguimiento de lesiones que lo requieran o cuando se considera la cirugía de la epilepsia	III

Tabla 35.3. Diferentes registros de una respuesta fotoparoxística.	
Grado 1	Puntas en el ritmo occipital
Grado 2	Puntas parietooccipitales con ondas lentas bifásicas
Grado 3	Puntas parietooccipitales con ondas lentas bifásicas que difunden a región frontal
Grado 4	Punta-onda y polipunta-onda generalizadas

► **Pregunta N° 250.- ¿Se debe realizar un estudio exhaustivo de la existencia de fotosensibilidad o un rastreo sistemático de estímulos específicos de CE en el paciente epiléptico?**

Es bien conocido que la luz puede provocar CE en pacientes susceptibles. Los estímulos visuales son los factores externos más comunes para desencadenar CE. Además de la luz solar, las CE también pueden ser provocadas por luz artificial, televisión o videojuegos [20]. La fotosensibilidad es una respuesta anormal del EEG a la estimulación lumínica, ocurre entre un 0,3-3% de la población. La prevalencia estimada de CE por estímulo luminoso es de aproximadamente 1 por 10.000 o 1 por 4.000 individuos de entre 5-24 años [21]. Las personas con epilepsia tienen un 2-20% de probabilidad de tener CE provocadas por la luz [22].

Una respuesta fotoparoxística consiste en objetivar puntas o punta-onda irregulares oscilando desde una forma occipital localizada (grado 1) a la forma generalizada (grado 4) de punta-onda y polipunta generalizada (Tabla 35.3) [23].

La fotosensibilidad se puede encontrar en tres situaciones clínicas diferentes:

- **Síndrome epiléptico en el que la estimulación lumínica intermitente no produce CE:** se asocian con fotosensibilidad pero no se inducen CE.
- **Síndrome epiléptico en el que coexisten CE espontáneas y fotoinducidas:** epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia generalizada con CEGTC solo, síndrome de Dravet, mioclonías palpebrales con ausencias, epilepsia mioclónica progresiva y CE de ausencia en niños [24,25].
- **Epilepsia fotosensible pura:** las CE solo se producen por estimulación lumínica intermitente.

Aunque la relación entre fotosensibilidad y epilepsia es bien conocida, la que existe entre música y epilepsia es menos percibida y entendida. Hay pacientes con CE que se benefician de la exposición a la música, mientras que otros ante ella presentan una exacerbación de sus CE [25]. Según una RS, este efecto dicotómico de la música en epilepsia, así como la alta proporción de pacientes que tiene CE precipitadas por algún estímulo es un campo importante de estudio [26].

Evidencias	Nivel
Hay una alta proporción de pacientes que tienen CE precipitadas por algún estímulo que requiere más estudios	II

Recomendaciones	Grado de recomendación
El objetivo principal del tratamiento antiepiléptico es conseguir una buena calidad de vida relacionada con la salud, y en esto influye el control de las CE, los efectos adversos de la medicación, la comorbilidad y la integración social, familiar, laboral y educativa	R - SAdE
La información suministrada al paciente y familiares es beneficiosa para aumentar el conocimiento y comprensión de la epilepsia, para reducir la depresión y ansiedad que esta genera, para mejorar el cumplimiento terapéutico e incrementar el rendimiento social	A
El control de las CE y la detección y corrección de los efectos adversos de los FAE son los aspectos más influyentes y positivos en la buena percepción de calidad de vida	A
Las intervenciones que tienen como finalidad mejorar la adhesión al tratamiento en pacientes epilépticos han demostrado resultados positivos	C
Cuando la epilepsia está bien controlada, la revisión clínica es lo esencial del seguimiento y habitualmente no es necesario realizar más estudios complementarios de seguimiento	R - SAdE
Se recomienda realizar un estudio analítico previo al inicio terapéutico y repetirlo, según el FAE, entre 1 y 6 meses del inicio del tratamiento. No se recomienda la realización sistemática ulterior de estudios analíticos	R - SAdE
No se recomienda la realización periódica de nivel plasmático de FAE. Puede ser de utilidad en las situaciones clínicas reflejadas en la tabla 35.2	A
No se recomienda realizar EEG seriados en el seguimiento del paciente epiléptico cuando el diagnóstico de epilepsia y síndrome epiléptico estén establecidos	C
La monitorización prolongada de video-EEG se aconseja cuando existan datos equívocos de padecer CE, en la filiación sindrómica, en los pacientes con epilepsia refractaria y cuando se considere la posibilidad de cirugía de la epilepsia	C
Las técnicas de imagen cerebral solo están indicadas en el seguimiento de un paciente epiléptico ya estudiado cuando exista un incremento inexplicable o una modificación de sus CE, en el seguimiento de lesiones cerebrales evolutivas y cuando se considere cirugía de la epilepsia	C
Un estudio exhaustivo de la existencia de fotosensibilidad, o un rastreo sistemático de estímulos específicos de CE en el paciente epiléptico, no está indicado de rutina; se aconseja realizar en casos seleccionados que presenten epilepsia con claro desencadenante externo	C

Bibliografía

1. Camfield P, Camfield C. The office management of epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 201-7.
2. Jacoby A, Baker GA. Quality of life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 557-71.
3. Kobau R, Zahran H, Grant D, et al. Prevalence of active epilepsy and health-related quality of life among adults with self-reported epilepsy in California: California Health Interview Survey 2003. *Epilepsia* 2007; 48: 1904-13.

4. Torres X, Arroyo S, Araya S, et al. The Spanish version of Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE 31): translation, validity, and reliability. *Epilepsia* 1999; 40: 1299-304.
5. Viteri C, Codina M, Cobaleda S, et al. Validación de la versión española del cuestionario de calidad de vida en epilepsia QoLIE-10. *Neurología* 2008; 23: 157-67.
6. Davis E, Waters E, Mackinnon A, et al. Paediatric quality of life instruments: a review of the impact of the conceptual framework on outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 311-8.
7. Herranz JL, Casas C. Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol* 1996; 24: 28-30.
8. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD002029.
9. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of non-adherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia* 2008; 49: 446-54.
10. Sweillen WM, Ihbeseheh MS, Jarar IS, et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 301-5.
11. Brown I, Sheeran P, Reuber M. Enhancing antiepileptic drug adherence: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 634-9.
12. Al-Aqeel S, Al-Sabhan J. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD008312.
13. Ibinda F, Mbuba C, Kaiuki S, et al. Evaluation of Kilifi Epilepsy Education Programme: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 3344-52.
14. Patsalos P, Berry D, Bourgeois B, 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.
15. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD002216.
16. Koutroumanidis M, Smith S. Use and abuse of EEG in the diagnosis of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 96-107.
17. Velis D, Plouin P, Gotman J, et al; ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 379-84.
18. Hauptman JS, Salamon N, Mathern GW. Neuroimaging in the definition and organization of the epilepsies: we're not there yet. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl 2): 22-7.
19. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1255-6.
20. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Van der Beld G, Heynderickx I, et al. Visual stimuli in daily life. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 1): 2-6.
21. Verroti A, Beccaria F, Fiori F, et al. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment and management. *Epileptic Disord* 2012; 14: 349-62.
22. Fisher R, Harding G, Erba G, et al. Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia* 2005; 46: 1426-41.
23. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, et al. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord* 2008; 10: 136-43.
24. Verroti A, Fiori F, Coppola G, et al. Idiopathic generalized tonic-clonic epilepsy and photosensitivity: a long-term follow-up study. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1999-2001.
25. Maguire MJ. Music and epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2012; 53: 947-61.
26. Illingworth JL, Ring H. Conceptual distinctions between reflex and nonreflex precipitated seizures in the epilepsies: a systematic review of definitions employed in the research literature. *Epilepsia* 2013; 54: 2036-47.

Índice de capítulos y preguntas

Índice de capítulos y preguntas

1.ª Sección	Generalidades sobre las crisis epilépticas y la epilepsia	
CAPÍTULO 1	Conceptos generales	3
Pregunta Nº 1	¿Qué es una CE?	3
Pregunta Nº 2	¿Qué es una CE sintomática?	4
Pregunta Nº 3	¿Qué es una CE no provocada?	4
Pregunta Nº 4	¿Qué es una epilepsia?	5
Pregunta Nº 5	¿Cómo se define un síndrome epiléptico?	6
Pregunta Nº 6	¿Cuál es el concepto de enfermedad epiléptica frente al de síndrome epiléptico?	6
Pregunta Nº 7	¿Qué entendemos por ictiogénesis y cuáles son los principales mecanismos implicados?	6
Pregunta Nº 8	¿Qué entendemos por epileptogénesis y cuáles son los principales mecanismos implicados?	8
CAPÍTULO 2	Clasificaciones semiológicas y etiológicas de las CE y epilepsia	11
Pregunta Nº 9	¿Cuál es la utilidad de las clasificaciones de las CE?	11

Pregunta Nº 10	¿Cómo se clasifican las CE desde el punto de vista semiológico en la actualidad?	12
Pregunta Nº 11	¿Cómo se clasifican las CE desde el punto de vista etiológico en la actualidad?	14
Pregunta Nº 12	¿Existen otras formas de clasificación de las CE?	16
Pregunta Nº 13	¿Cuál es el esquema diagnóstico de las epilepsias que recomienda la ILAE?	18
Pregunta Nº 14	¿Cómo clasifica la ILAE los síndromes epilépticos?	18
Pregunta Nº 15	¿Cómo clasifica la ILAE la enfermedad epiléptica en la actualidad?	18
Pregunta Nº 16	¿Existen otras formas de clasificación sobre la epilepsia en la actualidad?	19
CAPÍTULO 3	Etiologías habituales de la epilepsia	25
Pregunta Nº 17	¿Qué diferencias fundamentales existen entre las causas de la epilepsia según las edades?	25
Pregunta Nº 18	¿Cuáles son las principales etiologías de causa sintomática según la edad?	26
Pregunta Nº 19	¿Cuáles son las etiologías habituales de las epilepsias de aparición en la infancia por grupos de edad (neonatal, lactante, niño mayor)?	26
Pregunta Nº 20	¿Cuáles son las etiologías habituales de las epilepsias de aparición en la adolescencia y en la vida adulta?	28
Pregunta Nº 21	¿Cuáles son las etiologías habituales de las epilepsias de aparición en la senectud?	30
Pregunta Nº 22	¿Existe relación entre la etiología de la epilepsia y su pronóstico?	31
CAPÍTULO 4	Epidemiología de las CE y de la epilepsia	35
Pregunta Nº 23	¿Qué incidencia tienen las CE aisladas no provocadas en la población?	35
Pregunta Nº 24	¿Qué incidencia existe de CE sintomáticas agudas y cómo se distribuyen etiológicamente en nuestro medio?	36
Pregunta Nº 25	¿Cuál es la incidencia de la epilepsia a nivel mundial?	38
Pregunta Nº 26	¿Qué prevalencia de epilepsia existe en países desarrollados?	38
Pregunta Nº 27	¿Existen variaciones en la prevalencia de epilepsia según áreas geográficas a nivel mundial?	39
CAPÍTULO 5	La historia clínica en epilepsia. Diagnóstico diferencial de las CE en las distintas edades	43
Pregunta Nº 28	¿Qué valor diagnóstico tiene la historia clínica en pacientes con CE y epilepsia?	43
Pregunta Nº 29	¿Qué datos son fundamentales en la historia clínica del paciente con CE y epilepsia?	44
Pregunta Nº 30	¿Qué datos de exploración deben buscarse sobre todo en el paciente con CE y epilepsia?	46

Pregunta Nº 31	¿Qué procesos paroxísticos pueden simular una CE en la infancia y cuáles en la edad adulta?	46
Pregunta Nº 32	¿Qué estudios resultan más útiles para el diagnóstico diferencial de las CE en la infancia?	50
Pregunta Nº 33.	¿Qué estudios resultan más útiles para el diagnóstico diferencial de las CE en la edad adulta?	52
2.ª Sección	Pruebas diagnósticas	
CAPÍTULO 6	EEG en las CE y epilepsia. Magnetoencefalografía	59
Pregunta Nº 34	¿Qué es el EEG?	59
Pregunta Nº 35	¿Cuáles son los requisitos técnicos y modalidades para la realización de un EEG?	60
Pregunta Nº 36	¿Cuáles son las técnicas habituales de estimulación durante el registro EEG y cuál es su sensibilidad y especificidad?	60
Pregunta Nº 37	¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la presencia de descargas epileptiformes intercríticas en el EEG para el diagnóstico de la epilepsia?	63
Pregunta Nº 38	¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la presencia de CE durante el registro EEG para la clasificación del tipo de epilepsia y síndrome epiléptico?	66
Pregunta Nº 39	¿Cuál es la utilidad del registro EEG ante la sospecha del estado epileptico no convulsivo y/o convulsivo?	66
Pregunta Nº 40	¿Qué es la magnetoencefalografía, cuál es su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la epilepsia focal y generalizada y cuándo se debe plantear su uso en un paciente con epilepsia?	67
CAPÍTULO 7	Monitorización vídeo-EEG en el diagnóstico de las CE y epilepsia	73
Pregunta Nº 41	¿Qué es la monitorización vídeo-EEG y qué sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico de las CE?	73
Pregunta Nº 42	¿Cuándo se debe realizar una monitorización vídeo-EEG?	74
Pregunta Nº 43	¿Qué tipos de electrodos se deben utilizar en la MVEEG para el diagnóstico de la epilepsia?	75
Pregunta Nº 44	¿Cuáles son las técnicas básicas de inducción y cuándo utilizarlas durante la monitorización vídeo-EEG?	77
Pregunta Nº 45	¿Qué es el Holter EEG y cuándo se debe utilizar?	78
Pregunta Nº 46	¿Cuál es la sensibilidad y especificidad según tipo de electrodo para localización del área epileptógena?	79

CAPÍTULO 8	Técnicas de imagen cerebral estructural en las CE y en la epilepsia	83
Pregunta Nº 47	¿Qué técnicas de imagen cerebral estructural se utilizan habitualmente en el paciente con CE y epilepsia?	83
Pregunta Nº 48	¿Cuáles son las indicaciones para realizar estudios de imagen cerebral en pacientes con CE y epilepsia y con qué frecuencia?	84
Pregunta Nº 49	¿Cuáles son los requisitos básicos de la RM estructural en el diagnóstico del paciente con CE y epilepsia?	86
Pregunta Nº 50	¿Qué técnicas o secuencias especiales de RM deben emplearse para el diagnóstico del paciente con CE?	87
Pregunta Nº 51	¿Qué papel juegan el posprocesamiento y la integración de diferentes modalidades de imagen cerebral en determinados pacientes en el estudio de las CE y epilepsia?	87
CAPÍTULO 9	Técnicas de imagen cerebral funcional en las CE y en la epilepsia	91
Pregunta Nº 52	¿Cuáles son los principios básicos y requisitos técnicos y en qué se diferencian la PET y la SPECT?	91
Pregunta Nº 53	¿Qué utilidad tiene la PET en el estudio de la epilepsia?	92
Pregunta Nº 54	¿Qué utilidad tiene la SPECT en el estudio de la epilepsia?	95
Pregunta Nº 55	¿Cuáles son los principios básicos y requerimientos técnicos de la RM-e?	96
Pregunta Nº 56	¿Qué utilidad tiene la RM-e en el estudio de la epilepsia?	97
Pregunta Nº 57	¿Cuáles son los principios básicos y requisitos técnicos de la RM-f?	97
Pregunta Nº 58	¿Qué funciones cerebrales pueden ser evaluadas y qué utilidad tienen los estudios de RM-f en el estudio de epilepsia?	98
CAPÍTULO 10	Otras pruebas diagnósticas en el paciente con CE y epilepsia	101
Pregunta Nº 59	¿Existe indicación de estudios analíticos convencionales en todos los pacientes con CE y epilepsia?	101
Pregunta Nº 60	¿Cuándo se debe realizar monitorización de nivel sérico en pacientes tratados con FAE?	102
Pregunta Nº 61	¿En qué tipos de epilepsias han sido detectadas alteraciones genéticas?	102
Pregunta Nº 62	¿Cuándo se debe practicar un estudio genético en un paciente con epilepsia?	103
Pregunta Nº 63	¿Qué aporta y cuándo se debe realizar un estudio neuropsicológico en el paciente con epilepsia?	103
Pregunta Nº 64	¿Qué tipo de batería neuropsicológica se debe realizar en el paciente con epilepsia?	105
Pregunta Nº 65	¿Existen otras pruebas diagnósticas de utilidad en el estudio del paciente con epilepsia?	108

3.ª Sección	Tratamiento de las crisis epilépticas en situaciones agudas	
CAPÍTULO 11	Integración diagnóstica de las CE y de la epilepsia en los servicios de urgencias	113
Pregunta Nº 66	¿Qué estudios complementarios deben realizarse en el paciente con una primera CE en los Servicios de Urgencias (SU)?	113
Pregunta Nº 67	¿Qué estudios complementarios deben realizarse en el paciente epiléptico descompensado que acude a un SU?	116
Pregunta Nº 68	¿Qué se debe hacer ante la presencia de reacciones idiosincrásicas a FAE en el SU?	117
Pregunta Nº 69	¿En qué situaciones debe realizarse un electroencefalograma en el SU?	118
Pregunta Nº 70	¿Se debe realizar sistemáticamente un estudio de tóxicos en pacientes que acuden por una CE al SU?	120
Pregunta Nº 71	¿Se debe realizar un estudio de LCR en pacientes que acuden por una CE al SU?	120
Pregunta Nº 72	¿En qué situaciones se debe realizar RM cerebral en pacientes que acuden por una CE al SU?	122
CAPÍTULO 12	Aspectos farmacológicos generales de los fármacos antiepilépticos (FAE)	125
Pregunta Nº 73	¿Qué es un fármaco antiepiléptico (FAE)?	125
Pregunta Nº 74	¿Cuál es el mecanismo de acción de los distintos FAE?	125
Pregunta Nº 75	¿Cuáles son las reacciones adversas más habituales de los distintos FAE?	126
Pregunta Nº 76	¿Cuáles son las características farmacocinéticas de los FAE?	127
Pregunta Nº 77	¿Cuáles son las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los FAE, y de los FAE con otros fármacos?	129
Pregunta Nº 78	¿Qué FAE existen para uso parenteral, qué dosis son las adecuadas de inicio y cómo se titulan?	131
Pregunta Nº 79	¿Cuáles son las dosis de inicio oral, cómo se alcanzan las dosis habituales de mantenimiento y cuáles son las presentaciones galénicas de los FAE?	131
CAPÍTULO 13	Profilaxis y tratamiento de las CE sintomáticas agudas	139
Pregunta Nº 80	¿Qué diferencia las CSA de las CE sintomáticas remotas?	139
Pregunta Nº 81	¿Previenen los FAE instaurados después de un daño cerebral agudo, la aparición de CSA o de CE sintomáticas remotas?	141
Pregunta Nº 82	¿En qué tipo de patologías se ha demostrado eficacia en la prevención primaria de CSA?	141
Pregunta Nº 83	¿Qué FAE son idóneos para la prevención primaria y secundaria de las CSA?	144
Pregunta Nº 84	¿En qué situaciones clínicas otros fármacos han demostrado una eficacia superior a los FAE en la prevención de CSA?	144

Pregunta Nº 85	¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento de las CSA en caso de utilizarlo?	145
Pregunta Nº 86	¿Cuál es el riesgo de CE sintomáticas remotas y epilepsia en un paciente que ha sufrido CSA?	146
CAPÍTULO 14	Tratamiento de las CE en fase aguda y del estado epiléptico convulsivo y no convulsivo	149
Pregunta Nº 87	¿En qué momento debe ser tratada de forma inmediata una CE en fase aguda?	149
Pregunta Nº 88	¿En qué situaciones se debe iniciar de forma aguda un tratamiento preventivo ante una CE aislada y qué FAE deben utilizarse?	149
Pregunta Nº 89	¿Cómo se define el EE y cuántos tipos existen?	150
Pregunta Nº 90	¿Cuál debe ser la actuación médica general ante un EE?	150
Pregunta Nº 91	¿Cuál debe ser el tratamiento farmacológico inicial del EE convulsivo generalizado?	152
Pregunta Nº 92	¿Cuál debe ser el tratamiento farmacológico inicial de otros EE (focales y no convulsivos)?	154
Pregunta Nº 93	¿Qué actitud terapéutica se debe seguir cuando un EE no responde al tratamiento inicial y/o presenta alguna complicación derivada?	155
CAPÍTULO 15	Evaluación y tratamiento de las convulsiones febriles	161
Pregunta Nº 94	¿Qué es una convulsión febril (CF), cuál es su incidencia y cuáles son los factores de riesgo para una primera CF?	161
Pregunta Nº 95	¿Cuál es la definición de CF típica o simple y atípica o compleja?	162
Pregunta Nº 96	¿Qué son y cuál es el espectro clínico de las CF plus?	162
Pregunta Nº 97	¿Puede ser una CE con fiebre la única manifestación de meningitis en un niño?, ¿con qué otros cuadros es preciso hacer el diagnóstico diferencial de las CF? y ¿son necesarios estudios diagnósticos en el niño con una CF?	163
Pregunta Nº 98	¿Qué fármacos pueden emplearse para el tratamiento de una CF en curso y qué papel tiene el adiestramiento a los padres/cuidadores en el tratamiento domiciliario con benzodiazepinas en la prevención terciaria de las CF?	164
Pregunta Nº 99	¿Cuál es el riesgo de recurrencia de las CF y cuál es el riesgo de epilepsia posterior?	165
Pregunta Nº 100	¿Es útil el tratamiento antiepiléptico continuo o intermitente para prevenir la recurrencia de las CF o el desarrollo de epilepsia posterior?	166
Pregunta Nº 101	¿Entrañan riesgo vital las CF, pueden afectar al neurodesarrollo o provocar secuelas neurológicas?	167

4.ª Sección	Tratamiento farmacológico crónico de la epilepsia	
CAPÍTULO 16	Bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico crónico	173
Pregunta Nº 102	¿Qué factores determinan la forma de inicio de un FAE en la epilepsia de reciente comienzo?	173
Pregunta Nº 103	¿Cuáles son los factores dependientes del FAE?	174
Pregunta Nº 104	¿Hay FAE que hayan demostrado una mayor eficacia y efectividad en determinados tipos de CE o síndromes epilépticos?	175
Pregunta Nº 105	¿Cuáles son los factores dependientes del paciente?	176
Pregunta Nº 106	¿Cuáles son los factores dependientes de la accesibilidad al FAE?	180
CAPÍTULO 17	Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos	183
Pregunta Nº 107	En niños y adultos con CE ¿qué daños pueden derivarse de la recurrencia de las CE?	183
Pregunta Nº 108	En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico ¿cuál es el riesgo de recurrencia en caso de no iniciar un tratamiento antiepiléptico?	184
Pregunta Nº 109	En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico no tratadas ¿qué factores aumentan o disminuyen el riesgo de recurrencia?	185
Pregunta Nº 110	En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico ¿son eficaces los FAE para reducir el riesgo de recurrencia?	186
Pregunta Nº 111	En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico ¿son eficaces los FAE para reducir el riesgo de lesión física o mejorar la calidad de vida?	188
Pregunta Nº 112	En niños y adultos tratados con FAE ¿cuál es el riesgo de aparición de efectos adversos?	188
Pregunta Nº 113	En niños y adultos con una o varias CE no provocadas de reciente diagnóstico ¿puede la demora en el tratamiento, en comparación con el tratamiento inmediato, disminuir la probabilidad de entrar en remisión?	189
Pregunta Nº 114	¿Qué otros factores deben ser tenidos en cuenta en la decisión de iniciar un tratamiento con FAE?	189
CAPÍTULO 18	Tratamiento farmacológico crónico de las CE focales y generalizadas	193
Pregunta Nº 115	¿Cuáles son los FAE indicados para el tratamiento de las crisis de inicio focal?	193
Pregunta Nº 116	¿Cuáles son los FAE indicados para las CEGTC?	197
Pregunta Nº 117	¿Cuál es el tratamiento farmacológico indicado en las CE de ausencia?	198

Pregunta Nº 118	¿Cuál es el tratamiento farmacológico indicado para las CE mioclónicas?	199
Pregunta Nº 119	¿Cuál es el tratamiento farmacológico indicado para las CE tónicas o atónicas?	199
Pregunta Nº 120	¿Hay FAE que pueden empeorar algún tipo de CE?	200
Pregunta Nº 121	¿Debe recibir tratamiento con FAE un paciente con CE exclusivamente reflejas y en caso de utilizarse, cuáles son los indicados en su tratamiento?	200
Pregunta ANEXA	¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos recomendados por la Sociedad Andaluza de Epilepsia en los distintos tipos de crisis epilépticas de reciente comienzo?	202
CAPÍTULO 19	Tratamiento farmacológico crónico de los síndromes epilépticos	207
Pregunta Nº 122	¿Debe basarse la elección del tratamiento en el diagnóstico de síndrome epiléptico?	207
Pregunta Nº 123	¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de los síndromes epilépticos neonatales?	208
Pregunta Nº 124	¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de West?	208
Pregunta Nº 125	¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut?	209
Pregunta Nº 126	¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia generalizada idiopática con CE generalizadas tónico-clónicas (CEGTC) solamente?	210
Pregunta Nº 127	¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia de ausencias infantil y juvenil?	211
Pregunta Nº 128	¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil?	212
Pregunta Nº 129	¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de las epilepsias focales benignas de la infancia?	212
Pregunta Nº 130	¿Cuáles son las evidencias sobre el tratamiento de otros síndromes epilépticos?	213
Pregunta ANEXA	¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos recomendados por la Sociedad Andaluza de Epilepsia en los distintos síndromes epilépticos?	215
CAPÍTULO 20	Tratamiento combinado con FAE	219
Pregunta Nº 131	¿El tratamiento antiepiléptico debe iniciarse con un solo FAE o con una combinación de FAE?	219
Pregunta Nº 132	¿Qué se debe hacer si el tratamiento con el FAE inicial no es efectivo?	220
Pregunta Nº 133	¿Qué se debe hacer si la primera combinación de FAE no es efectiva?	221
Pregunta Nº 134	¿Qué factores deben tenerse en cuenta al combinar FAE en función de su efectividad?	222
Pregunta Nº 135	¿Qué factores relacionados con el tipo de epilepsia y características del paciente deben tenerse en cuenta al combinar FAE?	224
Pregunta Nº 136	¿Qué factores relacionados con las características de los FAE deben tenerse en cuenta al ser asociados?	226

Pregunta Nº 137	¿Qué asociaciones de FAE han demostrado un claro sinergismo en el tratamiento de la epilepsia?	228
Pregunta Nº 138	¿Cuáles son los límites de la asociación de FAE?	228
5.ª Sección	Características del tratamiento farmacológico crónico en poblaciones especiales	
CAPÍTULO 21	Tratamiento farmacológico de la epilepsia en el niño	237
Pregunta Nº 139	¿Cuáles son las características farmacocinéticas diferenciales del niño respecto al adulto y cómo repercuten en la dosificación y la titulación del fármaco?	237
Pregunta Nº 140	¿Cómo influye la etiología de la epilepsia y las características del EEG en la elección del tratamiento farmacológico de la epilepsia del niño?	238
Pregunta Nº 141	¿Cuáles son las reacciones adversas agudas y crónicas más frecuentes de los FAE en la infancia?	239
Pregunta Nº 142	Además de los FAE, ¿qué tratamientos farmacológicos son eficaces y efectivos en la epilepsia infantil?	240
Pregunta Nº 143	¿Qué consideraciones especiales tiene el tratamiento de las epilepsias asociadas a los errores congénitos del metabolismo?	242
Pregunta Nº 144	¿Qué se debe vigilar y qué controles periódicos deben realizarse en el niño epiléptico con tratamiento farmacológico?	242
CAPÍTULO 22	Epilepsia en la mujer y durante el embarazo. Epilepsia en el hombre	247
Pregunta Nº 145	¿Qué modificaciones se producen por la epilepsia y los FAE en la función hormonal, sexual y reproductiva en la mujer?	247
Pregunta Nº 146	¿Qué se entiende por epilepsia catamenial y cuál es su tratamiento?	248
Pregunta Nº 147	¿Qué métodos anticonceptivos son aconsejables en la mujer con epilepsia y qué interacciones tienen los anticonceptivos hormonales con los FAE?	250
Pregunta Nº 148	¿Cuál es el riesgo de CE y su tratamiento durante el embarazo?	251
Pregunta Nº 149	¿Qué riesgo de teratogénesis y otras consecuencias para la mujer y el feto existen con el consumo de FAE durante el embarazo?	252
Pregunta Nº 150	¿Es aconsejable la lactancia en la mujer con epilepsia tratada con FAE?	254
Pregunta Nº 151	¿Qué medidas deben tomarse y qué controles deben realizarse en la mujer con epilepsia en la preconcepción, durante el embarazo, parto y puerperio?	255
Pregunta Nº 152	¿Qué modificaciones se producen por la epilepsia y los FAE en la función hormonal, sexual y reproductiva en el hombre?	256
CAPÍTULO 23	Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el anciano	261
Pregunta Nº 153	¿Qué edades abarca el concepto anciano y deben establecerse subgrupos?	261

Pregunta Nº 154	¿Qué peculiaridades etiológicas, diagnósticas y en cuanto al pronóstico diferencian las CE y la epilepsia del anciano, respecto a otras edades?	261
Pregunta Nº 155	¿Cuáles son las características diferenciales del anciano que pueden hacer que su respuesta a los FAE sea distinta a la de otros grupos de edad y cómo repercuten en la dosificación y titulación del fármaco?	263
Pregunta Nº 156	¿Cuándo se debe iniciar y cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento con FAE en el anciano, en función de la etiología de las CE?	264
Pregunta Nº 157	¿Cuáles son las reacciones adversas agudas y crónicas más frecuentes de los FAE en los ancianos?	265
Pregunta Nº 158	¿Cuáles son los FAE de elección en función de su eficacia y tolerabilidad en ancianos con CE de nuevo diagnóstico?	267
CAPÍTULO 24	Tratamiento antiepiléptico en pacientes con otras comorbilidades	275
Pregunta Nº 159	¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con cefalea?	275
Pregunta Nº 160	¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con dolor neuropático y fibromialgia?	277
Pregunta Nº 161	¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con tumor del SNC?	277
Pregunta Nº 162	¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con ictus?	278
Pregunta Nº 163	¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con cardiopatía?	280
Pregunta Nº 164	¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con enfermedades respiratorias?	280
Pregunta Nº 165	¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con insuficiencia hepática?	281
Pregunta Nº 166	¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con insuficiencia renal?	283
Pregunta Nº 167	¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con trasplante de órganos?	283
Pregunta Nº 168	¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con endocrinopatías?	284
Pregunta Nº 169	¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades infecciosas?	284
Pregunta Nº 170	¿Cuál es el tratamiento óptimo de la epilepsia en pacientes con afectación cognitiva?	286
CAPÍTULO 25	Comorbilidades psiquiátricas en epilepsia. Tratamiento psiquiátrico en epilepsia	291
Pregunta Nº 171	¿Qué procesos psiquiátricos se asocian a la epilepsia?	291

Pregunta Nº 172	¿Qué evidencias existen sobre los efectos adversos neuropsicológicos de los FAE?	293
Pregunta Nº 173	¿Cuál es el riesgo de suicidio y parasuicidio del tratamiento con FAE?	294
Pregunta Nº 174	¿Qué influencia ejercen los FAE sobre los síntomas psiquiátricos y los tratamientos psiquiátricos sobre la epilepsia?	295
Pregunta Nº 175	¿Qué interacciones surgen entre medicación antiepiléptica y psiquiátrica?	297
Pregunta Nº 176	¿Qué psicofármacos son los recomendables en pacientes epilépticos?	297
Pregunta Nº 177	¿Qué son las crisis psicógenas no epilépticas y cómo se realiza su diagnóstico?	298
Pregunta Nº 178	¿Qué evidencia existe sobre la eficacia de las distintas formas de tratamiento de las crisis psicógenas no epilépticas?	300
6.ª Sección	Tratamientos alternativos en epilepsia	
CAPÍTULO 26	Epilepsia resistente a fármacos (ERF)	307
Pregunta Nº 179	¿Por qué es necesario conceptualizar una epilepsia como resistente o refractaria a fármacos (ERF)?	307
Pregunta Nº 180	¿Cómo se define en la actualidad la ERF?	308
Pregunta Nº 181	¿Qué prevalencia de ERF existe en zonas desarrolladas?	309
Pregunta Nº 182	¿Qué es la ‘pseudorretractividad’ a FAE?	310
Pregunta Nº 183	¿Existen factores pronósticos del desarrollo de una ERF?	311
Pregunta Nº 184	¿En todos los pacientes con ERF, está indicada una valoración en una unidad de epilepsia?	313
Pregunta Nº 185	¿Cómo evolucionan los pacientes con ERF?	313
Pregunta Nº 186	¿Cuál debe ser el manejo general del paciente con ERF?	314
CAPÍTULO 27	Cirugía de la epilepsia. Indicaciones. Técnicas. Resultados	319
Pregunta Nº 187	¿Qué es y qué finalidad tiene la cirugía de la epilepsia?	319
Pregunta Nº 188	¿Cuándo está indicado un tratamiento quirúrgico de la epilepsia?	320
Pregunta Nº 189	¿Qué situaciones contraindican la cirugía de la epilepsia?	321
Pregunta Nº 190	¿Cuáles son las principales técnicas quirúrgicas en la cirugía de la epilepsia?	322
Pregunta Nº 191	¿Qué evidencias existen sobre los resultados en cuanto a control de CE, calidad de vida y morbilidad con las técnicas quirúrgicas resectivas?	323
Pregunta Nº 192	¿Cuáles son los resultados con la hemisferectomía?	325
Pregunta Nº 193	¿Cuáles son los resultados con las técnicas quirúrgicas paliativas?	325
Pregunta Nº 194	¿Qué pacientes son los que más se benefician con la cirugía?	326

CAPÍTULO 28	Conceptos generales sobre la evaluación prequirúrgica del paciente con ERF	329
Pregunta Nº 195	¿Cuál es el objetivo de la evaluación prequirúrgica en epilepsia?	329
Pregunta Nº 196	¿Los estudios prequirúrgicos deben ser estándares o adaptados a las características del paciente?	330
Pregunta Nº 197	¿Cuáles son las pruebas básicas que deben realizarse en toda evaluación prequirúrgica de epilepsia?	331
Pregunta Nº 198	¿Qué pruebas complementarias pueden ser de utilidad en la evaluación prequirúrgica de pacientes seleccionados?	331
Pregunta Nº 199	¿Cuándo está indicado realizar una evaluación con electrodos intracraneales?	332
Pregunta Nº 200	¿Qué evidencias existen sobre los resultados en cuanto a morbilidad de las evaluaciones con electrodos intracraneales?	333
CAPÍTULO 29	Otras formas de tratamiento alternativo en la epilepsia	337
Pregunta Nº 201	¿Qué es la radiocirugía estereotáctica, en qué pacientes con epilepsia está indicada y cuáles son sus resultados en eficacia y efectos adversos?	337
Pregunta Nº 202	¿Qué es la estimulación del nervio vago y qué evidencias existen acerca de su eficacia y efectos adversos en epilepsia?	339
Pregunta Nº 203	¿Qué es la estimulación del nervio trigémino y qué evidencias existen acerca de su eficacia y efectos adversos en epilepsia?	341
Pregunta Nº 204	¿Existen otras modalidades de estimulación eléctrica útiles en el tratamiento de la epilepsia?	341
Pregunta Nº 205	¿Es útil la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la epilepsia?	342
Pregunta Nº 206	¿Qué es la dieta cetogena (DC), cuántos tipos existen y qué beneficios y efectos adversos tiene en el tratamiento de la epilepsia?	343
Pregunta Nº 207	¿En qué pacientes epilépticos está indicada la DC y cuánto tiempo debe mantenerse?	346
Pregunta Nº 208	¿Qué otros fármacos no considerados como antiepilépticos tienen utilidad en el tratamiento crónico de la epilepsia?	347
CAPÍTULO 30	Integración y estratificación diagnóstica y terapéutica en consultas especializadas. Unidades Clínicas de Epilepsia	353
Pregunta Nº 209	¿Qué niveles existen de atención al paciente epiléptico y cómo deben estar coordinados?	353
Pregunta Nº 210	¿Qué son las Unidades Clínicas de Epilepsia?	355
Pregunta Nº 211	¿Qué tipos de Unidades Clínicas de Epilepsia existen?	356
Pregunta Nº 212	¿Qué tipo de pacientes deben ser remitidos a Unidades Clínicas de Epilepsia?	356

Pregunta Nº 213	¿Cuál debe ser el número, actividad y distribución geográfica eficiente de las Unidades de Epilepsia?	358
Pregunta Nº 214	¿Cuál debe ser la estructura general de las Unidades Clínicas de Epilepsia?	359
7.ª Sección Otros aspectos de la epilepsia		
CAPÍTULO 31 Pronóstico de la epilepsia. Mortalidad en epilepsia. SUDEP		
Pregunta Nº 215	En niños y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico ¿cuál es la probabilidad de recurrencia tras el inicio del tratamiento? y ¿cuál es la probabilidad de alcanzar una remisión inicial?	365
Pregunta Nº 216	En niños y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico ¿cuál es la probabilidad de alcanzar una remisión prolongada sin recurrencias posteriores? y ¿cuál es la probabilidad de permanecer en remisión sin tratamiento antiepiléptico?	366
Pregunta Nº 217	¿Cuáles son los factores pronósticos de la probabilidad de alcanzar una remisión en niños y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico?	367
Pregunta Nº 218	¿Cuál es la probabilidad de alcanzar una remisión en los diferentes síndromes epilépticos?	369
Pregunta Nº 219	¿Cuál es la incidencia de comorbilidad mental en niños y adultos con epilepsia?	371
Pregunta Nº 220	¿Cuál es la mortalidad en niños y adultos con epilepsia?	373
Pregunta Nº 221	¿Qué es el SUDEP y cómo puede prevenirse?	374
CAPÍTULO 32 Cese del tratamiento farmacológico crónico. Cese de FAE en pacientes tras cirugía		
Pregunta Nº 222	En niños y adultos en los que se ha suspendido el tratamiento antiepiléptico ¿disminuye la aparición de recurrencias la probabilidad de entrar de nuevo en remisión?	379
Pregunta Nº 223	En niños y adultos en remisión con tratamiento antiepiléptico, ¿cuál es el riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento?	379
Pregunta Nº 224	En niños y adultos en remisión con tratamiento antiepiléptico ¿qué factores aumentan o disminuyen el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación?	380
Pregunta Nº 225	En niños y adultos en remisión con tratamiento antiepiléptico ¿disminuye la prolongación del tratamiento el riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación?	382
Pregunta Nº 226	En niños y adultos en remisión con tratamiento antiepiléptico ¿es menor el riesgo de recurrencia si se emplean tiempos de retirada más prolongados?	383
Pregunta Nº 227	En niños y adultos a los que se les ha practicado cirugía de la epilepsia con cese de CE posquirúrgicas ¿cuál es el riesgo de recurrencia tras la reducción de la medicación?	384

CAPÍTULO 33	Fármacos antiepilépticos genéricos. Equivalentes terapéuticos en epilepsia	389
Pregunta Nº 228	¿Qué diferencias existen entre bioequivalencia, biodisponibilidad y equivalencia terapéutica entre fármaco innovador, genéricos y equivalentes?	390
Pregunta Nº 229	¿Puede sustituirse un FAE innovador por uno genérico o FAE genéricos entre sí?	391
Pregunta Nº 230	¿Dentro de los FAE, cuáles tienen más riesgos al ser sustituidos por su genérico?	394
Pregunta Nº 231	¿Pueden utilizarse fármacos genéricos como tratamiento inicial o de terapia añadida?	395
Pregunta Nº 232	¿Qué ventajas y desventajas tienen los fármacos genéricos?	395
Pregunta Nº 233	¿Son fiables los sistemas de inspección, validación en la fabricación, composición y fabricación de los FAE genéricos?	396
Pregunta Nº 234	¿Deben medirse sistemáticamente los niveles plasmáticos de los FAE cuando son intercambiados?	399
Pregunta Nº 235	¿Existen evidencias de la eficacia de utilización de equivalentes terapéuticos en el tratamiento de la epilepsia y es aceptable la sustitución de un FAE por un equivalente terapéutico en algún tipo de epilepsia o síndrome epiléptico?	400
CAPÍTULO 34	Estilo de vida del paciente epiléptico crónico	405
Pregunta Nº 236	¿Cómo influye el consumo de alcohol en el paciente epiléptico crónico?	405
Pregunta Nº 237	¿Cómo influye la regularidad del sueño en el control de las CE del enfermo epiléptico?	406
Pregunta Nº 238	¿Cómo influye el estrés en el control de las CE del enfermo epiléptico?	407
Pregunta Nº 239	¿Es recomendable el ejercicio físico para el epiléptico?	408
Pregunta Nº 240	¿Qué recomendaciones de estilo de vida se debe dar al paciente con fotosensibilidad o con sensibilidad al sobresalto?	408
Pregunta Nº 241	¿Qué fármacos están contraindicados en el paciente epiléptico?	409
Pregunta Nº 242	¿Existen productos dietéticos que deban ser evitados por el enfermo epiléptico?	410
Pregunta Nº 243	¿Qué limitaciones sociales, laborales y legales tiene el enfermo epiléptico en función de su condición y cuál es la legislación española en este sentido?	411
Pregunta Nº 244	¿Qué limitaciones familiares, sociales y académicas tiene el niño epiléptico?	414
CAPÍTULO 35	Calidad de vida y seguimiento a largo plazo del paciente con epilepsia crónica	419
Pregunta Nº 245	¿Cómo se debe estructurar el tratamiento integral del paciente epiléptico?	419
Pregunta Nº 246	¿Son útiles las escalas de calidad de vida en el seguimiento del paciente epiléptico?	419

Pregunta Nº 247	¿Son útiles los cuestionarios estandarizados para identificar los efectos adversos de los FAE?	421
Pregunta Nº 248	¿Son útiles los autorregistros de número y tipo de CE y los cuestionarios de valoración de adhesión terapéutica en el seguimiento del enfermo epiléptico?	422
Pregunta Nº 249	¿Son útiles los estudios analíticos rutinarios, determinaciones de niveles plasmáticos de FAE y la reiteración de estudios neurofisiológicos y de técnicas de imagen cerebral en el seguimiento del paciente epiléptico?	423
Pregunta Nº 250	¿Se debe realizar un estudio exhaustivo de la existencia de fotosensibilidad o un rastreo sistemático de estímulos específicos de CE en el paciente epiléptico?	425



SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde) supone la culminación de un proceso evolutivo iniciado hace más de 10 años. Las dos GPC previas de la SAde, realizadas en 2004 y 2009, nos proporcionaron la suficiente experiencia como para poder desarrollar y plasmar en ésta lo que toda GPC debe tener: profundidad y homogeneidad de los temas tratados, claridad de conceptos y, sobre todo, aplicabilidad y utilidad de las recomendaciones.

El grupo de trabajo de la GPC de la SAde de 2015 ha estado conformado por 55 especialistas en neurociencias con probado conocimiento en distintas parcelas de la epilepsia. Fue constituido el día 5 de abril de 2014 a instancias de la Junta Directiva de la SAde, para confeccionar los distintos capítulos, que tuvieron, al menos, tres revisiones. El día 17 de enero de 2015, tras 287 días de elaboración, en una reunión presencial, se dio conjuntamente el visto bueno a la versión definitiva de esta GPC.

En su contenido se analizan casi todas las formas de actuación ante situaciones clínicas en el ámbito de la epilepsia, respondiendo de forma directa a 250 preguntas sobre su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Para ello, nos hemos apoyado, sobre todo, en datos obtenidos de una revisión exhaustiva de la literatura científica, aunque también en nuestra ya dilatada experiencia como grupo, para emitir distintas recomendaciones basadas en las evidencias obtenidas y en el acuerdo conjunto.