

EVIDENCIA CIENTÍFICA

en

Epilepsia

MANUAL DE ACTUACIÓN



EVIDENCIA CIENTÍFICA *en*

Epilepsia

MANUAL DE ACTUACIÓN

Coordinador

Dr. Francisco Toquero de la Torre

Vicesecretario General de la OMC.

Asesor

Dr. José Luis Herranz Fernández

Universidad de Cantabria.

Neuropediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Autores

Dr. Carlos Casas Fernández

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

Dr. Antonio Gil-Nagel Rein

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

Dr. José María Serratosa Fernández

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

© **IM&C, S.A.**

International Marketing & Communication, S.A. (IM&C)

Alberto Alcocer, 13, 1.º D

28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73

imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 84-689-8841-3

Dep. Legal: M-24074-2006

ÍNDICE

PRÓLOGOS	5-7
INTRODUCCIÓN	9
DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	11
CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LAS EPILEPSIAS	15
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LOS TRASTORNOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS	23
DIAGNÓSTICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN PERSONAS CON EPILEPSIA	33
PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS	41
PARTICULARIDADES EN LA MUJER Y EN EL ANCIANO	53
CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS DEL RECIÉN NACIDO	63

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS DEL LACTANTE	71
---	-----------

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS DE LA INFANCIA	81
---	-----------

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS DEL ADOLESCENTE	93
--	-----------

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS DEL ADULTO	101
---	------------

TIPO Y FRECUENCIA DE CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO	113
---	------------

CALIDAD DE VIDA EN EPILEPSIA	125
-------------------------------------	------------

CIRUGÍA Y OTRAS TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS EN EPILEPSIA	131
--	------------

FARMACOECONOMÍA DE LA EPILEPSIA	141
--	------------

Dotar a los médicos de Atención Primaria y especialistas de una herramienta de trabajo como el manual que nos ocupa es una iniciativa excelente, dada la especial incidencia de esta patología en la población que visita los dispositivos asistenciales de primer nivel, y la oportunidad única que los profesionales que en ellos trabajan tienen para intervenir precozmente, tanto en el diagnóstico del proceso como en la ayuda y/o derivación a dispositivos específicos si fuese necesario.

La elaboración de un índice-guía de estas características, aportando elementos de objetividad en la evaluación del proceso de salud, contribuirá a hacer posible la armonización de la respuesta técnica a la demanda de los pacientes aquejados, en muchas ocasiones, de «síntomas clínicos» indeterminados, características comunes a diferentes patologías frecuentes en la presentación de los cuadros con contenido afectivo emocional.

La inclusión dentro de la colección «Evidencia Científica» de este nuevo trabajo ayudará al colectivo médico en su acercamiento a las demandas asistenciales de un gran número de pacientes, que por poco explícitas son de difícil consideración, permitiendo, de este modo, desde el conocimiento más profundo de la persona enferma, una propuesta de ayuda más acertada y, por tanto, una mayor eficiencia.

D. Javier Rubio Rodríguez

SUBDIRECTOR GENERAL DE ORDENACIÓN PROFESIONAL
DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

PRÓLOGO

Como Presidente de la Organización Médica Colegial, quiero destacar la importancia de la realización y uso de los Manuales de Evidencia Científica, que se están realizando por esta Institución.

Es necesario formar e informar al médico, siempre respetando su «LEX ARTIS», pero estableciendo unos criterios mínimos de actuación consensuados científicamente y avalados por los especialistas en la materia, que nos permita como profesionales de la Medicina dar la calidad asistencial que la sociedad demanda.

Tanto las GBPC como los Manuales de Evidencia Científica ayudan al médico en el ejercicio diario de su profesión, proporcionándole, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en evidencia científica y criterios exclusivamente profesionales.

Deseo que esta iniciativa logre la finalidad de facilitarle al profesional su actuación clínica sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos, y dando argumentos para defender con criterios profesionales nuestro trabajo diario.

Dr. Isacio Siguero Zurdo

PRESIDENTE DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que afecta a cerca del 1% de las personas. En la actualidad puede conseguirse el control total de las crisis epilépticas en el 80-85% de los pacientes, con un tratamiento farmacológico de varios años de duración y con un régimen de vida similar al de la población general, situación muy favorable que está anulando los mitos que existen en torno a esta enfermedad. En casos concretos, los tratamientos no farmacológicos, como la cirugía, son los que pueden resolver la problemática clínica.

Para lograr estos objetivos tienen que concretarse el tipo de epilepsia y el tipo de crisis del paciente, de modo que pueda seleccionarse el fármaco idóneo para su tratamiento, valorando para ello su eficacia y tolerabilidad potenciales.

Todos estos aspectos se refieren sucintamente en esta monografía, en la que se revisan las características clínicas con las que deben reconocerse los síndromes epilépticos que afectan al recién nacido, al niño, al adolescente y al adulto, así como sus tratamientos farmacológicos o de otro tipo con evidencia de eficacia en los estudios de la literatura.

El objetivo de esta Guía es ayudar al clínico a valorar adecuadamente a las personas con epilepsia y a instaurar el tratamiento más adecuado, el que permita el control total de las crisis sin efectos adversos y sin repercusión negativa en la calidad de vida.

Dr. José Luis Herranz Fernández

PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.
NEUROPEDIATRÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA. SANTANDER

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

Definición

La epilepsia representa un conjunto de síndromes y enfermedades neurológicas caracterizadas por la presencia de crisis epilépticas. Es necesaria la presencia de crisis epilépticas para realizar un diagnóstico de epilepsia. Debido a la diversidad clínica y etiológica de la epilepsia, es más correcto hablar de «las epilepsias» que de «la epilepsia», aunque debido al amplio uso ambas variantes del término las utilizaremos indistintamente a lo largo de este manual. Según la más reciente definición de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (International League Against Epilepsy o ILAE) (1), la epilepsia es un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. Es, pues, posible el diagnóstico de una epilepsia tras la presencia de tan sólo una crisis epiléptica. No se requiere que las crisis epilépticas sean no provocadas, siempre que exista una predisposición duradera del cerebro a generar crisis epilépticas. Se deben reconocer aquellas crisis que ocurren en el curso de trastornos cerebrales primarios o secundarios a alteraciones sistémicas que afectan al cerebro y que no ocurren en el contexto de una predisposición persistente a generar crisis epilépticas. Estos conceptos son de particular importancia, ya que si un síndrome o enfermedad epiléptica se asocia a un alto índice de recurrencia, puede ser importante iniciar un tratamiento tras la primera crisis. Por el contrario, una crisis epiléptica que ocurre con un fondo cerebral o sistémico alterado de forma transitoria no se considera una epilepsia,

aunque pudiera requerir tratamiento de forma transitoria. Una crisis epiléptica se define como la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal cerebral excesiva o sincrónica. Los signos y síntomas clínicos incluyen alteraciones del nivel de conciencia, movimientos involuntarios, experiencias sensoriales o psíquicas y trastornos autonómicos.

El tipo de crisis presente en cada paciente con epilepsia debe ser identificado. Una vez que se ha identificado el tipo de crisis se deberá identificar el síndrome epiléptico y la etiología. El diagnóstico preciso del tipo o tipos de crisis y del síndrome o enfermedad epiléptica permite prescribir el tratamiento más eficaz con el mínimo de efectos adversos y evita el uso de fármacos antiepilépticos que pueden empeorar la frecuencia y severidad de las crisis en ciertos trastornos epilépticos. En algunas situaciones, el conocimiento preciso de las características de un síndrome o enfermedad epiléptica puede permitir un diagnóstico de epilepsia tras la primera crisis, sin que sea necesario esperar a que ocurran crisis adicionales. En una serie de 300 pacientes estudiados tras una primera crisis, el diagnóstico de epilepsia y del tipo de epilepsia fue posible en el 77% a partir de la información aportada por la historia clínica, el EEG en vigilia y el EEG durante el sueño, cuando el EEG de vigilia no había sido informativo (2).

Es importante distinguir las crisis epilépticas de otras crisis cerebrales no epilépticas, como los síncope, los accidentes vasculares cerebrales, la hipoglucemia y las seudocrisis o crisis psicógenas (véase capítulo 3).

Epidemiología

Las epilepsias y las crisis epilépticas constituyen la segunda patología neurológica más frecuente, después de las cefaleas, y forman parte del diagnóstico diferencial de la mayoría de los trastornos neurológicos paroxísticos. La incidencia y prevalencia de las epilepsias son similares en todos los países desarrollados, y son algo mayores en las zonas rurales de Sudamérica. La *prevalencia* de las epilepsias es de un 0,5-1% de la población general (3-5). La incidencia acumulada a lo largo de la vida es más elevada, alcanzando al 3% de

la población hasta la edad de 75 años. Aún mayor es la incidencia acumulada de crisis epilépticas de cualquier tipo (ocurriendo o no en el contexto de una epilepsia): un 10% hasta la edad de 80 años.

La *incidencia* de las epilepsias es de 30 a 50 casos nuevos por 100.000 habitantes y año (6). La incidencia, tanto de crisis como de epilepsia, es considerablemente mayor durante la primera infancia y, sobre todo, a partir de los 60 años. El 29% de la incidencia global de la epilepsia la compone el sector de mayores de 65 años. Un estudio epidemiológico enfocado a conocer la incidencia de los diferentes síndromes epilépticos encontró una incidencia anual de 52,3 casos por 100.000 habitantes y año, distribuidos de la siguiente manera: 34,9 epilepsias parciales (0,2 idiopáticas, 17,2 criptogénicas y 17,4 sintomáticas), 7,7 epilepsias generalizadas (3,7 idiopáticas, 4,0 sintomáticas o criptogénicas y 2,3 sintomáticas) y 9,7 epilepsias no determinadas (7).

Los estudios epidemiológicos también han mostrado que algunos insultos cerebrales aumentan de manera importante el riesgo de padecer epilepsia. Los *factores de riesgo* más importantes son los traumatismos craneoencefálicos asociados a fracturas de huesos craneales, heridas cerebrales penetrantes, amnesia o pérdida de conocimiento, las infecciones del sistema nervioso central, las lesiones vasculares cerebrales, los tumores cerebrales, la esclerosis múltiple, los trastornos del desarrollo perinatal y las enfermedades degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (3).

Bibliografía

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
2. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-11.
3. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, causes and consequences*. Demos, Nueva York; 1990.

4. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. The prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-45.
5. Luengo A, Parra J, Colas J, Ramos F, Carreras T, Fernández-Pozos MJ, Muñoz A, Hernando V. Prevalence of epilepsy in northeast Madrid. *J Neurol* 2001; 248: 762-7.
6. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1994; 34: 453-68.
7. Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. *Epilepsia* 1999; 40: 1708-14.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Y DE LAS EPILEPSIAS

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

Clasificación de las crisis epilépticas

La clasificación internacional de crisis epilépticas de 1981 (1), aún en vigor, se desarrolló a partir del estudio detallado de las características electroclínicas de los diversos tipos de crisis mediante el registro simultáneo con vídeo y electroencefalograma (vídeo-EEG). La clasificación distingue entre crisis parciales o focales y crisis generalizadas. Las crisis parciales o focales son aquellas que se inician en una parte del cerebro. Las crisis generalizadas son aquéllas cuyo inicio afecta a todo el cerebro de forma difusa. Las crisis parciales pueden ser simples (cuando no se afecta el nivel de conciencia), complejas (cuando se afecta de alguna forma el nivel de conciencia) o parciales (simples o complejas), que evolucionan secundariamente a crisis generalizadas. Aunque la clasificación internacional no distingue las crisis según su localización, es práctica común asignar a las crisis un origen lobar si la información clínica lo permite. Así, se distinguen crisis de los lóbulos temporal, frontal, parietal y occipital. Las crisis del lóbulo frontal pueden dividirse en subtipos, según la parte del lóbulo frontal origen de las crisis. Esta división puede resultar difícil de llevar a la práctica incluso con la observación directa de las crisis mediante vídeo-EEG, siendo más fáciles de reconocer las crisis originadas en el área motora primaria, el área motora suplementaria y el cíngulo. Las crisis generalizadas se clasifican en crisis de ausencia, crisis mioclónicas, crisis clónicas, crisis tónicas, crisis tónico-clónicas y crisis atónicas o astáticas. Las crisis parciales complejas deben ser diferenciadas de las crisis de

ausencia. Las crisis parciales complejas duran entre 1 y 2 minutos, y frecuentemente se siguen de un período de confusión de varios minutos. En cambio, las crisis de ausencia duran unos pocos segundos y no se siguen de un período de confusión, pudiendo el paciente volver a realizar la actividad previa de inmediato. El electroencefalograma suele ayudar a distinguir entre crisis parciales y generalizadas, mostrando patrones localizados en las crisis parciales y descargas bilaterales simétricas y sincronas, en general de punta-onda o polipunta-onda, en las crisis generalizadas. Por último, existe una categoría de crisis no clasificadas, donde se incluyen todas aquellas crisis que, debido a la falta de datos o a sus características, no pueden ser clasificadas en ninguno de los grupos descritos. En la tabla 1 se muestran los diferentes tipos de crisis según la clasificación internacional en uso.

Clasificación de las epilepsias

En 1989 se aprobó la clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos actualmente en vigor (2). Un síndrome epiléptico es un trastorno epiléptico caracterizado por una serie de signos y síntomas comunes a un grupo de enfermos: tipo o tipos de crisis, factores precipitantes, edad de comienzo, severidad y cronicidad. Una enfermedad epiléptica implica, además, una etiología y un pronóstico común. La clasificación actual incluye tanto síndromes como enfermedades epilépticas, y distingue las epilepsias de dos formas: 1. Según el tipo de crisis y el electroencefalograma, las epilepsias se dividen en generalizadas y parciales (también denominadas focales o ligadas a una localización). 2. Según su etiología, las epilepsias se dividen en sintomáticas (relacionadas con una causa conocida), idiopáticas (primarias o de causa genética) y criptogénicas (de causa desconocida y oculta). Las epilepsias parciales sintomáticas y criptogénicas se clasifican, según su localización, en epilepsias de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. Las epilepsias parciales idiopáticas incluyen la epilepsia benigna de infancia con puntas centro-temporales, la epilepsia benigna de infancia con puntas occipitales y la epilepsia primaria de la lectura. Las epilepsias generalizadas idiopáticas incluyen una serie de epilepsias, en general benignas, en las que la edad de comienzo es el determinante de mayor

TABLA 1. Clasificación internacional de crisis epilépticas (1)**I. Crisis parciales o focales:**

- A. Crisis parciales simples (no se altera el nivel de conciencia):
 - 1. Con síntomas motores.
 - 2. Con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales (visuales o auditivos).
 - 3. Con síntomas autonómicos.
 - 4. Con síntomas psíquicos.
- B. Crisis parciales complejas (se altera el nivel de conciencia):
 - 1. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas:
 - a) Sin automatismos (A.1-A.4 seguido de alteración del nivel de conciencia).
 - b) Con automatismos.
 - 2. Con alteración del nivel de conciencia al inicio:
 - a) Sin otras características.
 - b) Con automatismos.
- C. Crisis parciales que evolucionan secundariamente a crisis generalizadas:
 - 1. Crisis parciales simples que evolucionan secundariamente a crisis generalizadas.
 - 2. Crisis parciales complejas que evolucionan secundariamente a crisis generalizadas.
 - 3. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas.

II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas):

- A. Crisis de ausencia:
 - 1. Crisis de ausencia típicas.
 - 2. Crisis de ausencia atípicas.
- B. Crisis mioclónicas.
- C. Crisis clónicas.
- D. Crisis tónicas.
- E. Crisis tónico-clónicas.
- F. Crisis atónicas o astáticas.
- G. Espasmos.

III. Crisis epilépticas inclasificables.

Incluye todas las crisis que no se pueden clasificar debido a datos incompletos o inadecuados y aquellas crisis que no encajan en ninguna de las categorías descritas. Se incluyen algunas crisis neonatales (con movimientos oculares rítmicos, masticación o movimientos de tipo natación).

Modificada de la Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas de la Liga Internacional Contra la Epilepsia.

importancia. Las epilepsias generalizadas sintomáticas y criptogénicas (p. ej., síndrome de Lennox-Gastaut) se caracterizan por su severidad y su mal pronóstico. Dentro de las epilepsias generalizadas sintomáticas se encuentran las epilepsias mioclónicas progre-

sivas, que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, entre las que se encuentran las enfermedades de Lafora y Unverricht-Lundborg, las ceroidolipofuscinoses neuronales, la sialidosis y la epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas o *MERRF*. La tabla 2 muestra la clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos con ligeras modificaciones con respecto a la que se adoptó en 1989 por la Liga Internacional Contra la Epilepsia.

El Grupo de Estudio de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia publicó en 2001 una propuesta de esquema diagnóstico que incluye 5 ejes: fenomenología ictal, tipo de crisis, tipo de epilepsia, etiología y discapacidad asociada a la epilepsia (3). Esta propuesta incluye listados de tipos de crisis, tipos de epilepsia y causas. No sustituye a la clasificación de crisis de 1981 y de epilepsias de 1989, aunque contiene valiosas aportaciones que deberán incluirse en un futuro en las correspondientes clasificaciones revisadas. Algunas de estas aportaciones se incluyen en las tablas 1 y 2.

TABLA 2. Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos (2)

	1. Epilepsias parciales o focales	2. Epilepsias generalizadas
Idiopáticas (Primarias)	<ul style="list-style-type: none"> – Crisis neonatales familiares benignas. – Crisis neonatales benignas. – Crisis infantiles familiares benignas. – Crisis infantiles benignas. – Epilepsia mioclónica grave de la infancia (Síndrome de Dravet). – Epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales (Gastaut). – Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales (Panayiotopoulos). – Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío. – Epilepsia primaria de la lectura. – Epilepsia frontal nocturna autosómico-dominante. – Epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar. – Epilepsia del lóbulo temporal medial familiar. – Epilepsia parcial familiar con focos variables. 	<ul style="list-style-type: none"> – Epilepsia mioclónica benigna del lactante. – Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas. – Epilepsia con ausencias mioclónicas. – Epilepsia con ausencias en la infancia. – Epilepsia con ausencias en la juventud. – Epilepsia mioclónica juvenil. – Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas solamente. – Epilepsia generalizada con crisis febriles plus. – Epilepsias reflejas.

TABLA 2. Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos (2) (continuación)

1. Epilepsias parciales o focales		2. Epilepsias generalizadas	
Sintomáticas (Secundarias)	<ul style="list-style-type: none"> – Epilepsia del lóbulo temporal. – Epilepsia del lóbulo frontal. – Epilepsia del lóbulo parietal. – Epilepsia del lóbulo occipital. – Epilepsia partialis continua crónica y progresiva de la infancia (síndrome de Rasmussen). – Síndromes caracterizados por crisis provocadas por mecanismos específicos de activación. 	<p>Etiología no específica:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Encefalopatía mioclónica precoz. – Encefalopatía epiléptica infantil precoz con brotes de supresión. – Otras epilepsias generalizadas sintomáticas. <p>Síndromes específicos: Las crisis epilépticas pueden complicar muchas enfermedades. En este grupo se incluyen las enfermedades en las que las crisis son el síntoma de presentación o predominante en el cuadro clínico.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Epilepsias mioclónicas progresivas (enfermedad de Lafora, enfermedad de Unverricht-Lundborg, MERRF). – Ciertas malformaciones cerebrales (síndrome de Aicardi, lisencefalia-paquigiria). – Ciertas metabolopatías (fenilcetonuria, enfermedad de Tay-Sachs, deficiencia de piridoxina). 	
Criptogénicas	<p>Grupo similar al sintomático en el que se presume que existe una causa pero no se conoce.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de West (espasmos infantiles). – Síndrome de Lennox-Gastaut. <p>Nota: Algunos síndromes incluidos en este grupo son con frecuencia sintomáticos.</p>	
3. Epilepsias sin determinar si focales o generalizadas		4. Síndromes especiales	
<p>Con crisis generalizadas y focales a la vez:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Crisis neonatales. – Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento. – Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner). <p>Otras epilepsias sin determinar si focales o generalizadas.</p>		<ul style="list-style-type: none"> – Convulsiones febriles. – Crisis aisladas o <i>status epilepticus</i> aislado. – Crisis en el contexto de una situación metabólica o tóxica aguda causada por factores tales como alcohol, drogas, eclampsia e hiperglucemia no cetósica. 	

Aclaraciones sobre la clasificación de las epilepsias y de las crisis

1. Utilización de los términos parcial o focal y generalizado en crisis y en epilepsias. Las crisis parciales predominan en las epilepsias parciales; sin embargo, también pueden presentarse en algunas epilepsias generalizadas, principalmente en las epilepsias generalizadas criptogénicas y sintomáticas, como el síndrome de Lennox-Gastaut. Las crisis secundariamente generalizadas son crisis parciales y, por lo tanto, pueden estar causadas por una lesión estructural.
2. Concepto de alteración de la conciencia en epilepsia. En las crisis parciales complejas, las alteraciones de la conciencia generalmente indican una alteración cognitiva focal transitoria, como, por ejemplo, afasia, amnesia, agnosia o apraxia, de forma aislada o en combinación. En las crisis generalizadas, las alteraciones de la conciencia se deben a afectación cortical difusa, con o sin participación de estructuras talámicas y de la sustancia reticular activadora ascendente.
3. La clasificación de las epilepsias y de las crisis no hace distinciones según los diferentes grados de estudio del paciente. En los pacientes que han presentado muchas crisis, la semiología de éstas está mejor definida y, por lo tanto, su clasificación es más precisa.
4. Las epilepsias son enfermedades con etiopatogenia diversa, por lo que puede ocurrir que un mismo paciente presente una combinación de síntomas que haga difícil su clasificación.
5. El término criptogénico queda mejor descrito como «probablemente sintomático» al distinguirlo mejor del término idiopático. Implicaría una sospecha de que existe una lesión estructural focal que no ha podido ser identificada con las técnicas de imagen disponibles.

Bibliografía

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.

2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
3. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). 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.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

CON LOS TRASTORNOS PAROXÍSTICOS

NO EPILÉPTICOS

DR. CARLOS CASAS FERNÁNDEZ

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

Introducción

Cualquier acontecimiento de inicio brusco, breve duración y origen cerebral (sacudidas motoras, contracciones musculares, parestesias, trastornos amnésicos, percepciones anómalas, etc.) puede ser una crisis epiléptica, pero muchos de ellos pueden no tener relación alguna con la epilepsia, considerando en este caso el diagnóstico de Trastorno Paroxístico No Epiléptico (TPNE). En ocasiones, distinguir lo que es epilepsia de lo que no lo es resulta complicado, provocando un elevado número de errores diagnósticos y, por ende, terapéuticos, alcanzando en distintos estudios epidemiológicos porcentajes de hasta un 25%.

Se acepta como concepto de TPNE el de aquellos episodios de aparición brusca y de breve duración, originados por una disfunción cerebral de origen diverso y que tienen en común el carácter excluyente de no ser epilépticos. Es una patología banal en la mayoría de las ocasiones, pero con una frecuencia superior a la epilepsia y prevalencia estimada en un 10%.

Causas del error diagnóstico

Confundir un TPNE con una epilepsia se basa en seis posibles causas:

1. Anamnesis inadecuada o, lo que es lo mismo, historia clínica mal confeccionada.

2. Asociación de relajación esfinteriana, que siempre se identifica, erróneamente, con un origen epiléptico.
3. Antecedentes familiares de epilepsia, que induce a aceptar como primera opción este diagnóstico en el historiado.
4. Antecedentes personales de crisis febriles.
5. Registro electroencefalográfico con resultado «anormal», cuando anomalías inespecíficas pueden detectarse en porcentajes de hasta el 5% de los individuos sanos.
6. Desconocimiento de los TPNE (NE* IIb-III) (GR** B-C).

Consecuencias del error diagnóstico

La confusión de un TPNE con una epilepsia tiene un alto coste social, desde la angustia familiar y personal por el diagnóstico emitido hasta las limitaciones que condiciona en la calidad de vida del paciente y el riesgo de efectos adversos de los fármacos antiepilépticos empleados, generalmente durante períodos prolongados, a lo que debe sumarse el coste económico innecesario provocado por el tratamiento y por los exámenes complementarios habitualmente realizados.

Clasificación de los TPNE

Se consideran cinco grupos: I. Originados por hipoxia cerebral. II. TPNE durante el sueño. III. Manifestaciones de tipo extrapiramidal. IV. Origen psicógeno-psiquiátrico. V. Miscelánea.

Originados por hipoxia cerebral

Se considerarán los más frecuentes: a) Síncopes. b) Espasmos del sollozo. c) Apnea-bradicardia del lactante.

Síncopes

Ocupan el primer lugar de los TPNE por frecuencia.

* NE: nivel de evidencia.

** GR: grado de recomendación.

Fisiopatogenia: Anoxia cerebral cortical transitoria desencadenada por una disminución brusca de la presión sanguínea sistémica y cerebral.

Origen múltiple: Bradicardia (< 40 latidos/minuto), taquicardia (> 150 latidos/minuto), asistolia (> 4 segundos), hipotensión arterial (< 50 mmHg) o hipoxia cerebral (pO_2 yugular < 20 mmHg).

Herencia: En el 60% hay antecedentes familiares, lo que apoya un factor hereditario.

Manifestación clínica: El paciente es consciente del inicio, con sensaciones parestésicas, vértigo no rotatorio, visión borrosa y/o deformada, sudoración, etc., datos especialmente importantes en la anamnesis para orientar bien el diagnóstico. A continuación, sensación de ir a desmayarse y posterior pérdida de conciencia, palidez, sudoración. Recuperación espontánea en un período breve de tiempo. Si dura > 30 segundos, aparece el *síncope convulsivo*, con rigidez, desviación ocular e incluso crisis clónica o tónica, lo que condiciona una mayor dificultad diagnóstica.

Factores desencadenantes: Estrés emocional, estímulos sensoriales desagradables, ayuno prolongado, deshidratación, ingesta de alcohol, miedo, dolor, venopunciones, observación de situaciones desagradables, calor excesivo, ortostatismo prolongado, espectáculos multitudinarios, etc. Indagar estas posibles situaciones permite aclarar en muchas ocasiones el diagnóstico. Debe tenerse en cuenta el posible origen cardiogénico, con riesgo de muerte súbita en uno de los episodios, por lo que, en caso de síncope muy recurrentes y especialmente si se asocian al ejercicio físico, es necesario un examen cardiológico.

Tratamiento: Evitar los factores desencadenantes, que se han identificado. En los casos de elevada recurrencia puede valorarse el empleo de bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos, e incluso vasorreguladores, como la ergotamina, que debe considerarse como medidas excepcionales (NE*IIb-III) (GR** B-C).

Espasmos del sollozo

Es un tipo de síncope, pero de elevada frecuencia (5% de los niños < 5 años).

Edad de inicio: 6 meses a 3 años, con horquilla de edad muy amplia, desde las primeras semanas a los 6 años. Habitualmente desaparecen a los 5 años, sin dejar secuelas.

Manifestación clínica: Tres tipos: a) Cianóticos (62%). b) Pálidos (19%). c) Mixtos (19%).

Espasmos del sollozo cianótico

Sinonimia: Crisis respiratorias afectivas.

Factor desencadenante: Situación de enojo o frustración.

Fisiopatogenia: Hipoxia cerebral por asistolia secundaria a la espiración mantenida que eleva la presión intratorácica reduciendo el volumen/minuto cardíaco, apareciendo la asistolia.

Manifestación clínica: Tras el factor desencadenante, inicia un breve episodio de llanto, con uno o dos movimientos respiratorios, que se interrumpe bruscamente (*grado I*). Tras unos segundos aparece cianosis (*grado II*), seguida a veces de pérdida de conciencia (*grado III*) a lo que se asocia hipotonía generalizada (*grado IV*). Si la anoxia se mantiene, aparece rigidez e incluso sacudidas musculares (*grado V*). Recuperación espontánea de la conciencia, con situación de inquietud, generalmente atemorizado, para recuperar la actividad normal en pocos segundos. La duración de la anoxia determina la intensidad del fenómeno; por ello, las más prolongadas conllevan un cortejo sintomático que induce en ocasiones al error diagnóstico.

Espasmos del sollozo pálido

Sinonimia: Crisis anóxica refleja.

Factor desencadenante: Traumatismo leve (con frecuencia en región occipital). Situaciones de temor o sorpresa.

Fisiopatogenia: Hipervagotonía refleja, genéticamente determinada, que origina un aumento de las respuestas cardioinhibitorias y la consiguiente asistolia responsable de la hipoxia cerebral.

Manifestación clínica: Pérdida brusca de conciencia con palidez y sin llanto previo. Se sigue de rigidez e incluso opistótonos, e incluso de sacudidas mioclónicas breves de las extremidades, con recuperación rápida y espontánea.

Espasmos del sollozo mixto

En un determinado número de casos pueden coexistir los dos tipos en un mismo niño.

Tratamiento: Ninguno de los tipos mencionados precisa tratamiento farmacológico. Se deben aplicar pautas psicoterapéuticas a los padres como medida preventiva, así como programas de modificación de conducta (NE* II-III) (GR** B).

Apnea-bradicardia del lactante

Manifestación clínica: Episodio de palidez o cianosis, respiración superficial, bradicardia e hipotonía. Recuperación muy lenta.

Etiología: Alteraciones neurológicas (encefalopatía hipóxico-isquémica, lesión de tronco cerebral, malformaciones cerebrales, enfermedades neuromusculares). Enfermedades metabólicas (acidurias orgánicas, hipoglucemia, síndrome de Leigh, trastornos del ciclo de la urea, etc.). Síndrome de hipoventilación alveolar central, enfermedades cardíacas, problemas respiratorios obstructivos. Origen criptogénico (el más frecuente), considerándose en este grupo una inmadurez de los centros respiratorios propia del inmaduro.

Diagnóstico: Descartar causas cardíacas, digestivas, etc.; si todo es negativo, realizar un registro polisomnográfico con registro de apneas.

Tratamiento: Etiológico, si se determina. En todos los casos, monitor de apnea para prevenir un síndrome de muerte súbita (NE* II-III) (GR** B-C).

TPNE relacionados con el sueño*Terrores nocturnos*

Sueño NREM.

Edad inicio: 18 meses a 5 años. Desaparece con la edad, aunque un 50% puede persistir hasta los 8 años.

Manifestación clínica: Se inicia bruscamente un estado de agitación, con llanto y gritos, sin responder a los intentos para calmarle. Dura algunos minutos, para posteriormente reanudar el sueño, sin recordarlo al día siguiente.

Pesadillas

Sueño REM.

Manifestación clínica: Episodios de sueños de contenido variable, pero predominando los de contenido temeroso, con agitación y desasosiego, calmándose con la presencia de los padres. El niño lo recuerda al día siguiente.

Sonambulismo

Sueño NREM.

Edad inicio: Alrededor de los 10 años. Cede a partir de la adolescencia.

Prevalencia: 10% de los niños en edad escolar.

Manifestación clínica: El paciente se levanta de la cama, anda desorientado por la habitación, con movimientos lentos y lenguaje confuso.

Tratamiento: Sólo si son muy frecuentes los episodios se emplearán benzodiazepinas.

Narcolepsia

Asociación de hipersomnia diurna, con cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. Todas las manifestaciones no se dan conjuntamente en todos los pacientes, predominando en los niños la somnolencia diurna, que en los primeros años puede ser la única manifestación. Se presenta especialmente en los adolescentes.

Diagnóstico: Test de latencias múltiples del sueño. Antígeno de histocompatibilidad DR2.

Tratamiento: Metilfenidato. Modafinilo.

Mioclonias nocturnas

Sueño NREM. Episodios periódicos de espasmos musculares repetidos, de intensidad variable, que afectan a la musculatura de extremidades. No tienen el menor significado patológico y no requieren tratamiento.

Manifestaciones de tipo extrapiramidal

Hay un elevado número de episodios que pueden ubicarse en este grupo; entre los más significativos se pueden destacar:

TICS

Movimientos involuntarios, estereotipados, bruscos y breves, repetitivos y no rítmicos. Intermitentes y cambiantes, aumentando con los estímulos psicoemocionales. Se localizan preferentemente en región facial, cuello y hombros. El niño puede controlarlos y reproducirlos voluntariamente.

Discinesias paroxísticas

Trastornos del movimiento espontáneos o inducidos por el mismo. No se acompañan de afectación de la conciencia, mostrando una contracción de un miembro o una postura distónica que puede durar incluso horas, siendo el registro EEG normal durante el episodio.

Mioclónicas del velo del paladar

Contracciones rítmicas e involuntarias de los músculos del velo del paladar que producen un tinnitus, percibiendo el paciente un ruido metálico en ambos oídos. En el adulto hay que descartar una neoplasia o un proceso vascular o inflamatorio. En el niño no hay habitualmente patología subyacente, cediendo bien con piracetam.

Distonía paroxística transitoria del lactante

Episodios recidivantes de opistótonos y distonías de las extremidades, iniciándose en los primeros meses de vida y aumentando en frecuencia hasta el año de edad, disminuyendo desde ese momento y desapareciendo alrededor de los dos años.

Desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba con ataxia

Edad de inicio: 7 a 20 meses.

Etiología: Probable herencia autosómica dominante.

Manifestación clínica: Desviación conjugada de los ojos hacia arriba, asociado a sacudidas oculares verticales compensatorias y

ataxia durante el episodio. Estos niños suelen tener torpeza motriz y retraso en el inicio de la marcha.

Tratamiento: L-Dopa.

Mioclonus mentoniano

Mioclonías de mentón y labio en episodios de 5 a 10 minutos de duración, sin otros síntomas acompañantes, con presentación preferente en situaciones de estrés psicoemocional.

Edad de presentación: Período de lactante. Excepcional por encima de los 2 años.

Origen psicógeno-psiquiátrico

Las manifestaciones psiquiátricas que aparecen con carácter agudo y paroxístico representan la segunda causa de error diagnóstico con la epilepsia, después de los síncope.

Crisis psicógenas o crisis histéricas (CP)

Edad: Preferentemente a partir de la adolescencia. Excepcional por debajo de los 6 años.

Características que orientan el diagnóstico de CP: 1. Factor desencadenante; 2. Presencia de pródromos; 3. Pérdida gradual de conciencia; 4. Movimientos semipropositivos durante el episodio; 5. Final gradual de la crisis; 6. No período postcrítico (NE* IIb-III) (GR** B).

Síndrome de hiperventilación psicógeno

Más frecuente en mujeres adolescentes. Esfuerzo ventilatorio superior a la demanda metabólica de O_2 , provocando dolor torácico, disnea, palpitaciones y mareos seguidos de hiperventilación. Habitualmente hay una base psicopatológica que es el origen de las manifestaciones.

Miscelánea

El listado puede ser muy amplio, pero por su interés destacan:

Migraña

No existe dificultad en el diagnóstico diferencial entre la epilepsia y la migraña clásica, siendo más problemático con las formas de

migraña acompañada (hemipléjica, confusional, basilar, oftalmopléjica, vestibular), en donde puede aparecer sintomatología muy diversa, como vértigo, parestesias, déficit motores focales, fosfenos, hemianopsia, diplopia, amaurosis, pérdida de conciencia, etc., que provoca una mayor dificultad de diferenciación clínica.

Vértigo paroxístico benigno

Edad inicio: 1 a 3 años.

Manifestación clínica: Pérdida de equilibrio, sin poder mantenerse en pie y buscando apoyo o protección. Se puede asociar nistagmus, palidez, náuseas y a veces vómitos. No afectación de conciencia. Duración alrededor de un minuto, con recuperación espontánea, reanudando de inmediato la actividad normal.

Tratamiento: Habitualmente no es necesario. Se puede utilizar dimenhidrinato e incluso diazepam.

Pronóstico: Favorable. Se ha considerado un equivalente de migraña.

Estremecimientos

Temblores muy breves (5-10 segundos) y frecuentes (hasta 100 al día) de cabeza y miembros superiores, similares a un escalofrío, que aparecen en determinadas circunstancias (véase la comida, tomar cítricos) o en situaciones de nerviosismo.

Evolución

Desaparecen antes de los 2 años de edad, pero en ocasiones tienen una aparición más tardía (6 a 10 años), en cuyo caso persisten durante más tiempo.

Hemiplejía alternante

Edad de inicio: 12 meses \pm 6 meses.

Manifestación clínica: Episodios de hemiplejía, asociándose crisis tónicas, trastornos oculomotores y autonómicos. Posteriormente aparecen episodios de hemiplejía alternante de duración variable. Según progresa el cuadro, se pone de manifiesto afectación cognitiva progresiva, así como síntomas distónicos y coreoatetosis.

Tratamiento: Antagonistas del calcio.

Hipereplexia

Etiología: Herencia autosómica dominante.

Manifestación clínica: Respuesta exagerada y fuerte a un estímulo, que se traduce en un sobresalto. Existe una segunda forma en la que se asocia una crisis de hipertonía con caída al suelo.

Tratamiento: Clonazepam. Ácido valproico.

Bibliografía

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Diagnosis and differential diagnosis. In: Aicardi's epilepsy in children. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 325-41.
2. Ribacoba R, Iriarte J, Forcadas MI. Diagnóstico diferencial de la epilepsia en el adulto. En: Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Ed. Sociedad Española de Neurología; 2004. p. 41-8.
3. Ribacoba R, Iriarte J, Forcadas MI. Diagnóstico diferencial de la epilepsia en los niños. En: Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Ed. Sociedad Española de Neurología; 2004. p. 49-54.
4. Campistol J. Diagnóstico diferencial de los trastornos paroxísticos no epilépticos en la infancia. En: Herranz JL, Armijo JA. Actualización de las epilepsias (III); 1993. p. 37-62.
5. Panayiotopoulos CP. Differential diagnosis of paroxysmal events: epileptic and nonepileptic seizures. In: The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management. UK: Ed. Bladon Medical Publishing; 2005. p. 2-8.

DIAGNÓSTICO Y EXPLORACIONES

COMPLEMENTARIAS EN PERSONAS

CON EPILEPSIA

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

La evaluación del paciente con una historia de posibles crisis epilépticas debe incluir la verificación de su carácter epiléptico, la caracterización del tipo de crisis y del síndrome epiléptico y la determinación de la etiología subyacente. Estos tres factores (tipo de crisis, tipo de epilepsia y causa) son de gran importancia para realizar un diagnóstico preciso, establecer un pronóstico y prescribir el tratamiento más apropiado para cada paciente. En muchos casos, una historia clínica detallada con testigos presenciales de las crisis, un electroencefalograma (de rutina o, si éste es normal, prolongado de sueño y vigilia) y una resonancia magnética cerebral (innecesaria en casos con historia inequívoca de epilepsia idiopática generalizada y epilepsia focal benigna de la infancia) son suficientes para clasificar adecuadamente la enfermedad. En otros casos es necesario documentar las crisis mediante un registro prolongado vídeo-electroencefalográfico con el fin de confirmar el diagnóstico de epilepsia o clasificar el tipo de crisis.

Historia clínica

La historia clínica es de gran importancia en el diagnóstico de los pacientes con episodios paroxísticos de cambio de comportamiento y de disminución o pérdida del nivel de conciencia. Con la historia clínica por sí sola puede llegarse al diagnóstico del tipo de epilepsia en casi el 50% de los pacientes como ha mostrado un estudio

prospectivo realizado con 300 pacientes (1). El diagnóstico diferencial con los trastornos paroxísticos no epilépticos deberá considerarse (véase capítulo 3). Se deberá obtener del paciente y de los testigos una descripción lo más real posible de las crisis. La información proveniente de algún testigo presencial de los episodios es de gran importancia y si en el momento de la primera visita no hay ningún testigo disponible, es recomendable obtener dicha información en visitas sucesivas o por vía telefónica. En muchos casos, el paciente tendrá amnesia del episodio o sólo recordará el aura que precede sus crisis. Las sensaciones experimentadas por los pacientes segundos o minutos antes de las crisis pueden ayudar a localizar la zona de inicio de las crisis. Un aura consistente en una sensación de malestar epigástrico ascendente nos indicará un inicio en el lóbulo temporal, las clonías unilaterales un inicio frontal, una sensación de parestesias en un lado del cuerpo dirigirá las sospechas a un inicio parietal y un aura visual a un inicio occipital. Algunos pacientes o sus familiares refieren varios tipos de crisis distintos y se deberá investigar sobre cada tipo de forma independiente. En muchas ocasiones, los diferentes tipos de crisis no representan más que diferencias en grados de propagación de una misma crisis, siendo unas crisis parciales simples, otras crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y las más severas crisis parciales que evolucionan a crisis generalizadas tónico-clónicas secundarias. La duración de las crisis y la frecuencia con que aparecen deben ser anotadas, siendo muy recomendable el uso de calendarios de crisis donde el paciente o el familiar apunte sistemáticamente cada crisis, su duración y sus características. En el caso de pacientes que hayan sido tratados previamente con fármacos anti-epilépticos se deberá enumerar la relación de los fármacos probados, las fechas cuando fueron tomados, las dosis y la respuesta con respecto a eficacia y efectos adversos. Se deberá investigar sobre la evolución del embarazo y el parto. La presencia de enfermedades en el período neonatal puede orientar hacia algún tipo de daño cerebral. La evolución del desarrollo psicomotor deberá ser investigada en detalle. El antecedente de crisis febriles prolongadas en un paciente con crisis parciales complejas orienta hacia una esclerosis de hipocampo como causa de la epilepsia. Los traumatismos craneales pasados deben registrarse, aunque sólo aquéllos acompañados de pérdida de conciencia, amnesia, fractura de crá-

neo o lesiones intracerebrales suelen asociarse a epilepsia ulterior. En los pacientes de edad avanzada es frecuente el antecedente de un accidente cerebro-vascular.

Historia familiar

La historia familiar debe realizarse con sumo cuidado, ya que puede aportar información de gran importancia para alcanzar el diagnóstico adecuado. En las epilepsias idiopáticas generalizadas es frecuente encontrar familiares afectos de la misma u otras formas de epilepsia idiopática generalizada. En cambio, en las epilepsias parciales, la existencia de una historia familiar positiva es más rara, aunque también hay datos que pueden ayudar al diagnóstico. Por ejemplo, en la epilepsia del lóbulo temporal con antecedentes de crisis febriles es frecuente encontrar otros familiares afectos de crisis febriles, y en la epilepsia nocturna frontal autosómico dominante otros familiares también presentan crisis frontales nocturnas. La presencia de consanguinidad en los padres de un paciente afecto de una forma progresiva de epilepsia nos orientará hacia el diagnóstico de algunas de las formas de epilepsia mioclónica progresiva con herencia autosómico recesiva y la herencia materna a una enfermedad mitocondrial. Cuando la enfermedad siempre se transmite a varones por vía materna, se deberá considerar una herencia ligada al cromosoma X, y si sólo hay varones afectos, una herencia ligada al cromosoma X con letalidad para varones o hemizigotos.

Historia psicosocial

Es recomendable obtener datos sobre el grado de educación alcanzado, las situaciones laboral y familiar y la presencia de trastornos de comportamiento. Las epilepsias sintomáticas secundarias a lesiones cerebrales focales o difusas suelen asociarse a problemas psicosociales mientras que las epilepsias idiopáticas no suelen acarrear grandes problemas de este tipo. La historia psicosocial también ayuda a valorar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida y a tomar decisiones terapéuticas.

Exploración neurológica

La exploración neurológica es normal en la mayoría de los pacientes con epilepsia idiopática. En los pacientes en los que exista algún déficit focal, el diagnóstico más probable será el de una epilepsia parcial sintomática. En la epilepsia del lóbulo temporal puede haber déficits de memoria que se pueden detectar en la consulta. Ante la sospecha de una epilepsia con ausencias típicas se deberá realizar una hiperventilación de 5 minutos, observando al paciente y realizando pruebas de atención ante cualquier posible disminución del nivel de conciencia.

Exploraciones complementarias

Los estudios analíticos pueden identificar trastornos electrolíticos y metabólicos, tanto en adultos como en niños en quienes no se habían sospechado. La realización de un hemograma y una bioquímica sanguínea que incluya pruebas de función hepática y renal, además, es útil como prueba de la situación basal previa al inicio del tratamiento con antiepilépticos o si existe una enfermedad subyacente causa de las crisis (p. ej., enfermedad hepática o renal). El valor de las pruebas analíticas de control y de la monitorización de niveles de fármacos antiepilépticos se tratan en el capítulo 12. En pacientes que presentan su primera crisis epiléptica es conveniente descartar el uso de drogas adictivas, como la cocaína o las anfetaminas, mediante una determinación sérica. Para el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas de las no epilépticas, la determinación sérica de prolactina, creatinina o enolasa neuronal específica pueden ser de utilidad en algunos casos.

La punción lumbar suele plantearse ante la presencia de crisis epilépticas asociadas a fiebre para descartar una infección del sistema nervioso central (encefalitis o meningitis). Se recomienda realizar una punción lumbar ante la presencia de crisis y fiebre asociadas a signos meníngeos, en niños menores de 18 meses o cuando el paciente no recupera el nivel de conciencia normal tras una crisis (2). Ante la sospecha de hemorragia subaracnoidea tam-

bién es recomendable realizar una punción lumbar. Si hubiera signos de aumento de la presión intracraneal o sospecha de lesión ocupante de espacio, se deberá realizar una prueba de imagen previa a la punción lumbar.

El electroencefalograma (EEG) es una prueba diagnóstica muy útil en el diagnóstico de las epilepsias. El EEG ayuda a determinar el tipo de crisis, el tipo de epilepsia y el riesgo de recurrencia de las crisis, ayudando a tomar decisiones terapéuticas. Con la historia clínica y uno o varios EEGs puede llegarse al diagnóstico del tipo de epilepsia en casi el 77% de los pacientes como ha mostrado un estudio prospectivo realizado con 300 pacientes (1). Siempre se debe tener en cuenta que un EEG normal nunca excluye el diagnóstico de epilepsia y que un 2-3% de la población presenta descargas epileptiformes en el EEG sin padecer una epilepsia. La presencia de ondas lentas focales puede estar o no relacionada con una lesión focal epileptógena y nunca se debe utilizar como base de un diagnóstico de epilepsia. El EEG inicial puede ser de rutina (20-30 minutos de registro en vigilia con hiperventilación y estimulación luminosa intermitente), aunque es mucho más productivo realizar un EEG más prolongado que incluya vigilia y sueño espontáneo, ya que durante el sueño aumentan las anomalías epileptiformes. Siempre se debe realizar al menos una hiperventilación de 3 a 5 minutos y una estimulación luminosa intermitente a diferentes frecuencias con un estroboscopio, ya que estas maniobras aumentan la probabilidad de registrar anomalías epileptiformes. Una estrategia bastante aceptada es la de realizar un EEG de rutina y si éste resulta normal efectuar un registro prolongado que incluya sueño. Existe evidencia que apoya la realización de un EEG en las primeras 24 horas tras una primera crisis al observarse más anomalías epileptiformes, aunque también se puede observar lentificación asociada a la fase postcrítica (1). Tras un tercer EEG normal, es muy poco probable que EEGs adicionales aporten información clínicamente relevante. Es más frecuente encontrar anomalías epileptiformes en las epilepsias generalizadas que en las epilepsias parciales, por lo que una clínica compatible con crisis epilépticas y un EEG normal sugieren el diagnóstico de una epilepsia parcial. Las ondas lentas de gran voltaje que aparecen en los niños y algunos adultos durante la hiperventilación no deben confundirse con las

descargas de punta-onda de las ausencias. Algunas variantes normales de aspecto afilado observadas durante el sueño y el theta temporal observado en personas mayores de 50-60 años tampoco deben confundirse con descargas epileptiformes.

La prueba más definitiva de que un episodio es de carácter epiléptico es la observación del comportamiento crítico y de su correlato electroencefalográfico. El modo más eficaz de registrar crisis es la monitorización vídeo-EEG intensiva (3, 4). Esta prueba consiste en el registro continuo de la imagen del paciente y el electroencefalograma y permite el análisis posterior detallado de las crisis. La presencia de personal sanitario especializado y entrenado que controle la calidad técnica del registro e interactúe con el paciente durante las crisis es de máxima importancia para la identificación y corrección de artefactos y para determinar si existe alteración del nivel de consciencia y otros signos neurológicos. La utilidad diagnóstica de la monitorización vídeo-EEG ha sido señalada en un estudio retrospectivo en el que esta prueba diagnóstica cambió el diagnóstico en el 47,5% de los pacientes y proporcionó información clínicamente útil para el manejo del paciente en el 60-70% (5).

La tomografía axial computarizada puede ser útil en la atención urgente al paciente con crisis cuando existe sospecha de una lesión estructural (p. ej., tumor, hemorragia o edema cerebral), particularmente ante la presencia de una parálisis focal postcrítica que no se resuelve o ante la falta de recuperación del nivel de consciencia tras una crisis. La resonancia magnética es preferible a la tomografía axial computarizada en la atención no urgente, ya que ésta sólo resulta útil para el estudio de lesiones calcificadas.

La resonancia magnética (RM) cerebral estructural se debe realizar en todos los casos, excepto en los casos inequívocos de epilepsia idiopática (generalizada o parcial), en los que la historia clínica y uno o varios electroencefalogramas son suficientes para alcanzar el diagnóstico. La RM cerebral es mandatoria en cualquier epilepsia no idiopática (parcial o generalizada) fármaco-resistente. En niños menores de un año con crisis no febriles también es recomendable la realización de una resonancia magnética cerebral (1). Aporta información sobre la etiología, el pronóstico y el

tratamiento de la epilepsia. Esta prueba debe realizarse siguiendo un protocolo específico para el estudio de las epilepsias que incluya cortes finos, cortes perpendiculares al eje del hipocampo y secuencias especiales como el FLAIR (del inglés FLuid Attenuated Inversion Recovery) (6).

La RM funcional, la RM espectroscópica y técnicas como la tomografía computarizada por emisión de fotones o SPECT, la tomografía por emisión de positrones o PET y la magnetoencefalografía o MEG suelen estar reservadas a unidades de epilepsia especializadas y están dirigidas a localizar la zona epileptógena, a localizar zonas funcionales (de lenguaje, motoras o de memoria) que deben evitarse en la cirugía resectiva o a guiar en la colocación de electrodos intracraneales.

El estudio neuropsicológico está indicado en aquellos pacientes con alteraciones del aprendizaje o cuando es importante conocer el estado cognitivo. Las funciones más interesantes a estudiar en las epilepsias son la memoria y el lenguaje, especialmente en pacientes en los que se considera la opción quirúrgica. La repetición del estudio puede ser de utilidad para observar la evolución del paciente.

Bibliografía

1. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-11.
2. Warden CR, Zibulewsky J, Mace S, Gold C, Gausche-Hill M. Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 215-22.
3. Binnie CD, Rowan AJ, Overweg J, et al. Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy. *Neurology* 1981; 31: 298-303.
4. Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia* 2002; 43 (S3): 80-93.
5. Sutula TP, Sackellares JC, Miller JQ, Dreifuss FE. Intensive monitoring in refractory epilepsy. *Neurology* 1981; 31: 243-7.

6. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, Elger CE. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-7.
7. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Elterman R, Schneider S, Shinnar S. 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.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

DE LAS EPILEPSIAS

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

El tratamiento de las epilepsias incluye los siguientes apartados: régimen de vida, medicación y medidas especiales. En todos los casos se deberán instaurar una serie de medidas higiénicas dirigidas a evitar los factores desencadenantes de crisis epilépticas. La privación de sueño, la tensión emocional y el alcohol en cantidades excesivas pueden desencadenar la aparición de crisis epilépticas y deben ser evitados. El alcohol en cantidades limitadas (un vaso de vino o de cerveza al día) puede permitirse. Se debe recomendar la adopción de una vida ordenada con horarios regulares. La conducción de vehículos a motor no está permitida por la ley española hasta que no transcurra un período libre de crisis que sean incapacitantes para conducir de un año. Los deportes que impliquen un riesgo elevado en caso de producirse una crisis, como la natación, el alpinismo o el submarinismo, deben ser desaconsejados. Para las labores de higiene es preferible la ducha al baño. En aquellos pacientes con crisis inducidas por estímulos visuales se deben evitar los estímulos que habitualmente inducen las crisis. El uso de televisiones de 100 Hz o de gafas oscuras puede resultar útil en algunos pacientes.

La mayoría de los pacientes con crisis epilépticas recurrentes requieren tratamiento con fármacos antiepilépticos. La excepción es la de aquellos pacientes con crisis provocadas y la de algunos síndromes particulares, como la epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales. El fármaco más idóneo para cada tipo concreto de epilepsia y para cada paciente debe ser cuidadosamente seleccionado y administrado a una dosis suficiente para controlar las crisis con los menores efectos adversos posibles. En

TABLA 1. Tratamiento específico de los diferentes tipos de epilepsia

Tipo de epilepsia	Primera elección	Segunda elección	Otros	Contraindicados
Epilepsias parciales idiopáticas				
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales.	No tratar (excepto casos excepcionales).	VPA	CBZ GBP LEV TPM	
Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales.	CBZ VPA	GBP LTG	FB	
Epilepsia primaria de la lectura.	VPA	CNZ		
Epilepsias parciales sintomáticas y criptogénicas				
Epilepsias de los lóbulos frontal, temporal, occipital y parietal.	CBZ LEV LTG OXC PHT TPM	GBP PGB TGB VPA ZNS	PB PRM	
Epilepsias generalizadas idiopáticas				
Epilepsia mioclónica benigna del lactante.	VPA	CZP	PB	
Epilepsia con ausencias en la infancia.	VPA	ESM LEV LTG VPA + ESM VPA + LTG	CNZ TPM	CBZ GBP PGB PHT TGB
Epilepsia con ausencias en la juventud.	VPA	ESM LEV LTG VPA + ESM VPA + LTG	CNZ TPM	CBZ GBP PGB PHT TGB
Epilepsia con crisis de gran mal.	VPA	LEV LTG TPM	PB PHT PRM	CBZ GBP PGB TGB

TABLA 1. Tratamiento específico de los diferentes tipos de epilepsia (continuación)

Tipo de epilepsia	Primera elección	Segunda elección	Otros	Contraindicados
Epilepsias generalizadas idiopáticas				
Epilepsias con crisis precipitadas por mecanismos específicos de activación.	VPA	CNZ LEV LTG		
Epilepsia mioclónica juvenil.	LEV VPA	LTG VPA + LTG ZNS	PRM TPM	CBZ GBP PGB PHT TGB
Epilepsias generalizadas sintomáticas y criptogénicas				
Síndrome de West (espasmos infantiles).	ACTH VPA	VGB VPA + CNZ TPM ZNS	LEV	
Síndrome de Lennox-Gastaut.	VPA	CZP LTG TPM	FBM LEV	
Epilepsia con ausencias mioclónicas.	VPA + ESM	LTG + VPA	CBZ	

(*) Se incluyen aquellos fármacos que cuentan con aprobación para uso en monoterapia.

CBZ = Carbamazepina, CNZ = Clonazepam, ESM = Etosuximida, FBM = Felbamato, GBP = Gabapentina, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigina, OXC = Oxcarbacepina, PB = Fenobarbital, PGB = Pregabalina, PHT = Fenitoina, PRM = Primidona, TGB = Tiagabina, TPM = Topiramato, VPA = Ácido valproico, VGB = Vigabatrina, ZNS = Zonisamida.

la tabla 1 se muestran los fármacos indicados para cada tipo de epilepsia. Las características y peculiaridades de cada paciente también deben tenerse en consideración. Entre éstas debemos valorar de forma prioritaria la edad, el género, las expectativas de embarazo en mujeres, las enfermedades concomitantes y la situación escolar o laboral. Los antecedentes alérgicos deben tenerse en cuenta, ya que existen reacciones de alergia cruzadas entre fármacos. De esta manera, se debe individualizar el tratamiento adaptándolo a cada paciente. El objetivo último es conseguir que el paciente haga una vida normal mediante el control total de las

crisis con un solo fármaco que no induzca efectos secundarios. El tratamiento se debe iniciar siempre con un fármaco que, en caso de no conseguir el control de las crisis, será sustituido por otro u otros de forma sucesiva, evitándose la politerapia en lo posible. Cuando se sustituya un fármaco por otro, es recomendable añadir el nuevo fármaco primero, suspendiéndose posteriormente y de forma gradual el fármaco inicial. El añadir un fármaco a la vez que se suspende otro puede dar lugar a dificultades para interpretar empeoramientos en cuanto a aumento de frecuencia de las crisis. En casos de resistencia al tratamiento en monoterapia se puede ensayar la biterapia que en ocasiones resulta útil. El uso de combinaciones de tres o más fármacos generalmente se asocia a mayores efectos secundarios (1).

Los niveles plasmáticos deben utilizarse como guía, pero no deben ser una meta. Por ejemplo, no es necesario subir la dosis hasta el llamado «rango terapéutico» en un paciente controlado con dosis supuestamente infraterapéuticas. Además, en pacientes que no responden a las dosis habituales se puede incrementar la dosis hasta llegar a niveles por encima del margen superior «terapéutico» y llegar a la dosis máxima tolerable. Son útiles para vigilar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. En el caso de los fármacos antiepilépticos nuevos no se puede recomendar la monitorización terapéutica, aunque la determinación de la concentración sérica puede ser útil en casos seleccionados en situaciones específicas, tales como cuando se duda del seguimiento del tratamiento o se sospecha una intoxicación.

En los últimos años se han desarrollado y comercializado varios fármacos antiepilépticos «nuevos» que representan un grupo diferenciado con respecto a los antiepilépticos clásicos (representados por carbamazepina, fenitoina, ácido valproico, fenobarbital y primidona). Entre los fármacos antiepilépticos nuevos se encuentran lamotrigina, vigabatrina, tiagabina, gabapentina, pregabalina, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina y zonisamida. Todos los antiepilépticos nuevos han mostrado su eficacia en ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego, de terapia añadida en los que se comparó el fármaco en estudio con placebo en pacientes con epilepsia parcial fármaco-resistente. Los fármacos antiepilépticos nuevos se caracterizan por tener menos efectos secundarios, menos

interacciones y, en general, no precisar de controles hemáticos ni de monitorización de niveles plasmáticos. Las características farmacocinéticas y las guías de administración de los antiepilépticos clásicos y nuevos se presentan en las tablas 2 y 3.

El ácido valproico y la lamotrigina son los fármacos más eficaces para las epilepsias idiopáticas generalizadas. Otros fármacos útiles son el levetiracetam, el topiramato, el fenobarbital, la primidona y la etosuximida. La etosuximida es un fármaco antiausencia que no resulta eficaz en otros tipos de crisis. En las epilepsias parciales casi todos los fármacos (exceptuando la etosuximida) pueden ser útiles, aunque los más usados son la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y, en algunos países, el ácido valproico. Un ensayo doble ciego aleatorizado comparativo en pacientes con crisis parciales o crisis parciales con generalización secundaria mostró que estos cuatro fármacos eran igual de eficaces cuando se consideró a todos los pacientes juntos, aunque la carbamazepina fue más eficaz que los demás para controlar al grupo de pacientes con crisis parciales solamente. La tolerabilidad de la fenitoína y carbamazepina fue mejor que la de fenobarbital y primidona (2). Otro estudio comparó ácido valproico con carbamazepina en pacientes con crisis parciales o con crisis parciales con generalización secundaria, observándose mayor eficacia de carbamazepina en pacientes con crisis parciales complejas y eficacia similar en pacientes con crisis parciales con generalización secundaria (3). Los efectos adversos fueron menores con carbamazepina.

Los escasos ensayos comparativos entre antiepilépticos nuevos y clásicos en la epilepsia parcial muestran, en general, eficacias similares, pero mejor tolerabilidad para los fármacos nuevos (4, 5).

En el caso de pacientes que presentan la primera crisis, la decisión de tratar debe tomarse de forma individualizada tras realizar una investigación exhaustiva dirigida al diagnóstico correcto del síndrome epiléptico que padece el paciente. Es frecuente que se considere a los pacientes que han presentado una primera crisis como un grupo homogéneo. Sin embargo, un estudio sobre 300 pacientes ha demostrado que, tras la realización de una historia detallada, un electroencefalograma (preferentemente en las primeras 24 horas) y una prueba de neuroimagen (en general, una reso-

TABLA 2. Características farmacocinéticas de los fármacos antiepilépticos clásicos y nuevos

Fármaco	Biodisponibilidad	Vida media (horas)	Interacciones	Eliminación	Unión a proteínas (%)
Carbamazepina	75-85	8-24	Inductor enzimático, autoinducción	Hepática	70-80
Fenitoína	85-95	9-40	Inductor enzimático	Hepática	80-93
Ácido valproico	100	7-17	Inhibidor enzimático	Hepática	88-92
Fenobarbital	95-100	72-144	Inductor enzimático	Hepática (25% excretado sin metabolizar)	48-54
Primidona	90-100	4-12	Inductor enzimático (a través de fenobarbital)	Hepática (40% excretado sin metabolizar)	20-30
Etosuximida	90-95	20-60	Mínimos	Hepática (25% excretado sin metabolizar)	0
Clonazepam	89-90	30-40	No	Hepática	80-90
Lamotrigina	98	30 60 con VPA	Importantes	85% hepática (8% excretado sin metabolizar)	55
Gabapentina	40-60	5-7	Mínimas	Renal sin metabolizar	0
Vigabatrina	100	4-8	Mínimas	Renal sin metabolizar	0
Topiramato	80-95	20-24	Moderadas	70% renal sin metabolizar	10-20
Tiagabina	90	7	Moderadas	Hepática	96
Oxcarbazepina	96	9	Moderadas	Hepática a MHD y renal	40
Pregabalina	100	6	No	98% renal sin metabolizar	0
Levetiracetam	100	6-8	No	66% renal sin metabolizar 24% metabolismo no hepático	< 10
Zonisamida	95	63	Moderadas	Renal	40

TABLA 3. Guía de administración de los fármacos antiepilepticos

Fármaco	Dosis de inicio (mg/día)	Dosis terapéutica (mg/día)	Régimen (tomas/día)	Niveles séricos recomendados (mcg/ml)	Ritmo de escalada (mg/día)
Carbamazepina	200	600-1.200	3-4	4-12	100/5-7 días
Fenitofina	300	200-700	1 ó 2	10-20	No precisa
Ácido valproico	300	600-3.000	2-3	50-100	300-500/3 días
Fenobarbital	100	100-200	1 ó 2	15-40	No precisa
Primidona	125	750-1.500	3	5-12	125/3 días
Etosuximida	500	500-2.000	2-3	40-100	250/semana
Clonazepam	1	2-8	2-3	Ninguno	0,5-1/semana
Clobazam	10-15	30-60	2-3	No	10/semana
Lamotrigina	25-50 12,5 con VPA	100-600 100-200 con ácido valproico	2	No	50-100/2 semanas 25/2 semanas con ácido valproico
Oxcarbazepina	600	1.200-2.400	2	No	600/semana
Levetiracetam	500-1.000	1.000-3.000	2	No	No
Topiramato	25-50	100-800	2	No	25-50/semana
Pregabalina	150	300-600	2	No	150 mg/semana
Gabapentina	400-1.200	1.200-3.600	3	No	400/1-3 días
Tiagabina	5-10	30-70	3	No	5-10/semana
Vigabatrina	1.000	1.000-3.000	2	No	500/semana
Zonisamida	50-100	300-500	1-2	No	100/semana

nancia magnética cerebral) se puede diagnosticar correctamente el tipo de epilepsia en un 80% de los pacientes que presentan una primera crisis epiléptica (6). El conocimiento del síndrome o enfermedad epiléptica que padece un paciente permite tomar una decisión adecuada en cuanto a si se inicia o no el tratamiento y qué fármaco seleccionar sin esperar a que se produzca una segunda crisis. Por ejemplo, los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil deben ser tratados nada más producirse la primera crisis dada la alta recurrencia de las crisis en este síndrome. Las epilepsias parciales secundarias a lesiones estructurales tienen un alto índice de recurrencia y probablemente también deban ser tratados después de la primera crisis.

Todos los fármacos antiepilépticos tienen efectos secundarios, siendo importante tener un buen conocimiento de los efectos idiosincráticos. El más característico es el síndrome de hipersensibilidad con erupción cutánea, fiebre, artralgias y poliadenopatía que puede derivar en un síndrome de Stevens-Johnson. Puede aparecer con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina. Con este último fármaco es más frecuente si la escalada es rápida o si se asocia a ácido valproico. Otros efectos idiosincráticos graves son las hepatitis inmunoalérgicas (felbamato, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico) y las aplasias medulares irreversibles (felbamato y carbamazepina). Las hepatitis por ácido valproico son más frecuentes en niños menores de 2 años que siguen tratamiento en politerapia o que padecen errores congénitos metabólicos, por lo que este fármaco debe evitarse en estas situaciones. Las pancreatitis por ácido valproico son muy raras y difíciles de prevenir, pero pueden ser muy graves. La fenitoína suele dar lugar a efectos estéticos poco deseables, como hirsutismo, rasgos faciales toscos e hipertrofia gingival, por lo que debe evitarse en pacientes jóvenes, sobre todo en mujeres. Su uso a largo plazo puede dar lugar a atrofia cerebelosa. La carbamazepina puede producir leucopenias que rara vez tienen trascendencia clínica y que no requieren la retirada del fármaco a no ser que el recuento leucocitario sea menor de 2.000 leucocitos/mm³. La vigabatrina ha caído en desuso debido a la alta frecuencia de aparición de reducción concéntrica de campos visuales.

El uso de los varios fármacos antiepilépticos asociados en politerapia puede dar lugar a que se produzcan interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre ellos (7). Éstas son más frecuentes con los antiepilépticos clásicos. El fenobarbital, la fenitoína, la primidona y la carbamazepina aceleran el metabolismo de otros fármacos antiepilépticos al ser potentes inductores de varias isoenzimas del citocromo P450 (CYP), de las uridin glucuronil transferasas y de las epóxido hidrolasas. Los fármacos antiepilépticos más afectados por esta interacción son ácido valproico, tiagabina, etosuximida, lamotrigina, topiramato, zonisamida, oxcarbazepina y felbamato, así como muchas benzodiacepinas. El metabolismo de la carbamazepina puede ser inducido por sí misma, por la fenitoína y por los barbitúricos. El ácido valproico es un inhibidor enzimático

que aumenta la concentración de lamotrigina y fenobarbital. En los casos en los que se prevea una interacción farmacocinética es recomendable monitorizar los niveles séricos del fármaco o los fármacos afectados por la interacción. Los fármacos antiepilépticos también pueden interactuar con otros fármacos no antiepilépticos (8). El fenobarbital, la fenitoína, la primidona y la carbamazepina aceleran el metabolismo de muchos fármacos al ser potentes inductores de enzimas hepáticas. Disminuyen las concentraciones plasmáticas de muchos psicotropos, inmunosupresores, antineoplásicos, antimicrobianos y fármacos activos sobre el sistema cardiovascular, así como de los anticonceptivos orales esteroideos. La mayoría de los nuevos fármacos antiepilépticos no tienen interacciones importantes desde el punto de vista clínico. Otros fármacos pueden inducir el metabolismo de los fármacos antiepilépticos. Por ejemplo, los anticonceptivos hormonales esteroideos aceleran el metabolismo de la lamotrigina y algunos macrólidos, antifúngicos, la isoniazida, el verapamil y el diltiazem inhiben el metabolismo de la carbamazepina.

Epilepsia farmacorresistente

A pesar del gran número de fármacos antiepilépticos de que disponemos, en la actualidad entre un 20 y un 30% de los pacientes con epilepsia no responden al tratamiento farmacológico y continúan presentando crisis epilépticas. Las causas más frecuentes de una falta de respuesta al tratamiento son el diagnóstico incorrecto de epilepsia, la toma incorrecta de la medicación, el uso del fármaco inadecuado para el tipo de epilepsia y la existencia de factores desencadenantes no controlados. En un estudio prospectivo de pacientes en los que se realizó un diagnóstico de epilepsia *de novo*, se observó que aquellos pacientes que no respondían ni al primero ni al segundo fármaco antiepiléptico difícilmente respondían ya a otros fármacos (9). El estudio demostró la poca utilidad de la politerapia para controlar totalmente las crisis. Los pacientes en los que no se obtiene una buena respuesta al fármaco antiepiléptico inicial tienen una gran probabilidad de padecer una epilepsia fármaco-resistente.

Tratamiento quirúrgico

En los pacientes con epilepsia fármaco-resistente se deben considerar otros tratamientos que han demostrado ser eficaces, como la cirugía cerebral o el implante del estimulador del nervio vago, por lo que es importante remitir a estos pacientes a unidades de epilepsia especializadas. La evaluación de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico de la epilepsia incluye una monitorización vídeo-electroencefalograma, una resonancia magnética cerebral con protocolo para epilepsia, un estudio neuropsicológico y, en algunos casos, estudios especiales, como la prueba de Wada con amobarbital, la tomografía por emisión de positrones, el SPECT crítico y los estudios de neuroimagen funcional (10). La cirugía de la epilepsia es un tratamiento muy eficaz en aquellos pacientes con esclerosis medial temporal o con epilepsias parciales relacionadas con una lesión estructural resecable. En estos pacientes se consiguen mejorías muy significativas en el 90% de los pacientes intervenidos y situaciones libres de crisis en un 60-70%. Un ensayo aleatorizado ha mostrado la superioridad del tratamiento quirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos sobre el tratamiento médico (11). El estimulador del nervio vago rara vez elimina las crisis por completo, pero induce mejorías (disminución de la frecuencia de las crisis en más del 50%) en aproximadamente un 40% de los pacientes (12, 13).

La dieta cetogénica puede ser útil en pacientes pediátricos, reduciéndose la frecuencia de las crisis en un 40-50% de los pacientes. Rara vez da lugar a una situación libre de crisis prolongada. No existen ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de la dieta cetogénica, pero los datos de los estudios no controlados sugieren que puede ser útil en niños con epilepsias difíciles de tratar que toman varios fármacos antiepilépticos (14).

Bibliografía

1. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Kramer G, Tomson T, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 347-63.

2. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, Williamson PD, Treiman DM, McNamara JO, McCutchen CB, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-51.
3. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-71.
4. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-560.
5. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-73.
6. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-11.
7. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-56.
8. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-81.
9. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.

10. Engel J Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647-52.
11. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
12. Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224-30.
13. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL 3rd, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55.
10. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD001903.

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

Epilepsia en la mujer

El tratamiento de las epilepsias en la mujer y durante el embarazo plantea una serie de problemas específicos. La epilepsia influye en la función reproductiva de la mujer, pudiendo resultar en infertilidad y disfunción sexual, así como en trastornos endocrinos como el síndrome de ovario poliquístico, la amenorrea, la menopausia precoz y la hiperprolactinemia. La eficacia de los anticonceptivos hormonales se reduce con los fármacos antiepilépticos (FAE) inductores enzimáticos (carbameceptina, oxcarbacepina, fenitoína, fenobarbital, felbamato y topiramato) y los niveles de algunos FAE disminuyen al interaccionar con anticonceptivos hormonales o durante el embarazo. Las hormonas sexuales pueden tener un efecto sobre la frecuencia de crisis epilépticas, siendo habitual el aumento de la frecuencia de crisis en el período premenstrual. También pueden afectar las concentraciones plasmáticas de FAE. Algunos FAE pueden resultar en efectos cosméticos no deseables, de particular impacto en mujeres. Por último, los embarazos en mujeres con epilepsia tratadas con FAE resultan en malformaciones en un porcentaje aproximadamente dos veces mayor (4-6%) que en la población general (2-3%). La mayoría de los estudios realizados en esta área no dan lugar a evidencia clase I.

Efecto de la epilepsia sobre la función reproductiva

La incidencia de infertilidad y disfunción sexual es superior en personas con epilepsia (hombres y mujeres) que en la población gene-

ral. En mujeres son también más comunes el ovario poliquístico, la amenorrea, la menopausia precoz y la hiperprolactinemia. Las causas son múltiples y tienen relación con el tipo de epilepsia, factores psicológicos, aislamiento social y efecto de algunos FAE. Los fármacos inductores del sistema enzimático del citocromo P-450, como la carbamazepina, los barbitúricos y las hidantoínas, pueden ocasionar alteraciones menstruales y disminución de la libido. Estos efectos adversos podrían estar relacionados con un aumento del aclaramiento de testosterona por los enzimas del complejo citocromo P-450, o con un aumento de la concentración plasmática de globulinas, proteínas a las que se unen las hormonas sexuales, de tal manera que se verían reducidos los niveles de testosterona libre circulante. El ovario poliquístico parece ser más común en mujeres con epilepsia y en mujeres tratadas con ácido valproico. Por otra parte, la relación del ácido valproico con el «síndrome de ovario poliquístico», caracterizado por ciclos anovulatorios e hiperandrogenismo, ha sido identificada en algunos estudios pero no en otros.

Efectos de FAE sobre anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales se reduce con los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital y topiramato), por lo que si no se aumenta la dosis de estrógenos (a dosis mayores de 50 microgramos al día), existe el riesgo de un embarazo no deseado. Se recomienda añadir otro método anticonceptivo en el caso de irregularidades menstruales o si se considera especialmente importante el evitar un embarazo. Una opción más sencilla es utilizar FAE no inductores enzimáticos (levetiracetam, lamotrigina, gabapentina y pregabalina).

Efecto de las hormonas sexuales sobre la epilepsia

En mujeres en edad fértil es frecuente observar un agrupamiento de las crisis en los períodos de la ovulación y la menstruación, siendo este fenómeno denominado «epilepsia catamenial». Esta relación está provocada por el efecto de las hormonas sexuales sobre la excitabilidad neuronal, teniendo los estrógenos un efecto excitador, mientras que los progestágenos ejercen una acción inhibidora. El incremento de crisis durante ciertas fases del ciclo tiene rela-

ción con el aumento de los niveles de estrógenos en el momento de la ovulación y antes de la menstruación, y la caída de progestágenos antes de la menstruación. Aunque se han propuesto diversas acciones terapéuticas (p. ej., tratamiento cíclico con benzodiazepinas, acetazolamida, progesterona, esteroides o FAEs, así como tratamiento con antiestrógenos), la evidencia sobre su eficacia es escasa y se basa en estudios no controlados o comunicaciones anecdóticas.

Efectos de las hormonas sexuales sobre los niveles de FAE

Las hormonas sexuales dan lugar a un incremento del aclaramiento de lamotrigina. Como resultado de esta interacción, se produce una disminución de la concentración plasmática de lamotrigina durante el embarazo (sobre todo en el tercer trimestre) y en mujeres que utilizan anovulatorios hormonales. Esta interacción farmacocinética puede dar lugar a un incremento de crisis. No hay evidencia de interacciones similares con otros FAE.

Efectos cosméticos de los FAE en mujeres

Algunos fármacos pueden dar problemas cosméticos a personas con epilepsia, siendo éstos de particular importancia en mujeres. El ácido valproico se asocia a aumento de peso, caída de cabello y trastornos menstruales, por lo que puede no ser adecuado para algunas mujeres. Algunos estudios lo han asociado a la aparición de ovario poliquístico. La fenitoína tampoco es un fármaco adecuado para las mujeres debido a los ya conocidos efectos cosméticos que se asocian a su uso.

Embarazo y epilepsia

Aunque la mayoría de las mujeres con epilepsia tienen hijos sanos y normales, se recomienda que los embarazos sean planeados. Existen diversos registros sobre el resultado de embarazos en mujeres con epilepsia. El North American AED (antiepileptic drug) Pregnancy Registry ha mostrado un aumento significativo de malformaciones mayores en niños expuestos prenatalmente a fenobarbital (6,5% contra 1,6% en la población general; riesgo relativo, 4,2; intervalo de confianza del 95%, 1,5-9,4). En la mujer con epilepsia que

planea quedarse embarazada se debe utilizar el fármaco más adecuado para el tipo de epilepsia a la menor dosis que resulte eficaz, evitando la politerapia. En pacientes que lleven más de dos años sin crisis se valorará la posibilidad de retirar el tratamiento si el síndrome epiléptico no se asocia aún riesgo elevado de recurrencia de crisis. Se debe insistir en la administración de un suplemento de ácido fólico (1-4 mg al día) desde el momento en que se planea el embarazo. El ácido valproico, la fenitoína y la carbamazepina han demostrado tener efectos teratogénicos, aunque de los tres, la carbamazepina parece ser el menos teratogénico. Se recomienda evitar el ácido valproico que se asocia a defectos del tubo neural, como la espina bífida. Si fuera necesario utilizar este fármaco, se recomienda utilizarlo a las dosis más bajas (menores de 1.000 mg/día) que sean eficaces y en la forma de liberación prolongado para evitar picos en las concentraciones séricas. La carbamazepina también se ha asociado con defectos del tubo neural. No existen datos suficientes que indiquen la acción teratogénica de los FAEs nuevos. Con el fin de detectar precozmente anomalías en el desarrollo del tubo neural se recomienda realizar ecografías en las semanas 12 y 18-20, y una determinación de alfa-fetoproteína sérica en la semana 18-20. No hay datos que sugieran que la lactancia materna deba ser desaconsejada en madres que toman fármacos antiepilépticos, aunque la mayoría de los FAEs se secretan en mayor o menor proporción en la leche materna. En pacientes en tratamiento con FAEs inductores enzimáticos se recomienda el tratamiento con vitamina K, 20 mg/día, desde la semana 36, y administrar 1 mg de vitamina K al recién nacido.

Epilepsia en el anciano

La epilepsia es la tercera enfermedad neurológica más frecuente en el anciano, después del ictus y la demencia. El incremento del riesgo de presentar crisis epilépticas en la edad avanzada está relacionado con un aumento de la prevalencia de enfermedades que afectan a la corteza cerebral. La incidencia de epilepsia en mayores de 60 años se ha estimado que se encuentra entre 80 y 130 casos por 100.000 habitantes y año, una cifra aproximadamente dos veces superior a la incidencia en la población general. La pre-

valencia de epilepsia activa en el anciano es del 0,6 al 1,2%, también más elevada que en la población general. La mayoría de las epilepsias en la población general no tienen una causa que se pueda identificar con las técnicas de diagnóstico habituales (imagen por resonancia magnética, bioquímica, etc.) y, por lo tanto, se incluyen en los grupos de epilepsia idiopática y criptogénica de la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia. Por el contrario, en el anciano una gran parte de las epilepsias tiene una causa «síntomática remota»; es decir, son secundarias a lesiones del sistema nervioso central que pueden identificarse con métodos de diagnóstico clínico (infarto o hemorragia cerebral, enfermedad de Alzheimer, etc.). Aproximadamente el 50% de las epilepsias en mayores de 60 años son secundarias a ictus, y no es infrecuente que las crisis sean la única manifestación neurológica de la enfermedad cerebrovascular. Le siguen en frecuencia los tumores del sistema nervioso central (primarios y metastásicos) y las enfermedades degenerativas, principalmente la enfermedad de Alzheimer.

Particularidades del anciano con repercusiones terapéuticas

En el tratamiento de la epilepsia del anciano deben considerarse una serie de diferencias con respecto al adulto joven.

Diferencias farmacocinéticas

A lo largo de la vida se producen una serie de modificaciones en el organismo que modifican la farmacocinética de los medicamentos. Estas modificaciones suelen ser evidentes a partir de los 80 años, pero desde los 65 años pueden comenzar a tener significación clínica en algunos sujetos. Los cambios farmacocinéticos pueden modificar el metabolismo de los fármacos antiepilépticos (FAE) en cualquier fase desde la absorción hasta la eliminación.

Absorción y biodisponibilidad: Con el paso de los años aparecen cambios anatómicos y fisiológicos en el tracto digestivo que potencialmente pueden modificar la absorción de los medicamentos. Se ha identificado atrofia de las vellosidades intestinales, reducción de la motilidad gastrointestinal, aumento del pH gástrico, disminución del flujo sanguíneo gastrointestinal y malabsorción. El efecto que tienen estos cambios en la absorción de FAE no se conoce

adecuadamente y probablemente introduce numerosas variables cuyo resultado final puede ser un aumento o disminución de la absorción intestinal. La biodisponibilidad de los fármacos está también mediada por el aclaramiento hepático, el cual a su vez depende de la masa hepática y del flujo sanguíneo hepático, que pueden estar alterados en el anciano de un 40 a un 50%. Sin embargo, a pesar de estos cambios, se considera que en general la absorción y la biodisponibilidad de los FAE en el anciano es comparable al adulto de menor edad.

Unión a proteínas plasmáticas: Algunos FAE (principalmente fenitoína, ácido valproico y benzodiazepinas) son transportados en la sangre unidos a proteínas en una proporción superior al 90%. La tasa de difusión de los fármacos a través de la barrera hematoencefálica depende de la concentración libre en plasma, no de la que está unida a proteínas. Por lo tanto, en situaciones en las que la concentración de fármaco libre es superior a la habitual (p. ej., pacientes con hipoalbuminemia o cuando más de un fármaco compite por los sitios de unión en las proteínas), la cantidad de fármaco que atraviesa la barrera hematoencefálica aumenta y con ello es mayor la concentración que actúa sobre el sistema nervioso central. En estas circunstancias pueden observarse efectos secundarios severos, a pesar de encontrarnos con concentraciones plasmáticas de fármaco dentro del rango terapéutico. En el anciano, la concentración de albúmina disminuye y la capacidad de esta proteína de unirse a fármacos puede reducirse. Además, algunas enfermedades concomitantes del anciano, como la insuficiencia renal, también pueden dar lugar a disminución de la concentración de proteínas plasmáticas y de su capacidad de unirse a medicamentos. La asociación con otros medicamentos que se unen a proteínas en una proporción importante (p. ej., salicilatos, propanolol, ciclosporina, calcio-antagonistas) también es una causa de aumento de la fracción libre de FAE como fenitoína y ácido valproico. En algunos casos, el incremento de la fracción libre del fármaco puede compensarse con un aumento de su aclaramiento. Los fármacos cuya unión a proteínas es menor del 80% (LEV, LTG, CBZ, TPM, TGB) no dan lugar a alteraciones relacionadas con la unión a proteínas.

Distribución tisular: La distribución tisular de los fármacos depende principalmente de su liposolubilidad. En el anciano se observa

un incremento del tejido adiposo con respecto al tejido muscular (aumento del índice grasa/músculo). Por este motivo, los fármacos liposolubles, que son la mayoría, tienen un volumen de distribución más elevado y, por lo tanto, una mayor tendencia a acumularse. Esta acumulación parece especialmente relevante con fenobarbital y las benzodiazepinas.

Eliminación: La mayoría de los fármacos antiepilépticos clásicos son metabolizados por el hígado. Habitualmente se realiza en dos fases: una primera de oxidación o hidroxilación por parte de las isoenzimas del sistema P450, y una segunda fase de glucuronización. Fenitoína, fenobarbital, carbamacepina, benzodiazepinas, tiagabina y topiramato siguen este tipo de metabolismo. Lamotrigina y lorazepam son glucoronizados directamente. A partir de los 65 años se reduce la masa hepática en un 25%, aunque la actividad enzimática por gramo de tejido hepático no varía, la reducción en masa hepática puede dar lugar a que se reduzca el metabolismo de numerosos fármacos. Por este motivo, el anciano con frecuencia tiene reducida la capacidad de metabolizar fenitoína y necesita solamente el 79% de la dosis que normalmente se le administra a un joven.

Fenobarbital, primidona, gabapentina, felbamato, vigabatrina, levotiracetam y etosuximida, así como los metabolitos de otros fármacos, son excretados en su totalidad o en gran parte por la orina. Con la edad se reduce el filtrado glomerular y la función tubular, con lo cual se pueden acumular estos compuestos. En el caso de fármacos sin metabolitos intermedios es fácil corregir la dosis en función del aclaramiento renal.

Etiología de las crisis epilépticas en el anciano

La etiología de las crisis epilépticas en el anciano no es diferente de la etiología en otras edades. Sin embargo, la probabilidad de que la causa sea una enfermedad cerebrovascular, una enfermedad degenerativa, o de que las crisis sean sintomáticas agudas es más elevada.

En el anciano, la prevalencia de enfermedad cerebrovascular es muy elevada. Por otra parte, las crisis de inicio en el anciano debemos asumir que son de origen focal, incluso cuando no encon-

tramos datos que apoyen esa focalidad. Por este motivo existe una tendencia bien justificada a tratar las epilepsias criptogénicas de inicio en el anciano como si fuesen un síntoma de enfermedad cerebrovascular. Es decir, pueden ser un motivo de iniciar antiagregación, además de realizar estudios de factores de riesgo vascular

La enfermedad de Alzheimer se asocia con un riesgo de padecer crisis 10 veces mayor que el de la población de edad similar sin enfermedad de Alzheimer. Cuando las epilepsias aparecen en el seno de una enfermedad degenerativa previamente diagnosticada, no presentan problemas de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, las crisis son con frecuencia el primer motivo de consulta en estos pacientes. El inicio del tratamiento con FAE puede inducir una exacerbación de los síntomas de demencia, causando confusión diagnóstica. Por ello es una práctica aconsejable realizar estudios neuropsicológicos basales en ancianos que acuden con la primera crisis, utilizar la dosis mínima eficaz y favorecer aquellos fármacos que tienen menor efecto sedante.

Las alteraciones metabólicas son causa frecuente de crisis en el anciano, sobre todo cuando existe una alteración estructural subyacente. En estas ocasiones, los pacientes pueden necesitar tratamiento de la alteración metabólica y de la lesión cerebral. Por ello no es recomendable detener el estudio neurológico cuando se ha hallado una alteración metabólica en el anciano con crisis. Conviene realizar estudios de imagen cerebral.

En la evaluación de la necesidad de prescribir tratamiento crónico con FAE juega un papel primordial la gravedad de la epilepsia o de las crisis. La gravedad de la epilepsia en el anciano parece que tiene una relación más estrecha con la etiología que en otras edades, quizás porque han desaparecido las epilepsias más graves del niño y porque los mecanismos de epileptogénesis secundaria son menos prevalentes.

Las crisis agudas sintomáticas pueden requerir tratamiento con FAE en caso de alteraciones sistémicas causantes de crisis que no pueden resolverse o que pueden repetirse de forma rápida e impredecible (p. ej., insuficiencia renal crónica e hiperglucemia hiperosmolar).

Las epilepsias causadas por lesiones crónicas y las epilepsias criptogénicas suelen requerir tratamiento crónico. Puede ser recomendable empezar el tratamiento con aquellos fármacos que tienen un perfil terapéutico más seguro y menos efectos secundarios cognitivos.

En las enfermedades degenerativas y los tumores primarios y metastásicos del SNC pueden encontrarse epilepsias rebeldes que requieren la utilización de fármacos más potentes que potencialmente pueden causar mayores efectos secundarios cognitivos.

Las crisis en el anciano pueden ser subsidiarias de metodología diferente a la hora de decidir cuándo retirar la medicación. Así, por ejemplo, en un anciano con epilepsia secundaria a enfermedad cerebrovascular isquémica que ha padecido un número reducido de crisis y que se ha controlado adecuadamente con FAE, puede ser aceptable retirar la medicación antes de alcanzar los dos años libre de ataques que se suelen recomendar en otros grupos de enfermos.

Los ancianos presentan con frecuencia otras patologías que pueden afectar el diagnóstico o el tratamiento de la epilepsia. Las arritmias pueden ser descompensadas por PHT o PB. Las enfermedades tiroideas pueden ser descompensadas por fármacos que son metabolizados en el hígado, las alteraciones hematológicas pueden empeorar durante el tratamiento con PHT, CBZ o VPA. La PHT puede causar alteración de la secreción de insulina e hiperglucemia. La PHT y CBZ pueden exacerbar una polineuropatía periférica. Los fármacos sedantes del SNC pueden descompensar una demencia, además de ser un factor de riesgo de caídas y fracturas de cadera. Por último, algunos FAE, entre los que se encuentra el VPA, pueden dar lugar a manifestaciones extrapiramidales.

Bibliografía

Artama M, Isojarvi JI, Raitanen J, Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1057-63.

Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi J, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64: 1874-8.

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: 81-87.

Commission On Genetics, Pregnancy, and the Child, International League Against Epilepsy. Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 588-9.

Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004; 61: 673-8.

Leppik IE, Bergey GK, Ramsay RE, Rowan AJ, Gidal BE, Birnbaum AK, Elliott MB. Advances in antiepileptic drug treatments. A rational basis for selecting drugs for older patients with epilepsy. *Geriatrics* 2004; 59: 14-8, 22-4.

Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 4): S21-7.

Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, 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.

Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 2): S24-29.

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Epilepsia* 1998; 39: 1226-31.

Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-73.

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO

DE LAS EPILEPSIAS DEL RECIÉN NACIDO

DR. CARLOS CASAS FERNÁNDEZ

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

Introducción

El período de recién nacido (RN) comprende las primeras 4 semanas de vida extrauterina (28 primeros días de vida), teniendo un especial significado epileptológico por diversas razones. Por una parte, no son fáciles de identificar, pasando desapercibidas con relativa frecuencia, especialmente en el RN pretérmino, ya que no suelen aparecer crisis convulsivas bien definidas, mostrando patrones muy variables, ya sea con alteración neurológica motora, de la conducta, autonómica o por una combinación de todas ellas. Por otra parte, la inmadurez cerebral anatómica y bioquímica justifica estos hechos, basándose en el escaso desarrollo del sistema límbico y de las conexiones con el diencéfalo, así como el desequilibrio entre el sistema inhibitorio gabérgico (escasamente desarrollado) y el excitatorio glutaminérgico, con aumento de los receptores NMDA en el hipocampo y mayor proporción de receptores AMPA y de sinapsis glutaminérgicas.

En consecuencia, son infrecuentes las crisis generalizadas y se manifiestan con síntomas inhabituales, como movimientos oculares, linguales, hipo, o signos autonómicos, o variaciones de comportamiento, o combinaciones de todos ellos, enmarcándose en el amplio concepto de las crisis sutiles del RN.

La incidencia de las convulsiones del RN varía del 0,15 al 1,4% de todos los neonatos, incrementándose en los pretérminos menores de 36 semanas hasta el 6%, y al 13% en los RN con peso < 1.500 g, alcanzando el 25% en los RN ingresados en UCI-Neonatal. (NE* III-IV) (GR** C).

Diversidad de fenotipo clínico y significado pronóstico

Se acepta la existencia de dos grupos bien diferenciados, en dependencia del pronóstico. Las epilepsias benignas del RN: 1) Convulsiones neonatales familiares benignas. 2) Convulsiones neonatales idiopáticas benignas. Las epilepsias graves del RN: 1) Síndrome de Aicardi (encefalopatía mioclónica neonatal). 2) Síndrome de Ohtahara (encefalopatía epiléptica infantil precoz con supresión-bursts). 3) Estado de mal epiléptico idiopático.

Junto a los dos grupos anteriores deben mencionarse las convulsiones neonatales ocasionales, que se deben a una agresión puntual del SNC del RN, que en porcentajes del 10 al 30% evolucionan posteriormente a una epilepsia secundaria en el lactante o niño mayor. Entre estas causas cabe destacar, por orden de frecuencia, la encefalopatía hipóxico-isquémica, la hemorragia intracraneal, las malformaciones del SNC, los trastornos metabólicos y las infecciones del SNC.

Convulsiones neonatales familiares benignas

Frecuencia: Escasa. 14,4 x 100.000 RN.

Edad de inicio: En el 80% al 2.º-3.º día de vida (2-15 días).

Antecedentes familiares: Positivos del mismo tipo de crisis.

Sexo: Predominio ♂.

Etiología: Herencia autosómica dominante con penetración irregular y variable expresión. Se acepta en algunos casos la herencia autosómica recesiva (por presentarse en hermanos pero no en los progenitores). Locus génico: 20q.13.2 (80% de los casos) y 8q.24, en ambos expresándose mediante una alteración de repolarización de la membrana dependiente del K. Hay algunos casos en los que no se ha encontrado el defecto génico, quedando abierta la posibilidad multigénica.

Manifestación clínica: Crisis clónicas multifocales de corta duración (difícilmente superan los 60 segundos) y en menor número cri-

sis clónicas focales, asociándose a veces a cianosis por la apnea acompañante. Se presentan tanto en vigilia como durante el sueño, en ocasiones favorecidas o «provocadas» por la toma de alimento. Frecuencia variable, desde un número reducido hasta varias al día. Estado neurológico normal en los períodos intercrisis.

Manifestación electroencefalográfica: Registro intercrítico normal, aunque a veces aparece un ritmo theta agudo alternante, al que se le otorga valor de pronóstico favorable.

Registro crítico: Aplanamiento inicial, seguido de puntas y ondas lentas focales o generalizadas. En ningún caso aparece patrón paroxismo-supresión.

Tratamiento: Discutido. Se aconseja no tratar por relacionarse con un síndrome autolimitado y benigno, pero, en ocasiones, si las crisis son muy frecuentes o se prolongan en el tiempo, se emplea fenobarbital, y sólo en los casos muy refractarios, en cuyo caso hay que reconsiderar el diagnóstico, se aconseja el ácido valproico por vía endovenosa.

Pronóstico: Benigno. Suele desaparecer espontáneamente a partir del 1½ mes de vida, aunque en raras ocasiones se puede prolongar, incluso hasta finalizar el primer semestre. Se acepta un riesgo de aparición de epilepsia rolándica en el 11% de los casos, y de crisis febriles en el 5% (NE* IIb-III-IV)(GR** B-C).

Convulsiones neonatales idiopáticas benignas

Frecuencia: Representan el 6% de las epilepsias del niño pequeño, y del 2 al 7% de las crisis neonatales.

Edad de inicio: En el 95% entre el 3.º y 7.º día de vida, siendo conocidas como *convulsiones del quinto día*.

Sexo: Predominio ♂.

Etiología: Desconocida. Se han propuesto varias hipótesis (no confirmadas): vírica, tóxica, metabólica (descenso de Zn).

* NE: nivel de evidencia.

** GR: grado de recomendación.

Manifestación clínica: Crisis clónica, con frecuencia unilateral y duración de 1 a 3 minutos, asociando componente apneico. Pueden prolongarse y llegar a constituir un estado de mal clónico. A veces se presentan crisis clónicas generalizadas, pero nunca crisis tónicas. Estado neurológico normal en los períodos intercrisis.

Manifestación electroencefalográfica: Registro intercrítico: Puede ser totalmente normal, o aparecer anomalías focales o multifocales e incluso en ocasiones un trazado discontinuo. En el 70-75% de las ocasiones aparece un patrón theta agudo alternante, que es inespecífico, aunque se le otorga el criterio de buen pronóstico.

Registro crítico: Puntas y ondas lentas rítmicas, especialmente en región rolandica, pero no de forma exclusiva. Las manifestaciones pueden tener una localización unilateral, generalizada, o primero focal y posteriormente generalizada.

Tratamiento: Se aconseja no tratar por relacionarse con un síndrome autolimitado y benigno, pero si se genera un estado de mal debe emplearse por vía endovenosa diazepam, clonazepam o ácido valproico, aunque en casos rebeldes puede llegar a ser necesario el empleo de corticoides.

Pronóstico: Favorable, con riesgo prácticamente inexistente de generar un síndrome epiléptico en etapas posteriores, como ocurría en las convulsiones neonatales familiares benignas (NE* IIIb-II-IV)(GR** B-C).

Síndrome de Aicardi (encefalopatía mioclónica neonatal)

Frecuencia: Desconocida, pero escasa.

Edad de inicio: En los primeros días de vida, debutando en el 70% antes del 10.º día de vida.

Sexo: Sin diferencias entre ♂ y ♀.

Etiología: Múltiples orígenes, principalmente alteraciones metabólicas (hiperglicemia no cetósica, acidemia D-glicérica, acidemia propiónica, etc.), aunque en ocasiones se constatan alteraciones estructurales del SNC (displasias corticales, alteración de migración neuronal, esclerosis tuberosa, etc.). Se han descrito algunos casos con herencia autosómica.

Manifestación clínica: Inicialmente crisis mioclónicas, muy breves y con carácter errático, en miembros superiores o región facial. Más tarde se evidencian crisis mioclónicas axiales y crisis focales sutiles (elevación de globos oculares, o con componente autonómico (rubicundez facial, apneas, etc.). Finalmente aparecen los espasmos tónicos, más frecuentes en vigilia.

Manifestación electroencefalográfica: Registro intercrítico característico con el patrón paroxismo supresión, que se caracteriza por la aparición de salvas paroxísticas irregulares de ondas agudas acompañadas en ocasiones de ondas lentas, arrítmicas y breves (2 a 4 segundos), con aparición pseudoperiódica (cada 5 a 15 segundos), sobre un ritmo de fondo muy deprimido (inferior a 5 microvoltios). Persiste hasta el 2.º-4.º mes de vida, transformándose posteriormente en un registro hipsarrítmico o en un registro paroxístico multifocal.

Tratamiento: Todas las pautas ensayadas no han tenido éxito. En los casos de hiperglicinemia no cetósica se ha empleado el benzoato sódico, como quelante de la glicina, junto a la reducción de proteínas en la dieta. Se ha empleado, asimismo, el dextrometorfán, como inhibidor de los receptores NMDA.

Pronóstico: Muy grave, con exitus en los primeros meses de vida. En caso contrario se instaura una encefalopatía profunda de forma irremediable, con evolución epiléptica intratable, habitualmente con un fenotipo de síndrome de West (NE* III-IV) (GR** C).

Síndrome de Ohtahara (encefalopatía epiléptica infantil precoz con supresión-Burts)

Frecuencia: Desconocida, pero escasa.

Edad de inicio: En los primeros días de vida, a veces incluso durante la vida intrauterina, pero en los más tardíos puede comenzar hasta cerca del 3.º mes de vida.

Sexo: Ligero predominio de ♂.

Etiología: Origen sintomático, especialmente secundario a graves alteraciones estructurales del SNC, entre las que se incluye la hemi-

megalencefalia. Otro grupo tiene un origen presuntamente sintomático (clásicamente denominados criptogénicos).

Manifestación clínica: Espasmos tónicos en flexión de breve duración (máximo 10 segundos), que se presentan en salvas frecuentes y con elevado número de episodios. El 25% de los casos asocian hemiconvulsiones o crisis clónicas focales, siendo menos habitual la asociación de crisis tónico-clónicas generalizadas.

Manifestación electroencefalográfica: Registro intercrítico. Patrón de paroxismo supresión, tanto en vigilia como en sueño.

Registro crítico: Desaparición del patrón de paroxismo supresión, con aparición de una desincronización difusa durante el tiempo que dura el espasmo tónico. En ocasiones, sin embargo, se produce un aumento de frecuencia y amplitud del patrón paroxismo supresión, en comparación a lo que aparece en el período intercrítico.

Tratamiento: Todas las pautas ensayadas no han tenido éxito, pudiendo ser considerado un síndrome epiléptico intratable. En los casos de hemimegalencefalia, la única alternativa es la hemisferectomía, que debe realizarse lo más precozmente posible.

Pronóstico: Muy grave, con exitus en un elevado número de casos en los primeros meses de vida, y aparición de una encefalopatía profunda en el resto, en los que se instaurará un síndrome epiléptico severo (síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut) (NE* III-IV)(GR** C).

Estado de mal epiléptico idiopático

Etiología: Se atribuye un origen idiopático al no haber hallado etiologías demostrables en los casos publicados. Sin embargo, se sospecha que su origen esté en una agresión cerebral antenatal no evidenciada, una displasia cortical sutil e incluso de un error congénito del metabolismo no detectado.

Edad de inicio: En los primeros días de vida, habitualmente antes del 5.º, en pacientes sin antecedentes perinatales de interés.

Manifestación clínica: Crisis tónicas breves inicialmente, seguidas de crisis clónicas generalizadas o focales, así como crisis versivas oculares y manifestaciones autonómicas (apnea, polipnea e incluso bra-

dicardia). Las crisis se repiten con elevada frecuencia a lo largo de los primeros días de vida, sin responder a los tratamientos instaurados. En los períodos intercríticos, a diferencia de las otras epilepsias idopáticas, el niño manifiesta clínica de afectación neurológica (hipotonía, temblores, movimientos de pedaleo, depresión del sensorio, etc.).

Manifestación electroencefalográfica: Desorganización de la actividad de base, con alteraciones paroxísticas de puntas y ondas lentas hipervoltadas. No aparece el patrón de paroxismo supresión descrito en los síndromes de Aicardi y Ohtahara.

Tratamiento: Todas las pautas ensayadas han sido poco eficaces, habiendo obtenido respuesta en un caso con ácido valproico por vía endovenosa y con corticoides en otro.

Pronóstico: Se instaura generalmente un retraso psicomotriz importante y es frecuente la evolución hacia un síndrome epiléptico severo de la infancia (síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut) (NE* IIb-III-IV) (GR** B-C).

Bibliografía

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Neonatal seizures. In: Aicardi's epilepsy in children. 3rd. ed. Philadelphia. USA: Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 188-209.
2. Rufo M, Casas C, Mulas F. Orientación diagnóstica de las crisis neonatales. En: Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Ed. Sociedad Española de Neurología; 2004. p. 75-82.
3. Campistol J. Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de estudio y tratamiento. Rev Neurol 2000; 31 (7): 624-31.
4. Herranz JL. Epilepsias en el recién nacido, lactante y preescolar. Neurología Pediátrica. 1.^a ed. Madrid: Ergon; 2000. p. 227-37
5. Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A. Prognosis of epilepsies. In: Prognosis of epilepsy syndromes; Part. 2.^a. Paris: Ed. John Libbey Eurotext; 2003. p. 197-325.
6. Panayiotopoulos CP. Neonatal seizures and neonatal syndromes. In: The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management. UK: Ed. Bladon Medical Publishing; 2005. p. 87-116

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO

DE LAS EPILEPSIAS DEL LACTANTE

DR. CARLOS CASAS FERNÁNDEZ

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

Introducción

El período de lactante se extiende desde la etapa neonatal (cuatro primeras semanas de vida extrauterina) hasta el final de la lactancia (30 meses de edad), desarrollándose aceleradamente los diversos fenómenos madurativos cerebrales, con grandes variaciones en períodos relativamente cortos de tiempo (basta tener en cuenta las notables diferencias existentes entre un lactante de tres meses y otro de un año de edad).

Los fenotipos clínicos epilépticos recuerdan, en los más pequeños, a las crisis sutiles del recién nacido, pero en los lactantes más mayorcitos pueden comenzar a manifestarse síndromes más habituales del niño preescolar, como el síndrome de Lennox-Gastaut. En definitiva, es una etapa que ofrece diversa posibilidad de manifestación clínica epiléptica.

Diversidad de fenotipo clínico y significado pronóstico

Deben considerarse dos grupos bien diferenciados: las epilepsias con pronóstico grave y las que tienen un pronóstico benigno o menos grave. Hacer un análisis de todas y cada una de las epilepsias y síndromes epilépticos que pueden enmarcarse en este grupo excede la extensión y la intención de este capítulo; por ello, se considerarán los tres más importantes por frecuencia de cada uno de los grupos.

Se consideran entre los pronósticos graves:

1. Síndrome de West.
2. Síndrome de Dravet.
3. Síndrome de Lennox-Gastaut.

En el segundo grupo se analizarán:

1. Convulsiones familiares benignas del lactante.
2. Epilepsia mioclónica benigna del lactante.
3. Epilepsia mioclónico-astática.

Síndrome de West (SW) (encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia)

Frecuencia: 1 cada 4.000 a 6.000 recién nacidos.

Prevalencia: 3 a 7% de las epilepsias de los primeros años de la vida.

Sexo: ♂ / ♀ (1,5-2,5:1).

Edad inicio: 1.^{er} año de vida (máxima inciencia: 4 a 7 meses).

Antecedentes familiares: Sin valor demostrado.

Etiología: Mayoritariamente *sintomática* (80%) y el resto *presumiblemente sintomática* (etiología criptogénica clásica), no aceptando la ILAE (*International League Against Epilepsy*) la etiología *idiopática*, aunque no se acata este criterio unánimemente. La posibilidad sintomática es amplísima, desde alteraciones estructurales del SNC de cualquier índole hasta anomalías neurometabólicas, trastornos neuroectodérmicos, etc.

Manifestación clínica: Crisis características: Espasmos infantiles. Se expresan con una contracción muscular breve, brusca y repetitiva (salvas de espasmos) en un período más o menos prolongado. En dependencia del grupo muscular contraído se denominan *espasmos en flexión*, *espasmos en extensión* o *espasmos mixtos* si hay una combinación de los dos anteriores. Otros tipos de espasmos (unilaterales, parciales, asimétricos, etc.) son mucho menos frecuentes.

Manifestación electroencefalográfica: El trazado intercrítico se denomina hipsarritmia, en el que no se recoge actividad bioeléctrica de base, caracterizándose por la combinación de ondas agudas y ondas lentas intercaladas, hipervoltadas. Durante el sueño aparecen descargas paroxísticas generalizadas que se siguen de un trazado hipovoltado, que son más prolongados cuanto más profundo es el sueño NREM (hipsarritmia fragmentada en sueño). El registro se aproxima a la normalidad durante el sueño REM.

Maduración psicomotriz: Desde el debut del síndrome de West se detiene la maduración psicomotriz, con mayor severidad cuanto mayor evolución espontánea tenga el proceso, pudiendo producirse una regresión. La respuesta al tratamiento se refleja en una mejoría de los patrones madurativos, quedando supeditado obviamente al origen del proceso neurológico responsable de la epilepsia en los casos sintomáticos.

Tratamiento: La vigabatrina (VGB) es un fármaco con autorización expresa por el Ministerio de Sanidad para su empleo en el SW, especialmente en los sintomáticos, y entre ellos los secundarios a una esclerosis tuberosa. La eficacia del ACTH sigue siendo muy elevada, a pesar de los riesgos de efectos adversos. Otras opciones recomendadas pasan por el empleo de dosis elevadas de ácido valproico (VPA) y topiramato (TPM), y como en toda epilepsia refractaria se han empleado otras muchas opciones, aunque ninguna con resultados definitivos (NE* III-IV) (GR** C).

Pronóstico: Relacionado con la etiología, siendo mejor los considerados idiopáticos y peor los sintomáticos, con pronóstico intermedio los presumiblemente sintomáticos. Más de la mitad de ellos evolucionan hacia una epilepsia habitualmente refractaria, bien un síndrome de Lennox-Gastaut o una epilepsia multifocal. En cualquier caso, el diagnóstico precoz y, en consecuencia, el tratamiento próximo al inicio del síndrome mejora el pronóstico.

Síndrome de Dravet (SD) (epilepsia mioclónica grave de la infancia)

Frecuencia: 1 cada 400.000 niños menores de 7 años.

Prevalencia: 29,5% de todas las epilepsias mioclónicas. 3,2% epilepsias iniciadas antes del año de vida. 7% de las epilepsias iniciadas antes de los 3 años.

Sexo: ♂ / ♀: No influencia.

* NE: nivel de evidencia.

** GR: grado de recomendación.

Edad inicio: 2.º a 3.º trimestre de la vida (máxima incidencia: 5.º-6.º mes).

Antecedentes familiares: Epilepsia y crisis febriles en el 25% de los casos.

Etiología: Se origina por una mutación en el gen SCN1A de la subunidad $\alpha 1$ del canal de sodio dependiente de voltaje. Siendo mutaciones sin sentido o con cambio del marco de lectura o con cambio del nucleótido.

Manifestación clínica: Se acepta el desarrollo de tres fases sucesivas:

- a) *Fase febril* (desde el inicio y hasta los 18-30 meses): Crisis convulsivas desencadenadas por la fiebre, de morfología clónica y unilaterales, de duración prolongada (con frecuencia desarrollando un estado de mal convulsivo) y alta recurrencia, a pesar de los diferentes tratamientos instaurados.
- b) *Fase catastrófica* (desde los 2^{1/2} a los 8 años): Se asocian crisis afebriles, especialmente (no obligadamente todas ellas) crisis mioclónicas, ausencias atípicas y focales complejas. Con elevada frecuencia cada uno de estos tipos pueden generar situaciones de estado de mal epiléptico. Asimismo, no es inhabitual que los estímulos lumínicos e incluso el cierre de párpados, pueden generar crisis y estados de mal epiléptico, tanto convulsivos como no convulsivos.
- c) *Fase residual o de deterioro neurológico lento* (desde los 8 años de edad): Se asocian crisis en vigilia y en sueño, con alto nivel de recurrencia y muy pobre respuesta a los diferentes tratamientos farmacológicos. Se evidencia paralelamente un progresivo deterioro cognitivo, con afectación neurológica motora (ataxia fundamentalmente) y de lenguaje.

Manifestación electroencefalográfica: No tiene anomalías en la primera fase, apareciendo a partir de los 2 ó 2^{1/2} años descargas paroxísticas generalizadas de punta-onda o polipunta-onda a 2 Hz, que se favorecen con el sueño y la estimulación luminosa intermitente. Según progresa el síndrome se va haciendo más lenta la actividad bioeléctrica cerebral de fondo.

Tratamiento: Es el síndrome epiléptico con mayor nivel de refractariedad terapéutica. Se emplean preferentemente la asociación de ácido valproico con clobazam, el topiramato (en monoterapia o en biterapia con ácido valproico). No debe emplearse lamotrigina, carbamacepina ni vigabatrina, por riesgo de empeoramiento de todas las crisis, especialmente las mioclónicas (NE* III-IV) (GR** C).

Pronóstico: Se considera la forma más grave del continuum fenotípico de las crisis febriles plus. Invariablemente condiciona una afectación cognitiva, aunque en el debut del síndrome los niños tienen una situación neuropsicológica normal. Por ello, se considera la forma más grave de todas las epilepsias severas o catastróficas de la infancia.

Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) (encefalopatía epiléptica infantil con punta-onda lenta difusa)

Frecuencia: Difícil de establecer por referencias muy dispares en las diferentes series.

Prevalencia: 3% de todas las epilepsias de la infancia.

Sexo: ♂ / ♀ (3-4:1).

Edad inicio: De los 12-18 meses (los más precoces) a los 7 años e incluso en edades posteriores, iniciándose el 75% antes de los 5 años. **Antecedentes familiares:** Referencias muy dispares de antecedentes familiares de epilepsia, desde 1,5 al 14% de los casos.

Etiología: Criterios superponibles a los mencionados en el síndrome de West, que en muchas ocasiones precede a este síndrome, el cual, por tanto, puede considerarse la «continuación» fisiopatogénica de aquél.

Manifestación clínica: Polimorfología de crisis, destacando la combinación de crisis tónicas en sueño (imprescindibles para asegurar el diagnóstico), atónicas y ausencias atípicas (SLG puro), aunque en ocasiones a las anteriores se asocian crisis focales y mioclónicas masivas (SLG marginal).

Manifestación electroencefalográfica: Punta-onda lenta generalizada (inferior a 3 Hz), con localización preferente en regiones anteriores, sin verse influenciado por la hiperventilación ni por la estimulación luminosa, intensificándose, sin embargo, las alteraciones paroxísticas durante el sueño.

Tratamiento: Los fármacos que han demostrado un mayor nivel de eficacia han sido el ácido valproico, la lamotrigina y el topiramato. La mayor eficacia, sin embargo, se obtuvo con el felbamato, actualmente sólo autorizado para el SLG en pacientes mayores de cuatro años.

Pronóstico: Muy desfavorable, con afectación cognitiva en la práctica totalidad, a lo que se asocia el que puede corresponder a la etiología específica de cada caso. Junto a este aspecto debe tenerse en cuenta que se trata de un síndrome epiléptico con un elevado grado de resistencia a los diferentes tratamientos, lo que justifica que en los más problemáticos se apliquen las diferentes alternativas terapéuticas existentes (dieta cetógena, estimulador vagal, callosotomía, etc.) (NE* IIb-III-IV) (GR** B-C).

Convulsiones familiares benignas del lactante

Síndrome genéticamente determinado, autosómico dominante.

Edad inicio: Entre los 2 y 12 meses de vida.

Antecedentes familiares: En todos los casos el padre o la madre sufrieron el mismo tipo de crisis y a la misma edad.

Identificación genética: Se ha localizado en distintos locus, uno en el cromosoma 19 (19q) y otro en el cromosoma 2 (2q24). Asimismo, se ha identificado en el cromosoma 16 (16p12), en el que se asocia coreatetosis paroxística.

Manifestación clínica: Crisis parciales simples, complejas y secundariamente generalizadas, que se pueden presentar en salvas.

Variantes: Se acepta la existencia del mismo síndrome pero sin carácter familiar, considerados mutaciones *de novo*, cursando con las mismas características clínicas y evolutivas. Se denomina *Convulsiones no familiares benignas del lactante*.

Manifestación electroencefalográfica: El registro intercrítico es normal. El registro crítico muestra descargas focales y ritmos reclusivos en áreas centrales u occipitales.

Tratamiento: Se aconseja emplear ácido valproico o carbamacepina, ya que, de no tratarse, suele repetir con frecuencia crisis en racimos (clusters) durante el primer año de vida.

Pronóstico: Benigno, con desaparición de las crisis entre los 4 y 5 años de edad. En los ligados al cromosoma 16 puede aparecer posteriormente coreoatetosis paroxística, desencadenada fundamentalmente por el ejercicio físico o la ansiedad (NE* III-IV) (GR** C).

Epilepsia mioclónica benigna del lactante

Se presenta en niños previamente sanos y sin antecedentes de interés.

Prevalencia: 1,72% de las epilepsias que debutan en el primer año de la vida.

Edad inicio: Entre los 4 meses y los 3 años.

Antecedentes familiares: Los casos familiares son raros. Se ha comunicado una familia con herencia autosómica recesiva, demostrándose un ligamiento al cromosoma 16 (16p13).

Manifestación clínica: Crisis mioclónicas generalizadas, y muy rara vez crisis focales. Son espontáneas o provocadas por sonidos o luz, en ocasiones asociadas a crisis febriles. Las crisis son habitualmente esporádicas, pero en ocasiones lo hacen en forma de pequeñas salvas de 2 a 3 sacudidas.

Manifestación electroencefalográfica: Sobre una actividad de fondo normal, aparecen descargas generalizadas de punta-onda y poli-punta-onda a más de 3 Hz, coincidentes con la manifestación mioclónica clínica. El registro intercrítico es normal. En algunos casos persiste fotosensibilidad incluso durante toda la vida.

Tratamiento: Ácido valproico, que en ocasiones requiere asociación con etosuximida, por mostrar resistencia.

Pronóstico: Se acepta un desarrollo cognitivo normal, pero no es excepcional que aparezcan trastornos del aprendizaje e incluso retraso mental; por ello, es discutible la asignación de un pronóstico benigno en todos los casos (NE* IIb-III-IV) (GR** C).

Síndrome de Doose (epilepsia mioclónico astática)

Incidencia: 2% de las epilepsias de la infancia.

Sexo: ♂ / ♀: (3:1).

Antecedentes familiares: Epilepsia en el 30% de los casos.

Etiología: Determinada genéticamente y considerada integrante del espectro de la epilepsia generalizada con crisis febriles plus. Se han identificado tres mutaciones distintas, dos de ellas relacionadas con la subunidad $\alpha 1$ de los canales de Na^+ , SCN1A (cromosoma 2q24), SCN1B (cromosoma 19q13), y una tercera que codifica para una subunidad del receptor GABA (GABRG2) en el cromosoma 5q31.

Edad de inicio: Entre los 7 meses y 6 años, con pico de máxima incidencia entre los 2 y 5 años.

Manifestación clínica: Inicialmente se manifiesta en forma de convulsiones febriles, poniéndose en evidencia, posteriormente crisis atónicas, crisis mioclónicas, ausencias y crisis mioclónico-astáticas, estas últimas presentes en el 100% de los casos de forma aislada o en salvas. Pueden aparecer crisis tónico-clónicas como primera manifestación del síndrome, tanto en vigilia como en sueño.

Manifestación electroencefalográfica: Descargas paroxísticas generalizadas de complejos de polipunta-onda, en ocasiones asimétricas. Las anomalías se incrementan durante el sueño.

Tratamiento: Se emplea el ácido valproico en monoterapia o asociado a etosuximida, o bien al clobazam en los casos resistentes. No debe emplearse vigabatrina, fenitoína ni carbamazepina, por empeorar el síndrome al producir un incremento de las crisis mioclónicas.

Pronóstico: Muy variable, determinándose un 50% de casos en los que no se logra controlar el proceso, frente a otro grupo en el que

el control es rápido. Se consideran criterios de pronóstico favorable la existencia exclusiva de crisis mioclónicas y mioclónico-astáticas. Son criterios desfavorables, el debut con crisis tónico-clónicas generalizadas antes de los 2 años de edad, la aparición de crisis tónicas nocturnas y persistencia de las manifestaciones electroencefalográficas a pesar del tratamiento. Se piensa que estos diferentes fenotipos se corresponden con genotipos diferentes, pero no está absolutamente demostrado (NE* III-IV) (GR** C).

Bibliografía

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Epilepsy in infants. In: Aicardi's epilepsy in children. 3rd. ed. Philadelphia. USA: Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 210-9.
2. Casas C, Rufo M, Prats J. Orientación diagnóstica de las crisis del lactante. En: Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Ed. Sociedad Española de Neurología; 2004. p. 83-90.
3. Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A. Prognosis of epilepsies. In: Prognosis of epilepsy syndromes. Part. 2.^a. Paris: Ed. John Libbey Eurotext; 2003. p. 197-325.
4. Ruggieri VL. Epilepsias de comienzo en la lactancia y la infancia temprana. Rev Neurol 2004; 39 (3): 251-62.
5. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3ed. John Libbey; 2002. p. 81-103.

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO

DE LAS EPILEPSIAS DE LA INFANCIA

DR. CARLOS CASAS FERNÁNDEZ

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

Introducción

Ubicar cronológicamente el concepto de infancia es complejo por tener unos límites poco precisos. Se aceptan cuatro etapas madurativas cerebrales postnatales, y dentro del concepto de infancia se consideran dos subetapas, la primera infancia (desde el final de la lactancia hasta el 4.º años de la vida) y la segunda infancia (desde la finalización del período anterior hasta el inicio de la pubertad-adolescencia). Son períodos muy amplios, con importantes diferencias entre ellos y en los que es fácil encontrar una gran diversidad de epilepsias y síndromes epilépticos.

Habitualmente es una época en la que el pronóstico de la epilepsia es mayoritariamente benigno, pero en el límite inferior se pueden hallar síndromes de significado muy diferente.

Diversidad de fenotipo clínico y significado pronóstico

Se consideran dos grupos bien diferenciados, las epilepsias generalizadas y las epilepsias focales, debiendo aceptar un tercer grupo en el que coexisten las crisis generalizadas y focales con asociación de un fenómeno característico, la punta onda continua en el sueño lento (POCS), lo que configura un grupo especialmente interesante por las implicaciones fisiopatogénicas que conlleva con el área del lenguaje.

Epilepsias generalizadas

Tienen un buen pronóstico en líneas generales, debiendo analizar dos capítulos específicos:

1. Epilepsia ausencia.
2. Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas.

Epilepsia ausencia

Las crisis de ausencia típica es un fenotipo clínico que aparece en diversos síndromes epilépticos, unas veces como única manifestación clínica de la epilepsia y otras asociadas a diferentes tipos de crisis, especialmente crisis generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas, diferencia de gran interés semiológico, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

Las crisis de ausencia atípica son distintas clínica y electroencefalográficamente, enmarcándose dentro de una patología más amplia y en la que el síndrome de Lennox-Gastaut posee el mayor protagonismo. (NE* III-IV) (GR** C).

Existen dos síndromes epilépticos en los que las crisis de ausencia típica representan el contenido clínico fundamental, son la epilepsia ausencia infantil (EAI) y la epilepsia ausencia juvenil (EAJ). La evolución de estos procesos evidencia que es frecuente, pero no obligada, la asociación de otros tipos de crisis, especialmente generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas, constituyendo un continuum epiléptico dentro de la denominada epilepsia generalizada idiopática del adolescente y adulto joven, descrita por Janz, y en la que se encuentran solapadas la edad de inicio y la coexistencia de las diferentes manifestaciones clínicas referidas (NE* III-IV) (GR** C).

Epilepsia ausencia infantil (EAI)

Frecuencia: 0,7 a 4,6 por 100.000 de los niños menores de 15 años.

Prevalencia: 8% de las epilepsias de los niños en edad escolar.

Sexo: ♂ / ♀ (3:2).

* NE: nivel de evidencia.

** GR: grado de recomendación.

Edad inicio: 4 a 10 años (máxima incidencia: 6 a 7 años).

Antecedentes familiares: Epilepsia en 30 a 50%.

Etiología: Idiopática. Especial importancia de los factores genéticos, habiéndose localizado hasta ahora varios locus relacionados con diferentes modalidades de epilepsia ausencia, aceptándose una amplia heterogeneidad genética.

Manifestación clínica: Detención de la actividad con mirada fija e inexpressiva, asociado con frecuencia a elevación de los globos oculares (ausencias simples), y a veces a automatismos con las manos o con la región labio-lingual (chupeteo, protusión de labios, etc.) (ausencias complejas). Duración variable (de 8-10 y hasta 20-30 segundos). Cede de forma abrupta, con recuperación completa y sin seguirse en ningún caso de estado postictal. La frecuencia es elevada, con carácter progresivo tanto de frecuencia como duración cuando evolucionan espontáneamente, dado que el diagnóstico se suele demorar al no ser consideradas por la familia, inicialmente, como crisis epilépticas. Pueden ser desencadenadas realizando un test de hiperventilación (HPV), siendo una de las epilepsias en las que con mayor facilidad puede obtenerse su confirmación.

Manifestación electroencefalográfica: Complejos de punta-onda a 3 Hz, con actividad bioeléctrica de base normal, con inicio y finalización brusca, coincidiendo con la manifestación clínica descrita, favoreciéndose con la HPV y/o con menor frecuencia con la estimulación luminosa intermitente.

Tratamiento: Ácido valproico (VPA) como fármaco de elección: Administrar en 2 tomas al día. Dosis en niños: 30-40 mg/kg/día. Dosis en adolescentes y adultos: 20-30 mg/kg/día. Dosis en ancianos: 15-20 mg/kg/día. Niveles plasmáticos: Rango terapéutico de 50-100 µg/ml. En los casos refractarios se asocia etosuximida (ESM): Administrar en 2 tomas al día. Dosis en niños: 30-40 mg/kg/día. Dosis en adolescentes y adultos: 750-1.500 mg/kg/día. Niveles plasmáticos: Rango terapéutico de 40-100 µg/ml. Como tercer fármaco de elección se emplea la lamotrigina (LTG), tanto en los casos refractarios a los fármacos anteriores, como en los que no sea aconsejable el empleo de aquéllos. Administrar en 2 tomas al día.

Si se emplea en monoterapia la dosis de mantenimiento: 4-8 mg/kg/día, con instauración lentamente progresiva en 4 semanas. Si se emplea asociada a VPA la dosis de mantenimiento debe establecerse entre 1-5 mg/kg/día. Rango terapéutico de 5-10 µg/ml (NE* III-IV) (GR** C).

Pronóstico: Muy favorable, considerándose uno de los síndromes epilépticos más benignos y con mayor índice de respuesta al tratamiento (NE* III-IV) (GR** C).

Otros síndromes epilépticos con ausencias

Existen tres síndromes en los que las ausencias adquieren un alto significado semiológico, pero que deben ser diferenciados claramente de la EAI. Son las ausencias mioclónicas, las mioclonías palpebrales con ausencias y las ausencias con mioclonías periorales.

Ausencias mioclónicas

Frecuencia: 0,5-1% de todas las epilepsias, constatando que en el 50% de los casos existe retraso mental previo.

Sexo: ♂ en el 69% de los casos.

Edad inicio: 11 meses a 12 años (edad media: 7 años).

Etiología: Lugar intermedio entre las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs) y las epilepsias generalizadas sintomáticas o presumiblemente sintomáticas.

Manifestación clínica: Crisis de ausencia acompañada de mioclonías masivas que pueden inducir la caída al suelo. En el 50% se asocian crisis tónico-clónicas generalizadas.

Manifestación electroencefalográfica: Complejos de punta-onda a 2¹/₂-4 Hz, con actividad bioeléctrica de base normal.

Tratamiento: Las mismas consideraciones hechas en la EAI.

Pronóstico: Notablemente peor que en la EAI, al tener un elevado grado de refractariedad terapéutica (NE* III-IV) (GR** C).

Mioclónías palpebrales con ausencias

Frecuencia: 0,65% de todas las epilepsias por debajo de los 15 años. No existe retraso mental previo.

Sexo: ♂ / ♀ : (3:2).

Edad inicio: Alrededor de los 6 años.

Antecedentes familiares: Epilepsia en el 52%. Crisis febriles en el 26,3%.

Etiología: En el 15% de los casos se considera una epilepsia sintomática.

Manifestación clínica: Crisis de ausencia acompañada de sacudidas palpebrales con elevación de ojos, precipitadas por el cierre palpebral. Muy breve duración (4-6 segundos). En el 57% de los casos asocian crisis tónico-clónicas generalizadas, precipitadas por estímulos fóticos (niños), y por privación de sueño, alcohol fatiga o menstruación (adolescentes y adultos). El 42% asocian crisis parciales.

Manifestación electroencefalográfica: Complejos de punta-onda a 3¹/₂-4 Hz, con actividad bioeléctrica de base normal e intensa fotosensibilidad. Las descargas se precipitan con el cierre palpebral y no aparecen cuando en la sala de exploración hay oscuridad total.

Tratamiento: Las mismas consideraciones hechas en la EAI.

Pronóstico: Desfavorable por persistencia de crisis mioclónicas hasta la edad adulta, controlándose mejor las tónico-clónicas y las parciales (NE* III-IV) (GR** C).

Ausencias con mioclónías periorales

Frecuencia: Se desconoce.

Sexo: ♂ / ♀: No definido.

Edad inicio: 2 a 13 años, con pico de máxima incidencia en los 10 años.

Antecedentes familiares: Alta incidencia de epilepsia familiar.

Etiología: Idiopática.

Manifestación clínica: Mioclonías rítmicas del músculo orbicular de la boca, provocando una protusión labial y contracciones de los músculos depresores del ángulo de la boca que condiciona sacudidas de las comisuras de la boca, que en ocasiones se acompaña de contracciones de músculos masticatorios que producen sacudidas mandibulares. Duración de 4-10 segundos, pero no es infrecuente que se prolonguen y den lugar a estados de mal de ausencias. La conciencia se afecta menos que en la EAI, pero en el 50% se asocian crisis tónico-clónicas generalizadas, que aparecen años después de las ausencias.

Manifestación electroencefalográfica: Complejos de punta y poli-punta-onda irregulares a 3-4 Hz, con fluctuaciones de amplitud. Las mioclonías periorales coinciden con la descarga paroxística.

Tratamiento: Las mismas consideraciones hechas en la EAI, pero en este caso la asociación más eficaz es VPA+LTG, aunque es una epilepsia muy refractaria.

Pronóstico: Desfavorable por persistencia de crisis y la fácil aparición de estados de mal de ausencia (NE* III-IV) (GR** C).

Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas

Frecuencia: Se desconoce.

Sexo: ♂ predominantemente.

Edad inicio: 6 a 35 años, con pico de máxima incidencia alrededor de los 15-17 años.

Antecedentes familiares: Epilepsia familiar del 10-13%.

Etiología: Idiopática, con importante factor genético.

Manifestación clínica: Crisis tónico-clónicas generalizadas, que se presentan en el período posterior al despertar (2 primeras horas) o en el período de relajación vespertina en un 16 al 53% de las ocasiones. Es habitual que coexistan otro tipo de crisis (ausencias o mioclónicas).

Manifestación electroencefalográfica: Complejos de punta-onda irregular de breve duración, que aparecen frecuentemente en el registro de sueño y se favorecen con la fotoestimulación.

Tratamiento: El fármaco de elección es el ácido valproico y en segundo lugar la lamotrigina, a las dosis antes referidas. Otro fármaco empleado con buen resultado ha sido el topiramato y el levotiracetam.

Pronóstico: Generalmente favorable, con buena respuesta terapéutica (NE* III-IV) (GR** C).

Epilepsias focales

Deben analizarse las epilepsias idiopáticas y las epilepsias sintomáticas y presumiblemente sintomáticas (criptogénicas), en donde las variaciones del fenotipo clínico a veces son menos significativas que el diferente significado pronóstico.

Entre las epilepsias focales idiopáticas se deben mencionar:

- a) Epilepsia benigna de la infancia con foco centro-temporal (epilepsia rolándica).
- b) Epilepsias idiopáticas occipitales benignas de la infancia (tipo Panayiotopoulos y tipo Gastaut).

Entre las epilepsias focales sintomáticas y presuntamente sintomáticas se recogen diferentes tipos en dependencia de la localización neuroanatómica de la misma.

Finalmente existe un grupo reducido que englobamos bajo el concepto de epilepsias reflejas.

Epilepsia benigna de la infancia con foco centro-temporal (epilepsia rolándica)

Frecuencia: 15-24% de todas las epilepsias en los primeros 15 años de vida.

Prevalencia: 21 x 100.000 habitantes. Representa el 62% de todas las epilepsias focales.

Sexo: ♂ / ♀: (3:2).

Edad inicio: 4-10 años en más del 80%.

Antecedentes familiares: Epilepsia familiar del 10-13%.

Etiología: Idiopática, habiéndose localizado hasta ahora varios locus relacionados con diferentes modalidades de epilepsia rolándica; por ello, se acepta una amplia heterogeneidad genética.

Manifestación clínica: Escasa recurrencia de crisis, pudiendo cursar con una crisis única (10-30%), con crisis esporádicas (60%) o como crisis frecuentes (20%), en cuyo caso es habitual que aparezcan acumuladas en racimos. Se manifiestan preferentemente en la musculatura orofacial (67-92%) con contracción tónica o clónica en una hemifacies y predominio en comisura bucal, en lado contralateral a la localización del paroxismo EEG. Asocia eliminación de saliva y ruidos guturales. En ocasiones la manifestación motora se extiende a un hemicuerpo (5-14%) e incluso se generaliza (4-19%), en cuyo caso se asocia pérdida de conciencia. La crisis se presenta habitualmente en fase de sueño, siendo frecuente que el niño se despierte cuando comienzan las primeras manifestaciones de la misma. Un dato semiológico esencial es la afectación del lenguaje, evidente desde el inicio, emitiendo ruidos guturales, seguidos de imposibilidad para la emisión de la palabra (crisis afásica o anártrica), que al ir cediendo se continúa de un período breve de dislalia postictal. Los niños más pequeños tienen las crisis más prolongadas y con mayor componente anártrico que los de mayor edad.

Manifestación electroencefalográfica: Punta aguda y de gran amplitud, seguida, no siempre, de una onda lenta y localizado en región central o centro-temporal media. A veces aparece en agrupaciones pseudorrítmicas, pero también puede mostrarse como un foco esporádico. La actividad bioeléctrica cerebral de fondo es normal y se comprueba una adecuada reactividad a los diferentes estímulos. No se modifican con la hiperventilación, ni con la estimulación luminosa intermitente, pero se incrementa en intensidad y amplitud durante el sueño NREM. Estas manifestaciones electroencefalográficas desaparecen a partir de la pubertad, aunque es frecuente que las manifestaciones clínicas hayan cedido con anterioridad.

Tratamiento: La primera premisa es considerar que no debe instaurarse tratamiento farmacológico en este síndrome epiléptico, actitud que por otra parte incluso puede ser contraproducente, pues se corre el riesgo de complicar la situación, pudiendo incluso inducir una punta-onda continua en el sueño con las repercusiones que ello conlleva.

Pronóstico: Favorable, con evolución autolimitada y desaparición a partir de la pubertad (NE* III-IV) (GR** C).

Epilepsias idiopáticas occipitales (EPO) benignas de la infancia. Tipo Panayiotopoulos

Frecuencia: 10% de todas las epilepsias parciales idiopáticas.

Prevalencia: Representa el 2% de todas las epilepsias con debut antes de los 15 años.

Sexo: ♂ / ♀: Sin diferencia significativa.

Edad inicio: 2-8 años.

Antecedentes familiares: Epilepsia familiar en el 30%. Antecedente de crisis febril en el 10%.

Etiología: Idiopática.

Manifestación clínica: Crisis parciales tónico-versivas, infrecuentes y de breve duración, habitualmente durante el sueño, finalizando con vómitos. Puede evolucionar a crisis generalizada hipotónica o tónico-clónica generalizada. En el 30% de las ocasiones sólo se presenta una crisis, y en el 50% de 2 a 5 crisis.

Manifestación electroencefalográfica: Puntas occipitales en el 65% de las ocasiones y en otras localizaciones en el resto.

Tratamiento: No es recomendable por su escasa frecuencia y favorable evolución.

Pronóstico: Muy favorable (NE* III-IV) (GR** C).

Tipo Gastaut

Frecuencia: 11% de todas las epilepsias parciales idiopáticas, representando todas las EPO el segundo lugar tras la epilepsia rolándica.

Prevalencia: 1,19% de todas las epilepsias con debut antes de los 15 años.

Sexo: ♂ / ♀: Sin diferencia significativa.

Edad inicio: 3-16 años, con pico de máxima incidencia a los 8 años.

Antecedentes familiares: Antecedente de epilepsia del 33-40% y de crisis febril en el 15%. Antecedente de migraña familiar en el 15%.

Etiología: Idiopática. Herencia autosómica dominante.

Manifestación clínica: Crisis visuales con amaurosis, fosfenos, ilusiones o alucinaciones visuales, que con frecuencia se asocian crisis hemiclónicas y/o automatismos, siguiéndose en el 25% de una cefalea de tipo migrañoso.

Manifestación electroencefalográfica: Complejos de punta-onda o de ondas agudas de alto voltaje, sobre región occipital u occipito-temporal, que aparecen cuando el paciente cierra los ojos y se bloquean con la apertura palpebral.

Tratamiento: Los fármacos de elección son la carbamacepina y el clobazam.

Pronóstico: Favorable, pero en menor grado que la variante precoz de Panayiotopoulos, por mayor recurrencia y en ocasiones duración, no siendo infrecuente la asociación de crisis tónico-clónicas generalizadas (NE* III-IV) (GR** C).

Epilepsias focales sintomáticas y presuntamente sintomáticas

Grupo amplio en el que se determinan dos aspectos diferenciales con las epilepsias parciales idiopáticas, la existencia de una afectación neurológica previa, con mayor o menor retraso mental y la presencia en el registro electroencefalográfico de una actividad bioeléctrica de base lentificada.

La manifestación clínica va a estar condicionada por la localización neuroanatómica del foco epiléptico, siendo las más frecuentes las del lóbulo temporal seguidas por las localizadas en el lóbulo frontal.

La etiología es múltiple, desde lesiones secuenciales de patología aguda previa, a patología displásica, malformativa o trastornos neuroectodérmicos, especialmente la esclerosis tuberosa. Por ello, el pronóstico queda condicionado por la etiología específica, así como por la mejor o peor respuesta al tratamiento antiepiléptico establecido.

En estas epilepsias adquiere una importancia capital el examen de neuroimagen.

Epilepsias reflejas

Se enmarca en este concepto aquella epilepsia que es desencadenada por estímulos externos, que pueden ser múltiples y variados (estímulo luminoso, sonoros, televisión, lectura, etc.). Habitualmente se manifiestan con un fenotipo clínico mioclónico, manifestándose en el registro electroencefalográfico con una punta o polipunta generalizada, que aparece al aplicar el estímulo. No suele ser necesario el empleo de tratamiento farmacológico, ya que las crisis desaparecen evitando el estímulo inductor, aunque en casos de respuestas fotoparoxísticas frecuentes se emplea ácido valproico, etosuximida, lamotrigina o levetiracetam, con resultado habitualmente bueno.

Epilepsia con punta onda durante el sueño lento. Síndrome de Landau Kleffner

Frecuencia: No definida.

Sexo: ♂ / ♀: (2:1).

Edad inicio: 2-8 años con pico de máxima incidencia de 4-6 años.

Antecedentes familiares: Variable en las distintas series, se acepta una incidencia de epilepsia familiar del 20%.

Etiología: Idiopática.

Manifestación clínica: Deterioro del lenguaje, con pérdida del mismo y ausencia comprensiva (agnosia verbal auditiva), con asociación de trastornos de conducta y comportamiento. En el 70% de las ocasiones se asocian crisis, predominantemente en sueño y morfología focal y focal secundariamente generalizadas, lo que significa que en un 30% de los casos pueden estar ausentes.

Manifestación electroencefalográfica: Paroxismo de puntas sobre regiones rolándicas, que durante el sueño se generalizan y se constituye una manifestación de punta-onda continua durante más del 80% del sueño NREM.

Tratamiento: Es uno de los síndromes epilépticos en donde urge no demorar el tratamiento, siendo el ACTH muy eficaz, aunque la alternativa actual es la asociación de ácido valproico y etosuximida, así como la asociación de clobazam. Otras opciones empleadas con aparente eficacia, como el levetiracetam, requieren de mayor número de casos para asegurar su indicación.

Pronóstico: Sólo un 30% evolucionan favorablemente; habitualmente hay secuelas de lenguaje, e incluso ausencia de recuperación del mismo. Se acepta que representa un espectro epileptológico amplio, en donde se incluyen los casos de epilepsia rolándica inadecuadamente tratados, e incluso casos asociados a un trastorno generalizado del desarrollo previo, representando hipotéticamente un síndrome de Landau Kleffner de carácter «congénito» en el que existiría, por tanto, una agnosia verbal auditiva congénita (NE* III-IV) (GR** C).

Bibliografía

1. A, Guerrini R, Aicardi J. Epilepsies with typical absence seizures. / Epilepsies with tonic-clonic seizures / Epilepsies characterized by partial seizures. / Landau-Kleffner syndrome and syndrome of continuous spike-waves of slow sleep. In: Aicardi's epilepsy in children. 3rd. ed. Philadelphia, USA: Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 88-187.
2. Casas C, Ribacoba R, Herranz JL. Actitud terapéutica en las ausencias. En: Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Ed. Sociedad Española de Neurología; 2004. p. 241-50.
3. Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A. Prognosis of epilepsies. In: Prognosis of epilepsy syndromes. Part. 2.^a. Paris: Ed. John Libbey Eurotext; 2003. p. 197-325.
4. Herranz JL. Epilepsias en el recién nacido, lactante y preescolar. Neurología Pediátrica. 1.^a ed. Madrid: Ergon; 2000. p. 227-37.
5. Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood (Cap. 7). Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes (Cap. 9). Idiopathic generalised epilepsies (Cap. 10). Reflex seizures and reflex epilepsies (Cap.13). In: The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management. UK: Ed. Bladon Medical Publishing; 2005.

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO

DE LAS EPILEPSIAS DEL ADOLESCENTE

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Durante la adolescencia se observan epilepsias que pueden haberse iniciado en la infancia, así como otras que debutan en este período de la vida. Tras el diagnóstico de epilepsia en el adolescente debe dedicarse un tiempo para la valoración de aspectos generales relacionados con la enfermedad, que inciden de forma importante en la calidad de vida y en el manejo, como los posibles factores precipitantes (falta de sueño, alcohol, drogas, incumplimiento del tratamiento) que se exponen en el capítulo 5.

Epilepsias parciales sintomáticas y criptogénicas

Representan la mayoría de las epilepsias que se inician en la edad adulta, y muchas de las que aparecen en la adolescencia. Sus características clínicas se relacionan con la zona de inicio de las crisis.

Epilepsia del lóbulo temporal

Presentan sintomatología relativamente característica que permite diferenciarlas de las extratemporales (tabla 1). Se distinguen dos tipos de epilepsia temporal con diferencias en sus manifestaciones clínicas, etiología y pronóstico.

Epilepsia temporal mesiobasal, límbica o amígdalo-hipocampal

La mayoría de las veces causada por *esclerosis mesial temporal*, caracterizado por un antecedente de agresión cerebral precoz (cri-

TABLA 1. Diferencias clínicas entre epilepsias temporales y extratemporales

Característica	Temporal	Extratemporal
– Antecedentes de convulsiones febriles.	– Frecuentes.	– Raras.
– Aura.	– Epigástrica, autonómica.	– Visual, somatosensitiva.
– Automatismos.	– Oroalimentarios, manuales.	– Complejos: pedaleo, bimanuales, aspecto bizarro.
– Manifestaciones motoras.	– Escasa actividad.	– Marcadas, posturas tónico-distónicas, hiperclónicas.
– Duración.	– > 50 segundos.	– Pocos segundos, sobre todo frontales.
– Generalización secundaria.	– Ocasional.	– Habitual.
– Período postcrítico.	– Variable, más prolongado.	– Breve, sobre todo frontales.
– Crisis nocturnas.	– Infrecuente.	– Habituales (frontales).
– Crisis agrupadas.	– Infrecuente.	– Frecuentes (frontales).
– EEG intercrítico.	– Punta temporal anterior.	– Descargas epileptiformes extratemporales o normal.

sis febril complicada en el 50% de los casos) seguido por un período silente y apareciendo crisis parciales complejas a partir de la infancia o la adolescencia (rara vez en la edad adulta). La epilepsia es resistente al tratamiento farmacológico en 90% de los casos. Suele acompañarse de alteraciones de memoria verbal o visuo-espacial. El EEG muestra puntas temporales anteriores unilaterales o bilaterales y lentificación temporal intermitente. La resonancia magnética (RM) suele demostrar alteraciones en la formación del hipocampo (atrofia, aumento de la señal en secuencias T2 y FLAIR, y alteración de la estructura interna). La lobectomía temporal permite el control completo de las crisis en el 70% de los enfermos cuando son seleccionados adecuadamente.

Epilepsia temporal lateral o neocortical

Caracterizada por crisis parciales simples con ilusiones, alucinaciones auditivas, distorsiones de la percepción visual y alteraciones del lenguaje (afasia o disfasia).

Epilepsias del lóbulo frontal

Se asocian con crisis parciales frecuentes, a veces varias en un día, de pocos segundos de duración, con tendencia a agruparse en poco tiempo, sobre todo durante el sueño (tabla 1). Pueden presentar automatismos violentos y abigarrados, que afectan a miembros inferiores (pedaleo, patadas), posturas tónicas, versión oculocefálica y sonidos guturales. El período postcrítico es muy breve. Por sus manifestaciones complejas pueden confundirse con trastornos psicógenos. El EEG intercrítico puede mostrar lentificación frontal o actividad epileptiforme focal o generalizada, pero a menudo es muy poco informativo. La propagación de la actividad epileptiforme al hemisferio contralateral es muy rápida, por lo que puede ser difícil diferenciarlas de las epilepsias generalizadas primarias por criterios electroencefalográficos. Se han identificado diferentes subtipos de crisis frontales según la zona activada durante la crisis, pero debido a la propagación impredecible de la descarga, el solapamiento de los síntomas es común.

Epilepsias de los lóbulos occipital y parietal

La semiología de las crisis tiene relación con el inicio de la descarga y su propagación. Los síntomas relacionados con el origen de la descarga pueden tener un gran valor localizador e incluyen alucinaciones visuales elementales en campo visual contralateral, alteraciones de la percepción visual, amaurosis o parpadeo, cuando se activa la corteza occipital; y disestesias en hemicuerpo contralateral, dolor o alteración de la coordinación cuando se activa la corteza parietal. También son frecuentes los inicios silentes, situación en la que es difícil determinar su localización. Las crisis occipitales y parietales se propagan a los lóbulos temporales y frontales, por lo que los síntomas tardíos son similares a los de las epilepsias de estas regiones. Por este motivo, la localización de las epilepsias extratemporales en ausencia de una lesión estructural es difícil.

Los enfermos con epilepsia occipital pueden combinar crisis de apariencia temporal con crisis de apariencia frontal.

Tratamiento de las epilepsias parciales

Todos los fármacos antiepilepticos disponibles, excepto la etosuximida, son eficaces en el tratamiento de las epilepsias parciales. La selección del fármaco utilizado se basa en una serie de factores relacionados con el medicamento, el tipo de epilepsia y las características del paciente (tabla 2). El fármaco más utilizado como terapia de inicio es la carbamacepina. No obstante, gabapentina, lamotrigina, oxcarbacepina y topiramato han sido aprobados para uso en monoterapia y como terapia de inicio. Estudios observacionales y un estudio aleatorizado comparativo con carbamazepina demuestra también la eficacia de levetiracetam en monoterapia. fenitoína, fenobarbital y primidona también son usados en monoterapia, pero debido a que se asocian con efectos secundarios importantes (idiosincrásicos, cognitivos y cosméticos) y la existencia de otras opciones mejor toleradas, su uso ha quedado relegado a situaciones en las que han fallado otros medicamentos o al manejo agudo de las crisis. Varios ensayos clínicos controlados han comparado la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos con los clásicos, no habiéndose observado diferencias significativas en cuanto a eficacia, pero sí menor tasa de efectos adversos con algunos de los nuevos. Tras fallar el tratamiento con el primer FAE deben valorarse otras opciones, en monoterapia o en terapia aso-

TABLA 2. Factores considerados en la selección del fármaco para tratamiento de las epilepsias

Relacionados con el fármaco	Relacionados con la epilepsia	Relacionados con el paciente
– Eficacia	– Primera crisis	– Sedación
– Espectro	– Síndrome	– Depresión
– Mecanismo de acción	– Frecuencia de crisis	– Peso
– Interacciones	– Severidad de crisis	– Teratogenicidad
– Efectos secundarios		– Poblaciones especiales
– Dosificación		– Comorbilidad
– Coste		– Cumplimiento

ciada. Las asociaciones de FAE posibles son incontables, pero un amplio consenso apoya el uso de medicamentos con diferente mecanismo de acción y sin interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas perjudiciales (*politerapia razonada*).

Epilepsias generalizadas

Suelen iniciarse en la infancia y la adolescencia, rara vez en el adulto. El EEG muestra descargas epileptiformes bilaterales, generalizadas y sincrónicas.

Epilepsias generalizadas idiopáticas

La exploración neurológica y el desarrollo psicomotor son normales y no existe una lesión estructural cerebral. La evolución es frecuentemente favorable, ya que en la mayor parte de los casos las crisis se controlan con medicación y en algunos casos desaparecen con la edad. Los síndromes que con mayor frecuencia aparecen en el adolescente son la epilepsia con ausencias juveniles, la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas (GTC) solamente (al despertar o no). Se trata de tres entidades en las cuales existe un importante solapamiento clínico y genético.

Epilepsia con ausencias juveniles

Se inicia en torno a la pubertad, entre los 10 y 17 años, con ausencias típicas y, en la mayoría de los enfermos, crisis GTC, generalmente al despertar. En el EEG aparecen descargas de punta-onda rápida (3,5 a 4 Hz). La falta de sueño y la hiperventilación precipitan las crisis. La medicación antiepiléptica suele controlar las crisis, pero la remisión es poco frecuente.

Epilepsia mioclónica juvenil

El inicio suele ser entre los 12 y los 18 años, con crisis mioclónicas al despertar. El 95% de los enfermos presentan crisis GTC y, un tercio, crisis de ausencia. La falta de sueño y el consumo excesivo de alcohol son factores precipitantes. La historia familiar de epilepsia es frecuente. En el EEG intercrítico aparecen complejos de punta-onda y polipunta-onda generalizada a 3,5-5 Hz y con fre-

cuencia respuesta fotoparoxística. El tratamiento suele ser eficaz, pero las recaídas al abandonarlo son la norma.

Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas solamente

Se inicia al final de la primera década o en el principio de la segunda, cursando con crisis GTC en muchos casos al despertar del sueño. La falta de sueño y el consumo excesivo de alcohol facilitan la aparición de crisis. El EEG muestra descargas de punta-onda generalizada.

Epilepsias generalizadas sintomáticas y criptogénicas

Se asocian con enfermedades neurológicas severas y afectación extensa de la corteza cerebral. El retraso en el desarrollo y las alteraciones en la exploración neurológica son habituales. Con frecuencia son resistentes al tratamiento farmacológico y el pronóstico depende en gran parte de la enfermedad subyacente. La mayoría se inician en la infancia y persisten a lo largo de la adolescencia y la edad adulta. En estas edades se expresan como síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias multifocales, presentando crisis parciales complejas con manifestaciones motoras prominentes (crisis frontales), ausencias atípicas (crisis parciales complejas), crisis tónicas durante el sueño y crisis GTC.

Tratamiento de las epilepsias generalizadas

A pesar de que no existen estudios comparativos que lo demuestren, el ácido valproico se considera el tratamiento más eficaz, actuando sobre todos los tipos de crisis habituales en estos síndromes (ausencias, mioclonías y crisis GTC). La etosuximida es eficaz en el tratamiento de las ausencias, pero no de otros tipos de crisis; teniendo en cuenta que cerca del 50% de los pacientes con ausencias también presentan o presentarán crisis GTC, es habitual relegar la etosuximida a una segunda opción. En ensayos clínicos controlados, topiramato ha demostrado una eficacia similar a ácido valproico en las epilepsias generalizadas primarias de nuevo diagnóstico y levetiracetam en la epilepsia mioclónica juvenil. Un estudio controlado demuestra una eficacia similar de lamotrigina y ácido valproico en el tratamiento de ausencias, aunque la acción del

ácido valproico se inicia antes debido a la posibilidad de alcanzar dosis más altas pronto. Algunos estudios observacionales muestran la eficacia de clonazepam y zonisamida en mioclonías y ausencias. Carbamacepina, gabapentina, fenitoína, fenobarbital, pregabalina, primidona, tiagabina y vigabatrina pueden exacerbar las mioclonías y las ausencias; por estos motivos no se aconseja su uso en estas epilepsias. Los FAE usados en el tratamiento de las epilepsias generalizadas primarias son también eficaces en las generalizadas sintomáticas y criptogénicas; sin embargo, es habitual que en éstas las crisis sean resistentes, siendo necesario utilizar combinaciones de dos o tres medicamentos.

Epilepsias mioclónicas progresivas

Son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas raras, de herencia autosómica recesiva o mitocondrial caracterizadas por la presencia de epilepsia, mioclonías y deterioro neurológico progresivo, fundamentalmente demencia y afectación cerebelosa. Algunas tienen su inicio durante la adolescencia. Las más frecuentes, dentro de su rareza, son la enfermedad de Unverricht-Lundborg, con un inicio habitual entre los 9 y 15 años, caracterizada por una evolución lenta, con períodos de supervivencia de muchos años e incluso fases de estabilización. La enfermedad de Lafora suele iniciarse entre los 6 a 20 años, las crisis con frecuencia tienen semiología occipital y la evolución suele ser fatal en menos de 10 años. La encefalopatía mitocondrial con fibras rojas rotas (*MERRF*) con edad de inicio desde la infancia hasta los 60 años, puede asociarse con sordera, miopatía, neuropatía periférica, acidosis láctica, neuropatía óptica y lipomas. En las ceroidolipofuscinoses neuronales, las formas juvenil (asociada con retinopatía) y del adulto pueden iniciarse en la adolescencia, teniendo un curso severo, generalmente falleciendo en menos de 10 años. La sialidosis tipo I, iniciándose entre los 8 y 15 años, se asocia con mioclono facial prominente y parestesias distales.

Tratamiento de las epilepsias mioclónicas progresivas

Se limita al manejo de las crisis epilépticas y las mioclonías. El ácido valproico y el clonazepam son los FAE más usados. También pue-

den ser eficaces levetiracetam, zonisamida, primidona, fenobarbital y clobazam. El piracetam, en dosis masivas (24-32 g/día), es eficaz en el tratamiento de las mioclonías. Se ha descrito empeoramiento de la epilepsia y deterioro neurológico en algunos enfermos tratados con fenitoína, por lo que ésta debe ser evitada.

Bibliografía

1. Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004; 45: 1049-53.
2. Gil-Nagel A. Review of new antiepileptic drugs as initial therapy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 4): S3-10.
3. Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extra-hippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997; 120: 183-92.
4. Kellinghaus C, Lüders HO. Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2004; 6: 223-39.
5. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 605-14.
6. Ben-Menachem E, Brodie MJ, Perucca E. On behalf of the LEV N1061 Study Group. Efficacy of the LEV N1061 Study Group. Efficacy of levetiracetam monotherapy; randomized double-blind head-to-head comparison with carbamazepine-CR in newly diagnosed epilepsy patients with partial onset or generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2006; 66 (5 Suppl. 2): A73.
7. Salanova V, Andermann F, Olivier A, Rasmussen T, Quesney LF. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. Surgery of occipital lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115: 1655-80.
8. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney LF. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 1995; 118: 607-27.
9. Serratosa JM. The progressive myoclonus epilepsies. En: Wyllie, E, editor. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 3.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 509-24.

CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO

DE LAS EPILEPSIAS DEL ADULTO

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Se considera epilepsia de inicio en la edad adulta o *epilepsia tardía* aquellas en las que la primera crisis no provocada ocurre a partir de los 20 a 25 años. Esta edad sirve de referencia por ser a partir de entonces cuando se completa la maduración cerebral, se observa una caída marcada en la prevalencia de la epilepsia y una disminución en las etiologías más habituales de la infancia. El 25% de los enfermos con epilepsia tiene su primera crisis a partir de esta edad.

Etiología de las crisis y epilepsias del adulto

Las epilepsias del adulto son en su mayoría parciales (focales) y sus manifestaciones clínicas son similares a las descritas en el capítulo de epilepsias del adolescente (capítulo 10). Ante una crisis con actividad generalizada tónico-clónica (GTC) en el adulto debe suponerse que su inicio es focal, incluso en ausencia de síntomas focales durante el inicio, la fase crítica o el período postcrítico. La presencia de una lesión focal del sistema nervioso central debe ser excluida sistemáticamente mediante resonancia en todas las epilepsias que se inician en la edad adulta. La aparición de epilepsia en la edad adulta también está en parte relacionada con factores genéticos, lo cual explica en parte por qué algunos sujetos con lesiones focales del sistema nervioso central desarrollan epilepsia, mientras que otros, no. Las etiologías más frecuentes (tabla 1) son traumatismos, tumores, enfermedad cerebro-vascular, alteraciones metabólicas adquiridas, procesos infecciosos y privación de dro-

TABLA 1. Etiología de la epilepsia en función de la edad

Edad (años)	Etiología
25-40	<ul style="list-style-type: none"> - Traumatismo cráneo-encefálico. - Tumores primarios del sistema nervioso central. - Etilismo crónico. - Drogas ilícitas. - Epilepsia secundaria a daño cerebral temprano. - Malformaciones vasculares. - Infecciones del sistema nervioso central. - Esclerosis múltiple.
41-60	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores primarios del sistema nervioso central. - Etilismo crónico. - Trauma. - Enfermedad cerebrovascular incluido vasculitis.
Mayores de 60	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cerebrovascular isquémica. - Tumores cerebrales primarios. - Tumores metastásicos. - Enfermedad de Alzheimer.

gas. Otras causas menos frecuentes son intoxicación por alcohol y drogas, esclerosis mesial temporal, esclerosis múltiple y enfermedades degenerativas.

Traumatismo craneoencefálico

La epilepsia postraumática constituye el 4 a 23% de las crisis en el adulto. La incidencia de crisis tras un traumatismo craneal cerrado varía entre 1,8 a 5,1%, siendo el adulto menos susceptible a presentar epilepsia en estas circunstancias, comparado con el niño. La mayoría de las crisis (80%) aparecen en los dos años siguientes al traumatismo. En función del momento de presentación se distinguen cuatro situaciones clínicas. Las crisis agudas, que ocurren en los *primeros minutos* después del traumatismo suelen ser GTC y se observan en el 1% de los casos, desarrollando epilepsia solamente el 3% de ellos. Cuando aparecen crisis en las *primeras 24 horas* (generalmente entre 12 y 24 horas) suelen ser traumatismos graves, acompañados de contusiones, hematomas intracerebrales o laceraciones, tienen relación con edema cere-

bral difuso (asociado a crisis GTC) y edema o hemorragia focal (asociado con crisis focales con o sin generalización secundaria), siendo más elevado el riesgo de presentar epilepsia. Las crisis que ocurren entre los primeros días y *los tres meses* después del trauma tienen relación con cambios estructurales permanentes, desarrollando epilepsia hasta el 35% de los pacientes. Cuando la primera crisis aparece tras varios meses y hasta *dos años después* del traumatismo, el 80% desarrollan crisis recurrentes. Hay varios factores de riesgo que determinan la aparición de crisis tras un traumatismo (tabla 2), los más importantes son la alteración de conciencia o amnesia de más de 24 horas de duración y la presencia de contusión o hemorragia cerebral; las lesiones hemorrágicas son las que conllevan el mayor riesgo.

El tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) no es útil en la prevención de epilepsia postraumática; durante el período de tratamiento, la aparición de crisis puede ser prevenida, pero después de suspender el fármaco las crisis se presentan tanto como en sujetos que no han sido tratados. El tratamiento durante las dos primeras semanas puede aportar beneficio, debido a que en este período la incidencia de crisis es alta y las complicaciones (aumento de presión intracraneal, neumonía por aspiración, luxación de hombro) pueden empeorar el pronóstico general.

TABLA 2. Riesgo de epilepsia postraumática en relación con gravedad del traumatismo cráneo-encefálico

Gravedad del TCE	Riesgo de epilepsia	
	En un año	En cinco años
Leve: sin fractura, menos de 30 minutos de amnesia o alteración de conciencia.	0,1%*	0,65
Moderado: sin fractura hundida, más de 30 minutos de alteración de conciencia o amnesia, pero menos de 24 horas.	0,7%	1,6%
Grave: hematoma intracraneal, contusión cerebral, amnesia o alteración de conciencia de más de 24 horas.	7,1%	11%

Enfermedad vascular cerebral

Es poco frecuente en menores de 40 años, pero es la etiología del 50 a 80% de las epilepsias en mayores de 50 años. Hasta el 10% de los pacientes con infarto cerebral presentan crisis agudas, en el momento del infarto, y el 3 a 4% de los enfermos que han sufrido un infarto cerebral desarrollan epilepsia. El riesgo de epilepsia es superior (25%) tras hemorragia cerebral. No se ha identificado una relación directa entre la gravedad del infarto y el riesgo de desarrollar epilepsia posteriormente. Las *crisis precoces*, que aparecen en las primeras 24 horas o en la primera semana después del infarto aumentan el riesgo de padecer epilepsia y pueden empeorar el pronóstico del ictus. Generalmente son crisis parciales simples o complejas y secundariamente generalizadas, en algunos casos evolucionan a estatus epiléptico. Se considera que los infartos cerebrales son la causa del 22% de los estatus epilépticos. Las *crisis tardías* aparecen entre los 12 y 24 meses del accidente cerebrovascular, se relacionan con irritación cortical por hemosiderina y formación de tejido cicatricial gliótico en la región cerebral periinfarto. Estos cambios son más frecuentes en los infartos hemorrágicos y en los de etiología embólica. Las crisis tardías se asocian con un riesgo superior de padecer epilepsia que las crisis precoces. La localización de la lesión tiene relevancia en el riesgo de aparecer epilepsia: los infartos occipitales causan crisis con menos frecuencia que los parietales y temporales, y las lesiones corticales causan epilepsia con más frecuencia que las de la sustancia blanca. Sin embargo, también pueden observarse crisis en relación con lesiones isquémicas subcorticales y en la enfermedad de Binswanger. Los hallazgos EEG no permiten predecir qué sujetos tienen un riesgo superior de presentar crisis o epilepsia. La evolución de la epilepsia tras infarto trombótico suele ser relativamente benigna, controlándose habitualmente con medicación y siendo posible suspender el tratamiento tras seis meses de control en muchas ocasiones. El pronóstico tras hemorragia e infarto embólico es más variable. La hemorragia subaracnoidea se asocia a crisis en 8 a 24% de los casos, siendo éstas un factor de mal pronóstico independiente de otras variables. Las malformaciones vasculares, hemangiomas cavernosos y aneurismas pueden ocasionar crisis debido al depósito de hemosiderina, por efecto de masa o por irritación perilesio-

nal. Aparecen crisis en el 40% de las malformaciones vasculares, siendo éstas una de las formas de presentación más frecuente, sobre todo en los angiomas cavernosos.

Tumores del sistema nervioso central

La epilepsia asociada a neoplasias cerebrales puede aparecer en cualquier rango de edad, pero es más frecuente entre los 20 y los 60 años. En los adultos predominan los tumores de estirpe glial y los meningiomas de localización hemisférica, a diferencia de los niños, en quienes son más frecuentes los tumores de fosa posterior (meduloblastoma, ependimoma y astrocitoma de cerebelo). Los tumores explican el 4% de los casos de epilepsia, son la causa del 40% de las epilepsias de inicio en la edad adulta y la primera causa en edades entre 35 y 55 años. Hasta el 70% de pacientes con tumores intracraneales presentan crisis, las cuales son la manifestación inicial en el 20% de los casos. Las neoplasias primarias representan dos tercios de todos los tumores cerebrales; el resto, lo constituyen los tumores metastásicos. La incidencia en tumores primarios tiene relación con la histología del tumor y su localización. En pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento farmacológico, el 10 a 30% presentan una neoplasia de bajo grado. La epilepsia es más frecuente en tumores gliales bien diferenciados y de lento crecimiento (astrocitomas de bajo grado, oligodendrogliomas) y meningiomas, y menos frecuente en tumores de rápido crecimiento, como glioblastomas. La localización y el tipo de lesión tiene relevancia: los meningiomas localizados en la convexidad hemisférica y parasagitales causan crisis con más frecuencia que cuando se localizan en otras regiones; gangliogliomas, hamartomas y tumores neuroepiteliales disembrionoplásicos, frecuentemente asociados con epilepsia, se localizan con más frecuencia en regiones temporales mediales. Las metástasis cerebrales representan un tercio de los tumores intracraneales, siendo pulmón, mama y piel la localización más común del cáncer primario. En una serie quirúrgica de metástasis cerebrales, el 31% de los pacientes presentaban crisis epilépticas. Las encefalitis paraneoplásicas habitualmente cursan con crisis severas con una elevada recurrencia. El pronóstico de la epilepsia asociada a tumores del sistema nervioso tiene relación con el tipo de lesión y su localización. Su tratamiento suele

requerir el uso de FAE y cirugía, siendo a veces necesarias la quimioterapia y la radioterapia. Cuando es posible la extirpación completa se observa una importante mejoría en las crisis, si bien con frecuencia es necesario mantener el tratamiento con FAE. Algunas lesiones incluidas en este capítulo, como hamartomas, gangliogliomas y tumores neuroepiteliales disemбриoplásicos, son en realidad lesiones displásicas, relacionadas con alteraciones de la diferenciación y migración neuronal, sin capacidad de proliferación celular. En estos casos el tratamiento quirúrgico debe plantearse con el objetivo de controlar las crisis y, por lo tanto, deben ser evaluados siguiendo un protocolo de cirugía de epilepsia (capítulo 14). El tratamiento con radioterapia o quimioterapia puede mejorar también el control de las crisis. En pacientes tratados con quimioterapia, es importante valorar las interacciones farmacocinéticas de los FAEs. Los inductores del sistema enzimático P450 (carbamecepina, fenitoina, fenobarbital, oxcarbacepina, primidona y topiramato) aceleran la eliminación de algunos fármacos antineoplásicos y, por lo tanto, reducen su eficacia. El ácido valproico, por ser un inhibidor enzimático, puede inducir efectos adversos por alargar la vida media de algunos agentes quimioterápicos. Es preferible, por lo tanto, usar FAEs sin interacciones farmacocinéticas (gabapentina, levetiracetam y pregabalina).

Enfermedades infecciosas

Las infecciones del sistema nervioso central causan el 3% de las crisis y epilepsias; el 10% de las meningitis bacterianas cursan con crisis agudas, y hasta el 3% desarrollan epilepsia. Los abscesos cerebrales, principalmente los de localización frontal y temporal, pueden cursar con crisis hasta en el 72% de los casos. En los países en desarrollo la tuberculosis es una de las principales causas. Entre el 10 y 25% de los que sobreviven a una encefalitis herpética desarrollan epilepsia, siendo más frecuente en aquellos que presentaron crisis en el momento agudo. El riesgo de crisis varía según el tipo de infección. El riesgo aumenta 16 veces en los casos de encefalitis viral, 4 veces en las meningitis bacterianas y 2 veces en las meningitis asépticas. La mayoría aparecen en los 5 años siguientes a la infección. La cisticercosis es una de las causas más frecuente de crisis en países en desarrollo, y debido a la inmigración procedente

de áreas endémicas, cada vez se encuentra con más frecuencia en España. El tratamiento con albendazol o praziquantel puede reducir la frecuencia de crisis GTC en la fase aguda de la neurocisticercosis, pero no hay evidencia que reduzca el riesgo de desarrollar epilepsia. Cualquiera de las complicaciones del sistema nervioso central asociadas con infección VIH puede debutar o cursar con crisis, siendo las crisis la primera manifestación clínica hasta en el 13% de los pacientes. En su tratamiento deben evitarse FAE inductores del sistema enzimático P450 (carbameceptina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbacepina, primidona y topiramato) por acelerar la eliminación de algunos antirretrovirales y con ello reducir su eficacia. Los inhibidores enzimáticos (ácido valproico) pueden inducir efectos adversos por aumentar la vida media de antirretrovirales e inmunosupresores. Por ello, es preferible usar FAEs exentos de interacciones farmacocinéticas (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam y pregabalina).

Alteraciones metabólicas y del equilibrio hidroelectrolítico

Responsables de 10 a 15% de las crisis del adulto. El 19% de las hiperglucemias no acidóticas (coma hiperosmolar) en pacientes diabéticos cursan con crisis parciales motoras y epilepsia parcial continua (estatus focal). La hipoglucemia sintomática puede originar crisis parciales o generalizadas en el 7% de los casos. La hiponatremia suele manifestarse en sus formas iniciales como confusión que progresa hasta coma y las crisis (focales y generalizadas) suelen aparecer cuando la concentración de sodio es < 115 mEq/L. En la hipernatremia aparecen manifestaciones neurológicas, incluyendo crisis, hasta en el 50% de los pacientes, generalmente a partir de niveles de sodio > 160 mEq/L, las crisis pueden aparecer durante la rehidratación. En la hipocalcemia con niveles de calcio < 6 mg/dl, las manifestaciones más habituales son alteraciones del nivel de conciencia y crisis, que ocurren hasta en el 25% de los casos y suelen ser generalizadas. La hipomagnesemia puede producir crisis multifocales y generalizadas a partir de niveles $< 0,8$ mEq/L. En estas alteraciones, las crisis casi siempre se resuelven con la corrección metabólica o del equilibrio hidroelectrolítico; algunas veces es necesario el uso de FAEs en la fase aguda, rara vez de forma prolongada. Las porfirias del grupo hepático pueden cursar con crisis GTC, fundamentalmente durante los ataques agudos y más raramente entre éstos.

Los barbitúricos y las sulfonamidas pueden inducir los ataques. Las benzodiacepinas, carbamacepina, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital y ácido valproico inducen la producción de porfirinas, por lo que pueden inducir ataques de porfiria. Algunos estudios *in vitro* y casos clínicos aislados indican que gabapentina, levetiractam y oxcarbazepina pueden ser seguros en estos enfermos.

Tóxicos y medicamentos

El etilismo crónico causa el 10 a 25% de las crisis sintomáticas; éstas pueden aparecer durante la intoxicación aguda, tras la supresión del alcohol y en el curso del etilismo crónico. Dos de cada tres casos tienen relación con privación alcohólica, y son la primera causa de crisis sintomáticas en varones de 25 a 50 años. Aparecen generalmente después de 18 a 24 horas de abstinencia, el 90% en las 48 primeras horas. El 6% tienen crisis múltiples y el 3% estatus epiléptico. En el tratamiento se recomienda el uso de benzodiacepinas IV, no siendo aconsejable el tratamiento crónico con FAE.

TABLA 3. Fármacos que pueden causar crisis epilépticas

Antidepresivos: tricíclicos (especialmente amitriptilina e imipramina), inhibidores de la monoaminooxidasa, mianserina, bupropión, maprotilina, amoxatina, fluoxetina, litio.

Antipsicóticos: clorpromacina, promacina, triflupromacina, haloperidol, piperacina, piperidina, clozapina.

Psicoestimulantes: anfetaminas, doxapram, fenilpropanolamina, metilxantinas.

Anestésicos: ketamina, halotano, propofol, metohexital.

Antiarrítmicos: mexiletina, tocainamida, lidocaína y procaïn amida, especialmente por vía intravenosa, propanolol.

Opiáceos: meperidina, norpetidina, propoxifeno.

Antimicrobianos: penicilina (sobre todo intravenosa o intratecal), imipenem, ácido nalidíxico, ciprofloxacino, isoniácida (especialmente en acetiladores lentos), cloroquina, pirimetamina.

Antineoplásicos: clorambucil, busulfán, metotrexato, citarabina, vincristina, cisplatino.

Inmunosupresores: ciclosporina, corticosteroides en dosis altas, azatioprina.

Contrastes radiológicos: derivados de meglumina, metrizamida.

Deben buscarse otras patologías asociadas que también pueden cursar con crisis, algunas de las cuales requieren tratamiento específico, como, por ejemplo, alteraciones metabólicas, hematoma subdural y enfermedad cerebrovascular. Otros tóxicos son responsables del 5% de las crisis sintomáticas. Las crisis relacionadas con drogas ilícitas no solamente se dan con el abuso crónico, sino que también pueden aparecer durante el uso ocasional, siendo las más frecuentes cocaína, anfetaminas, heroína y fenciclidina. Las intoxicaciones por monóxido de carbono, pesticidas (benzahexaclorina), plomo y otras intoxicaciones accidentales, también pueden cursar con crisis. Numerosos medicamentos pueden dar lugar a crisis (tabla 3), la mayoría de ellos en relación con dosis altas o intoxicación aguda, pero en algunas ocasiones (por ejemplo: teofilinas) las crisis pueden ser el único síntoma de toxicidad por el fármaco. La supresión de fármacos depresores del sistema nervioso central (benzodicepinas y barbitúricos) es otra causa frecuente de crisis en el adulto.

Enfermedades desmielinizantes

El 5 a 10% de los enfermos con esclerosis múltiple presentan crisis en algún momento de la enfermedad. Éstas pueden ser la primera manifestación de la enfermedad o la única manifestación clínica de un brote. La RM puede revelar afectación de la unión córtico-subcortical por alguna de las placas o el edema asociado. En raras ocasiones puede dar lugar a estatus epiléptico. Generalmente las crisis tienen buen pronóstico y responden bien al tratamiento farmacológico. Otros fenómenos paroxísticos, como espasmos tónicos dolorosos, deben ser diferenciados de las crisis, aunque también suelen responder al tratamiento con FAEs.

Enfermedades degenerativas del sistema nervioso central

En pacientes con cualquier tipo de demencia el riesgo de crisis aumenta 6 a 10 veces con respecto a la población general. Las crisis aparecen en 15% de enfermos de Alzheimer, sobre todo en etapas tardías; éstas suelen ser leves, pero empeoran el pronóstico. En la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob las crisis pueden ser el motivo de consulta o aparecer a lo largo de la enfermedad, siendo frecuentes las mioclonías refractarias al tratamiento e inducidas

por estímulos externos. Se observan tanto en la forma clásica como en la nueva variante de la enfermedad. Las crisis también pueden presentarse en demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington (en el 5% de los enfermos, más frecuentes en la forma juvenil) y enfermedad de Wilson (en el 6%, pudiendo aparecer en cualquier fase de la enfermedad, como manifestación clínica inicial o a partir de iniciar el tratamiento). La aparición de crisis en estas enfermedades, en general, se asocia con una elevada tasa de recurrencia y es aconsejable el uso de FAE de forma crónica. En caso de mioclonías, más comunes en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y en la enfermedad de Alzheimer, algunos FAE como clonazepam, ácido valproico y levetiracetam son más eficaces.

Malformaciones corticales

Las epilepsias secundarias a malformaciones del desarrollo neuronal, hipoxia o enfermedades infecciosas del período perinatal, suelen debutar en la infancia, pero en ocasiones tienen su inicio en edades más avanzadas de la vida. El diagnóstico se establece mediante RM y se asocian con una elevada tasa de recurrencia de crisis, por lo que suele ser aconsejable el tratamiento crónico con FAE.

Otras etiologías

Las crisis también pueden aparecer en enfermedades infrecuentes, como enfermedad celíaca (incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales), enfermedad de Whipple, vasculitis sistémicas y vasculitis aislada del sistema nervioso central. Algunos trastornos del metabolismo de los aminoácidos, proteínas o lípidos, como la fenilcetonuria, las ceroidolipofuccinosis y las gangliosidosis, rara vez pueden manifestarse por primera vez en el adulto.

Epilepsias generalizadas idiopáticas

Aunque son raras en la edad adulta, también se describen cuadros clínicos característicos que cursan con crisis GTC, ausencias y mioclonías, con hallazgos EEG típicos de epilepsia generalizada primaria (capítulo 10). La evolución suele ser benigna; en algunos casos no es necesario el tratamiento con FAE, y cuando éstos se usan, la respuesta suele ser favorable.

Otros factores etiológicos

Algunos sujetos previamente sanos, pero con bajo umbral epileptógeno, pueden presentar crisis en situaciones de estrés, falta de sueño, luz intermitente, estímulos visuales continuos, enfermedades infecciosas sistémicas y cuadros febriles inespecíficos. Aunque esta susceptibilidad suele expresarse en la infancia o la adolescencia, en algunos individuos puede hacerlo en la edad adulta. En este grupo debe valorarse la necesidad de iniciar tratamiento con FAE, considerando el riesgo de repetirse la situación desencadenante de crisis y la repercusión social que puede tener en cada sujeto de forma individual.

Bibliografía

1. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Seizures associated with recreational drug abuse. *Neurology* 1989; 39: 1037-39.
2. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 20-4.
3. Cascino GD. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 3): S37-44.
4. Cutting S, Lauchheimer A, Barr W, Devinsky O. Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features. *Epilepsia* 2001; 42: 1395-8.
5. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57: 200-6.
6. Pagni CA, Zenga F. Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention. *Acta Neurochir* 2005; 93 (Suppl): S27-34.
7. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-85.
8. Rathlev NK, Ulrich A, Shieh TC, Callum MG, Bernstein E, D'Onofrio G. Etiology and weekly occurrence of alcohol-related seizures. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 824-8.
9. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 195-201.

TIPO Y FRECUENCIA DE CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO CRÓNICO

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Controles al inicio y durante el tratamiento

El control de los pacientes con epilepsia y en tratamiento con fármacos antiepilepticos es principalmente clínico. La respuesta al tratamiento y la aparición de efectos adversos se detecta de forma eficaz mediante la entrevista al paciente y su exploración física, valorando especialmente los cambios en la frecuencia, patrón y severidad de las crisis, y los síntomas que pueden indicar toxicidad medicamentosa (tabla 1). Además, algunas pruebas complementarias, como el EEG, la analítica general y la monitorización de niveles plasmáticos pueden ser útiles en el manejo del paciente.

Valoración inicial del paciente con epilepsia

Además del estudio dirigido al diagnóstico de epilepsia y el tipo de epilepsia, a partir de la primera crisis suelen ser necesarios estudios adicionales. La analítica general permite identificar alteraciones hematopoyéticas, metabólicas, electrolíticas y sistémicas responsables de crisis sintomáticas o que influirán en la selección del FAE y evitarían una falsa atribución al tratamiento. La analítica basal debe incluir hemograma, VSG, enzimas hepáticas, función renal, proteínas totales, lípidos, hormonas tiroideas (FAE inductores del sistema enzimático P450 reducen la tasa de hormona T4), vitamina B₁₂ y fólico, sistemático de orina (topiramato y zonisamida se han relacionado con litiasis renal). El electrocardiograma permite detectar arritmias y trastornos de la conducción cardíaca

(repolarización precoz) que pueden confundirse con crisis; si existen dudas en cuanto al diagnóstico, puede ser necesario el estudio con Holter ECG de 24 horas. Además, contar con un ECG basal y tras iniciar el tratamiento puede ser fundamental para detectar alteraciones de la repolarización cardíaca secundarias a carbamacepina y fenitoína. En pacientes fumadores debe obtenerse una radiografía de tórax.

TABLA 1. Efectos secundarios específicos de los fármacos antiepilépticos

Fármaco	Efecto adverso
Carbamacepina	Aplasia de médula ósea, leucopenia.
Clobazam	Confusión, síndrome depresivo.
Clonazepam	Confusión, síndrome depresivo.
Etosuximida	Dolor abdominal, psicosis, agresividad, aplasia médula ósea, exantema.
Felbamato	Aplasia médula ósea (0,5%), insuficiencia hepática (0,25%), cefalea.
Fenitoína	Hipertricosis, hiperplasia gingival, osteomalacia, linfadenopatía, exantema, hiperglucemia.
Fenobarbital	Excitación paradójica, hiperactividad, exantema, osteomalacia.
Gabapentina	Aumento de peso, aparición de mioclonías.
Lamotrigina	Exantema (5%, sobre todo en niños y en combinación con VPA), insomnio, cefalea.
Levetiracetam	Irritabilidad.
Pregabalina	Aumento de peso, aparición de mioclonías.
Primidona	Excitación paradójica, hiperactividad, exantema.
Tiagabina	Estatus no convulsivo, psicosis.
Topiramato	Litiasis renal, oligohidrosis, glaucoma, pérdida de peso, alteraciones del lenguaje.
Ácido valproico	Alopecia, hepatitis tóxica, ovario poliquístico, temblor, trombocitopenia, aumento de peso, aumento de tiempo de hemorragia.
Vigabatrina	Reducción concéntrica del campo visual (30%), psicosis.
Zonisamida	Litiasis renal, exantema, oligohidrosis, pérdida de peso.

Controles durante el tratamiento

Electroencefalograma

La utilidad del EEG en el diagnóstico de epilepsia y del tipo de epilepsia está bien demostrada. En el seguimiento de la enfermedad, sin embargo, tiene una utilidad limitada. Existe evidencia que demuestra que el control de las crisis no se relaciona con los cambios en el EEG, de tal forma que la aparición o desaparición de actividad epileptiforme no indica una mejoría o un empeoramiento. Después del diagnóstico, el EEG puede tener utilidad en algunas situaciones. En pacientes con empeoramiento de las crisis en relación con cambios en la medicación antiepiléptica, el EEG puede mostrar actividad epileptiforme casi continua, descrita en situaciones de empeoramiento paradójico por FAE, una situación que se observa sobre todo en epilepsias generalizadas idiopáticas y focales benignas de la infancia. En pacientes en quienes se plantea la retirada de medicación la presencia de actividad epileptiforme indica un mayor riesgo de recurrencia de crisis, especialmente si es generalizada, por lo que en este caso puede ser preferible mantener el tratamiento. En pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas, el EEG puede ser normal durante el tratamiento (sobre todo mientras toman ácido valproico) y aparecer descargas de punta-onda a partir de retirarlo, por lo que puede ser más útil el EEG tras la suspensión del fármaco.

Monitorización vídeo-EEG

Los estudio de vídeo-EEG prolongados pueden servir para identificar crisis sutiles que el paciente y sus familiares son incapaces de identificar y cuyo conocimiento llevaría a modificar el tratamiento. Permite valorar fenómenos paroxísticos nuevos, sobre los que se desconoce si son epilépticos o no. Puede también ser necesario para valorar cambios en la severidad de las crisis y crisis en momentos concretos, como por la tarde y o al final del sueño.

Determinación de niveles plasmáticos de FAE

Probablemente la concentración plasmática del medicamento tiene una relación más directa con la eficacia que la dosis administrada; sin embargo, la utilidad de los niveles plasmáticos está sujeta a limitaciones. Los niveles son aproximaciones estadísticas que, en gene-

ral, no predicen suficientemente bien la respuesta ni la tolerancia de cada individuo; para algunos fármacos (carbameceptina, oxcarbaceptina) no se miden metabolitos que pueden tener relación con la eficacia y los efectos secundarios; no reflejan el cumplimiento del tratamiento a largo plazo, sino solamente si el paciente se ha tomado el medicamento en las horas previas; por último, pueden no reflejar interacciones farmacológicas que influyen en la eficacia y los efectos adversos. Sin embargo, también tienen su utilidad clínica, pues al alcanzar una situación de control adecuado nos permiten una referencia para comparar en el futuro si surgen problemas; en pacientes con crisis infrecuentes son un objetivo adecuado para determinar la dosis recomendada; en una situación de crisis agudas puede identificar pacientes con mal cumplimiento; por último, permiten identificar interacciones farmacocinéticas que influyen sobre la eliminación del FAE. Se considera que la determinación plasmática de carbameceptina, etosuximida, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, primidona y ácido valproico tiene valor clínico. Para felbamato, gabapentina, levetiracetam, oxcarbaceptina, tiagabina, topiramato y zonisamida la utilidad es más dudosa. No se ha documentado ningún valor en la monitorización de benzodiceptinas y vigabatrina.

Resonancia magnética

Después del diagnóstico de epilepsia puede ser necesario repetir una RM cuando existen lesiones progresivas y de naturaleza dudosa, así como en algunos pacientes con empeoramiento o nuevos tipos de crisis.

Efectos secundarios a fármacos antiepilepticos

Efectos secundarios del sistema nervioso central

Se incluyen en este grupo los efectos adversos, generalmente agudos, dependientes de la dosis, que se manifiestan con sintomatología del sistema nervioso central. Se observan generalmente en el inicio del tratamiento, al aumentar la dosis del fármaco o aparecer interacciones entre dos o más medicamentos. Entre ellos se pueden diferenciar efectos secundarios cerebelosos, cognitivos, psiquiátricos y agravamiento paradójico de crisis.

Efectos secundarios cerebelosos

Son aquellos mejor conocidos y más fáciles de identificar. Se extienden más allá de los síntomas estrictamente cerebelosos, manifestándose como mareo, inestabilidad, somnolencia, náuseas, visión borrosa, diplopia u oscilopsia. Aparecen al iniciar el tratamiento con un medicamento, alcanzar la dosis máxima tolerada o asociar dos fármacos con interacciones. Son más comunes en el anciano, en politerapia y con carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y primidona. Su presentación está relacionada con la farmacocinética del medicamento. Pueden evitarse usando pautas de dosificación lentas, dosis más bajas y aumentando el número de tomas diarias. Generalmente se asocian con concentraciones plasmáticas elevadas del FAE causante, pero también pueden aparecer estando la concentración dentro del rango de referencia, ya sea por una sensibilidad mayor del individuo, por acumulación de metabolitos activos no valorados en el análisis (por ejemplo: 10,11 epóxido de carbamacepina al administrar carbamacepina conjuntamente con ácido valproico, eritromicina o propoxifeno) o por aumento de la fracción libre, no unida a proteínas (por ejemplo: en tratamientos con fenitoína + ácido valproico, fármacos que presentan una unión a albúmina superior al 90%).

Efectos secundarios cognitivos

Se identifican hasta en el 35% de los pacientes tratados con carbamacepina o fenitoína que participan en ensayos clínicos. Se observan con todos los medicamentos cuando se alcanzan dosis determinadas, existiendo algunas particularidades que diferencian los fármacos entre sí. Pueden ser difíciles de detectar, a veces debido a una actitud permisiva por parte del médico. Son más frecuentes en el anciano, en politerapia y cuando se administran dosis altas. La reducción de efectos adversos cognitivos se correlaciona de forma independiente con mejorías en las escalas de calidad de vida. Pueden evitarse o reducir su severidad utilizando dosis menores e iniciando el tratamiento de forma más lenta, incluso puede ser necesaria la sustitución del medicamento por otro. La determinación de niveles plasmáticos puede tener valor, pero también pueden observarse con niveles séricos dentro del rango de referencia. No se dispone de estudios comparativos entre fármacos que per-

mitan establecer cuáles son mejor tolerados. Sin embargo, numerosos trabajos comparativos pequeños y no controlados, así como datos sobre tasa de efectos adversos procedentes de ensayos clínicos, sugieren que gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbacepina, tiagabina y vigabatrina tienen una tasa inferior de efectos adversos cognitivos.

Efectos adversos psiquiátricos

Incluyen un amplio espectro de trastornos, que van desde la irritabilidad y los problemas de conducta, la ansiedad, la depresión y la psicosis. En general, los problemas graves son infrecuentes. Pueden ser difíciles de diferenciar de trastornos psiquiátricos relacionados con la epilepsia, especialmente en el caso de la depresión, pues la comorbilidad entre ambas es alta. En estudios observacionales y retrospectivos carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, primidona y topiramato han mostrado una tasa más elevada de síntomas depresivos. Se describen cuadros psicóticos principalmente en relación con fármacos gabaérgicos, como tiagabina, vigabatrina y ácido valproico. Carbamacepina, etosuximida, lamotrigina, levetiracetam, topiramato y ácido valproico pueden asociarse con trastornos de la conducta, sobre todo en pacientes con discapacidad intelectual y en aquellos con antecedentes de conducta anómala. Por otra parte, en análisis no controlados, carbamacepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbacepina y la estimulación eléctrica del nervio vago se han relacionado con mejoría del humor, y pregabalina con efecto ansiolítico. Topiramato es eficaz en trastorno obsesivo compulsivo y bulimia. En el manejo y la prevención de los trastornos psiquiátricos relacionados con FAEs es importante conocer la situación basal del paciente, mediante una entrevista adecuada y a veces el uso de escalas de depresión (escalas de Beck y Hamilton), evitar aquellos FAEs que pueden exacerbar una situación psiquiátrica preexistente y usar aquellos que podrían mejorarla.

Agravamiento de crisis

En pacientes con epilepsias generalizadas secundarias y criptogénicas puede observarse empeoramiento de crisis tónicas en relación con el uso de benzodiacepinas y empeoramiento de ausencias atípicas por carbamacepina y fenitoína. Se han descrito casos de sta-

tus no convulsivos con tiagabina; empeoramiento de epilepsia focal benigna de la infancia con carbamacepina, lamotrigina y fenobarbital; estatus de ausencia por fenitoína y carbamacepina, y aparición o empeoramiento de mioclonías en relación con gabapentina y pregabalina. Sin embargo, un análisis sistematizado de los ensayos clínicos aleatorizados doble ciego no reveló aumentos en la frecuencia de crisis en pacientes con tratamiento activo comparados con el grupo tratado con placebo; pero estos ensayos clínicos incluyen casi exclusivamente epilepsias focales del adulto, y es probable que el aumento paradójico de la frecuencia de crisis sea menos común en estas epilepsias. Es importante la identificación precoz del empeoramiento de las crisis, para lo cual el recuento de crisis por parte del paciente, su valoración periódica en la consulta y su acceso pronto al médico que ha pautado el tratamiento son las herramientas principales. En parte, estas complicaciones son predecibles por tratarse de utilización de un FAE inadecuado para el tipo de síndrome. Si bien es cierto que en ocasiones no es posible determinar el tipo de epilepsia, puede mejorarse el diagnóstico con vídeo-EEG, y con ello ser más acertados en la selección del FAE. En casos de duda en el diagnóstico entre epilepsia focal y generalizada es preferible el uso de FAEs de amplio espectro, como lamotrigina, levetiracetam, topiramato, ácido valproico y zonisamida.

Efectos secundarios idiosincrásicos

Se trata de complicaciones potencialmente graves, que pueden afectar a cualquier órgano y dar lugar a secuelas irreversibles o muerte. Debido a que se trata de complicaciones infrecuentes, no suelen ser evidentes hasta que han sido tratados un elevado número de pacientes, por lo que es difícil su identificación antes de la comercialización de un medicamento.

Controles de laboratorio

El valor de los controles de laboratorio en la detección de complicaciones graves causadas por FAE es limitado. Algunas alteraciones en las pruebas de hematología (leucopenia y trombocitopenia leves) y bioquímica (elevación leve de transaminasas) no predicen la aparición de discrasias sanguíneas y hepatopatía graves. En un análisis del riesgo-beneficio del tratamiento con carbamacepina en

niños en los Estados Unidos durante los años 1978 a 1989 solamente se recogieron 20 casos de complicaciones hepáticas, pero se identificaron elevaciones en enzimas hepáticas en el 5 a 15%. La leucopenia transitoria, leve, dosis dependiente, puede observarse en 12% de los pacientes tratados con este FAE y es asintomática; sin embargo, la agranulocitosis, no relacionada con el descenso leve en el recuento de leucocitos, tiene una mortalidad del 50% y afecta solamente a 2 de cada 575.000 pacientes tratados. Los síntomas de dermatitis exfoliativa aislada o como parte de un síndrome sistémico por hipersensibilidad preceden habitualmente a las anomalías en las pruebas de laboratorio.

El ácido valproico se ha relacionado con hepatopatía grave. Esta complicación es más frecuente en niños menores de dos años, en tratamiento con varios FAEs, con posible enfermedad metabólica subyacente y con epilepsia grave asociada a retraso mental. En este grupo de enfermos el riesgo de padecer hepatopatía fatal es de un caso en cada 500 a 800 tratados. En la mayoría de los casos se presenta en los primeros seis meses de tratamiento, pero también se han notificado después de dos años de uso del fármaco. El riesgo es insignificante en niños mayores de 10 años, en monoterapia y en ausencia de enfermedad neurológica que pueda sugerir una enfermedad metabólica subyacente. El riesgo es intermedio en los niños con edad entre 2 y 10 años, y en los tratados con ácido valproico en politerapia. Muchos enfermos que desarrollan hepatopatía fatal no presentan elevación de transaminasas precedentes, apareciendo la hepatitis de una forma relativamente rápida. La elevación de amonio y el descenso de carnitina y fibrinógeno pueden observarse con frecuencia en pacientes tratados con ácido valproico que no desarrollan hepatopatía. Se ha especulado que la observación de una actividad de protrombina elevada puede ser un marcador más sensible, pero la evidencia es escasa. La mayoría de los enfermos que desarrollan hepatopatía severa presentan náuseas, vómitos y anorexia como síntomas iniciales, manifestaciones poco específicas, que podrían estar relacionadas con otros factores, pero que justifican el estudio con pruebas de laboratorio. Aunque la hepatotoxicidad suele desaparecer al suspender el fármaco en algunos casos puede ser irreversible. Se describen también pancreatitis tóxicas en relación con ácido valproico, car-

bamacepina y fenitoína. Este cuadro no suele ser tampoco predecible por los parámetros analíticos, y su detección suele apoyarse en la presencia de elevación en elastasa y lipasa sérica en plasma en sujetos sintomáticos.

Los estudios prospectivos que han analizado el valor de las determinaciones de laboratorio rutinarias para identificar complicaciones hematológicas y hepáticas por FAEs (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y ácido valproico) no encontraron que estas pruebas proporcionasen información clínicamente útil, incluso en alguna ocasión llevaron a la suspensión del tratamiento de forma injustificada. Por lo tanto, en ausencia de parámetros de laboratorio, la información al paciente y la disponibilidad del médico responsable constituyen la mejor fórmula para prevenir complicaciones idiosincrásicas graves por fármacos. Es aconsejable evitar FAE con riesgo de afectación hepática, del sistema hematopoyético o de síndrome de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad y en aquellos con evidencia inicial de alteraciones hematológicas o en parámetros hepáticos, por lo que la obtención de una analítica completa antes de iniciar el tratamiento es aconsejable.

Efectos adversos cardíacos

Carbamacepina y fenitoína se han asociado con arritmias cardíacas fatales. Se trata de una complicación muy infrecuente, relacionada con alteraciones de la conducción cardíaca (bloqueo aurículo-ventricular y asistolia). Afecta principalmente a personas con cardiopatía preexistente y ancianos. Por este motivo es aconsejable evitar estos FAE en esta población; en caso de tener que utilizarlos, es aconsejable realizar ECG basal y tras alcanzar dosis eficaces en personas mayores de 50 años y con cardiopatía conocida. El riesgo máximo de bloqueo AV se describe en personas mayores y cardiopatas tratados con fenitoína intravenosa; en este grupo es aconsejable administrar el fármaco de forma más lenta a la habitual (por ejemplo: 25 mg/min) o sustituirlo por fosfenitoína.

Efectos adversos por tratamiento prolongado

El tratamiento prolongado con FAE puede asociarse con trastornos de instauración lenta e insidiosa, a veces difíciles de detectar;

entre ellos destacan cambios en el peso, disfunción sexual y reproductiva, alteraciones del metabolismo óseo y afectación irreversible del sistema nervioso central.

Cambios en peso

Se describe aumento de peso en relación con carbamacepina, gabapentina, pregabalina, vigabatrina y principalmente ácido valproico. Felbamato, zonisamida y sobre todo topiramato pueden dar lugar a pérdida de peso. Por este motivo, la selección del FAE puede estar influida por el peso del paciente, y el peso debe ser valorado periódicamente en la consulta. En algunos casos puede ser necesario reducir la dosis o sustituir el medicamento.

Disfunción reproductiva y sexual

Algunos problemas en la función sexual y reproductiva pueden estar relacionados con las crisis, la etiología de la epilepsia y los trastornos psicológicos asociados, pero también pueden ser inducidos por fármacos: el ácido valproico se ha asociado con el desarrollo de ovarios poliquísticos e infertilidad, mientras que fenitoína, carbamacepina y barbitúricos, se relacionan con disfunción eréctil y reducción de la libido. Estos aspectos deben ser valorados en la consulta mediante una entrevista adecuada. En mujeres en edad fértil, especialmente si presentan obesidad e hirsutismo, se aconseja realizar estudios de hormonas sexuales y ecografía ginecológica buscando síndrome de ovario poliquístico. Es también aconsejable la sustitución del FAE por otro no relacionado con estos problemas (como, por ejemplo, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina o topiramato) en sujetos con sospecha de disfunción sexual o reproductiva secundaria a fármacos. Por otra parte, es importante informar a las pacientes en edad reproductiva sobre la existencia de interacciones entre anticonceptivos hormonales y algunos FAEs. Los inductores enzimáticos del sistema P450 (carbamacepina, felbamato, fenitoína, fenobarbital, oxcarbacepina, primidona, topiramato) y posiblemente lamotrigina pueden reducir eficacia de los anovulatorios hormonales orales, inyectables e implantables. Los anovulatorios hormonales pueden reducir la concentración de lamotrigina y con ello aparecer crisis. Gabapentina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, vigabatrina y ácido valproico carecen de interacciones con anovulatorios.

Alteraciones del metabolismo óseo

Los pacientes con epilepsia presentan una incidencia mayor de osteoporosis y osteopenia. Este problema tiene relación con sedentarismo, reducción de la exposición al sol y la acción de algunos medicamentos. Los FAEs inductores del citocromo P450 (carbameceptina, fenitoína, fenobarbital y primidona) y el ácido valproico por mecanismos menos conocidos, pueden causar alteraciones del metabolismo óseo. Las mujeres cercanas a la menopausia, los ancianos y los sujetos con baja actividad física e institucionalizados, son los que tienen un riesgo superior de osteoporosis. En ellos se debe considerar la administración de suplementos de calcio + vitamina D, así como el estudio periódico mediante densitometría ósea y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (calcio total, fosfato, fosfatasa alcalina, GGT, ALT, 25-hidroxicolecalciferon y 1,25 dihidroxicolecalciferol). Si se identifican alteraciones, debe analizarse la concentración de hormonas sexuales y parathormona o remitirlos a endocrinología. En caso de demostrarse osteoporosis o existir un riesgo elevado de ella, puede ser necesaria la sustitución del medicamento.

Afectación crónica del sistema nervioso central

El tratamiento a largo plazo con fenitoína se ha relacionado con la aparición de atrofia cerebelosa, que puede llegar a ser irreversible, siendo éste uno de los motivos por el cual se desaconseja su uso prolongado. El tratamiento con vigabatrina durante períodos superiores a seis meses puede provocar retinopatía con retracción concéntrica irreversible del campo visual, motivo por el cual su uso está limitado al síndrome de West y epilepsias resistentes a otros FAE, en las que la vigabatrina ha dado lugar a un buen control de las crisis que no puede obtenerse con otros medicamentos.

Bibliografía

1. Arroyo S, De la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2001; 47: 155-74.
2. Bauer J, Isojarvi JI, Herzog AG, Reuber M, Polson D, Tauboll E, Genton P, Van der Ven H, Roesing B, Luef GJ, Galimberti CA, Van Parys J, Flugel D, Bergmann A, Elger CE. Reproductive dysfunction in women with

- epilepsy: recommendations for Evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 121-5.
3. Besag FM. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 1-8.
 4. Camfield C, Camfield P, Smith E, Tibbles JA. Asymptomatic children with epilepsy: little benefit from screening for anticonvulsant – induced liver, blood, or renal damage. *Neurology* 1986; 36: 838-41.
 5. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62: 23-7.
 6. Méndez M, Cummings J, Benson D. Depression in epilepsy. *Arch Neurol* 1986; 43: 766-70.
 7. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Done S, Randall A, Seale C, Shane E. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005; 57: 252-7.
 8. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995; 22: 65-95.

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

No es sencillo definir el término Calidad de Vida (CV), dado que se hallan notables variaciones según la enfermedad que analicemos (cardiopatía, diabetes, epilepsia, etc.), e incluso en una misma patología se deben aceptar tantas «Calidades de Vida» como individuos, al ser determinantes las circunstancias personales de cada uno (nivel social, cultural, económico, laboral, etc.) 1. La definición más próxima al significado real de este concepto es la de Calman (2), que interpreta la CV como el balance existente entre las expectativas que tiene el paciente de su propia vida y la experiencia que le toca vivir.

En la reunión de la International League Against Epilepsy (ILAE) de Portugal, en 1992, se inicia la búsqueda de utensilios que permitan valorar la Calidad de Vida, y se desarrollan en diciembre de 1992 en la reunión de la American Epilepsy Society las escalas de Quality-of-Life in Epilepsy (QOLIE), culminando en 1993 con la validación de los mismos (3-7) (NE* III-IV) (GR** C)

En los adultos se recomienda utilizar el Cuestionario QOLIE-10, que puede realizarse en pocos minutos, orientando fehacientemente de la situación del paciente, para hacer un examen más detenido, en caso de obtener un resultado desfavorable, con la colaboración de Unidades de Psicología Clínica, aplicando las Escalas QOLIE-31 y QOLIE-89.

En los niños con epilepsia sólo existe una escala para valorar la CV, realizada por autores españoles y denominada CAVE (8,9), buscando una información fidedigna con parámetros objetivos al obtener los datos a través de terceras personas (NE* IIb-III-IV) (GR** B-C).

* NE: nivel de evidencia.

** GR: grado de recomendación.

A continuación se especifica el contenido de las dos Escalas de CV que se recomiendan emplear como *screening* inicial, para proceder, en caso de resultado negativo, a una investigación posterior más detenida, como ya ha sido comentado (10-12).

ESQUEMA 1. Escala de Calidad de Vida en el adolescente-adulto con epilepsia (QOLIE. 10)

Desde la última visita recuerde cuanto tiempo...

	1	2	3	4	5
Se ha encontrado lleno de energía	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	Parte del tiempo	Muy poco tiempo	En ningún momento
Se ha sentido desanimado y deprimido	En ningún momento	Muy poco tiempo	Parte del tiempo	La mayor parte del tiempo	Todo el tiempo
Ha tenido problemas de conducción con su vehículo debido a la epilepsia o al tratamiento antiepiléptico	Nunca	Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Muchísimas veces

Desde la última visita recuerde cuántas veces ha notado...

	Nunca	Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Muchísimas veces
Problemas de memoria	1	2	3	4	5
Limitaciones laborales	1	2	3	4	5
Limitaciones sociales	1	2	3	4	5
Efectos físicos de la medicación antiepiléptica	1	2	3	4	5
Efectos mentales de la medicación antiepiléptica	1	2	3	4	5

Desde la última visita...

	1	2	3	4	5
¿Tiene temor a padecer alguna crisis en el próximo mes?	Ningún temor	Ligero temor	Moderado temor	Mucho temor	Extraordinario temor
¿Cómo catalogaría Ud. su Calidad de Vida en las últimas semanas?	Muy bien	Bastante bien	Bien y Mal al 50%	Bastante mal	Muy mal

Resumen: Se realizan diez preguntas concisas, que no precisan una explicación suplementaria sobre su significado, quedando sujetas a lo que la subjetividad del paciente puede reflejar sobre diferentes situaciones relacionadas con su enfermedad epiléptica. Se da la opción de cinco contestaciones que revelan, en una escala de puntuación de 1 a 5, desde la situación más favorable (puntuación más baja) a la más desfavorable (puntuación más alta).

La escala está ideada para ser contestada en un período breve de tiempo, sin ser necesario que se aplique por personal especializado o psicólogo, no necesitando, por tanto, una prolongación innecesaria a la consulta médica ordinaria.

10 puntos: Calidad de Vida Óptima

50 puntos: Calidad de Vida Pésima

ESQUEMA 2. Escala de Calidad de Vida en el niño con epilepsia (CAVE)

	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Conducta	1	2	3	4	5
Asistencia Escolar	1	2	3	4	5
Aprendizaje	1	2	3	4	5
Autonomía	1	2	3	4	5
Relación social	1	2	3	4	5
Frecuencia de crisis	1	2	3	4	5
Intensidad de crisis	1	2	3	4	5
Opinión de los padres	1	2	3	4	5

En esta Escala la valoración de cada uno de los parámetros se atienden a unos criterios que se exponen en una guía, para que cada familiar al leerlos se atenga a los mismos; con ello se intenta dar uniformidad en los resultados para minimizar la subjetividad de la persona que «interpreta» la Calidad de Vida del niño.

CONDUCTA

1. **Muy mala:** Trastornos graves de la conducta, entendiéndose como tales los que repercuten de manera importante en la dinámica familiar, y no pueden modificarse de ningún modo.
2. **Mala:** Trastornos importantes del comportamiento que interrumpen la dinámica familiar, pero que pueden ser mejorados parcialmente, e incluso anulados temporalmente, con técnicas de modificación de conducta.
3. **Regular:** Alteraciones moderadas de la conducta, que responden bien a normas educacionales.
4. **Buena:** Sin comentarios.
5. **Muy buena:** Corresponde a la del «niño modelo».

ASISTENCIA ESCOLAR

1. **Muy mala:** Absentismo prácticamente total, no asiste ningún día o casi ningún día al colegio o a la guardería.
2. **Mala:** No asiste al colegio o a la guardería una semana, o más, por trimestre, llegando a estar ausente la tercera parte de los días.
3. **Regular:** No asiste al colegio o a la guardería una semana, o más, por trimestre, pero sin llegar a estar ausente la tercera parte de los días.
4. **Buena:** Absentismo escolar inferior a 7 días por trimestre.
5. **Muy buena:** Ninguna falta de asistencia durante el período de tiempo analizado.

APRENDIZAJE

1. **Muy malo:** Aprendizaje nulo, incluso con impresión de pérdida de lo adquirido, si ello es posible.
2. **Malo:** Aprendizaje escaso, casi imperceptible, pero sin matices regresivos.
3. **Regular:** Aprendizaje discreto, pero evidente y mantenido, aunque con lentitud en las adquisiciones.
4. **Buena:** Sin comentarios.
5. **Muy bueno:** Aprendizaje excelente, superior a la media de su clase, o al de su grupo de edad cronológica o de edad mental.

ESQUEMA 2. Escala de Calidad de Vida en el niño con epilepsia (CAVE) (CONTINUACIÓN)

AUTONOMÍA

1. **Muy mala:** Autonomía nula, dependencia total de los adultos para todo.
2. **Mala:** Dependencia parcial, o sólo para algunas cosas.
3. **Regular:** Dependencia escasa, e incluso «ficticia», no debida a limitaciones reales, sino a sobreprotección familiar.
4. **Buena:** Sin comentarios.
5. **Muy buena:** Independencia en las actividades propias de la edad, pero con una habilidad excelente.

RELACIÓN SOCIAL

1. **Muy mala:** Nula relación social, aislamiento total.
2. **Mala:** Tendencia frecuente al aislamiento, pero con relación ocasional dentro del medio familiar.
3. **Regular:** Aislamiento ocasional, tanto dentro como fuera del entorno familiar.
4. **Buena:** Sin comentarios.
5. **Muy buena:** Excelente relación social e intensa extroversión.

FRECUENCIA DE CRISIS

1. **Muy mala:** Más de 10 días con crisis durante el período de tiempo analizado.
2. **Mala:** 6 a 10 días con crisis durante el período de tiempo analizado.
3. **Regular:** 2 a 5 crisis durante el período de tiempo analizado.
4. **Buena:** 1 día con crisis durante el período de tiempo analizado.
5. **Muy buena:** Sin crisis durante el período de tiempo analizado.

INTENSIDAD DE CRISIS

1. **Muy mala:** Padecimiento de crisis convulsivas de larga duración, o de frecuentes crisis acinéticas, o de status no convulsivos.
2. **Mala:** Crisis convulsivas de corta duración, o crisis acinéticas poco frecuentes o crisis parciales complejas de larga duración, con o sin generalización secundaria.
3. **Regular:** Crisis parciales complejas de breve duración, crisis elementales, crisis mioclónicas aisladas.
4. **Buena:** Crisis únicas, o crisis no convulsivas muy poco frecuentes.
5. **Muy buena:** Sin crisis.

OPINIÓN DE LOS PADRES

Se pretende recoger la opinión subjetiva de los padres respecto a la calidad de vida de su hijo con epilepsia. Debe contestarse igualmente con 5 respuestas que van desde 1 = *Muy mala* hasta 5 = *Muy buena*.

40 puntos: Calidad de Vida Óptima

8 puntos: Calidad de Vida Pésima

Bibliografía

1. Casas C, Codina M, Herranz JL. Medida de la calidad de vida en la epilepsia. Guía Oficial para el Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia. Grupo de Estudio de la Epilepsia. Sociedad Española de Neurología. (Ed. Prous Science); 2004. p. 329-37.
2. Calman KC. Quality of life in cancer patients, a hypothesis. *J Med Ethics* 1984; 10: 124-7.
3. Devinsky O, Penry JK. Quality of life in epilepsy: the clinician's view. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 4): S4-7.
4. Cramer JA. A clinimetric approach to assessing quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 4): S8-13.
5. Meador KF. Research use of the new quality-of-life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 4): S34-38.
6. Devinsky O. Clinical uses of the Quality-of-Life Epilepsy Inventory. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 4): S39-44.
7. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item Quality of Life in Epilepsy Inventory. *Epilepsia* 1998; 39: 81-8.
8. Herranz JL, Casas C. Escala de Calidad de Vida del niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol* 1996; 24: 28-30.
9. Casas-Fernández C. Experiencia con el cuestionario de calidad de vida en el niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol* 1997; 25 (139): 415-21.
10. Cramer JA, Brandenburg N, Xu X. Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6 (4): 563-9.
11. Gilliam FG. Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18 (2): 129-33.
12. Devinsky O. Therapy for neurobehavioral disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 2): S34-40.

CIRUGÍA Y OTRAS TERAPIAS

NO FARMACOLÓGICAS EN EPILEPSIA

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

La cirugía, la estimulación eléctrica del nervio vago, la radiocirugía gamma, la estimulación eléctrica intracerebral y la dieta cetogénica suelen plantearse solamente en pacientes cuyas crisis persisten a pesar de haber probado tratamiento con tres o más FAEs o después de un año de intentos terapéuticos; es decir, en aquellos con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico (*epilepsia farmacorresistente*). Los motivos por los que persisten las crisis son múltiples, y no siempre se deben a que la epilepsia es resistente al tratamiento farmacológico, sino que incluyen errores en el diagnóstico de epilepsia o del tipo de epilepsia, y problemas con la dosificación y el fármaco utilizado (tabla 1). En la evaluación de los pacientes para tratamientos no farmacológicos debe incluirse la confirmación del diagnóstico de epilepsia, la exclusión de otros tipos

TABLA 1. Motivos de persistencia de las crisis

A. Error diagnóstico

1. Error en el diagnóstico de epilepsia.
 2. Error en el tipo de epilepsia.
 3. Error en el diagnóstico etiológico.
-

B. Tratamiento inadecuado

1. Medicamento incorrecto.
 2. Dosificación incorrecta.
 3. No cumplimiento del tratamiento.
-

C. Epilepsia resistente al tratamiento

TABLA 2. Aspectos importantes en la selección de pacientes para cirugía

- Crisis persistentes a pesar de utilizar tres o más fármacos en monoterapia o terapia combinada.
- Se han usado dosis adecuadas durante intervalos de tiempo adecuados.
- El cumplimiento del tratamiento ha sido correcto.
- El medicamento ha sido correcto para el tipo de epilepsia.
- No presenta una enfermedad neurológica progresiva.
- No presenta una enfermedad psiquiátrica que contraindique la cirugía.
- Las expectativas puestas en el tratamiento son realistas.

de episodios, principalmente pseudocrisis, y la confirmación de resistencia al tratamiento farmacológico. Por todo ello, en la selección de pacientes para estos tratamientos es importante contar con un diagnóstico de certeza de epilepsia (capítulo 3) y del tipo de epilepsia mediante monitorización vídeo-EEG, así como conocer los tratamientos previos del paciente y sus resultados, los factores psicosociales que influyen en la percepción de su enfermedad, su calidad de vida, sus limitaciones funcionales y los factores que pueden estar influyendo en su toma de decisiones (tabla 2).

Cirugía de la epilepsia

Aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia presentan crisis resistentes al tratamiento farmacológico, y en ellos debe considerarse la cirugía como una posibilidad de tratamiento. En España, estimando una prevalencia de epilepsia del 0,8%, existirían 320.000 enfermos, de los cuales 96.000 presentarían epilepsia farmacorresistente, por lo que deberían ser valorados para tratamiento quirúrgico, y uno de cada tres de ellos (32.000 personas) podrían beneficiarse de la cirugía.

Determinación de la zona epileptógena

No existe un acuerdo universal de qué pruebas y técnicas de diagnóstico son necesarias para definir la *zona epileptógena*, aquella cuya actividad sincrónica es necesaria para que se produzcan crisis epilépticas, y que al researla permitirá el control de la epilepsia. Se acepta que la zona epileptógena se suele definir utilizando

la información clínica junto con el estudio de la semiología de los ataques, el EEG intercrítico y crítico (monitorización vídeo-EEG), el estudio neuropsicológico y la resonancia magnética cerebral (RM) de alta definición. En ocasiones también pueden ser útiles otras técnicas de diagnóstico, como tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotones (SPECT), espectroscopia por resonancia magnética (MRS), resonancia magnética funcional (fMRI) y magnetoencefalografía (MEG).

Clínica

En la historia clínica del paciente son aspectos importantes la edad de aparición de las crisis, las circunstancias del primer ataque, la evolución de la enfermedad y los cambios en las crisis a lo largo del tiempo.

Monitorización vídeo-EEG

Proporciona información sobre la actividad epileptiforme intercrítica, la actividad crítica y la semiología de los ataques. En las epilepsias focales, el área de actividad intercrítica (*foco epileptico*) generalmente presenta actividad lenta y puntas o complejos de punta-onda focales. El foco intercrítico tiene una estrecha relación con la zona epileptógena, pero no se superpone exactamente. Algunas epilepsias temporales presentan actividad epileptiforme extratemporal intercrítica, la actividad epileptiforme exclusivamente o predominantemente temporal también se observa en epilepsias extratemporales y los complejos de punta-onda generalizada pueden aparecer en epilepsias focales. Los registros críticos ofrecen una mejor localización de la zona epileptógena, y además permiten descartar otros procesos que simulan epilepsia, como pseudocrisis, descritas hasta en el 20% de los pacientes remitidos para valoración quirúrgica. Varios patrones electrográficos han sido descritos en la epilepsia temporal, pero ninguno es patognomónico. El patrón más común, observado en el 50% de los enfermos con epilepsia temporal, consiste en una descarga de 5 ciclos por segundo o actividad más rápida máxima en un electrodo temporal anterior. Este patrón tiene un error de lateralización y localización entre 8 y 16%. Estudios con EEG de superficie muestran que el patrón ictal puede ser útil en la distinción entre epilepsia temporal medial y neocorti-

cal. La semiología junto con el EEG constituyen los elementos principales en la identificación de las diferentes epilepsias focales.

Estudios neuropsicológicos

Cumplen dos objetivos: asistir en la localización de la zona disfuncional, generalmente relacionada con la zona epileptógena, y valorar los resultados tras la cirugía. Permiten detectar disfunción focal que orienta en el proceso de localización, en línea con la localización sugerida por otras pruebas. Cuando aportan resultados no concordantes, puede indicar que se trata de una epilepsia multifocal, que la zona epileptógena sea otra diferente a la que se suponía o efectos secundarios de la medicación. Otros casos pueden relacionarse con la dificultad de obtener pruebas neuropsicológicas que miden exclusivamente funciones aisladas. La segunda función del estudio neuropsicológico es la detección y el estudio de la evolución de posibles déficit postquirúrgicos, identificando deterioro, estabilidad o mejoría cognitiva tras la cirugía. La caída de memoria verbal tras lobectomía temporal anterior es más probable cuando la cirugía se realiza en el hemisferio dominante para el lenguaje, la RM no muestra signos de esclerosis mesial temporal unilateral, la memoria verbal está en rangos normales o elevados, y el test del amobarbital intracarotídeo (*test de Wada*) revela una memoria normal al inyectarse el hemisferio contralateral a la cirugía. El déficit de memoria tras cirugía no siempre se resuelve con el tiempo; de hecho, puede incluso empeorar a largo plazo.

Resonancia magnética cerebral

La RM cerebral en epilepsias focales puede ser normal, identificar lesiones ocupantes de espacio, malformaciones congénitas, alteraciones de la migración neuronal y lesiones atróficas. La sensibilidad de la RM es mayor cuando se utilizan equipos de alta definición y protocolos especiales. Con la técnica adecuada y analizada por radiólogos con experiencia en epilepsia, la RM permite identificar lesiones hasta en el 85% de pacientes en quienes esta prueba había sido informada como normal cuando fue realizada en equipos de baja resolución, sin protocolos adecuados y siendo interpretada por médicos no experimentados. La mayoría de estas lesiones fueron esclerosis mesial temporal y displasias corticales. Si bien existe

una estrecha correlación entre las lesiones estructurales detectadas con RM (*zona lesional*) y la zona epileptógena, existen situaciones en las que ambas zonas no coinciden. En ocasiones, la zona epileptógena incluye regiones distantes a la lesión estructural, éste es el caso de pacientes con patología doble, una situación clínica más frecuente cuando la lesión estructural se encuentra en la proximidad del hipocampo y es congénita o adquirida a una edad muy temprana. En aproximadamente el 5% de las situaciones las alteraciones identificadas en la RM no tienen relación con la zona epileptógena, por lo que es importante siempre valorar la semiología de las crisis y la localización de los registros críticos.

Estudios de imagen funcional

La función del encéfalo puede estudiarse mediante tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotones (SPECT), espectroscopia por resonancia magnética (SRM), resonancia magnética funcional (RMF) y magnetoencefalografía (MEG). El análisis del metabolismo de la glucosa mediante PET con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa demuestra hipometabolismo regional del lóbulo temporal en 60 a 90% de los casos de epilepsia temporal. La PET también puede ser útil en las epilepsias extratemporales. La SPECT con radiotrazador ^{123}I -iodoamina [isopropil-iodoanfetamina] (IMP) y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tecnecio [hexametil-propilenaminoxima] (HMPAO) permite el análisis del flujo sanguíneo cerebral en la fase intercrítica y durante los ataques. Los estudios críticos son técnicamente difíciles de obtener, pero comparados con los estudios intercríticos localizan o lateralizan en un mayor porcentaje de enfermos. Con SRM se puede cuantificar la concentración de metabolitos cerebrales en diferentes estructuras del encéfalo *in vivo*. La existencia de una concentración reducida de N-acetilaspártato (NAA) indica disminución de la densidad neuronal. Los compuestos de colina (Cho) y la creatina + fosfocreatina (Cr) son metabolitos producidos principalmente por células gliales, y su concentración aumenta en casos de proliferación glial y astrocitosis reactiva. La SRM en esclerosis temporal mesial muestra disminución de NAA y aumento de Cho y Cr en el hipocampo afectado. La RMF permite identificar cambios focales en la concentración de deoxihemoglobina, y con ello estudiar variaciones del consumo de oxígeno de tejidos cerebrales que se produ-

cen durante su activación normal. Mediante este principio se analiza la función cortical de forma no invasiva en pacientes candidatos a cirugía. La MEG permite obtener información adicional sobre la actividad epileptiforme intercrítica, con menos artefactos que el EEG y que no se solapa necesariamente con la actividad eléctrica, siendo útil en algunas situaciones de epilepsia extratemporal y en la distinción entre epilepsia temporal medial y lateral.

Resultados de la cirugía

Cirugía de la epilepsia temporal

Un estudio controlado comparó la cirugía de epilepsia temporal farmacorresistente con el tratamiento médico. Al cabo de un año, el 58% de los pacientes operados frente al 8% de los que continuaron con tratamiento médico estaban libres de crisis parciales complejas y generalizadas. Además de mejor pronóstico respecto a las crisis, los enfermos intervenidos tuvieron mejores puntuaciones en escalas de calidad de vida. En una revisión sistemática y meta-análisis de 40 estudios que evaluaron la respuesta a lobectomía temporal la proporción de enfermos con control completo de sus crisis a largo plazo fue del 66%. Basándose en la evidencia aportada por estos trabajos, la Academia Americana de Neurología concluye que en la epilepsia temporal bien localizada y resistente al tratamiento farmacológico, los beneficios de la cirugía son mayores que los del tratamiento médico continuado, y que los riesgos de ambas opciones son comparables. Tras la cirugía, la mayoría de los enfermos siguen necesitando tratamiento farmacológico por períodos de tiempo prolongados, pero la cirugía permite el control de las crisis en muchos enfermos en quienes éste no era posible antes de la intervención. Además la cirugía, cuando es eficaz, reduce el riesgo de muerte súbita relacionada con epilepsia. El fracaso de la cirugía puede deberse a varios motivos: (1) la resección incompleta de la zona epileptógena, una situación que puede mejorarse en el 50% de los enfermos cuando se vuelve a intervenir y ampliar la resección del hipocampo; (2) crisis procedentes del lóbulo temporal contralateral (*epilepsia temporal bilateral*); (3) localización errónea de la zona epileptógena en el lóbulo temporal cuando en realidad se trata de una epilepsia extratemporal (*epilepsia pseudotemporal*); (4) asociación de epilepsia temporal y neocortical (*epilepsia tem-*

poral plus o patología doble), y (5) aparición de crisis no epilépticas psicógenas (*pseudocrisis*) después de cirugía. Los factores que se asocian con una disminución de la probabilidad de control completo de las crisis en epilepsia temporal son ausencia de alteraciones en el lóbulo temporal intervenido en la RM, actividad epileptiforme intercrítica temporal bilateral con un predominio inferior al 80% en el lado intervenido, crisis procedentes de ambos lóbulos temporales, semiología de crisis no sugerente de epilepsia temporal, cociente intelectual inferior a 70 y ausencia de agresión cerebral en la infancia (generalmente crisis febril).

Cirugía de epilepsia extratemporal

La propagación de las descargas es más rápida en las epilepsias extratemporales, sobre todo en las frontales, por lo que la localización de la zona epileptógena tiene mayores dificultades. Los resultados de la cirugía en epilepsias extratemporales asociadas a una lesión pequeña, en la cual se ha confirmado su relación con la zona epileptógena, son en general satisfactorios, alcanzando el control completo de las crisis hasta en el 70% de los enfermos. No existe acuerdo unánime sobre cuál es la aproximación terapéutica más idónea: *lesionectomía* o resección de la lesión y otras zonas epileptógenas determinadas con electrocorticografía. Es probable que en lesiones que pueden asociar patología más extensa de la identificada en la RM (displasias corticales, tumor neuroepitelial disembrionoplásico y ganglioglioma) las probabilidades de fracaso de la cirugía sean mayores con una lesionectomía simple que con una resección más extensa guiada con electrocorticografía. En cualquier caso, la implantación de electrodos subdurales con frecuencia se sustenta también en la necesidad de realizar estimulación eléctrica para definir áreas de corteza primaria motora, sensorial y del lenguaje. En ausencia de una lesión estructural en la RM los resultados de la cirugía son claramente inferiores, alcanzando el control completo de las crisis en aproximadamente el 40% de los pacientes intervenidos (27% en epilepsias frontales y 46% en epilepsias parietales y occipitales). No obstante, un gran número de enfermos intervenidos en ausencia de una lesión visible presentan una mejoría significativa, incluso con reducciones de más del 90% en la frecuencia de las crisis, y con ello mejora su calidad de vida.

Hemisferectomía

Indicada en epilepsias secundarias a lesiones hemisféricas extensas, generalmente asociadas con hemiplejía. Las etiologías más frecuentes son síndrome de Rasmussen, enfermedad de Sturge-Weber, síndrome hemiconvulsión-hemiplejía y lesiones de origen vascular, traumático o neoplásico. Se han desarrollado técnicas quirúrgicas que limitan la resección y permiten la desconexión entre los dos hemisferios, evitando complicaciones severas, como la hemo-siderosis y herniación transfalcial. En una serie de 33 hemisferectomías en niños y adolescentes, alrededor del 50% quedaron sin crisis tras la intervención, y cerca del 40% tuvieron una reducción superior al 75% en la frecuencia de crisis. El mejor resultado, con 82% libres de crisis, se obtuvo en patologías adquirida (infartos, postencefalitis, síndrome de Sturge-Weber), seguido por enfermedades progresivas, como síndromes de Rasmussen y de Sturge-Weber (50% libres de crisis), mientras que en las alteraciones del desarrollo cortical, como la hemimegalencefalia, sólo el 31% de los pacientes quedaron sin crisis. La intervención quirúrgica no aumenta el déficit motor preexistente, y no produce problemas severos de lenguaje, aunque se pueden producir secuelas afásicas en resecciones izquierdas después de los 4 ó 5 años de edad, sobre todo en patologías adquiridas. El desarrollo final del lenguaje es más pobre cuando la lesión asienta en el hemisferio dominante, la intervención se realiza después de los 4^{1/2} años o la etiología es un trastorno del desarrollo cortical. El deterioro cognitivo tras hemisferectomía es infrecuente si se utilizan técnicas modernas, como decorticación y desconexión hemisférica. El desarrollo psicomotor y la conducta pueden mejorar a partir de la cirugía, debido a la disminución en el número de crisis y la posibilidad de reducir la medicación antiepiléptica.

Radiocirugía gamma (Gamma-Knife)

La eficacia del tratamiento con radiocirugía gamma, utilizando un sistema Leksell Gamma-Knife (Elekta®) se ha valorado en epilepsias asociadas con esclerosis mesial temporal, hamartoma hipotalámico, malformaciones vasculares, angiomas cavernosos y

tumores benignos. En el tratamiento de la esclerosis mesial temporal, dos pequeñas series demuestran una eficacia similar a la cirugía, pero los resultados aparecen 7 a 22 meses después del tratamiento (media: 11 meses). No se han descrito complicaciones graves; algunos enfermos presentan cefalea asociada a edema que se resuelve con tratamiento esteroideo. Una serie de cinco pacientes no encontró que fuese eficaz, algo que se ha atribuido al uso de dosis insuficientes y un tiempo de espera demasiado corto. En un estudio multicéntrico retrospectivo se analizaron los resultados en diez enfermos con hamartoma hipotalámico asociado con epilepsia. Todos los enfermos mostraron mejoría: seis quedaron libres de crisis (cuatro con el primer tratamiento y dos después de una segunda sesión de tratamiento) y no se observaron complicaciones graves.

Estimulación eléctrica del nervio vago

En un ensayo clínico multicéntrico enmascarado paralelo aleatorizado (EO3) en el grupo con tratamiento activo se observó una reducción media en la frecuencia de las crisis del 31% y una reducción superior al 50% en la frecuencia de crisis en el 39% de los enfermos. En un estudio posterior (EO4), en el que se incluyeron enfermos con epilepsias focales y generalizadas, la reducción media de las crisis fue del 46%. La eficacia de la estimulación eléctrica del nervio vago (ENV) también ha sido comprobada en algunos síndromes de la infancia, como el síndrome de Lennox-Gastaut, hamartoma hipotalámico y esclerosis tuberosa. Algunos trabajos han recogido una mejoría en el humor y reducción de la somnolencia en pacientes tratados con ENV. La ENV es un procedimiento seguro, las complicaciones de la intervención (infección, lesión del nervio vago) son muy infrecuentes. Se han descrito bradicardias e incluso asístole durante la estimulación en el momento de la intervención quirúrgica, pero en todos los casos se resolvieron sin consecuencias clínicas. Los efectos secundarios más frecuentes que aparecen durante los períodos de estimulación eléctrica son ronquera, dolor y parestesias en la faringe, tos y sensación de disnea. Está indicado en enfermos con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico que no son candidatos a cirugía.

Dieta cetogénica

Numerosos estudios abiertos han valorado su eficacia en niños y algunos muestran resultados aceptables en adultos. La probabilidad de mejoría con la dieta varía entre el 20-75%, y la probabilidad de quedar libre de crisis entre el 8-50%. Los efectos secundarios más comunes son estreñimiento, litiasis renal, dislipemia, alteraciones en la función de los neutrófilos y disfunción plaquetaria, que se resuelven en la mayoría de los casos sin necesidad de suspender la dieta. También puede tener interacciones con ácido valproico y fenobarbital. Finalmente se describen complicaciones raras, como hepatopatía y cardiopatía. Indicada principalmente en niños con epilepsias generalizadas secundarias y parciales severas, que no responden al tratamiento farmacológico y no son candidatos a cirugía.

Bibliografía

1. Devlin AM, Cross JH, Harkness W, Chong WK, Harding B, Vargha-Khadem F, et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126: 556-66.
2. Engel J, Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60 (4): 538-47.
3. Freeman JM, Vining EPG, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. The Ketogenic Diet Multi-Center Study Group: A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998; 55: 1433-7.
4. Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication resistant generalized epilepsy. EO4 VNS Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1510-2.
5. Regis J, Rey M, Bartolomei F, Vladyka V, Liscak R, Schrottner O, Pendl G. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2004; 45 (5): 504-15.
6. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcome following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-98.
7. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345 (5): 311-8.

FARMACOECONOMÍA DE LA EPILEPSIA

DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Unidad de Epilepsia. Clínica Rúber Internacional. Madrid.

DR. JOSÉ MARÍA SERRATOSA FERNÁNDEZ

Unidad de Epilepsia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Análisis farmacoeconómico en epilepsia

En la selección del tratamiento en epilepsia se consideran principalmente la eficacia, los efectos secundarios y el impacto sobre la calidad de vida. Por otra parte, debido a que los recursos sanitarios son limitados, el coste del tratamiento y su relación con el coste del proceso es un factor de valoración obligada. Pero el coste del tratamiento no es fácil de analizar, y los estudios que los abordan presentan importantes problemas metodológicos que dificultan el análisis. Entre éstos destacan la variabilidad de las poblaciones estudiadas, las variaciones en el coste de cada elemento, la fiabilidad de las fuentes que imputan el valor de éstos, las limitaciones en el método de obtención de datos y las deficiencias en el diseño de algunos estudios especialmente en referencia a los beneficios del tratamiento. Los aspectos económicos son diferentes en diferentes poblaciones: adultos, niños, mujeres, ancianos, discapacitados y pacientes con patología sistémica asociada. El análisis de estas poblaciones muestra divergencias en la incidencia, las manifestaciones clínicas, la susceptibilidad a efectos secundarios por fármacos antiepilépticos (FAE), el impacto social y emocional, la comorbilidad, los ingresos hospitalarios, las pruebas complementarias y el acceso a médicos especialistas, asistentes sociales y otros profesionales.

Coste de la epilepsia

El coste anual de la epilepsia, analizado en 1998, se estimó en 844 euros para enfermos en remisión y 3.268 euros para enfermos con

epilepsia farmacorresistente. El mayor coste lo constituyen los gastos directos de la enfermedad. El uso de servicios y el gasto aumentan en relación con la severidad de la enfermedad y la frecuencia de las crisis. Las diferencias en el coste son más marcadas en niños que en adultos, especialmente si se valora el coste de las exploraciones realizadas al inicio de la enfermedad. El coste de la epilepsia se imputa principalmente a los ingresos hospitalarios y la medicación, teniendo un peso superior los fármacos en las epilepsias mejor controladas y siendo similar el impacto de las hospitalizaciones y los fármacos en las epilepsias peor controladas. El paciente con nuevo diagnóstico de epilepsia incurre en unos costes iniciales altos, en relación con exámenes complementarios y hospitalizaciones. Los pacientes atendidos por médicos generales y en consultas externas incurren en menos costes que los seguidos en el hospital, en parte debido a que la severidad de la enfermedad es menor en los primeros. El principal factor asociado con reducción del coste es el control de las crisis, de tal forma que los pacientes que están libres de crisis tras iniciar tratamiento son los que tienen un coste inferior.

Coste del tratamiento

Fármacos antiepilépticos

El coste de los FAE clásicos es claramente inferior al de los nuevos (tabla 1). Entre estos grupos de medicamentos no se han identificado diferencias muy marcadas en su eficacia, pero aportan nuevas opciones de tratamiento, y con ello aumenta la probabilidad de encontrar un tratamiento mejor tolerado y más eficaz. Los ensayos clínicos no siempre han arrojado evidencia que apoye el uso de los nuevos FAE en vez de los clásicos en monoterapia de inicio. Sí existe evidencia sobre el efecto de los acontecimientos adversos cognitivos y las interacciones medicamentosas sobre la calidad de vida, por lo que la presencia de estos problemas puede justificar el cambio a un nuevo FAE mejor tolerado o el inicio del tratamiento con éstos. También se han observado en algunos estudios mayores tasas de retención o *efectividad* (combinación de eficacia y tolerabilidad) con nuevos FAE sobre algunos clásicos cuando se han usado en monoterapia o incluso como terapia de inicio. En terapia asociada, los nuevos FAE comparados con placebo mostraron superioridad en

TABLA 1. Coste de medicación antiepiléptica

FAEs clásicos	Dosis diaria (mg) *	Coste por año de tratamiento (euros)
Carbamacepina genérica	800	89,21
Depakine (ácido valproico)	1.000	114,39
Depakine Crono (ácido valproico)	1.000	151,18
Epanutín (fenitoína)	300	35,92
Luminar (fenobarbital)	200	49,49
Milzone (ácido valproico)	1.000	197,03
Neosidantoína (fenitoína)	300	41,50
Noiafrén (clobazam)	30	123,74
Rivotril (clonazepam)	4	112,91
Tegretol (carbamacepina)	800	118,84

FAEs clásicos	Dosis diaria (mg) *	Coste por año de tratamiento (euros)
Crisomet (lamotrigina)	300	959,77
Gabapentina genérica	1.600	527,59
Gabitril (tiagabina)	30	990,78
Keppra (levetiracetam)	1.500	1.150,30
Labileno (lamotrigina)	300	1.001,74
Lamictal (lamotrigina)	300	959,77
Lyrica (pregabalina)	400	1.051,19
Neurontín (gabapentina)	1.600	752,86
Sabrilix (vigabatrina)	2.000	512,75
Topamax (topiramato)	300	1.072,83
Trileptal (oxcarbacepina)	1.200	421,94
Zonegran (zonisamida)	400	2.159,42

* La dosis diaria seleccionada refleja dosis eficaces frecuentemente utilizadas.

el control de las crisis, pero no hay estudios que los comparen con FAE clásicos en estas condiciones. Por otra parte, los ensayos clínicos son de corta duración y presentan unos criterios de selección estrictos, difícilmente extrapolables a la población general. Por lo tanto, el tratamiento con nuevos FAE resulta ser coste efectivo en pacientes que sufren efectos adversos con FAE clásicos o que no respondieron a ellos, cuando los FAE clásicos están contraindicados y cuando hay un riesgo de interacciones farmacocinéticas.

Fármacos genéricos

En una revisión del coste del tratamiento con FAE genéricos se concluyó que su uso en epilepsia no está justificado. Esto se basó en

la evidencia existente de que carbamacepina y fenitoína, las dos sustituciones por genéricos más comunes, tienen una variabilidad excesiva en su biodisponibilidad comparado con el de marca. En este trabajo se analiza un modelo de sustitución teórico de 20% de los tratamientos con carbamacepina de marca por genérica, en esta situación el coste anual por paciente tratado no sólo no se reduciría, sino que aumentaría en 88 euros. El incremento del coste se debería pérdida del control de la epilepsia, aparición de efectos adversos y accidentes debidos a sus crisis en algunos enfermos. Los autores concluyen que la diferencia del 20% en la bioequivalencia aceptada por la ley actual no permite suficientes garantías para recomendar la sustitución por genéricos en epilepsia.

Tratamientos no farmacológicos

La cirugía, la dieta cetogénica y el tratamiento con estimulador del nervio vago suelen aplicarse en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico, un grupo de enfermos en el cual el coste de la enfermedad es elevado. Un estudio del gasto directo antes y después de aplicar estas modalidades de tratamiento en esta población demostró una reducción sensible en ingresos hospitalarios, accidentes, exámenes complementarios y utilización de FAEs, lo cual se tradujo en una reducción significativa del coste directo de la enfermedad.

Bibliografía

1. Argumosa A, Herranz JL. El coste económico de la epilepsia infantil en España. *Rev Neurol* 2000; 30: 104-8.
2. Argumosa A, Herranz JL. Impacto clínico y económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005; 41: 45-9.
3. Boon P, D'Have M, Van Wallegghem P, Michielsens G, Vonck K, Caemaert J, De Reuck J. Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: a prospective assessment. *Epilepsia* 2002; 43: 96-102.
4. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, Mason A, Golder S, O'Meara S, Sculpher M, Drummond M, Forbes C. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-157.

PKELB0106

Patrocinado por:

