

Guía práctica de

# EPILEPSIA

de la *Comunidad Valenciana*

EPILEPSIA



COORDINADORES:

Dr. Vicente Villanueva

Dr. Jerónimo Sancho



Springer Healthcare



---



## COORDINADORES



### *Vicente Villanueva*

Médico Adjunto de Neurología  
Unidad Multidisciplinar de Epilepsia  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario La Fe, Valencia

### *Jerónimo Sancho*

Jefe Servicio de Neurología  
Consorcio Hospital General Universitario, Valencia

## AUTORES



### *Montserrat Asensio*

Médico Adjunto de Neurología  
Unidad de Epilepsia  
Hospital General Universitario, Alicante

### *Macarena Bonet*

Médico Adjunto de Neurología  
Servicio de Neurología  
Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

### *Andrés Beltrán*

Jefe de Servicio de Neurocirugía  
Unidad Multidisciplinar de Epilepsia  
Servicio de Neurocirugía  
Hospital Universitario La Fe, Valencia

### *Ascensión Castillo*

Médico Adjunto de Neurología  
Unidad de Epilepsia  
Hospital General Universitario, Valencia

### *Trinidad Blanco*

Médico Adjunto en la sección  
de Neurofisiología Clínica  
Servicio de Neurología  
Hospital General Universitario, Valencia

### *Rebeca Conde*

Médico Adjunto de Neurocirugía  
Unidad Multidisciplinar de Epilepsia  
Servicio de Neurocirugía  
Hospital Universitario La Fe, Valencia

***Ignacio Dobón***

Médico Especialista de Neurología  
Hospital Dr. Peset, Valencia

***Rafael F. Galiano***

Médico Adjunto de Neurología  
Hospital de Sagunto, Valencia

***Manuel García***

Médico Adjunto de Neurología  
Unidad Multidisciplinar de Epilepsia  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario La Fe, Valencia

***José Carlos Giner***

Médico Residente de Neurología  
Hospital General Universitario, Alicante

***Alonso González-Maegosa***

Jefe de Sección de Neurología  
Hospital Dr. Peset, Valencia

***Antonio Gutiérrez***

Médico Adjunto de Neurocirugía  
Unidad Multidisciplinar de Epilepsia  
Servicio de Neurocirugía  
Hospital Universitario La Fe, Valencia

***Lidia Hernández***

Médico Residente Neurología  
Hospital General Universitario, Alicante

***Elena López-Gomáriz***

Médico Adjunto de Neurofisiología Clínica  
Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva

***Fco. Javier López-Trigo***

Servicio de Neurología  
Sección de Neurofisiología y Neuromuscular  
Hospital General Universitario, Valencia

***P. Ortiz***

Servicio de Neurología  
Sección de Neurofisiología  
y Neuromuscular  
Hospital General Universitario, Valencia

***Juan Palau***

Médico Adjunto de Neurología  
Unidad Multidisciplinar de Epilepsia  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario La Fe, Valencia

***Estela Plaza***

Médico Residente de Neurocirugía  
Unidad Multidisciplinar de Epilepsia  
Servicio de Neurocirugía  
Hospital Universitario La Fe, Valencia

***Anna Piera***

Médico Adjunto de Neurología  
Servicio de Neurología  
Hospital de Manises, Valencia

***Pilar Rubio***

Médico Adjunto de  
Neurofisiología Clínica  
Hospital Universitario La Fe, Valencia

***Consuelo Santafé***

Médico Adjunto de Neurología  
Hospital Clínico Universitario, Valencia

***Ana del Villar***

Médico Adjunto de Neurología  
Hospital General, Castellón

***M<sup>a</sup> Teresa Villarroya-Pastor***

Jefe Clínico  
Coordinadora Servicio de Neurología  
Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

# ÍNDICE

|   |    |  |    |
|---|----|--|----|
| ABREVIATURAS DE LOS FÁRMACOS .....                          | 4  | 8. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS EN POBLACIONES ESPECIALES: ADOLESCENTES.....  | 43 |
| PRÓLOGO.....  | 6  | Dra. E. López-Gomáriz y<br>Dra. T. Villarroya  |    |
| Dr. L. Landete  |    | 9. EPILEPSIA EN EL ANCIANO.....  | 45 |
| 1. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN EPILEPSIA DE INICIO.....        | 6  | Dr. M. García  |    |
| Dr. A. González-Masegosa y<br>Dr. I. Dobón                  |    | 10. TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES: MUJER FÉRTIL Y EMBARAZO.....  | 49 |
| 2. INDICACIONES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA EN EPILEPSIA.....  | 10 | Dra. T. Villarroya y Dra. E. López   |    |
| Dra. T. Blanco y Dra. P. Rubio                              |    | 11. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN SITUACIONES DE COMORBILIDAD: INSUFICIENCIA HEPÁTICA, INSUFICIENCIA RENAL, VIH, PACIENTE ONCOLÓGICO Y TRASPLANTES..... | 52 |
| 3. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN EPILEPSIA REFRACTARIA .....     | 20 | Dra. M. Bonet  |    |
| Dr. J. Palau y Dra A. Castillo                              |    | 12. COMORBILIDAD EN EPILEPSIA: MIGRAÑA.....  | 60 |
| 4. INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO .....              | 23 | Dra. M. Asensio y Dra. L. Hernández  |    |
| Dr. J. Sancho y Dra. C. Santafé                             |    | 13. COMORBILIDAD EN EPILEPSIA: TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS.....   | 63 |
| 5. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA .....            | 26 | Dra. M. Asensio y Dr. J. C. Giner  |    |
| Dra. A. Piera   |    | 14. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN EPILEPSIA. INDICACIONES, EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA Y PROCEDIMIENTOS .....   | 68 |
| 6. TRATAMIENTO DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN URGENCIAS ..... | 33 | Dra. R. Conde, Dr. A. Gutiérrez,<br>Dra. E. Plaza, Dr. A. Beltrán y<br>Dr. V. Villanueva   |    |
| Dr. A. del Villar y Dr. R. Galiano                          |    |  |    |
| 7. TRATAMIENTO DEL ESTADO DE MAL EPILÉPTICO .....           | 37 |  |    |
| Dr. F.J. López-Trigo, Dr. P. Ortiz y<br>Dra. T. Blanco      |    |  |    |



---

## ABREVIATURAS DE LOS FÁRMACOS



**BZD:** Benzodiacepina

**CBZ:** Carbamacepina

**CLB:** Clobazam

**CNZ:** Clonacepam

**ESM:** Etosuximida

**FBM:** Felbamato

**GBP:** Gabapentina

**LCM:** Lacosamida

**LEV:** Levetiracetam

**LTG:** Lamotrigina

**OXC:** Oxcarbacepina

**PB:** Fenobarbital

**PGB:** Pregabalina

**PHT:** Fenitoína

**PRM:** Primidona

**RFM:** Rufinamida

**STP:** Estiripentol

**TGB:** Tiagabina

**TPM:** Topiramato

**VGB:** Vigabatrina

**VPA:** Ácido valproico

**ZNS:** Zonisamida

---

# PRÓLOGO

---

La epilepsia es, probablemente, una de las patologías en la que más avances hemos tenido en los últimos años, sobre todo en lo que a clasificación, protocolos y nuevos tratamientos se refiere. Dicho desarrollo ha sido de tal magnitud que hemos asistido a la aparición de consultas monográficas y unidades multidisciplinarias, especializadas en el abordaje integral del paciente epiléptico, que inciden en aspectos tan complejos como el manejo de los casos farmacorresistentes o el tratamiento quirúrgico. De esta forma la “epileptología”, como se la denomina ya en algunos ámbitos, prácticamente supone una subespecialidad dentro de la Neurología.

Es creciente el número de publicaciones que aparecen a diario a la sombra de esta disciplina, pero en muchas ocasiones vemos cómo abordan aspectos de la enfermedad excesivamente específicos, de gran interés científico pero con escasa aplicabilidad en la práctica clínica diaria; por ello considero que siguen siendo necesarias publicaciones que ayuden a clarificar el ingente conocimiento que se genera sobre pautas de actuación, protocolos, utilidad y limitaciones de las nuevas técnicas diagnósticas, tratamientos farmacológicos, no farmacológicos... aunándolo y poniéndolo bajo el prisma de la práctica clínica habitual.

Este trabajo ha sido realizado por profesionales con gran experiencia en el tratamiento de la epilepsia, profundos conocimientos y reconocido prestigio dentro y fuera de nuestras fronteras. A todos nos llena de satisfacción el hecho de que esta publicación haya sido elaborada íntegramente por compañeros miembros de nuestra Sociedad Valenciana de Neurología; creo que es el reflejo y la consecuencia lógica del buen nivel científico y profesional con que se desarrolla a diario el ejercicio de la Neurología en nuestra Comunidad.

Como podrás apreciar, la guía que tienes entre tus manos ha sido planteada con una intención tremendamente práctica y dirigida a todos aquellos profesionales médicos que, de una forma u otra, intervienen en el cuidado del paciente epiléptico. Verás que el texto tiene la extensión necesaria, abundan las tablas y los cuadros esquemáticos para una fácil lectura y rápida consulta.

Estoy convencido de que esta Guía no es un texto más entre tantos; seguro que se convertirá en uno de esos “libros de cabecera” que a todos nos gusta tener a mano en nuestras consultas.

Finalmente me gustaría reiterar mi agradecimiento por su tiempo y dedicación a todos los que han trabajado para que esta *Guía Práctica de Epilepsia* sea ya una realidad.

*Lamberto Landete Pascual*

Presidente de la Sociedad Valenciana de Neurología

# 1. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN EPILEPSIA DE INICIO

Dr. A. González-Masegosa y Dr. I. Dobón

## Introducción

Se estima que un 10% de la población podría tener una crisis epiléptica a lo largo de su vida. La máxima incidencia se da en niños, adolescentes y ancianos. La incidencia global oscila entre 50-70 casos por 100.000 habitantes y año.

Ante la sospecha de una primera crisis nos preguntamos: ¿se trata de una crisis epiléptica? ¿Es la primera? ¿Es una crisis provocada (sintomática aguda) o no provocada? ¿Qué pruebas debo realizar?

Se considera una crisis provocada (sintomática aguda) cuando existe un proceso agudo simultáneo responsable de la crisis, que puede ser sistémico o neurológico. Si no encontramos ninguna causa directa hablamos de crisis no provocadas.

## Diagnóstico clínico

- Historia clínica: recoger antecedentes de patologías relacionadas con crisis como historia familiar de epilepsia, historia de embarazo materno, traumatismo perinatal, infecciones, traumatismo craneoencefálico (TCE), convulsiones febriles.
- Factores precipitantes: privación de sueño, consumo de alcohol o estrés importante.
- Factores causantes: consumo de tóxicos, alcohol o fármacos.
- Preguntar por síntomas premonitorios como aura o pródromos y si se inició en vigilia o durante el sueño.
- Averiguar manifestaciones clínicas acompañantes (clonias, rigidez o automatismos y si hubo alteración de conciencia o no).

- Investigar el tiempo de recuperación.
- Manifestaciones asociadas: incontinencia esfinteriana o mordedura de la lengua.
- Si es posible contar con la descripción de un testigo.

## Diagnóstico diferencial

- Principales procesos que pueden simular una crisis epiléptica:
  - Síncope (vasovagal, cardiaco o fallo de perfusión)
  - Crisis psicógenas (pseudocrisis, crisis de pánico, hiperventilación)
  - AIT o *Limb-Shaking* (movimientos involuntarios de una extremidad que indica estenosis grave de carótida)
  - Migraña
  - Narcolepsia



- Principales causas sistémicas responsables de crisis epilépticas provocadas:
  - ▣ Hipoxia
  - ▣ Trastornos hidroelectrolíticos
  - ▣ Hipoglucemia
  - ▣ Encefalopatía metabólica
  - ▣ Infecciones sistémicas
  - ▣ Encefalopatía hipertensiva
  - ▣ Tóxicos (alcohol y cocaína)
- Principales fármacos que pueden provocar una crisis epiléptica:
  - ▣ Antidepresivos
  - ▣ Neurolépticos
  - ▣ Psicoestimulantes (anfetaminas y similares)
  - ▣ Anestésicos
  - ▣ Antiarrítmicos
  - ▣ Opiáceos
  - ▣ Antimicrobianos (cefalosporinas, imipenem, quinolonas, isoniácidas)
  - ▣ Antineoplásicos
  - ▣ Inmunosupresores
  - ▣ Contrastes radiológicos
- Principales causas neurológicas que pueden provocar crisis epilépticas:
  - ▣ Tumores cerebrales
  - ▣ TCE
  - ▣ Patología vasculocerebral
  - ▣ Malformaciones del desarrollo cortical (displasias)
- Punción lumbar (si hay fiebre o se sospecha de infección del sistema nervioso central [SNC]).
- Tomografía computarizada (TC) cerebral.
- Resonancia magnética (RM) cerebral (si hay disponibilidad; en pacientes con déficit neurológico focal y alteración de conciencia).
- Electroencefalograma (EEG) (si hay disponibilidad, principalmente ante la sospecha de estatus no convulsivo).

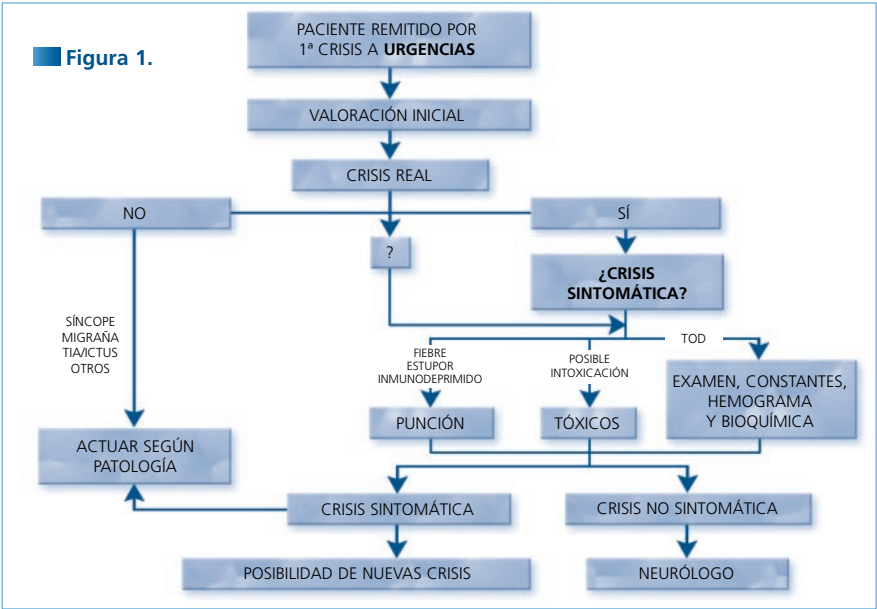
### Protocolo diagnóstico en la consulta especializada

- Historia clínica: intentar identificar el tipo de crisis: generalizada, parcial, secundariamente generalizada, etc.
- Estudio analítico: hemograma, coagulación, estudio bioquímico con glucosa, urea, calcio, magnesio, enzimas hepáticas, CK, hormonas tiroideas, inmunidad, serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y lúes.
- ECG (en adultos).
- Holter de ECG (cuando exista una alta sospecha de posible síncope cardiogénico).
- EEG (nos permite clasificar el tipo de crisis y los síndromes. Mayor rendimiento diagnóstico cuanto antes se realice).
- EEG de sueño (alta sospecha de crisis con EEG basal normal, sospecha de síndrome con patrón típico de sueño o crisis de predominio nocturno).
- RM (en todos los casos).
- Vídeo EEG de corta duración: cuando exista alta sospecha de pseudocrisis. Será una prueba muy útil para tipificar y registrar episodios si estos son frecuentes.

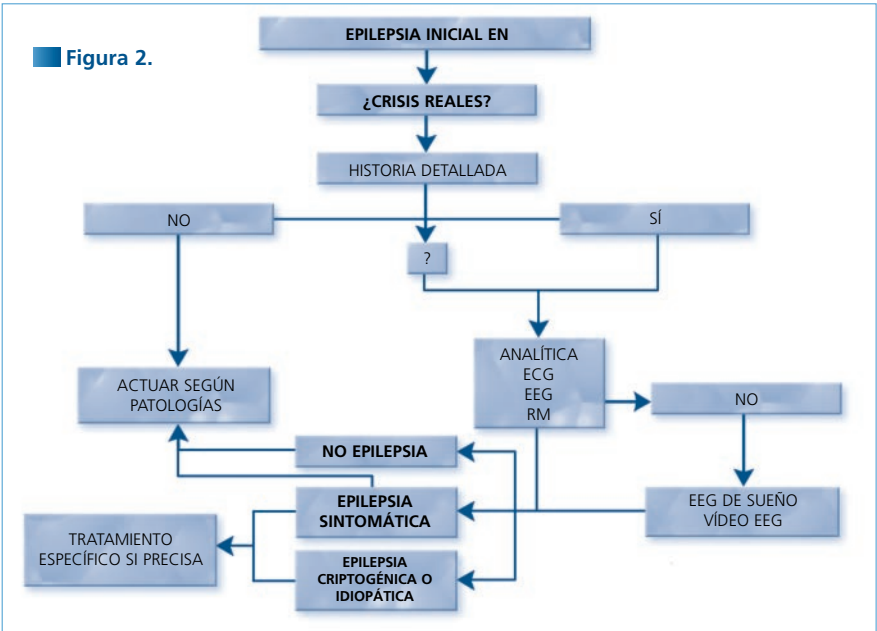
### Protocolo diagnóstico en el área de urgencias

- Historia clínica.
- Estudio analítico básico (hemograma, urea, glucemia, electrolitos).
- Electrocardiograma (ECG) (en adultos).
- Determinación de tóxicos (si existe sospecha clínica).

**Figura 1.**



**Figura 2.**



## Bibliografía

- Asconapé J, Gil Nagel A. Tratado de Epilepsia. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana; 2004.
- Falip M, Gil-Nagel A, Viteri Torres C, Gómez-Alonso J. Diagnostic problems in the initial assessment of epilepsy. *The Neurologist*. 2007; Suppl 1:S2-10.
- Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia de la SEN. Barcelona: Thompson Reuters; 2008.

## 2. INDICACIONES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA EN EPILEPSIA

Dra. T. Blanco Hernández y Dra. P. Rubio

### Introducción

El electroencefalograma (EEG) es la técnica de laboratorio más ampliamente utilizada como apoyo para el diagnóstico de la epilepsia; permite valorar la actividad eléctrica del córtex en procesos agudos crónicos, siendo una prueba repetible, accesible y económica. Sin embargo tiene sus limitaciones, siendo importante saber por una parte que un EEG normal no excluye epilepsia y que un 10% de pacientes con epilepsia nunca muestra anomalías, y por otra que la presencia de actividad epileptiforme puede darse en diferentes contextos clínicos no implicando, por sí misma, el desarrollo de crisis epilépticas.

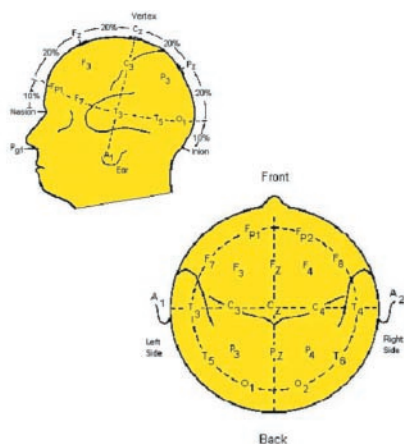
Principalmente la realización del EEG tiene las siguientes indicaciones:

- Tipificación de los eventos paroxísticos y su relación con crisis epilépticas
- Clasificación del tipo de epilepsia y síndromes epilépticos
- Evaluación pronóstica
- Valoración del estatus epiléptico

### Registros EEG en la epilepsia

Permite la evaluación de los potenciales eléctricos generados por la actividad cerebral a través de electrodos situados bien sobre la superficie del cuero cabelludo (electrodos no invasivos), bien a nivel cerebral profundo (invasivos).

La Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (1958) desarrolló el denominado sistema Internacional 10-20, permitiendo una unificación en la terminología y la localización de dichos electrodos.



**Tabla 1.-** Modalidades de registro EEG e indicaciones

| MODALIDADES REGISTRO EEG   | INDICACIONES   | VALOR DIAGNÓSTICO   |
|--|--|---|
| <b>Registro EEG RUTINA O CORTA DURACIÓN</b>  |  |   |
| <p>Registro de 20-30 minutos, en vigilia asociada a maniobras de activación: <i>Hiperventilación</i> (5 minutos &gt; rentabilidad):</p> <p>80% EA- Descargas PO 3Hz<br/>40% SLG.- POL 2-2,5 Hz<br/>6-9% epilepsias focales</p> <p><i>Fotoestimulación</i>: valoración de respuesta fotoparoxística</p> <p>30% E. mioclónica juvenil<br/>18% E. ausencias infancia<br/>15% E. generalizadas idiopáticas<br/>3% E. parciales</p>   | <p>Confirmar diagnóstico de epilepsia valorando los eventos paroxísticos intercríticos y/o críticos.</p> <p>Determinar tipo de epilepsia y síndrome epiléptico en función de la clínica, DEL y crítica.</p> <p>Valoración pronóstica de recurrencia de crisis.</p> <p>Utilidad en el manejo terapéutico y retirada de la medicación.</p> <p>Diagnóstico y valoración de la respuesta al tratamiento en estatus.</p>  | <p>Posibilidad de detectar actividad intercrítica en el 50% de pacientes con epilepsia.</p> <p>Riesgo recurrencia a los 2 años es del 27% si EEG normal; 37% si existen anomalías no epileptiformes y del 58% si existe actividad epileptiforme intercrítica.</p> <p>EEG seriados: sensibilidad diagnóstica entre el 69-77%.</p> <p><b>Tras un 3<sup>er</sup> EEG normal es poco probable que EEG de rutina adicionales sean de utilidad.</b></p> |
| <b>Registros de DURACIÓN INTERMEDIA: EEG sueño y vigilia</b>   |  |   |
| <p><b>EEG con polisomnografía</b> (EEG + movimientos oculares + ECG + EMG + respiración torácica)</p> <p>- Siesta (<b>vigilia + 2-3 horas de sueño, con o sin privación previa de sueño</b>)</p> <p>- Nocturno (<b>duración media de 8 horas</b>)</p>  | <p>Valoración de paciente con sospecha de epilepsia con EEG de rutina seriados dentro de la normalidad.</p> <p>Valoración diagnóstica y control evolutivo en paciente con epilepsia durante la infancia.</p> <p>Manejo terapéutico y retirada de medicación.</p> <p>Sospecha de epilepsia con patrón típico en sueño: EPOCS, EPBI-R, SLK, síndrome de West.</p>  | <p><b>La combinación de registro EEG en vigilia y sueño mejora la rentabilidad diagnóstica hasta un 80%.</b></p> <p>Lo ideal es registro de sueño espontáneo.</p> <p>La combinación de registro de sueño tras privación parcial de sueño aumenta la rentabilidad diagnóstica entre un 30-70%.</p>   |
| <b>Registros de DURACIÓN PROLONGADA</b>  |  |   |
| <p>EEG continuo durante varios días</p> <p><b>1.-Registros ambulatorios:</b></p> <p>- Registro domiciliario permitiendo las tareas habituales del paciente.</p> <p>- Inconvenientes de mayores artefactos, menor proporción de registro interpretable, nula valoración clínica en caso de crisis.</p> <p><b>2.-Monitorización vídeo-EEG prologado</b> (patrón oro)</p> <p>- Ventajas: registro supervisado por técnicos, posibilidad de modificación tratamiento habitual, exploración clínica durante las crisis.</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Estudio de pacientes con epilepsia farmacorresistente y confirmación del diagnóstico de epilepsia frente a otros trastornos paroxísticos de origen no epiléptico.</li> <li>2.- Cuantificación de crisis y valoración de la gravedad clínica.</li> <li>3.- Tipificación clínica y EEG de las crisis en pacientes con respuesta parcial o nula al tratamiento.</li> <li>4.- Evaluación prequirúrgica para cirugía de la epilepsia.</li> </ol> | <p>Permite identificar entre 20-25% pacientes con sospecha de epilepsia farmacorresistente en los que las crisis no son de origen epiléptico. Mejoría del control de las crisis en el 60-70% de casos tras el diagnóstico correcto.</p> <p>Determinación de la zona epileptógena y de inicio de las crisis en pacientes candidatos para cirugía de la epilepsia.</p>  |

**Tabla 1.-** *Continuación*

| MODALIDADES REGISTRO EEG   | INDICACIONES   | VALOR DIAGNÓSTICO  |
|--|--|--|
| <b>Registros EEG para CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA</b>  |  |  |
| <p>1.- <b>Registros con electrodos invasivos</b> (tiras, mantas subdurales) <b>y/semiinvasivos</b> (electrodos epidurales, foramen oval):</p> <p><b>1.1.- Electrodo profundos</b></p> <p>- ELT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trayectoria desde cara lateral a estructuras mesiales: para distinguir origen mesial o temporal lateral de las crisis.</li> <li>• Trayectoria desde región occipital a estructuras mesiales: para distinguir patrones de extensión parieto-occipitales.</li> </ul> <p>-EEx</p> <p><b>1.2.- Manta o tiras subdurales de electrodos</b></p> <p><b>1.3.- Electrodo del foramen oval</b></p> <p>- Permite lateralización en epilepsia temporal.</p> | <p>En pacientes candidatos para cirugía de la epilepsia si existe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipótesis clara sobre una posible zona epileptogénica y si ésta puede ser probada con la utilización de dichos electrodos (especialmente si existen dudas con otros datos).</li> <li>- Realización de mapeo cortical en la proximidad de regiones elocuentes.</li> <li>- Riesgo bajo de complicaciones frente a los beneficios esperables con su uso.</li> </ul> | <p>Permiten distinguir epilepsia lóbulo-temporal de origen uni o bilateral en el 77% casos.</p> <p>La presencia de DEI en el lóbulo contralateral reduce la posibilidad de quedar exento de crisis tras la cirugía.</p> <p>Posibilitan diferenciar un origen temporal o extratemporal de las crisis.</p> <p>Valoración de pacientes con zonas epileptógenas en ambos hemisferios, aunque en estos casos el pronóstico es peor.</p> |
| <p><b>2.-Electrocorticografía</b></p>  | <p>Determinar el grado de resección, sobre todo en epilepsia del lóbulo temporal.</p> <p>Mapeo de áreas elocuentes próximas a la zona de resección.</p>  | <p>La utilidad de resección de áreas con DEI no está bien estudiada, ya que dicha zona suele ser típicamente mucho más extensa que la zona de inicio de las crisis.</p>  |

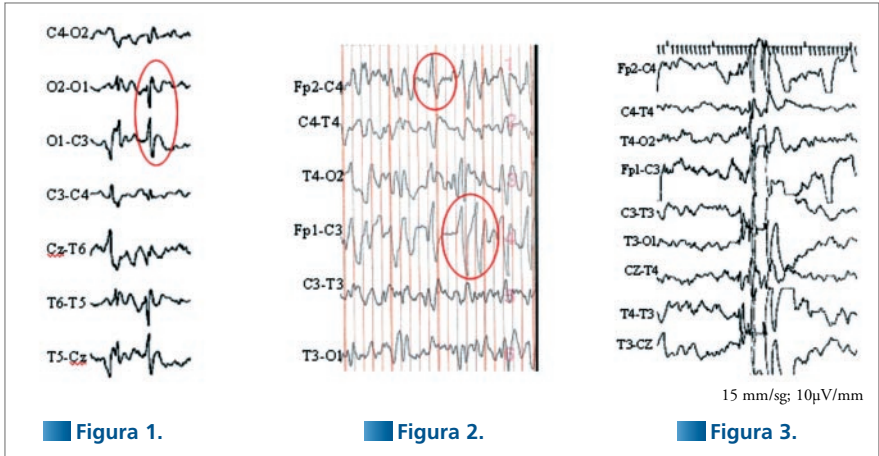
**DEI:** descargas epileptiformes interictales; **EA:** epilepsia con ausencias; **ELT:** epilepsia lóbulo temporal; **EEx:** epilepsia extratemporal; **EPOCS:** epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento; **EPBLR:** epilepsia benigna de la infancia (rolándica); **PO:** punta-onda; **POL:** punta-onda lenta; **SLG:** síndrome Lennox-Gastaut; **SLK:** síndrome de Landau-Kleffner

## Patrones EEG epileptiformes interictales

El patrón oro para el diagnóstico de la epilepsia es el registro de una crisis clínica con correlato EEG, sin embargo la presencia de descargas epilepticas interictales (DEI), en un adecuado contexto clínico, son un marcador electrofisiológico de epilepsia. Rara vez el EEG de un

individuo normal muestra DEI (2-4%) y en ellos la posibilidad de desarrollar una epilepsia es de entre un 2-3%.

Los DEI más comunes son las puntas (fig. 1), ondas agudas (fig. 2) y los complejos punta-onda (fig. 3), pudiendo ser focales (fig. 1) o generalizados (fig. 3). Otro tipo de DEI son las polipunta y los complejos polipunta-onda.



Existen variantes agudas fisiológicas en el EEG (tabla 2) que deben diferenciarse de las DEI para evitar la interpretación errónea del registro EEG y la conclusión equívoca de diagnóstico de epilepsia.

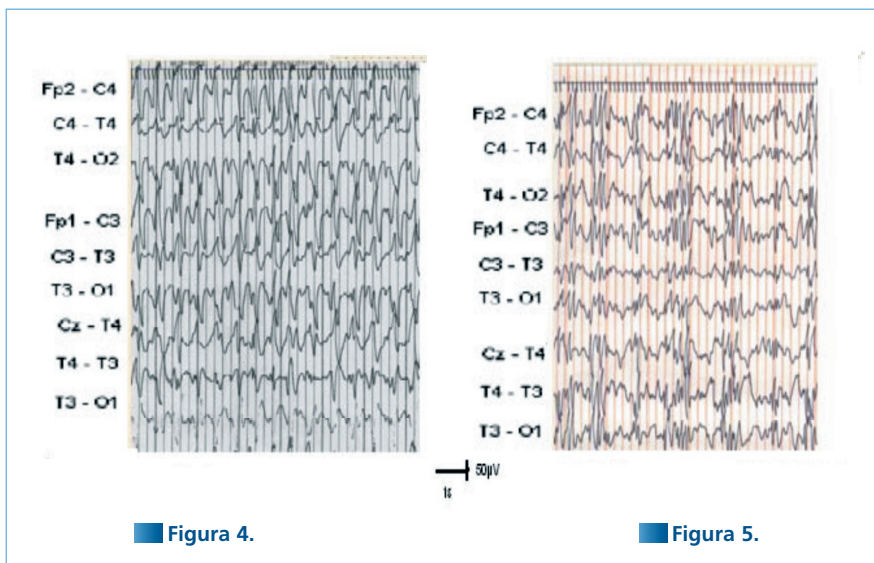
Por otra parte determinados DEI se asocian a crisis y síndromes epilépticos concretos (tabla 3).

**Tabla 2.-** Variantes de la normalidad

|                             | Actividad rítmica theta temporal durante somnolencia |                   | Puntas  | Puntas agudas pequeñas                              | Puntas positivas 14-6 Hz                                      | Puntas y ondas a 6 Hz                         | SREDA |
|-----------------------------|--|-------------------|---|---|---|---|-------|
| Frecuencia (Hz)             | 4-7  | 6-12              | Esporádicas   | 14 y 6  | 5-7   | 5-6   |       |
| Localización                | Temporal   | Temporal          | Máx. Frontal  | Temporal posterolateral                             | Generalizadas   | Generalizadas                                 |       |
| Morfología                  | Rítmicas   | Monofásicas       | Amplitud < 50 mV<br>Duración < 50 ms brusco             | Monofásicas   | Difásicas   | Inicio y final                                |       |
| Nivel de conciencia         | Despertar. Fase I sueño no-REM                       | Despertar. Fase I | Vigilia relajada. Fase I-II                             | Despertar. Fase I-II                                | Fase I  | Despertar. Fase I. HV                         |       |
| Edad                        | Adultos jóvenes                                      | Adultos           | Adultos   | Adolescentes, adultos                               | Adolescentes, adultos   | Ancianos                                      |       |
| Duración                    | 10 s   | 0,5-2 s           | Descargas aisladas                                      | < 1 s   | < 1   | 40-80 s                                       |       |
| Características y sinónimos | Variante psicomotora                                 |                   | Descargas benignas transitorias durante el sueño (BETS) | Pueden ser independientes complejos de 14 y de 6 Hz | Puntas y ondas "fantasma" Máximas a nivel occipital o frontal | Descargas EEG rítmicas subclínicas del adulto |       |

**Tabla 3.-** Anomalías EEG asociadas a síndromes epilépticos

| EEG   | Tipo de crisis clínicas              | Síndrome epiléptico   |
|---|--------------------------------------|---|
| Punta-onda (PO) a 3 Hz (Fig. 4)               | Ausencias típicas                    | E. ausencias de la infancia<br>E. ausencias juvenil<br>E. con ausencias mioclónicas<br>E. mioclónico-atónica<br>E. sintomática del lóbulo frontal con ausencias |
| Punta-onda lenta (POL) a 2 Hz                 | Ausencias atípicas                   | Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)<br>E. mioclónica severa<br>E. parcial atípica de la infancia (Aicardi)   |
| PO rápida > 3 Hz                              | Crisis mioclónica<br>Crisis clónicas | E mioclónica benigna lactancia<br>E. mioclónica grave<br>E. mioclónico-atónica<br>E. mioclónica juvenil<br>E mioclónica sintomática<br>Ot                       |
| Polipunta (PP) y polipunta-onda (PPO) (Fig 5) | Crisis mioclónicas<br>Crisis tónicas | Epilepsias mioclónicas<br>E. con CTC<br>SLG (sueño)   |
| Brote supresión (BS)                          | Espasmo tónico                       | Encefalopatías mioclónicas neonatales (Aicardi y Ohtahara)<br>Síndrome hipóxico-isquémico neonatal grave  |
| Hipsarritmia                                  | Espasmo infantil                     | Síndrome de West  |



**Figura 4.**

**Figura 5.**



## Papel del EEG en la clasificación del tipo de epilepsia y síndromes epilépticos

- Tipificar el síndrome epiléptico y el tipo de crisis es fundamental tanto para la elección del tratamiento como para el pronóstico.
- El EEG crítico apoya el diagnóstico diferencial entre crisis parciales y generalizadas (Fig 6).
- El EEG intercrítico ayuda a la diferenciación entre epilepsias parciales (DEI focales) y generalizadas (DEI bilaterales), sin embargo ambos

trastornos pueden solaparse siendo difíciles de reconocer, tanto desde el punto de vista clínico como electrográfico, en este sentido:

- ⇒ DEI focales pueden aparecer como descargas síncronas bilaterales.
- ⇒ DEI generalizadas pueden tener una expresión parcial (máxima en regiones frontales con cambios en la lateralización).

Por tanto el reconocimiento y distinción de los hallazgos EEG requiere exámenes amplios y detallados.

Los hallazgos EEG en los síndromes epilépticos más frecuentes se encuentran en la tabla 4.

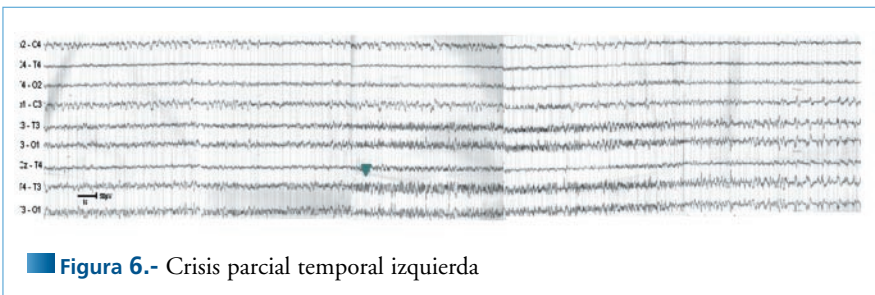


Tabla 4.- EEG en algunos síndromes epilépticos

| SÍNDROME EPILÉPTICO  | Vigilia  | HALLAZGOS EEG<br>Sueño no-REM  | Sueño REM   |
|--|--|--|---|
| <b>PARCIALES</b>   |  |  |   |
| Epilepsia parcial benigna de la infancia.                            | PO focales hipervoltadas en región rolandio-temporal, uni o bilateral.<br>Migración del foco.  | ↑ de las anomalías focales.<br>↑ de amplitud y duración de la anomalías focales.<br>Difusión de las descargas. | DEI más focales y de < amplitud.<br>Desaparición de los DEI coinciden con remisión de la epilepsia. |
| Epilepsia parcial benigna de la infancia con paroxismos occipitales. | Ondas agudas y PO focales de gran voltaje, pseudorítmicas en áreas posteriores, uni o bilaterales que se bloquean con apertura ocular. | ↑ de los paroxismos, con propagación a regiones centrales y/o temporales.                                      | ↓ de los paroxismos.  |

**Tabla 4.-** *Continuación*

| SÍNDROME EPILÉPTICO             | Vigilia  | HALLAZGOS EEG<br>Sueño no-REM  | Sueño REM  |
|---------------------------------|--|--|--|
| <b>PARCIALES</b>                |  |  |  |
| E. lóbulo frontal               | DEI: P, PO y ondas agudas en áreas F   | Activación de los paroxismos<br>↑ su duración, voltaje y difusión a áreas adyacentes   | No se observan anomalías focales. A veces se activan en este estadio, cuando no aparecen en sueño no-REM.    |
| E. lóbulo temporal              | Paroxismos de ondas agudas T o FT uni o bilateral, que pueden descargar de forma independiente.  | Gran activación (fase I-II). Las puntas se hacen más lentas, amplias y difunden. A veces adquieren el aspecto de PP. Ocasionales anomalías focales independientes contralaterales, no presentes en vigilia | Activación discreta o nula de los paroxismos. Cuando aparecen las puntas son muy focales y de baja amplitud. |
| <b>GENERALIZADAS</b>            |  |  |  |
| E. con ausencias de la infancia | Actividad base normal. Trazado crítico: paroxismos generalizados de PO a 3 Hz. Actividad lenta posterior.  | ↑ de los paroxismos. La PO aparece como PPO de mayor voltaje. Las descargas se hacen algo asimétricas o hemisféricas. La duración de las descargas ↓. Predominio en áreas F                                | ↓ o desaparición de DEI. Si están presentes aparecen menos simétricos que en sueño no REM y son más cortos.  |
| E. mioclónica juvenil           | Paroxismos generalizados de PO y PPO rápida de morfología irregular. Frecuente respuesta fotoparoxística   | ↑ de los paroxismos. Durante el despertar o en el adormecimiento son más frecuentes las mioclonías, concomitantes con paroxismos de PPO generalizadas  | - Sin cambios  |
| Espasmos infantiles             | Hipsarritmia generalizada  | Hipsarritmia fragmentada   | Desaparición de la hipsarritmia  |
| Epilepsia mioclónico-atónica    | Ritmo theta monomorfo a 4-7 Hz posterior. Paroxismos generalizados de PO-PPO (crisis mioclónicas). Paroxismos generalizados de PO a 2-3 Hz (crisis atónicas). Fotosensibilidad | Paroxismos generalizados de PO irregular. ↑ de los paroxismos generalizados  | Extinción de los paroxismos generalizados  |
| Síndrome de Lennox-Gastaut      | -Paroxismos generalizados de PO lenta de predominio bifrontal. Anomalías multifocales (FT)   | ↑ de los paroxismos de POL. Ritmos rápidos a 10 Hz. La POL pasa a PPO y la onda lenta se hace de mayor duración  | ↓ de los paroxismos. Anomalías focales o multifocales en áreas FT  |

**Tabla 4.-** *Continuación*

| SÍNDROME EPILÉPTICO                                | Vigilia   | HALLAZGOS EEG<br>Sueño no-REM                                      | Sueño REM   |
|--|---|--|---|
| <b>INDETERMINADAS</b>                              |   |  |   |
| Epilepsia mioclónica severa de la lactancia        | Normal hasta los 2 años. Paroxismos generalizados de PO-PPO. Fotosensibilidad precoz. Paroxismos multifocales | ↑ de la PO. Anomalías focales y multifocales                       | Variable según el estadio evolutivo                               |
| Epilepsia con punta onda continua durante el sueño | Paroxismos de PO focales y generalizadas  | Paroxismos de POL continua, bilateral y difusa (> 80% del trazado) | Desaparición de la POCS. Escasos paroxismos de PO de predominio F |
| Síndrome de Landau-Kleffner                        | Paroxismos de P y PO focales-multifocales   | Activación y difusión de los paroxismos                            | ↓ de la DEI   |

**DEI:** descargas epileptiformes interictales; **FT:** fronto-temporal; **P:** puntas; **PO:** punta-onda; **PP:** polipunta; **PPO:** polipunta-onda; **T:** temporal.

## EEG en la efectividad del tratamiento

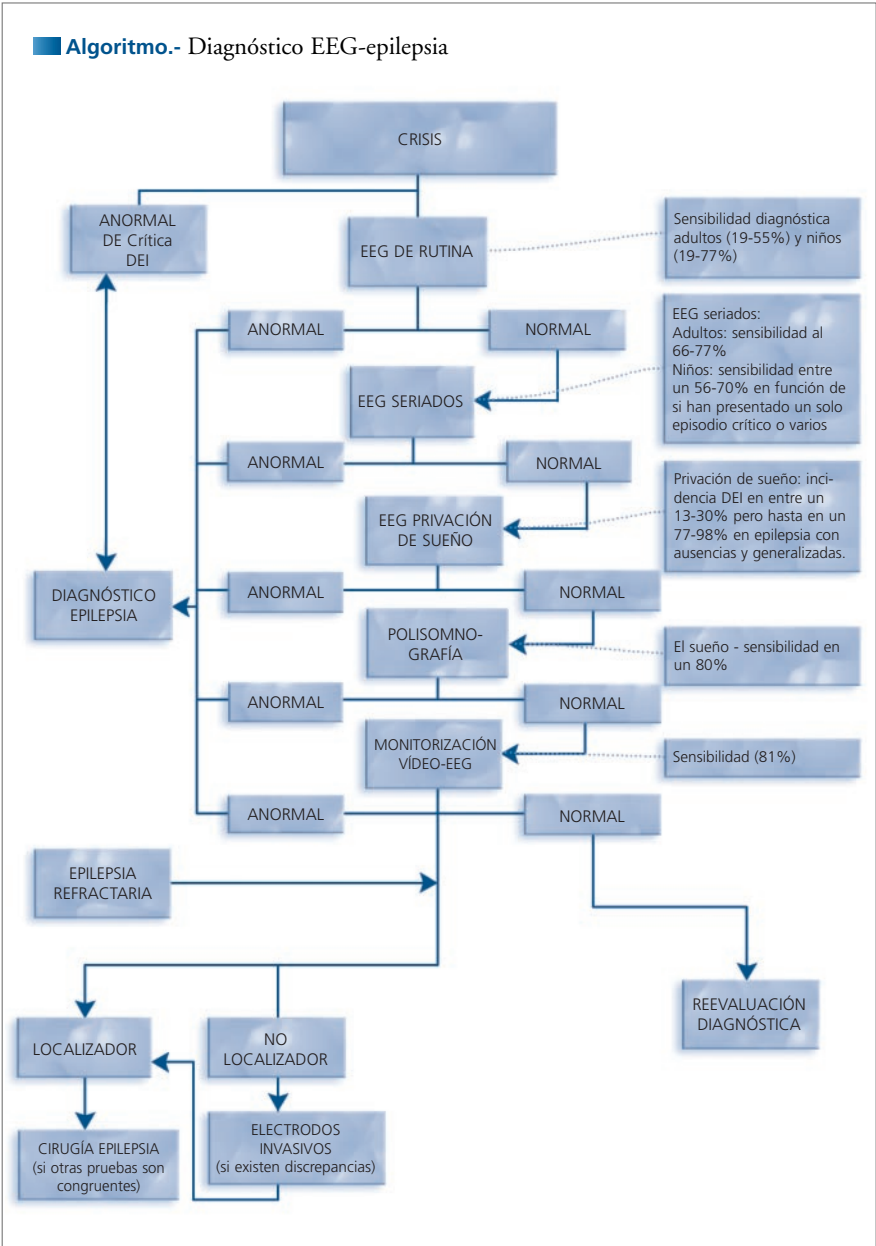
El rol del EEG en el seguimiento del tratamiento es incierto.

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

## EEG en el estatus epiléptico

- Es esencial para el correcto diagnóstico y manejo del estatus epiléptico, sobre todo en los estatus no convulsivos.
- El EEG permite el diagnóstico diferencial con estatus de crisis no epilépticas, donde el EEG será normal.
- La monitorización EEG ayuda en el control y seguimiento del tratamiento y aporta información pronóstica, ya que la persistencia de crisis electrográficas y/o actividades periódicas se asocian a mal pronóstico.

**Algoritmo.- Diagnóstico EEG-epilepsia**



## Bibliografía

- Jaseja H. Significance of EEG in the decision to initiate antiepileptic treatment in patients with epilepsy: A perspective on recent evidence. *Epilepsy Behav.* 2009;16:345-6.
- Noachtar S, Remi J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15:22-33.
- Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neuro Neurosur Psychiatry.* 2005;76 Suppl 2:S2-7.

# 3. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN EPILEPSIA REFRACTARIA

Dr. J. Palau y Dra. A. Castillo

## Concepto de epilepsia refractaria

La ILAE ha propuesto recientemente la siguiente definición de epilepsia refractaria<sup>1</sup>:

“Epilepsia farmacorresistente que puede ser definida como aquella en la que se produce un fallo en el tratamiento tras el empleo de dos fármacos antiepilépticos (FAE), escogidos y empleados de forma adecuada (en monoterapia o en combinación), bien tolerados, que no consiguen un estado libre de crisis de forma mantenida”.

La ausencia mantenida se define por "la ausencia de todos los tipos de crisis durante 12 meses o durante 3 veces el intervalo entre crisis previa a la intervención terapéutica, el periodo más largo".

Alrededor de un tercio de los pacientes afectos de epilepsia no obtienen un control adecuado de las crisis con un tratamiento farmacológico. Estos pacientes presentan un riesgo mayor de comorbilidad médica, psiquiátrica y psicosocial que aquellos con crisis controladas.

Es importante el diagnóstico precoz para

la optimización temprana del tratamiento, valorar la cirugía y realizar las adecuadas intervenciones psicosociales.

## Factores predictores de refractariedad

- Factores clínicos:
  - ▢ Respuesta inadecuada al tratamiento inicial
  - ▢ Frecuencia inicial de crisis elevada
  - ▢ Tipo de crisis (parciales complejas, atónicas...)
  - ▢ Asociación de distintos tipos de crisis en el mismo paciente
  - ▢ Etiología sintomática y criptogénica
  - ▢ Síndrome (sd) epiléptico (sd Lennox-Gastaut, sd cromosoma 20 en anillo, Landau-Kleffner, epilepsias mioclónicas progresivas...)
- Factores electroencefalográficos:
  - ▢ Mayor cantidad por unidad de tiempo de actividad epileptiforme intercristica
  - ▢ Presencia de actividad epileptiforme multifocal
- Factores genéticos

## Algoritmo diagnóstico en epilepsia refractaria

Hay que considerar refractariedad sólo si el diagnóstico es de certeza y existe fallo terapéutico a pesar de realizar un tratamiento correcto (por parte tanto del médico como del paciente). Para ello:

### 1º. Rehistoriar al paciente

### 2º. Excluir falsas causas de refractariedad:

1. Trastornos paroxísticos no epilépticos: hasta un 20% de los pacientes “refractarios” remitidos a unidades especializadas en epilepsia no padecen en realidad una epilepsia. Entre las patologías que pueden simular crisis epilépticas tenemos:
  - Síncope
  - Trastornos del sueño (trastorno conductual del sueño REM y movimientos periódicos de las extremidades)
  - Crisis psicógenas
  - Aura migrañosa, AIT
  - Trastornos del movimiento
2. Inadecuada elección del FAE para el tipo de crisis o epilepsia (por ejemplo: CBZ, OXC, PHT, GBP, PGB, TGB son inadecuadas para la EGI)
3. No cumplimentación terapéutica
4. Correcto FAE pero manejo inadecuado:
  - Duración inadecuada: esperar antes de cambiar
  - Infradosificación: subir hasta dosis toleradas
  - Adaptación al patrón temporal de

crisis (si existe), por ejemplo: predominio nocturno

5. Identificar factores desencadenantes: alcohol, drogas, menstruación, luces intermitentes, estrés, falta de sueño, fiebre, enfermedades intercurrentes (apnea del sueño, enfermedad renal), fármacos
6. Politerapia: valorar posibles interacciones (evitar FAE inductores enzimáticos en terapia asociada)
7. Valorar tolerancia y tolerancia cruzada

### 3º. Derivar de forma temprana a una unidad de epilepsia

Si existe la sospecha diagnóstica de una epilepsia refractaria o si existen dudas diagnósticas para:

1. Optimizar el diagnóstico:
  - Monitorización vídeo-EEG prolongada:

La monitorización continua con vídeo-EEG ha sido uno de los mayores avances para el diagnóstico y evaluación de los pacientes afectados de epilepsia refractaria. Permite evaluaciones prolongadas (días) combinando imágenes en vídeo y registros digitalizados EEG. Presenta las siguientes indicaciones (*ver capítulo 2*).

- a) Existencia de dudas diagnósticas: no sólo permite diferenciar trastornos epilépticos de otros no epilépticos, sino que posibilita un adecuado diagnóstico y clasificación de los trastornos epilépticos imprescindible en su adecuado tratamiento.
- b) Localización del foco epileptógeno en pacientes evaluados para cirugía de la epilepsia.

- c) Estudios funcionales y de mapeo de áreas corticales cerebrales en pacientes que van a ser intervenidos.
  - Resonancia magnética cerebral de alta resolución con secuencias específicas para epilepsia. La interpretación por radiólogos experimentados es fundamental, puesto que puede detectar anomalías sutiles en más del 90% de epilepsias crónicas focales.
2. Optimización del tratamiento farmacológico:
- Adecuado FAE para el tipo de crisis/tipo de síndrome.
  - Politerapia racional en pacientes no susceptibles de tratamiento quirúrgico
- (en algunos casos se puede obtener un control de crisis tras 5-6 FAE no efectivos usados previamente).
3. Valorar el tratamiento quirúrgico:
- Pacientes con síndromes remediables quirúrgicamente: se tiende a indicar el tratamiento quirúrgico de una forma cada vez más temprana (ejemplo: esclerosis mesial temporal).  
*Ver capítulo 10.*
  - Pacientes no susceptibles de cirugía curativa: medidas paliativas quirúrgicas (callosotomía, estimulador del nervio vago, transecciones subpiales múltiples...) o no quirúrgicas (dieta cetogénica...).

## Bibliografía

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the *ad hoc* Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2009. En prensa.
2. Beleza P. Refractory Epilepsy: A clinically oriented review. *Eur Neurol*. 2009;62:65-71.
3. Brodie MJ. Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005;112:36-9.



## 4. INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

Dr. J. Sancho y Dra. C. Santafé

### Indicación del tratamiento profiláctico

Dado que no hay evidencias de que los fármacos antiepilepticos (FAE) sean antiepileptogénicos, no está indicado el tratamiento preventivo de las crisis epilépticas. En algunos casos en los que la aparición de crisis es frecuente y puede empeorar el pronóstico (patología hemorrágica cerebral, procedimientos neuroquirúrgicos o traumatismos craneoencefálicos) se admiten tratamientos limitados durante 2-3 semanas para evitar crisis en el periodo inicial, pero se suspende tras este periodo ya que no ha demostrado que prevenga el desarrollo de epilepsia.

### Cuándo iniciar el tratamiento antiepileptico

El tratamiento de las crisis epilépticas debe iniciarse ante un diagnóstico claro de epilepsia, siendo una decisión consensuada entre médico y paciente una vez analizados los riesgos y beneficios del mismo.

Cuando un paciente tiene dos o más crisis, generalmente se establece el diagnóstico, y se considera indicado el

tratamiento con FAE siempre que se hayan excluido causas de crisis sintomáticas agudas (alteraciones metabólicas, consumo de sustancias epileptógenas...).

Se desaconseja tratar a los pacientes con bajo riesgo de recurrencias, como crisis epilépticas idiopáticas o criptogénicas con un electroencefalograma (EEG) normal.

En los pacientes con epilepsia de la infancia con puntas centro-temporales puede discutirse la posibilidad o no de iniciar tratamiento.

Una vez iniciado tratamiento, en los pacientes en que no exista certeza de que se trata de crisis epilépticas y/o que no responden al mismo, debe ser reevaluado continuamente el diagnóstico.

### Cuándo iniciar el tratamiento ante una crisis aislada

El tratamiento de una primera crisis reduce la probabilidad de recurrencia de crisis a uno o dos años, pero no influye en el pronóstico a largo plazo.

La decisión de iniciar el tratamiento debe considerarse de forma individual, teniendo en consideración factores tanto médicos como sociales o económicos.

**Tabla 1.-** Tasas de recurrencia de crisis a los 2 y 5 años en el estudio MESS  
(*Multicenter epilepsy and single seizures*)

|   | Riesgo de recurrencia a los 2 años | Riesgo de recurrencia a los 5 años |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Grupo de no tratados                      | 39%                                | 51%                                |
| Grupo de tratados desde la primera crisis | 27%                                | 50%                                |

Los factores que apoyan el inicio del tratamiento deben ser: la existencia de antecedentes genéticos familiares, la presencia de anomalías en el EEG y la presencia de una lesión subyacente en la neuroimagen. También se considera el inicio del tratamiento ante una primera crisis si la familia o el paciente no toleran la posibilidad de una recurrencia.

El balance entre riesgos y beneficios del tratamiento ante una primera crisis se inclina más hacia el tratamiento en los adultos y hacia la abstención terapéutica en niños (tabla 1).

### Con qué FAE iniciar el tratamiento

La elección del tratamiento inicial va a depender por un lado del tipo de epilepsia que padece el paciente y por otro del perfil farmacocinético y de efectos adversos de los fármacos.

Al inicio de los síntomas, en ocasiones no sabemos el diagnóstico del tipo de epilepsia, por lo que es importante tener en consideración la elección de fármacos de amplio espectro, que no empeoren determinados tipos de crisis y aquellos con mejor perfil de efectos adversos.

La monoterapia se considera el tratamiento de inicio de elección, por la menor incidencia de efectos adversos en

comparación con la politerapia. Sin embargo, no hay estudios bien diseñados que comparen la eficacia y tolerabilidad de ambos tipos de tratamiento.

Pragmáticamente, la elección de un FAE necesita ser individualizada analizando el perfil del paciente, incluyendo la eficacia del fármaco sobre el tipo de crisis o síndrome, la tolerabilidad, seguridad, facilidad de uso, farmacocinética, la posibilidad actual o futura de medicación concomitante por comorbilidad y el coste (tabla 2).

Los efectos adversos del tratamiento con FAE se pueden minimizar haciendo escalados lentos hasta llegar a la dosis de mantenimiento, evitando agentes inductores enzimáticos y usando los nuevos FAE que son mejor tolerados. La relación eficacia/seguridad de los nuevos FAE frente a los clásicos es más clara en el tratamiento de las crisis parciales.

También debemos considerar circunstancias particulares del paciente que va a ser sometido al tratamiento. En mujeres en edad fértil se recomienda evitar valproato, y si toman anticonceptivos orales evitar lamotrigina. En pacientes ancianos es muy importante evaluar el perfil cognitivo del FAE y la posibilidad de interacciones, siendo más recomendables que en otros grupos los nuevos FAE, como levetiracetam y gabapentina.

**Tabla 2.-** Recomendaciones sobre monoterapia de inicio según el tipo de crisis

|  | Primera elección                              | Segunda elección  |
|--|---|---|
| Crisis tónico-clónicas generalizadas           | Valproato<br>Lamotrigina                      | Levetiracetam<br>Topiramato                               |
| Ausencias                                      | Valproato<br>Etosuximida<br>Lamotrigina       | Levetiracetam<br>Topiramato                               |
| Mioclonías                                     | Valproato<br>Levetiracetam                    | Topiramato  |
| Crisis parciales simples                       | Levetiracetam<br>Lamotrigina<br>Oxcarbacepina | Valproato<br>Carbamacepina<br>Topiramato<br>Fenitoína     |
| Crisis parciales complejas                     | Levetiracetam<br>Lamotrigina<br>Oxcarbacepina | Valproato<br>Carbamacepina<br>Topiramato<br>Fenitoína     |
| Crisis parciales secundariamente generalizadas | Levetiracetam<br>Lamotrigina<br>Valproato     | Oxcarbacepina<br>Carbamacepina<br>Topiramato<br>Fenitoína |

## Bibliografía

- Cuándo se debe iniciar el tratamiento antiepiléptico. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia de la SEN. Barcelona: Thompson Reuters; 2008.
- French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. *New Eng J Med.* 2008;359:166-76.
- Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav.* 2009;15:56-65.

# 5. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA

Dra. A. Piera

## Consideraciones a plantear (*ver capítulo 3*)

Revisar diagnóstico.

Valorar si estamos tratando adecuadamente el síndrome o el tipo de epilepsia.

## Optimización del tratamiento en la epilepsia refractaria (ER)

El tratamiento de la epilepsia con fármacos antiepilépticos (FAE) tiene como objetivo conseguir el control absoluto de las crisis epilépticas, sin causar efectos secundarios, para alcanzar la máxima calidad de vida. A pesar de la aparición de nuevos FAE no se ha modificado la proporción de pacientes epilépticos resistentes a los FAE, aproximadamente un 30% en diversas series. Por ello es de gran importancia optimizar dentro de lo posible el tratamiento farmacológico y, si existe indicación, proponer alternativas terapéuticas no farmacológicas, como la cirugía. Las bases de la optimización terapéutica son:

- FAE adecuado y a dosis adecuadas
- Politerapia razonada o racional
- Evitar sobretratamiento
- Enfoque global de tratamiento

1. Conocer los factores pronósticos de ER (*ver capítulo 3*).
2. Hay un porcentaje indeterminado de pacientes diagnosticados de ER que pueden disminuir la frecuencia de crisis o estar libres de crisis epilépticas durante períodos de tiempo prolongados, con cambios de dosis, sustitución o adición de un nuevo FAE. La llegada de los FAE de tercera generación supone un cambio para estos pacientes.
3. Una valoración precisa a todos los pacientes con ER en una Unidad especializada en epilepsia refractaria es de gran utilidad, por la posibilidad de error diagnóstico o terapéutico, o por existir indicación de otros tipos de tratamiento, por ejemplo la cirugía.
4. Politerapia razonada/racional. En los pacientes con ER se debe usar dos, o a lo sumo tres FAE asociados, que podrán ir siendo rotados en caso de tolerancia farmacológica.
  - En los pacientes con ER en los que no exista indicación de cirugía ha de modificarse el tratamiento con FAE hasta alcanzarse el mejor balance entre el control de CE y efectos adversos.

- Se debe intentar una secuencia de combinaciones de FAE con propiedades sinérgicas (puede funcionar el **combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción**) y si alguna de estas combinaciones suprimiese las CE, mantenerla. Si es bien tolerada y reduce la frecuencia o gravedad de las CE pero no las elimina, valorar añadir un tercer FAE con diferentes propiedades (aunque siempre que sea posible mantener el menor número de fármacos). Cabe destacar que la tolerancia se puede producir en todos los FAE, sin poder predecir la misma en función del mecanismo de acción. En las tablas 1, 2 y 3 se detallan los diferentes FAE, con mecanismos de acción, posología, efectos adversos, indicaciones en la ficha técnica y formulaciones.
  - Cambios siempre lentos y graduales para minimizar efectos adversos.
  - A largo plazo evitar neurotoxicidad considerando el grado de eficacia.
  - En pacientes con ER intratable con FAE o cirugía tratar con mínima dosis eficaz y menor número de FAE posible, siempre que se supriman las CE más graves y se obtenga una reducción global del número de CE.
- ⇒ FAE **primera generación** (PB, PMD, PHT, ESX, CBZ, VPA)
  - ⇒ FAE **segunda generación** (LTG, GBP, FBM, VGB, TGB, TPM; LEV; PGB, ZNS)
  - ⇒ FAE **tercera generación** (RFM, LCM)
- **Primera generación.** Eficacia comprobada y conocida en diversos síndromes, posibilidad de control farmacocinético, efectos adversos a corto y largo plazo conocidos, teratogenicidad e interacciones medicamentosas, relación beneficio-coste.
  - **Segunda/tercera generación.** Eficacia comparable a los clásicos, mejor perfil farmacocinético y menor potencial de interacciones medicamentosas, no requieren controles farmacocinéticos, posibilidad de efectos adversos desconocidos a largo plazo, poblaciones farmacorresistentes, relación beneficio-coste.
  - **Empeoramiento de crisis epilépticas con ciertos FAE**
    - ⇒ CBZ, OXC, PB, PHT, TGB y VGB pueden empeorar las CE de ausencias
    - ⇒ CBZ, GBP, LTG, OXC, TGB y VGB pueden exacerbar las crisis epilépticas mioclónicas.

## Evidencias y recomendaciones en el tratamiento

Hay evidencia para efectividad y efectos adversos dosis-dependientes, pero no para los efectos a largo plazo, idiosincrásicos, teratogénicos, ventajas farmacocinéticas y ventajas coste-beneficio.

- Recomendaciones en politerapia/asociaciones
  - ⇒ **PB/PRM.** Difícil de combinar
  - ⇒ **PHT.** Difícil de combinar
  - ⇒ **ESM.** Con VPA
  - ⇒ **CBZ/OXC.** Buena combinación con fármacos de 2ª y 3ª generación. Vigilar

- tolerancia en el caso de fármacos que actúan en canales de sodio
- **VPA.** Buena combinación con CBZ y fármacos de 2ª y 3ª generación. Especialmente útil su combinación con LTG. Vigilar efectos cognitivos con fármacos que los tengan
- **BZD.** Con todo o con nada, usar poco y siempre a dosis bajas
- **VGB.** VPA (Sólo en síndrome de West)
- **LTG.** Buena combinación con cualquier fármaco. Vigilar tolerabilidad en el caso de fármacos que actúan en canales de sodio. Vigilar el efecto inductor de FAE de primera generación
- **FBM.** Útil con fármacos empleados en el síndrome de Lennox-Gastaut.
- **GBP.** Buena combinación con cualquier fármaco
- **TPM.** Buena combinación con cualquier fármaco. Vigilar efectos cognitivos en politerapia
- **TGB.** Con cualquiera que no tenga mecanismo gabaérgico puro. Muy poco empleado
- **LEV.** Buena combinación con cualquier fármaco
- **PGB.** Buena combinación con cualquier fármaco
- **RFM.** Útil con fármacos empleados en síndrome de Lennox-Gastaut
- **LCM.** Buena combinación con cualquier fármaco. Vigilar efectos adversos cuando se empleen fármacos que actúen en canales de sodio.

**Tabla 1.**

| MECANISMO DE ACCIÓN                             | FAE  | EFEECTO NEUROFISIOLÓGICO  |
|---|--|---|
| Bloqueo de canales de sodio                     | PHT, CBZ, LTG, FBM, OXC, TPM, VPA, ZNS<br>LCM (inactivación lenta)<br>RFM (prolonga estado inactivo) | Bloquea la propagación del potencial de acción<br>Estabilización membrana neuronal<br>Disminución liberación de neurotransmisores<br>Disminución de las descargas focales                           |
| Bloqueo de canales de calcio                    | ESM, VPA, GBP, LTG, TPM, ZNS, LEV, PGB, FBM  | Disminución liberación de neurotransmisores (subtipos N y P)<br>Disminución de la despolarización lenta (subtipo T)<br>Disminución de descargas punta-onda  |
| Modulación del receptor alostérico GABAA        | BZD, PB, FBM, TPM, ZNS   | Aumenta la hiperpolarización de membrana<br>Eleva el umbral de crisis<br>Atenúa las descargas punta-onda (BZD)<br>Agrava las descargas punta-onda (barbitúricos)<br>Disminuye las descargas focales |
| Inhibición del metabolismo y recaptación de GAB | VPA, TGB   | Incrementa niveles sinápticos de GABA<br>Aumenta la hiperpolarización de membrana<br>Disminuye las descargas focales<br>Agrava las descargas punta-onda   |
| Antagonismo del receptor NMDA                   | FBM<br>LCM (subunidad NR2B)  | Disminuye la neurotransmisión excitatoria lenta<br>Disminuye la neurotoxicidad de AA excitatorios<br>Retrasa la epileptogénesis   |
| Antagonismo del receptor AMPA/Kainato           | PB, TPM  | Disminuye la neurotransmisión excitatoria rápida<br>Atenúa las descargas focales  |
| Unión a la vesícula sináptica proteína 2A       | LEV  | Actualmente sigue siendo desconocido  |

Tabla 2.

| Fármaco   | Dosis de inicio                               | Escalada  | Dosis de mantenimiento                                    | Efectos secundarios  |
|---|---|---|---|--|
| <b>Ácido valproico (Depakine®)</b>                                | 200 mg/8 horas<br>500 mg/día<br>(Crono)       | 200-500 mg/<br>3 días   | 1.000-3.000 mg/día  | <b>Graves:</b> hepatitis inmunoalérgica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis<br><b>Leves:</b> molestias gastro-intestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia  |
| <b>Carbamacepina (Tegretol®) (Genérico)</b>                       | 200 mg/<br>12 horas                           | 100-200 mg/<br>3-7 días   | 600-1.800 mg/día  | <b>Graves:</b> rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular<br><b>Leves:</b> mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia  |
| <b>Etosuximida (Etosuximida Faes®)</b>                            | 250-500 mg/día                                | 250 mg/semana   | 750-2.000 mg/día  | <b>Graves:</b> rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), anemia aplásica<br><b>Leves:</b> alteraciones gastrointestinales, hipo   |
| <b>Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®)</b>                         | 300 mg/día                                    | No precisa  | 300-600 mg/día  | <b>Graves:</b> rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis<br><b>Leves:</b> cambios cosméticos (hirsutismo, hipertrofia gingival, acné), somnolencia, disartria, temblor, ataxia, neuropatía sensitiva, osteoporosis. |
| <b>Fenobarbital (Luminal®) (Cardenal®)</b>                        | 100 mg/día                                    | 50 mg/semana  | 100-300 mg/día  | <b>Graves:</b> rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis<br><b>Leves:</b> sedación, somnolencia, hiperactividad, Dupuytren, osteoporosis  |
| <b>Primidona (Mysoline®)</b>                                      | 125 mg/día                                    | 125 mg/semana   | 750-1.500 mg/día  | Similares a fenobarbital   |
| <b>Felbamato (Taloxa®)</b>  | 400-600 mg/día                                | 400-600 mg/<br>semana   | 1.600-3.600 mg/día  | <b>Graves:</b> aplasia medular, hepatitis<br><b>Leves:</b> anorexia, náuseas, vómitos, cefalea   |
| <b>Gabapentina (Neurontin®) (Genérico)</b>                        | 400 mg/día                                    | 300-400 mg/<br>3-7 días   | 1.800-3.600 mg/día  | <b>Graves:</b> no<br><b>Leves:</b> mareo, ataxia, somnolencia, aumento de peso, edema periférico, cambios de comportamiento  |
| <b>Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)</b> | 25 mg/día<br><br>12,5 mg/día si se asocia VPA | 25-50 mg/<br>semana<br><br>12,5-25 mg/<br>semana si se asocia VPA | 200-600 mg/día<br><br>100-200 mg/<br>día si se asocia VPA | <b>Graves:</b> rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis)<br><b>Leves:</b> astenia, cefalea, mareo, anomalidades de coordinación, tics (niños), insomnio  |
| <b>Levetiracetam (Keppra®)</b>                                    | 1.000 mg/día                                  | 500 mg/<br>semana   | 1.000-3.000 mg/día  | <b>Graves:</b> no<br><b>Leves:</b> astenia, somnolencia, cefalea, irritabilidad/cambios de comportamiento  |
| <b>Oxcarbacepina (Trileptal®) (Epilexter®)</b>                    | 300 mg/día                                    | 150-300 mg/<br>semana   | 900-2.400 mg/día  | <b>Graves:</b> hiponatremia (fundamentalmente ancianos), rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), neutropenia<br><b>Leves:</b> mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia  |

**Tabla 2.-** *Continuación*

| Fármaco   | Dosis de inicio | Escalada                     | Dosis de mantenimiento | Efectos secundarios   |
|---|-----------------|------------------------------|------------------------|---|
| <b>Topiramato (Topamax®) (Topibrain®) (Epilmax®) (Genérico)</b> | 25 mg/día       | 25 mg/semana                 | 200-500 mg/día         | <b>Graves:</b> nefrolitiasis, glaucoma de ángulo abierto, hipohidrosis (niños)<br><b>Leves:</b> parestesias, cefalea, fatiga, somnolencia, mareo, acidosis metabólica, pérdida de peso, alteraciones del lenguaje   |
| <b>Pregabalina (Lyrica®)</b>                                    | 150 mg/d        | 150 mg/semana                | 600 mg/día             | <b>Graves:</b> no<br><b>Leves:</b> mareo, somnolencia, temblor, aumento de peso, ataxia   |
| <b>Tiagabina (Gabitril®)</b>                                    | 5 mg/día        | 5 mg/semana                  | 30-70 mg/día           | <b>Graves:</b> estatus no convulsivo<br><b>Leves:</b> mareo, temblor, alteración concentración  |
| <b>Vigabatrina (Sabrilix®)</b>                                  | 1.000 mg/día    | 500 mg/semana                | 2-4 g/día              | <b>Graves:</b> psicosis, alteraciones visuales<br><b>Leves:</b> aumento de peso, depresión, alteraciones conducta   |
| <b>Zonisamida (Zonegran®)</b>                                   | 25 mg/día       | 50 mg/semana                 | 300-600 mg/día         | <b>Graves:</b> rash, cálculo renal, hipohidrosis (niños)<br><b>Leves:</b> fotosensibilidad, pérdida de peso, irritabilidad  |
| <b>Rufinamida (Inovelon®)</b>                                   | 400 mg/día      | 400 mg/día                   | 1.800-3.200 mg/día     | <b>Graves:</b> estatus convulsivo<br><b>Leves:</b> anorexia, somnolencia, cefalea, mareos, trastornos de conducta (hiperactividad), erupción cutánea, síntomas gastro-intestinales, incremento de enzimas hepáticas |
| <b>Estiripentol (Diacomit®)</b>                                 |                 | 3 días (según ficha técnica) | 50 mg/kg               | <b>Graves:</b> neutropenia<br><b>Leves:</b> anorexia, insomnio, ataxia, hipotonía, irritabilidad, náuseas   |
| <b>Lacosamida (Vimpat®)</b>                                     | 100 mg/día      | 100 mg/semana                | 200-400 mg/día         | <b>Graves:</b> no<br><b>Leves:</b> depresión, trastornos de equilibrio, cefalea, temblor, gastro-intestinales. Incremento intervalo PR dosis-dependiente  |

**Tabla 3.**

| Fármaco    | Indicaciones (según ficha técnica)                | Presentaciones   |
|------------|---|--|
| <b>CBZ</b> | CPS/CPC, CPGTC/CSGTC, formas mixtas               | Tegretol® comp 400 (env 100 y 50 comp); comp 200 (env 100 y 50 comp)   |
| <b>VPA</b> | Epilepsias generalizadas/parciales; formas mixtas | Depakine® sol 200 mg/ml (fras 60 ml); vial 400 mg + amp (env 1+1); comp recub 200 (env 40 y 100 comp); comp. Recub 500 (env 20 y 100). Depakine crono® 300 comp recub (env 100). Depakine crono® 500 comp recub (env 100). |
| <b>PHT</b> | CPS/CPC, CGTC, estatus                            | Epanutin® caps 100 mg (env 100); Epanutin susp 30 mg/5 ml (fras 500 ml). Fenitoina Rubio® amp 100 mg/2ml (env 1) y amp 250 mg/5ml (env 1). Sinergina® comp. 100 mg (env 100)   |
| <b>PB</b>  | CPS, CGTC/convulsiones                            | Gardenal® comp. 50 mg (env 30). Luminal® amp 200 mg/1ml (env 10); comp. 100 mg (env 50). Luminaletas® comp. 15 mg (env 30)   |
| <b>PMD</b> | CP, CGTC, mioclónica                              | Mysoline® comp 250 mg (env 30, 100)  |
| <b>ESX</b> | Ausencias   | Etosuximida Faes® caps 250 mg (env 30); caps 250 mg (env 60).  |



**Tabla 3.-** *Continuación*

| Fármaco    | Indicaciones (según ficha técnica)   | Presentaciones  |
|------------|--|---|
| <b>GBP</b> | Adulto: monoterapia y terapia añadida en crisis parciales<br>Niños > 3 años: terapia añadida en crisis parciales   | Neurontin® caps 300 mg (env 30 y 90); caps 400 mg (env 30 y 90); comp recub 600 mg (env 90); comp recub 800 mg (env 90).<br>Gabatur® caps 300 mg (env 30 y 90); caps 400 mg (env 30 y 90); comp. 600 mg (env 90); comp. 800 mg (env 90).  |
| <b>LTG</b> | Adultos/adolescentes >12 años:<br>Monoterapia en CP, CGTC/terapia añadida en CP, CGTC, SLG<br>Niños > 2: CP y SLG  | Lamictal® comp dispers 2 mg (env 30), 5mg (env 56), 25 mg (env 21, 42, 56), 50 mg (env 42, 56), 100 mg (env 56), 200 mg (env 30).<br>Crisomet® comp dispers 25 mg (env 21, 42 y 56); comp dispers 50 mg (env 42 y 56); comp dispers 100 mg (env 56); comp dispers 2 mg (env 30); comp dispers 5 mg (env 56); comp dispers 200 mg (env 30).<br>Labileno® comp dipsers 25 mg (env 21, 42 y 56); comp dispers 50 mg (env 42 y 56); comp dispers 100 mg (env 56); comp dispes 200 mg (env 30); comp dispers 5 mg (env 56) |
| <b>VGB</b> | Niños y adultos: monoterapia en espasmos (síndrome West)<br>Terapia añadida CP   | Sabrilix® comp 500 mg (env 100); sobr 500 mg (env 50)   |
| <b>TPM</b> | Niños/adultos > 11: monoterapia<br>Adultos y niños > 2 años: Terapia añadida CP, CGTC, SLG   | Topamax® caps dispers 15 mg (env 60); caps dispers 25 mg (env 60); caps dispers 50 mg (env 60); comp 100 mg (env 60); comp 200 mg (env 60); comp 25 mg (env 60); comp 50 mg (env 60).<br>Epilmax® comp. Recub 100 mg (env 60); comp. Recub 200 mg (env 60); comp. Recub 25 mg (env 60); comp. Recub 50 mg (env 60).<br>Topibrain® comp. Recub 25 mg (env 60 y 500 comp); comp. Recub 50 mg (env 60 y 500 comp); comp recub 100 mg (env 60 y 500 comp); comp recub 200 mg (env 60 y 500 comp)                          |
| <b>TGB</b> | Adultos/niños > 12 años: CP/CSG  | Gabitril® comp cup pel 10 mg (env 100); comp cub pel 15 mg (env 100); comp cub pel 5 mg (env 100)   |
| <b>OXC</b> | Adultos/niños > 6 <sup>a</sup> : CP/CSG  | Trileptal® comp cub pel 300 mg (env 100); comp cub pel 600 mg (env 100); susp 300 mg/5ml (fras 250 ml).<br>Epilexter® comp cub pel 300 mg (env 100); comp cub pel 600 mg (env 100) y susp 300 mg/5ml (fras 250 ml)  |
| <b>LEV</b> | Adultos: monoterapia en CP (> 16 años);<br>Terapia añadida CGTC (>12 años),<br>Mioclonías de EMJ (>12 años)<br>Niños: Terapia añadida en niños > 4 años con CP | Keppra® comp cub pel 250 mg (env 60); comp. Cub pel 500 mg (env 60); comp recub pel 1 g (env 30); sol oral 100 mg/ml (fras 300 ml); vial sol perfu 100 mg/ml 5 ml (env 10)  |
| <b>PGB</b> | Adultos: CP/CSGTC  | Lyricea® caps 150 mg (env 56); caps 75 mg (env 56); caps 300 mg (env 56); caps 75 mg (env 56)   |
| <b>ZNS</b> | Adultos: CP terapia añadida  | Zonegran® caps 100 mg (env 56); caps 25 mg (env 14); caps 50 mg (env 28)  |
| <b>RFN</b> | Pacientes > 4 años: terapia añadida en SLG   | Inovelon® comp recub 100 mg (env 10); comp recub 200 mg (env 60); comp recub 400 mg (env 100)   |
| <b>STP</b> | CGTC en S. Dravet no controladas con CBZ y VPA   | Diacomit® capsulas 250 mg.  |
| <b>LCM</b> | >16 años: CP terapia añadida   | Vimpat® comp recub pel 50 mg (env 14); comp recub pel 100 mg (env 56); comp recub pel 150 mg (env 56); comp recu pel 200 mg (env 56).<br>Vimpat sol perfu 10 mg/ml 20 ml (env 1 y 5 viales); jarabe 15 mg/ml (fras 200 ml)  |

CP: crisis parciales, CPS: crisis parciales simples, CPC: crisis parciales complejas, CSGTC: crisis secundariamente generalizadas tónico-clónicas; CGTC: crisis generalizadas tónico clónicas; SLG: síndrome Lennox-Gastaut.

## Bibliografía

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314-9.

Mohranraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*. 2006;13:277-82.

St Louis EK. Truly "Rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions; drug load and adverse effects. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7:96-105.

## 6. TRATAMIENTO DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN URGENCIAS

Dra. A. del Villar y Dr. R. Galiano

### Objetivos

Por su corta duración y su carácter autolimitado **las crisis epilépticas aisladas no son necesariamente una emergencia**. En muchos casos la crisis ya ha cedido cuando el paciente llega al Servicio de Urgencias. Por tanto los objetivos en la atención de estos pacientes son:

1. Establecer el diagnóstico:
  - Síndromico: crisis epilépticas frente a otros procesos.
  - Etiológico: valorar patologías causantes de crisis secundarias. Algunas de las más frecuentes son:
    - Traumatismo craneoencefálico (TCE), ictus, tumores, malformaciones o cirugía del sistema nervioso central (SNC).
    - Infecciones del SNC.
    - Tóxico-metabólicas: uso o privación de alcohol o drogas, fármacos (neurolépticos, insulina, hipoglucemiantes orales, isoniacida, teofilinas, ADT, imipenem...), alteraciones metabólicas (hipo/hiperglucemia, hipo/hipernatremia, hipocalcemia, hipotiroidismo, uremia, encefalopatía hepática), eclampsia, etc.

2. Considerar la necesidad de tratamiento:
  - De la propia crisis: a menudo la crisis ha cedido al llegar a Urgencias.
  - Profilaxis secundaria de nuevas crisis si procede.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

- Síncope
- Crisis psicógenas
- Escalofríos y tiritonas
- Movimientos anormales (temblor, distonía aguda)
- Accidente isquémico transitorio (AIT)
- Amnesia global transitoria
- Migraña con aura
- Encefalopatías tóxicas y metabólicas

### Anamnesis

- Características de las crisis: duración, características, nivel de conciencia, período postcrítico, síntomas asociados (fiebre, vómitos, alteración de la conducta).
- Antecedentes: retraso psicomotor, sufrimiento fetal, crisis febriles, TCE, ictus, consumo de fármacos o tóxicos.

- En pacientes con epilepsia conocida: cumplimiento del tratamiento y modificaciones recientes, frecuencia y características habituales de las crisis, factores desencadenantes (estrés, alteraciones del sueño, fiebre, menstruación).

## Pruebas complementarias

- Toma de constantes (tensión arterial y temperatura). Glucemia capilar. Pulsioximetría.
- ECG: tener en cuenta posibles arritmias causantes de síncope. Puede ser útil monitorizar al paciente mientras permanece en observación de urgencias.
- Analítica básica: bioquímica, hemograma, gasometría (suele haber acidosis láctica, elevación de CPK y leucocitosis).
- Niveles de fármacos antiepilépticos (disponibles en urgencias niveles de fenitoína, fenobarbital, carbamacepina y ácido valproico).
- Tóxicos en orina si existe sospecha de consumo.
- Solicitar historia antigua si es posible.

### INDICACIONES DE TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC) CRANEAL URGENTE

- Primera crisis en paciente adulto
- Crisis focales o focalidad neurológica no conocidas previamente
- Sospecha de infección del SNC. Paciente positivo para el virus de inmunodeficiencia humana conocido o sospechado
- TCE (no olvidar en traumatismos leves en pacientes alcohólicos)
- Estatus epiléptico
- Sospecha de epilepsia secundaria
- Cambio en características o frecuencia de las crisis en pacientes epilépticos

Pueden darse dos circunstancias:

## 1. PACIENTE QUE ACUDE CUANDO HA CEDIDO LA CRISIS

### a. Epiléptico conocido

- Sin modificación en las características de la crisis
  - Crisis única
  - Sin patología grave aguda asociada
- Si cumple los tres requisitos: alta y continuar control habitual. Evitar desencadenantes.
  - Si no: valorar ingreso o cambios terapéuticos (este último fundamentalmente si existe neurólogo de guardia)

### b. Primera crisis sin patología desencadenante

- Observación en urgencias 6-8 horas
- Valorar por neurólogo de guardia (en aquellos centros donde esté disponible)
- Si hay crisis generalizada, exploración física y pruebas complementarias normales: alta sin tratamiento y control en consultas externas
- Si hay crisis focal, exploración de pruebas complementarias anormales o crisis repetidas: valorar ingreso hospitalario

### c. Crisis sintomática aguda

- Se intentará corregir la causa
- Si a pesar de ello existen crisis recurrentes: considerar tratamiento con FAE, hasta que se corrija la causa

## 2. PACIENTE QUE PRESENTA CRISIS EN URGENCIAS

Si es un paciente con epilepsia conocida se actuará intentando no modificar la pauta de FAE previa, sin olvidar administrar las dosis correspondientes de su tratamiento habitual mientras permanezca en observación.

**MEDIDAS GENERALES (BOX VITALES)**

- Proteger al paciente para que no se lesione.
- Asegurar la vía aérea: retirar dentaduras y cuerpos extraños. Colocar tubo Guedel. Aspirar secreciones. O<sub>2</sub> en VMK a alto flujo.
- Monitorizar. Sat O<sub>2</sub>. Glucemia capilar y tensión arterial, temperatura y frecuencia cardíaca.
- Cateterización de vía venosa.
- Tiamina si hay sospecha de enolismo.
- En periodo postcrítico colocar en decúbito lateral.



*Si la crisis no cede espontáneamente en 5 minutos (2 minutos en CGTC)*

**CLONACEPAM** iv

Poner 1 mg en 2' hasta un máximo de 6 mg

o

**DIAZEPAM** iv

Poner 2 mg en bolo y repetir 2 mg/min hasta un máximo de 20 mg



*Si la crisis se repite o no cede en 10 min (50 minutos en CGTC)*

**VALPROATO** iv (amp de 400 mg)  
20 mg/kg en 5' (para 70 kg: 2½ amp)

o

**LEVETIRACETAM** iv (amp de 500 mg)  
500 ó 1.000 mg en 100 cc SF en 5'  
Máximo 2.500 mg en 15'

o

**FENITOÍNA** iv (amp de 100 y 250 mg)  
20 mg/kg máximo a 50 mg/minuto (adultos)  
ó 25-25 mg/minuto (ancianos)

No precisa monitorización.  
CI: hepatopatía, coagulopatía

Menores efectos secundarios e interacciones farmacológicas.  
Ajustar en insuficiencia renal.

Contraindicaciones: alteración conducción cardíaca, hipotensión, insuficiencia cardíaca grave.  
Se recomienda monitorización.



*Si no cede en 10'*

Asociar dos de los anteriores



*Si no cede en 10'*

ESTATUS EPILÉPTICO. UCI

CGTC: crisis generalizada tónico-clónica; CI: contraindicaciones.

**Tabla 1.-** Tratamiento de mantenimiento

|               |   |
|---------------|---|
| Levetiracetam | 500-100 mg/12 horas   |
| Valproato     | Perfusión continua: 1 mg/kg/día (iniciar a los 30' del bolo inicial). |
| Fenitoína     | 6 mg/kg/día, (para 70 kg: 100 mg/8 horas a pasar en 30 minutos).      |

---

## Bibliografía

- Rey Pérez A. Emergencias neurológicas. Cap. 3. Barcelona: Masson; 2005. p. 45-63.
- Serrano-Castro PJ, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo FM, Galán-Barranco JM, Moreno-Alegre V, Mercadé-Cerdá JM. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia para el diagnóstico y tratamiento del paciente con una primera crisis epiléptica en situaciones de urgencia. *Rev Neurol.* 2009;48:39-50.

# 7. TRATAMIENTO DEL ESTADO DE MAL EPILEPTICO

Dr. F.J. López-Trigo, Dr. P. Ortiz y Dra. T. Blanco Hernández

## Introducción

El *status epilepticus* (SE) es la máxima expresión clínica de la epilepsia. Es una urgencia médica que requiere tratamiento inmediato y vigoroso dirigido a detener toda actividad convulsiva, sea clínica o electroencefalográfica.

## Definición

Tradicionalmente se ha considerado que la actividad convulsiva debe persistir al menos durante 30 minutos para poder afirmar que estamos ante un *status epilepticus* (SE); sin embargo – recientemente- según la opinión clínica de la mayoría de expertos, las convulsiones simples que no forman parte de un episodio de SE no duran más de 2 minutos, por lo que se ha sugerido que los 30 minutos de actividad convulsiva son un período de tiempo demasiado largo para ser un criterio operativo y -con un propósito clínico práctico- han propuesto 10 minutos de actividad convulsiva clínica o electroencefalográfica como el período de tiempo que nos permite hacer el diagnóstico de SE<sup>1</sup>. Otros autores reducen incluso a 5 minutos la duración del *status*, especialmente en el generalizado tónico-clónico<sup>2</sup>.

## Epidemiología

La incidencia media del SE es al menos de un 20/100.000 en los países industrializados. La incidencia sigue una distribución bimodal

con índice mayor durante el primer año de vida y tras los 60 años.

Las causas más comunes en los niños son las crisis febriles y las infecciones, mientras que en los adultos son la enfermedad cerebrovascular y el abandono de los antiepilépticos.

El SE tiene una mortalidad a corto plazo de un 20% por lo que está justificado un tratamiento precoz y agresivo.

## Manejo

En un principio, ante un paciente en SE, la primera medida deberá dirigirse a mantener la función cardiorrespiratoria (vía aérea permeable, ventilación y circulación, como ante cualquier paciente en situación crítica).

Tratamiento ambulatorio del SE: hoy se admite que el tratamiento del SE debe iniciarse lo antes posible incluso a nivel ambulatorio, por miembros de la familia entrenados o personal paramédico. En estas circunstancias el uso de diazepam intrarrectal, lorazepam y midazolam intranasal a nivel ambulatorio

ha permitido una reducción entre un 40 y un 60% de los pacientes que llegan en estado convulsivo al hospital.

Simultáneamente, o tan pronto como sea posible, se obtendrá una vía intravenosa para la inyección de la medicación y la extracción de sangre para la medición de los niveles de glucosa, electrolitos, hemograma, función hepática y renal, determinación de tóxicos y niveles de antiepilépticos. Si no se consigue rápidamente una glucemia o el resultado muestra una hipoglucemia, iniciar una perfusión de glucosa i.v. con 50 ml de la solución al 50%. En los adultos una inyección de tiamina (250 mg i.v.) debe preceder a la administración de glucosa, como profilaxis de la encefalopatía de Wernicke. Monitorización electrocardiográfica (ECG).

#### Medidas generales hospitalarias:

1. Estudiar la etiología.
2. Estudiar la función hepática.
3. Punción lumbar.
4. Analítica de orina.
5. Análisis de tóxicos.
6. Iniciar monitorización EEG.
7. Iniciar terapia presora.
8. Corregir los trastornos fisiológicos y complicaciones médicas.
9. Trasladar al paciente a la UCI.
10. Iniciar la monitorización de la presión intracraneal.

#### Tratamiento farmacológico:

##### 1. Primera línea:

**Diazepam:** se utiliza la formulación i.v., en bolo, sin diluir, a razón de 0,15-0,25 mg/kg hasta un máximo de 20 mg. Se administra a una velocidad de

2 mg/min (sin exceder los 5 mg/min), interrumpiéndola cuando cede la crisis, lo cual suele ocurrir entre 1 y 3 minutos después de la inyección. Si la crisis no ha cedido en 5 minutos puede repetirse la dosis. La acción dura sólo 20 o 30 minutos, por lo que si se utiliza esta benzodicepina debe iniciarse a continuación el tratamiento con fenitoína. Téngase en cuenta que la farmacocinética se ve afectada en enfermedades hepáticas<sup>3,4</sup>.

Los ancianos tienen una susceptibilidad especial a los efectos de las benzodicepinas, a causa de su mayor sensibilidad a la acción farmacológica (experimentan a dosis más bajas tanto los efectos beneficiosos como los perjudiciales). Este efecto se debe, en parte, a la acumulación del principio activo por deficiencia en su biotransformación hepática.

Si se emplea en dilución debe ser fresca, ya que los plásticos pueden adsorberlo. La dilución a mayor concentración de 20 mg de diazepam en 250 mg de disolvente (4% de dextrosa y 0,18% de cloruro sódico) puede precipitar.

Si no se dispone de vía i.v. puede utilizarse el diazepam intrarrectal a razón de 10-20 mg (Stesolid)<sup>5-8</sup>, o midazolam intranasal (0,2 mg/kg)<sup>9</sup>, especialmente en niños. A esta dosis no se ha informado de alteraciones respiratorias.

**Clonacepam:** se administra a razón de 1 mg por vía i.v. en bolo en más de 30 segundos; puede ser repetido hasta cuatro veces. Debe ser mezclado con el diluyente, inmediatamente antes de inyectarlo. El comienzo de la acción es rápido (1 minuto) y su duración es de 24 horas. Presenta una tolerancia aguda al efecto anticonvulsivante menor que diazepam y lorazepam. Su inconveniente con respecto a las otras



benzodiazepinas es el mayor efecto sedante. Al igual que con el diazepam, el riesgo de depresión respiratoria es mayor en los casos de lesión cerebral (focal o metabólica) y en los ancianos. En raras ocasiones se ha observado hipotensión y colapso cardiovascular y probablemente ocurra sólo cuando se inyecta demasiado de prisa.

**Loracepam:** se administra en bolo intravenoso. Como el medicamento es solo moderadamente soluble en lípidos, la velocidad de inyección no es crítica. Usualmente está disponible en ampollas que contienen 4 mg en 1 ml. La dosis es de 0,07 mg/kg (hasta un máximo de 4 mg). Esta dosis se puede repetir si en 10 minutos no se ha observado efecto. No se recomienda la infusión a largo plazo. El loracepam no produce tromboflebitis o dolor en el lugar de la inyección, como ocurre con el diazepam. La inducción de hipotensión es rara. La depresión respiratoria se produce a una frecuencia similar a la registrada en el caso del diazepam (10%) pero, a diferencia de éste, o se produce tras la primera inyección o no se produce en absoluto. No se han descrito alteraciones en la frecuencia o en el ritmo cardíaco. Una de sus mayores ventajas es la duración de su acción (superior a las 24 horas). Al ser poco liposoluble no hay riesgo de acumulación en tejidos grasos y posterior redistribución. Su principal desventaja es el rápido desarrollo de tolerancia. La acción de las dosis iniciales persiste durante aproximadamente 12 horas (frente al breve período de acción del diazepam) pero las administraciones posteriores son menos útiles y hay que utilizar otros AE.

## 2. Segunda línea:

**Fenitoína:** se administra por vía i.v. a

razón de 15-18 mg/kg; a una velocidad de 50 mg/min; en los ancianos la velocidad de infusión debe ser inferior a 20 mg/min, monitorización del ECG y de la presión sanguínea. Fenitoína es incompatible con soluciones que contengan glucosa.

Su administración puede ser continuada como terapia crónica. Tiene poco riesgo de acumulación. Produce relativamente poca depresión del SNC o respiratoria. La hipotensión es común. Es esencial la monitorización ECG y los niveles plasmáticos. Debe ser administrada con suero fisiológico, en bomba de infusión. No debe administrarse conjuntamente con otros medicamentos. Nunca debe administrarse por vía i.m. Como su acción tarda un tiempo (de 10 a 30 min) y su administración ha de ser lenta, muchos autores consideran que debe administrarse simultáneamente con diazepam, en otra vía i.v.

**Fosfenitoína:** fue aprobada en 1996 para el tratamiento del SE en Estados Unidos. Se metaboliza en el hígado. Su vida media es de 14 horas. Aunque la solución está preparada para su uso por vía i.v. o i.m, la lenta absorción de esta última la desaconseja en el tratamiento del SE, debiéndose administrar por vía i.v a dosis de 15 a 20 mg /kg a una velocidad de 100-150 mg/mn, por tanto mas rápida que la fenitoína.

## 3. Tratamiento del estatus refractario:

Definido como el SE que continúa a pesar de un tratamiento inicial adecuado, con un antiepiléptico de primera y segunda línea.

Los fármacos que se utilizan son:

**Fenobarbital:** la dosis inicial es de 15-20 mg/kg (a la velocidad de 50-75 mg/min).

Se recomienda que la infusión dure más de 30 minutos, aunque podría administrarse más rápidamente si fuese necesario seguir los controles pertinentes en cuanto a la sedación, la hipotensión y la depresión respiratoria que puede producir. Si el paciente ya ha estado recibiendo benzodicepinas intravenosas el potencial de sufrimiento respiratorio probablemente estará aumentado, por lo que debe tenerse a mano el soporte respiratorio.

La probabilidad de que un antiepileptico utilizado como segundo o tercer agente terapéutico, cuando han fracasado otros agentes utilizados inicialmente, yugule las crisis, es bastante baja; se ha cifrado en torno al 7%<sup>10</sup>. Esto se debe probablemente a la pérdida de eficacia de estos medicamentos conforme aumenta la duración del SE. Estos datos suscitan la cuestión de si una vez fracasados los antiepilepticos convencionales no se debería pasar directamente la terapia definitiva con agentes anestésicos (midazolam, propofol o barbitúricos).

En muchos pacientes en los que las convulsiones continúan a pesar del tratamiento con benzodicepinas se prefiere fenobarbital a fenitoína como tratamiento inicial, debido a la rapidez de su acción, habida cuenta de lo ya dicho sobre el papel desempeñado por los fármacos de segunda línea.

**Pentobarbital:** no existen publicaciones con series largas, sino casos aislados o pequeñas series, y aun así es ampliamente utilizado.

Existe un metaanálisis a favor del uso de **midazolam**, sobre todo en niños, a dosis 0,2 mg/kg seguido de una dosis de mantenimiento de 0,1-0,4 mg/kg/hora<sup>11</sup>.

También se ha utilizado **lorazepam** a dosis de 1-9 mg/hora. Ambos presentan los problemas ya conocidos de depresión respiratoria e hipotensión.

**Propofol:** su utilización se ha extendido ampliamente y las dosis varían bastante según los autores; una media se sitúa entre 3-5 mg/kg seguido de una perfusión continua de 1-18 mg/kg/hora hasta conseguir el control de las crisis. Propofol, especialmente en niños, se ha asociado a lo que se ha denominado “síndrome por infusión de propofol”, fallo cardiaco, rabdomiólisis, acidosis metabólica, insuficiencia renal y a veces muerte. Se ha informado de que supondrían factores de riesgo: dosis altas, uso prolongado, tratamientos de soporte con corticosteroides y catecolaminas y posiblemente un índice de masa corporal bajo. Estas fatalidades se publicaron también cuando propofol se asociaba a dietas cetogénicas. Sin embargo, un síndrome similar se ha publicado con tiopental, y los componentes del síndrome pueden atribuirse al SE sólo, sugiriendo que el síndrome podría estar provocado por la combinación de sedación -anticonvulsivantes- SE y supresión farmacológica de la actividad cerebral.

Otros anestésicos como **isoflurane**, **ketamina** y **lidocaína** han sido utilizados en casos aislados, tras el fracaso de los fármacos convencionales.

#### 4. Nuevas opciones:

La aparición de nuevos fármacos antiepilepticos, con la posibilidad de ser administrados por vía i.v., ha abierto

nuevas posibilidades de tratamiento antes del uso del coma inducido, con mucho menos riesgo de efectos adversos.

**Valproato:** se ha introducido en terapéutica la forma i.v. Tiene un efecto mínimo sobre la presión arterial, el ritmo cardíaco y la función respiratoria, por ello debe ser especialmente tenido en cuenta en los pacientes con compromiso cardiovascular en quienes los tratamientos estándar pueden suponer un riesgo importante. La dosis usual inicial es de 25-30 mg/kg y debe administrarse sin diluir a velocidades de 500 mg/min en adultos. Continuar con 2 mg/kg/hora. Se ha informado de encefalopatía hiperamoniémica tras la carga intravenosa de valproato, por lo que debería vigilarse esta eventualidad mediante la medición de amonio en sangre o mediante el EEG. Valproato está contraindicado en los pacientes con trastornos del ciclo de la urea<sup>12,13</sup>.

**Levetiracetam:** infusiones rápidas hasta de 4.000 mg en 15 min o 2.000 mg en 5 minutos han sido bien toleradas.

No sufre metabolismo hepático ni tiene interacciones con otras medicaciones, con mínimo riesgo cardiovascular y respiratorio y pocos efectos sedantes. Los datos clínicos que avalan levetiracetam como un fármaco prometedor en el tratamiento del SE, especialmente en caso de fallo hepático, siguen siendo escasos, por lo que son necesarios estudios más extensos.

**Lacosamida:** hasta la fecha no hay ningún trabajo sobre el tratamiento del SE con lacosamida, aunque desde el perfil farmacológico<sup>14,15</sup> es un fármaco muy prometedor sobre todo desde la comercialización de su fórmula i.v.<sup>16</sup> La dosis i.v. a utilizar se sitúa entre 200 y 800 mg/d, en dos dosis, administradas en bolos, sin diluir, en 3 a 5 minutos, con un mínimo de separación entre las dos dosis de 15 a 30 min. Esta dosis ha sido bien tolerada, presentando algunos pacientes únicamente somnolencia y mareo<sup>2,17</sup>.

**Tabla 1.**

| MINUTOS | TRATAMIENTO   | ALTERNATIVA  |
|---------|---|--|
| 0       | Diagnóstico y medidas generales   |  |
| 5       | <b>Diazepam</b> 0,15-0,25 mg/kg hasta un máximo de 20 mg a una velocidad de 2 mg/min (sin exceder los 5 mg/min)         | <b>Clonacepam</b> 1 mg por vía i.v. en bolo en más de 30 segundos; puede ser repetido hasta cuatro veces<br><b>Lorazepam</b><br><b>Midazolam</b>   |
| 20      | <b>Fenitoína</b> i.v. de 15-18 mg/kg; (50 mg/mn); en los ancianos la velocidad de infusión debe ser inferior a 20 g/min | <b>Valproico</b> La dosis usual inicial es de 25-30 mg/kg y debe administrarse sin diluir a velocidades superiores a los 500 mg/min en adultos. Continuar con 2 mg/ kg/hora<br><b>Levetiracetam</b> Infusiones rápidas hasta de 4.000 mg en 15 min o 2.000 mg en 5 minutos han sido bien toleradas<br><b>Lacosamida</b> 200 y 800 mg/d, en dos dosis, administradas en bolos, sin diluir, en 3 a 5 minutos, con un mínimo de separación entre las dos dosis de 15 a 30 min<br><b>Fosfenitoína</b> i.v a 15 a 20 mg /kg a una velocidad de 100-150 mg/min |

**Tabla 1.-** *Continuación*

| MINUTOS | TRATAMIENTO   | ALTERNATIVA  |
|---------|---|--|
| 40      | <b>Fenobarbital</b> 15-20 mg/kg (a la velocidad de 50-75 mg/min).<br>Se recomienda que la infusión dure más de 30 minutos | <b>Midazolam</b><br>sobre todo en niños a dosis 0,2 mg/kg seguido de una dosis de mantenimiento de 0,1-0,4 mg/kg/hora<br><br><b>Propofol</b><br>3-5 mg/kg seguido de una perfusión continua de 1-18 mg/kg/hora |
| >60     | <b>Pentobarbital</b> dosis de carga 5-15 mg/kg en 1 hora; seguida de dosis de mantenimiento de 0,5 a 5 mg/kg/h            | <b>Tiopental</b> bolos de 100 a 250 mg en 20 segundos, bolos de 50 mg cada 3 minutos hasta el control de las crisis, seguido de infusión de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg/hora                                  |

## Bibliografía

- Beran RG. An alternative perspective on the management of status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2008;12:349-53.
- Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15:10-4.
- Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *Jama.* 1983;249:1452-54.
- Sorel L, Mechler L, Harmant J. Comparative trial of intravenous lorazepam and clonacepam im status epilepticus. *Clin Ther.* 1981;4:326-36.
- Delgado-Escueta AV, Fong CY. Status epilepticus: recent trends and prospects. *Neurologia.* 1997;12 Suppl 6:62-73.
- Graves N. Pharmacoeconomic considerations in treatment options for acute seizures. *J Child Neurol.* 1998;13 Suppl 1:S27-9; discussion S30-22.
- Holmes GL. Buccal route for benzodiazepines in treatment of seizures? *Lancet.* 1999;353:608-9.
- Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:623-26.
- Wolfe TR, Macfarlane TC. Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. *Am J Emerg Med.* 2006;24:343-6.
- Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:117-20.
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia.* 2002;43:146-53.
- Kanner AM. Intravenous valproate for status epilepticus... An effective, yet still merely empirical alternative! *Epilepsy Curr.* 2008;8:66-7.
- Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology.* 2005;64:353-5.
- Stohr T, Kupferberg HJ, Stables JP, et al. Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;74:147-54.
- Tilz C, Resch R, Hofer T, Eggers C. Successful treatment for refractory convulsive status epilepticus by parenteral lacosamide. *Epilepsia.* 2009.
- Perucca E. What is the promise of new antiepileptic drugs in status epilepticus? Focus on brivaracetam, carisbamate, lacosamide, NS-1209, and topiramate. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 12:49-50.
- Kellinghaus C, Berning S, Besselmann M. Intravenous lacosamide as successful treatment for nonconvulsive status epilepticus after failure of first-line therapy. *Epilepsy Behav.* 2009;14:429-31.

## 8. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS EN POBLACIONES ESPECIALES: ADOLESCENTES

Dra. E. López-Gomáriz y Dra. T. Villarroya

### Diagnóstico diferencial

Síncope vasovagal (en especial convulsivo), síncope cardiogénico, crisis psicógena, migraña, trastornos del movimiento, parasomnias, narcolepsia.

### Etiología de las epilepsias de inicio en la adolescencia por orden de frecuencia

**Epilepsia generalizada idiopática (EGI):** 70% (epilepsia ausencias juvenil, epilepsia mioclónica juvenil).

**Epilepsia temporal mesial (ETM):** 20%  
Otras epilepsias focales sintomáticas/  
probablemente sintomáticas: 8%  
E. mioclónicas progresivas: 1%  
Epilepsias focales idiopáticas: 1%

### Características de la EGI

- **Tipo de crisis:** ausencias, mioclonías y CGTC
- **E. neurológica:** normal
- **Resonancia magnética (RM):** normal
- **Electroencefalograma (EEG):** ritmo de fondo normal. PO y PPO >2,5 Hz bilateral, crítica y frecuentemente

intercrítica en pacientes no tratados, trazados postcríticos o mediante activaciones (HV, ELI, privación de sueño, sueño y despertar). *Pueden existir asimetrías y focalidades no consistentes.*

**Datos clínicos frecuentes:** ritmo circadiano de las crisis con predominio matutino (despertar), alta sensibilidad a la privación de sueño, alcohol, estrés, drogas etc., las ausencias (incluidos los estatus) y las mioclonías (incluidas las inducidas por praxis), pueden ser poco relevantes y sólo referidas tras interrogatorio específico. *Pueden existir automatismos, auras y lateralizaciones poco consistentes.* Las EGI presentes a esta edad suelen recurrir a la retirada del tratamiento.

### S. de EGI que se inician o persisten en el adolescente

- Epilepsia de ausencias juvenil
- Mioclonías periorales con ausencias
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Mioclonías palpebrales con ausencias
- EGI con sólo CGTC
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- EGI con ausencias fantasmas

## Tratamiento en la EGI

### • Pautas generales

- **Evitar factores precipitantes** (frecuentes a esta edad): privación de sueño (dormir antes de trasnochar), alcohol, cocaína, estrés y fatiga excesivos (marihuana: son convulsivógenas las oscilaciones bruscas de nivel).
- **En caso de fotosensibilidad** prevención específica: gafas azules, oclusión monocular > 2,5 m de distancia a pantallas, luz ambiental.
- **Insistencia en el cumplimiento del tratamiento** (frecuente suspensión de fin de semana para tomar alcohol por un concepto erróneo de la norma).
- **Evitar sobreprotección:** compatibilizar normas con el tipo de vida a esa edad.
- **Empleo de lorazepam 1mg,** v.o./sublingual en situaciones de riesgo: al acostarse tras privación de sueño o en caso de clúster de mioclonías o ausencias para prevenir la generalización.
- **Emplear fármacos antiepilépticos (FAE) con los menores efectos secundarios** a nivel cognitivo, metabólico, hormonal y teratogénico (mujeres), en monoterapia siempre que sea posible.  
*La mayoría de las EGI se controlan con FAE en el rango mínimo terapéutico.*

### • FAE de elección

- **Ácido valproico** (clásico): eficaz en ausencias, mioclonías y CGTC. Efectos secundarios especialmente metabólicos, hormonales y teratogénicos.
- **Levetiracetam:** eficaz antimioclónico (puede ser de 1ª elección en EMJ), menor eficacia en ausencias y CCTG.
- **Zonisamida:** eficacia (escasas series publicadas) especialmente en ausencias y CGTC, parece que menor en mioclonías.
- **Lamotrigina:** eficacia moderada en ausencia y CGTC, es promioclónico en monoterapia, pero puede ser sinérgico asociado al ácido valproico.
- **Otros FAE** que pueden ser empleados en EGI: topiramato, etosuximida (en ausencias), fenobarbital/primidona (pueden empeorar las ausencias), clobazam y clonacepam.

### • FAE desaconsejados en la EGI (pueden inducir empeoramiento):

- Carbamacepina, oxcarbacepina, fenitoína, vigabatrina, tiagabina, gabapentina, pregabalina.

## Epilepsias focales del adolescente

- **FAE de elección:** pautas similares al adulto, minimizando siempre los efectos secundarios especialmente a nivel cognitivo.
- **Evaluación quirúrgica** precoz en la ETM intratable (integración sociolaboral).

## Bibliografía

Panayotopoulos CP. Epileptic Syndromes and their Treatment. London: Springer-Verlag; 2007.  
Shorvon S. Handbook of Epilepsy Treatment. Oxford: Blackwell Science; 2000.

## 9. EPILEPSIA EN EL ANCIANO

Dr. M. García

### Datos generales sobre los ancianos

- Actualmente se consideran ancianos los mayores de 65 años.
- Las crisis epilépticas (CE) como síntoma y la epilepsia como enfermedad crónica es más frecuente en ancianos que en otras épocas de la vida.
- Son más sensibles a los efectos adversos dosis-dependientes de los fármacos en general y de los antiepilépticos (FAE) en particular como consecuencia de:
  - Envejecimiento del organismo como proceso de deterioro físico e intelectual.
  - Pluripatología. Aumento de farmacoterapia e interacciones medicamentosas.
  - Cambios en la farmacocinética y la farmacodinámica de los FAE.
  - En ocasiones la falta de apoyo social y el deterioro cognitivo condicionan la ingesta inadecuada de FAE y dificultad para obtener los datos en la anamnesis.
- Los pasos diagnósticos y terapéuticos de la epilepsia en los ancianos sigue las mismas pautas generales que en el resto de edades, pero con rasgos prácticos diferenciales que se exponen a continuación.

### Diagnóstico de epilepsia de inicio en ancianos

Se basa en los datos anamnésticos y exploratorios. Electroencefalografía (EEG) en sus diversas formas para demostrar el mecanismo epileptogénico de los síntomas y las pruebas analíticas y neurorradiológicas, fundamentalmente resonancia magnética (RM) cerebral, para demostrar la etiología del proceso.

#### Datos anamnésticos:

- Características diferenciales de los episodios epilépticos: aparición brusca, recurrentes, con síntomas similares o parecidos en los distintos episodios. Duración variable pero con recuperación total intercrisis.
- Qué síntomas nos deben hacer sospechar que pueden ser CE y su diagnóstico diferencial en el anciano:
  - Episodios focales neurológicos motores, sensoriales, sensitivos, del lenguaje sin pérdida de conciencia, cuyo mecanismo patogénico en el anciano con frecuencia es vascular (TIA), epiléptico (CPS), psicogénico o con menor frecuencia desmielinizante.

- ➡ Episodios de torpeza mental, conductas extrañas, gestos-movimientos-lenguaje sin sentido, con parcial o total desconexión del medio exterior que pueden ser interpretados como CPC.
- ➡ Crisis convulsivas CC generalizadas con o sin pérdida de conciencia.
- ➡ Pérdidas bruscas de conciencia con o sin aviso previo y que en el anciano hay que diferenciar de los síncope (muy frecuentes) por las diferentes implicaciones terapéuticas.
- ➡ No es infrecuente el inicio de una epilepsia en el anciano en forma de estatus epiléptico, si es convulsivo fácil de diagnosticar y urgente de tratar y el no convulsivo fácil de pasar desapercibido para el médico como cuadros psiquiátricos, confusionales o de otro diagnóstico.

## EEG

El origen epileptogénico de estos episodios y estatus se consigue mediante el registro de las CE de urgencia o en monitorización prolongada con vídeo-EEG, ECG y EMG.

## Diagnóstico etiológico

- Las crisis epilépticas más frecuentes en el anciano son las focales con o sin generalización secundaria y una etiología conocida (sintomáticas):

1. Crisis sintomáticas agudas: aparecen en el contexto de una patología neurológica aguda, cuya etiología en orden de mayor frecuencia es:

vascular, metabólica, tóxico-farmacológica, traumática, infecciosa.

2. Crisis sintomáticas remotas: producidas por una etiología que ocurrió en el pasado (meses o años) que pudo o no ocasionar CE, se forma un foco epiléptico y origina una epilepsia de aparición tardía. La patología vascular es la más frecuente, seguida a distancia por patología traumática, degenerativa, tumoral y carencial.
  3. Otro grupo menos frecuente son las de etiología desconocida que llamamos criptogénicas. Para llegar a catalogarlas en este grupo se debe descartar en el anciano patología paraneoplásica, tumoral infiltrativa (gliomas, linfomas, metástasis), infecciosa crónica (lúes, tuberculosis, cisticercosis, virus de la inmunodeficiencia humana, hongos, enfermedad de Whipple), autoinmunes (conectivopatías, vasculitis), endocrinas (tiroiditis de Hashimoto) y carenciales entre otros diagnósticos, sobre todo si aparecen otros síntomas neurológicos o trastornos de otros órganos.
  4. Todavía de menor frecuencia de inicio en el anciano está la epilepsia idiopática o primaria que tiene una base genética. Si aparece es en forma de CC generalizadas o de estatus no convulsivo de ausencias con un desencadenante fármaco-metabólico.
- Con frecuencia en el anciano se imbrican varios factores etiológicos en la aparición de las CE.



## Tratamiento de la epilepsia en ancianos

### Normas generales

- Seguridad diagnóstica de que son CE.
- Vigilar la aparición de efectos secundarios, que son más frecuentes en el anciano por la estrecha ventana terapéutica y con frecuencia achacados a otras patologías.
- Buen hábito de sueño, vida psicológicamente equilibrada y sin alcohol.
- Evitar los fármacos favorecedores de CE y si se emplean vigilar muy de cerca. Recomendable leer los prospectos de los fármacos administrados a los ancianos para saber si favorecen las CE.
- Tratamiento etiológico: retirar el fármaco. Corregir la hipoglucemia, hipo-hipernatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipoxemia. Bajar cifras de tensión en la encefalopatía hipertensiva. Cirugía de procesos expansivos. La cirugía de procesos no evolutivos rara vez está indicada en ancianos. Tratar la infección.

### Manejo de los FAE en los ancianos

- El objetivo es eliminar las crisis y no tener efectos secundarios.
- Tratamiento individualizado en función de las patologías y envejecimiento del anciano, de los efectos secundarios potenciales del FAE a usar, de la gravedad de las CE y de la etiología de la clínica.

- Monoterapia siempre que sea posible.
- Levetiracetam y lamotrigina son fármacos de primera elección en el anciano por su amplio espectro, buen perfil farmacocinético y pocas interacciones con otros fármacos.
- Introducción del FAE a dosis más bajas que en adultos, con un escalado lento y mínimas dosis de mantenimiento que controlen las CE sin producir efectos adversos. Para conseguirlo estrechar la vigilancia en los primeros meses de terapia y seguimiento a largo plazo por el neurólogo.
- En epilepsias sintomáticas agudas la suspensión de FAE debe realizarse progresivamente en semanas o meses una vez eliminada la causa desencadenante o estabilizada la enfermedad estructural. En epilepsias remotas y criptogénicas la introducción de FAE desde la primera CE y la retirada debe ser muy restringida, es mejor dejarlos con dosis bajas de un FAE de por vida.
- Estatus epiléptico o CE frecuentes precisan dosis altas de FAE para su control; conseguido éste se reducirá lentamente a dosis bajas y monoterapia.
- Ciertos efectos secundarios de los FAE son alteraciones que los ancianos pueden ya tener por el envejecimiento (deterioro cognitivo en función de efectos cognitivos: todos los FAE, osteoporosis: PB-PMD-CBZ-PHT-VPA, arritmias cardíacas CBZ-PHT-OXC, hiponatremia: CBZ-OXC, temblor VPA). En estos casos evitar dichos FAE.

## Pronóstico de la epilepsia del anciano

Mayor morbilidad (fracturas, edema agudo de pulmón, traumatismo craneoencefálico) y mortalidad que a otras edades. Sin embargo, la gran mayoría de CE agudas y crónicas se controlan con FAE.

### Bibliografía

- Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el anciano. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2009. Madrid: EMISA; 2009.
- Mauri JA, Vadillo FJ. Crisis y epilepsia en el anciano. Barcelona: Viguera editores; 2005.
- Orientación diagnóstica de las crisis epilépticas en los ancianos. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia de la SEN. Barcelona: Thompson Reuters; 2008.

# 10. TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES: MUJER FÉRTIL Y EMBARAZO

Dra.T. Villarroya y Dra. E. López Gomáriz

## Mujer fértil y epilepsia

1. Considerar los efectos metabólicos y cosméticos de los fármacos antiepilépticos (FAE).
2. Considerar las interacciones con los anticonceptivos (AC):
  - Anticonceptivos trifásicos; anticonceptivos sólo de gestágenos; implantes subdérmicos y parches transdérmicos, interacción con FAE inductores enzimáticos.
  - No hay contraindicación con anillos vaginales. Se puede usar “la píldora del día después” a dosis altas.
  - Medroxiprogesterona depot: no se altera con FAE inductores. Riesgo de osteopenia en uso prolongado, asociada a la inducida por el antiepiléptico.
3. Considerar a toda mujer con epilepsia en edad fértil como futura gestante.
4. Utilizar FAE con menor potencial teratogénico. No hay FAE que no tenga efectos indeseados sobre la gestación.
  - Fármacos a evitar: fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, primidona.
5. Suplementos con ácido fólico al menos 3 meses antes de la concepción (0,4-0,5 mg/d, y en las pacientes que toman VPA y CBZ, 5 mg/d).

| No Interacción AC                      | ↓ acción E y P              | ↓ acción E                                       | ↓ acción P   | ↓ acción FAE   |
|--|-----------------------------|--|--|--|
| LEV, VPA, GBP, VGB, PGB, ZNS, TGB, BZD | CBZ, PB, PHT, FBM, OXC, PRM | TPM<br>(a más de 200 mg/d, no con dosis menores) | LTG<br>(a más de 300 mg/d, dosis menores no hay datos) | Etinilestradiol reduce niveles de:<br>1.- LTG 50% (no se afecta cuando está asociada a VPA)<br>2.- VPA<br><br>Retirada de AC: intoxicación por LTG |

AC: anticonceptivos, E: estrógenos, FAE: fármaco antiepiléptico; P: progesterona

## Antes de la gestación informar de los riesgos de:

1. Efectos de las crisis incontroladas sobre el feto y la madre.
2. Riesgo de malformaciones mayores y menores inducidas por los FAE. Informar sin generar ansiedad del riesgo de malformación; en la población general es del 3%, en madres con epilepsia se encuentra entre el 4 y 9%, destacando que cuidando todos los factores, un 4% se diferencia poco del riesgo basal.
3. El tipo de epilepsia, su herencia y posible aparición en la descendencia, tanto a la paciente como a su pareja.
4. En general, no desaconsejar la gestación por la epilepsia.

## Planear la gestación

1. Cambiar al FAE más apropiado 6 meses antes de la gestación programada, en caso de que se considere que se ha de realizar un cambio. No se recomiendan cambios de los FAE inmediatamente antes o durante la gestación.
2. Utilizar monoterapia. Se puede plantear durante el periodo de ajuste de tratamiento previo a la gestación.
3. Las menores dosis posibles. Si las dosis son elevadas intentar fraccionarlas. Se puede plantear durante el periodo de ajuste de tratamiento previo a la gestación.
4. Control de niveles plasmáticos previo a la gestación.
5. Intentar reducción/retirada del FAE antes y durante el primer trimestre de la

gestación, si es posible (en libres de crisis los 2 años previos como mínimo).

6. Recordar los efectos cognitivos de los FAE sobre el feto. Sobre todo **VPA, PB, PMD**, aun con dosis bajas.
7. Recomendaciones FDA:
  - FDA categoría D (evidencia de daño fetal): fenitoína, fenobarbital, primidona y ácido valproico.
  - FDA categoría C (no hay suficientes estudios controlados): resto de FAE.

En cualquier caso se ha de **individualizar** y no existe una norma aplicable a todas las pacientes. Selección del FAE idóneo (el más eficaz, con menores efectos secundarios y menor riesgo de teratogenia). Se ha de tener en cuenta que influirá tanto el tipo de fármaco como la dosis.

## Si la mujer está ya embarazada

1. Control por tocología como embarazo de riesgo (diagnóstico precoz de malformaciones).
2. Si las crisis están controladas no hay beneficios en el cambio de tratamiento.
3. Si las crisis no están controladas debe continuar el esfuerzo terapéutico para controlar las crisis durante la gestación. A partir de la semana 14 se minimiza el riesgo de teratogenia, enfocando el tratamiento a evitar la crisis convulsiva en etapas avanzadas.
4. Control de niveles plasmáticos:
  - Individualizar y ajustar según los fármacos utilizados (en ocasiones puede ser necesario mensualmente):
    - **TPM**: desciende 30-35% en el segundo trimestre,

- **LTG:** desciende 68% (glucorinización hepática, eliminación renal), sobre todo en torno a las semanas 15 y 30;
  - **LEV:** (por su eliminación renal y el aumento de flujo renal durante gestación) plantear aumento de dosis a partir del segundo trimestre.
  - **ZNS:** podrían existir descensos de niveles, valorar ajuste al final del segundo trimestre.
  - **VPA** (> fracción libre), **CBZ**, **PHT**, **PB**, **PMD:** control de niveles plasmáticos (NP) en torno a las 12 y 26 semanas con ajuste de dosis.
5. Administración de vitamina K al neonato cuando se emplean FAE inductores enzimáticos (se realiza de rutina).
  6. Control de los niveles plasmáticos a las **3 semanas** después del parto, en particular para: **LTG**, **LEV**, **CBZ** y **OXC** su porción MHD.
  7. Parto:
    - Vaginal recomendado. Cesárea si las crisis son frecuentes (riesgo de crisis durante el parto).

La anestesia epidural no está contraindicada ni durante la labor, ni durante el periodo expulsivo (más bien indicada para evitar crisis por dolor/estrés).

No hay contraindicación documentada para el uso de prostaglandinas para inducir el parto ni para la interrupción voluntaria del embarazo.

## Después del parto

1. Volver a las dosis previas a la gestación en los 15 días postparto.
2. Valorar la lactancia materna: **VPA**, **CBZ:** compatible con lactancia según la Asociación Americana de Pediatría (AAP). **LTG:** pocos casos. Si aparece somnolencia/irritabilidad en el niño controlar los niveles plasmáticos en el bebé (siempre vigilar y valorar); considerar lactancia mixta. En general, se aconseja la lactancia materna.
3. Control postparto al incrementarse el riesgo de crisis por trastornos del sueño (lactancia), ajustar dosis/NP a las 2-3 semanas.

## Tabla resumen

| EPILEPSIA              | CBZ | LTG | LEV | TPM | OXC |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>1- PARCIAL</b>      | +   | +   | +   | +   | +   |
| <b>2- GENERALIZADA</b> |     |     |     |     |     |
| - TC + ausencias       |     | +   | +   | +   |     |
| - EMJ*,**              |     |     | +   | +   |     |

\*En la mujer fértil plantea dudas el TPM y VPA.

\*\*LEV no malformaciones mayores en monoterapia. Pocos casos (177).

## Bibliografía

- Aguglia U, Barboni G, Battino D, Cavazzuti GB, Citernes A, Corosu R, et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 1:S7-23.
- Kälviäinen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology*. 2006;26 Supl 12:S59-63.

# 11. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN SITUACIONES DE COMORBILIDAD: INSUFICIENCIA HEPÁTICA, INSUFICIENCIA RENAL, VIH, PACIENTE ONCOLÓGICO Y TRASPLANTES

Dra. M. Bonet Valls

## Tratamiento de las crisis en pacientes con insuficiencia hepática (IH) y/o renal (IR)

### Insuficiencia hepática

- *Consideraciones generales*

La enfermedad hepática influye en varios factores como el enlentecimiento del flujo hepático, la presencia de *shunts* y la pérdida de hepatocitos, que pueden alterar la metabolización de los fármacos. No se dispone de parámetros que midan la función hepática residual.

El hígado patológico produce menor cantidad de albúmina y alfa glucoproteína, proteínas a las que se fijan múltiples fármacos. En caso de disfunción hepática puede aumentar la fracción libre de fármaco en suero por disminución de la unión a proteínas, o por disminución en su metabolismo. Por este motivo se debe intentar cuantificar la fracción libre

cuando se determinen los niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos.

Las crisis pueden aparecer en cualquier estadio de la encefalopatía hepática. Pueden estar relacionadas con el propio proceso o con alteraciones iónicas de la glucosa u otros metabolitos. En caso de coagulopatía o de signos focales en la exploración se debe plantear la realización de una prueba de neuroimagen para descartar una lesión focal.

- *Tratamiento*

Para el tratamiento es fundamental corregir los desequilibrios metabólicos y la instauración de medidas anti-encefalopatía. El electroencefalograma (EEG) puede ser útil para detectar, además de los hallazgos típicos de la encefalopatía, actividad intercrítica epileptiforme.

En caso de iniciar tratamiento antiepiléptico hay que tener en cuenta que muchos pacientes se encuentran en una

situación de encefalopatía mínima, con lo que los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central (SNC) pueden ser más evidentes. Se recomienda reducir y fraccionar las dosis para mejorar la tolerabilidad.

En general se recomiendan fármacos antiepilépticos (FAE) con buen perfil hepático.

En el tratamiento de las crisis en pacientes con **porfirias** son recomendables GBP, PGB y LEV.

En pacientes con **enfermedad de Wilson** si reciben tratamiento con d- penicilamina hay que descartar un déficit de piridoxina (que se manifiesta con crisis) y corregirlo si es necesario.

### Insuficiencia renal

- *Consideraciones generales*

Las crisis pueden aparecer en el contexto de una IR aguda (dentro de los 15 primeros días) o en la fase avanzada de una insuficiencia renal crónica. Una calculadora de aclaramiento de creatinina está disponible en: <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>

Además de uremia, ante la presencia de una crisis, hay que descartar:

- ▢ Alteraciones electrolíticas: hiperpotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia.
- ▢ Toxicidad por fármacos: merecen especial atención los antibióticos. Beta lactámicos, cefalosporinas, carbapenems y quinolonas pueden desencadenar un estatus convulsivo o no convulsivo.
- ▢ Sepsis.
- ▢ Encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracraneal, hematoma

subdural: considerar la realización de una prueba de neuroimagen.

- ▢ En pacientes sometidos a diálisis: déficit de tiamina o de piridoxina.

**Encefalopatía urémica:** se caracteriza por alteración del estado mental, temblor, asterixis, mioclonías y fasciculaciones. Las crisis aparecen en un tercio de los casos y suelen ser generalizadas tónico-clónicas o mioclónicas, aunque también pueden ser parciales. El EEG, además de confirmar los datos de encefalopatía, puede diferenciar entre mioclonus epiléptico o no epiléptico y detectar un estatus no convulsivo.

**Síndrome de desequilibrio post-diálisis:** suele aparecer tras las primeras sesiones. Se caracteriza por inquietud, irritabilidad, confusión, cefalea, náuseas, vómitos, visión borrosa, asterixis y crisis. Se atribuye a la formación de edema cerebral por desequilibrio osmótico al eliminar la urea plasmática más rápidamente que la cerebral.

- *Tratamiento*

Al elegir un FAE se debe pensar en que el volumen de distribución está aumentado en caso de edema y, que puede que haya un aumento en la fracción libre plasmática de fármacos si hay proteinuria. Por este motivo se debe intentar cuantificar la fracción libre cuando se determinen los niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos.

También hay que considerar, en caso de hemodiálisis, la necesidad de suplementos de fármacos después de cada sesión (cuanto mayor es la unión de un fármaco a proteínas plasmáticas, menos posibilidades hay de dializarlo).

**Tabla 1.**

| Fármaco                | Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas | Metabolismo hepático | Efectos adversos hepáticos                                      | Ajuste de dosis en insuficiencia renal   | Ajuste de dosis en hemodíalisis (HD)  | Efectos adversos renales                           |
|------------------------|---|----------------------|---|--|---|--|
| Carbamacepina          | 75  | 98%                  | Aumento transaminasas, hepatitis, colangitis, fallo hepático    | No requiere  | No requiere   | Fracaso renal, nefritis tubulointersticial         |
| Clonacepam             | 86  | 99,5%                | Aumento transitorio de las transaminasas                        | No requiere  | No requiere   | No   |
| Etosuximida            | Mínimo                                      | 80%                  | No  | Cl Cr < 10 ↓ un 25%  | Puede eliminarse el 50% en 6 h de HD. Mejor dar tras HD                           | No   |
| Felbamato              | 20-25                                       | Sí                   | 5% aumento de transaminasas 6/75.000 pac/año fallo hepático     | ↓ la dosis habitual  | Evitar en HD por datos insuficientes  | No   |
| Fenobarbital/primidona | 45-60                                       | Sí                   | Hepatotóxico  | ↓ la dosis habitual  | Administrar una dosis suplementaria   | Neftrotóxico                                       |
| Fenitoína              | 70-95                                       | Sí                   | Hepatitis aguda, necrosis hepática                              | No requiere  | No requiere   | Nefritis intersticial, nefrotoxicidad, fallo renal |
| Gabapentina            | Mínima                                      | No                   | No  | Cl Cr > 80: dejar igual<br>Cl Cr 50-79: 200-600 mg/8 h<br>Cl Cr 30-49: 100-300 mg/8 h<br>Cl Cr 15-29: 300/48 h a 600/24 h<br>Cl Cr < 15: 300/48 h a 300/24 h | 200-300 mg. tras HD en dosis única o bien 100-150 mg/24 h + DS de 125-250 tras HD | No   |
| Lacosamida             | Mínima                                      | Posible              | No  | Cl Cr > 30 no precisa<br>Cl Cr < 30 dosis máx 250 mg/24 h  | Administrar el 50% de la dosis diaria tras la HD                                  | No   |
| Lamotrigina            | 55  | Sí                   | Aumento de las transaminasas, hepatitis, fallo hepático (raros) | ↓ la dosis habitual en insufic. renal moderada o severa  | Puede eliminarse el 20% en 4 h de HD. Mejor dar tras HD                           | Fallo renal (raro)                                 |
| Levetiracetam          | Mínima                                      | Escaso               | No  | Cl Cr 50-79: 0.5-1 g/12 h<br>Cl Cr 30-49: 250-750 mg/12 h<br>Cl Cr < 30: 250-500 mg/12 h   | 250-500 mg tras HD  | No   |
| Oxcarbacepina          | 38  | Escaso               | No  | Cl Cr < 30: ↓ la dosis en 50%  | Evitar en HD por datos insuficientes  | No   |



**Tabla 1. Continuación**

| Fármaco     | % unión a proteínas plasmáticas | Metabolismo hepático | Efectos adversos hepáticos                              | Ajuste de dosis en insuficiencia renal   | Ajuste de dosis en hemodíalisis (HD)           | Efectos adversos renales |
|-------------|---------------------------------|----------------------|---|--|--|--------------------------|
| Pregabalina | No                              | No                   | No  | Cl Cr > 60: dejar igual<br>Cl Cr 30-59: 25-100 mg/8 h<br>Cl Cr 15-29: 25- 50 mg/8 h<br>Cl Cr < 15: 25-75 mg/24 h | Dosis suplementaria única tras HD de 25-100 mg | No                       |
| Tiagabina   | 96                              | Sí                   | No  | No requiere  | No requiere                                    | No                       |
| Topiramato  | 15                              | Escaso               | Aumento transaminasas, fallo hepático (raros)           | ↓ 50% en I. renal moderada o severa  | 50-100 mg/12 h<br>50-100 mg tras HD            | Litiasis                 |
| Valproato   | 85-95                           | Sí                   | Aumento de las transaminasas, hepatitis, fallo hepático | No requiere  | Puede precisar dosis suplementaria             | Fallo renal (raro)       |
| Vigabatrina | No                              | Escaso               | Fallo hepático (raro).                                  | Teóricamente requiere ajuste No especificado   | Teóricamente requiere suplemento               | No                       |
| Zonisamida  | 40-60                           | Sí                   | Colecistitis, colestiasis, lesión hepatocelular (raros) | Información limitada   | Evitar en HD por datos insuficientes           | Litiasis                 |

## Tratamiento de las crisis en pacientes VIH+

Suelen aparecer con mayor frecuencia en fases tardías. Conllevan en general un mal pronóstico y suelen recurrir, por lo que se recomienda plantear tratamiento tras una primera crisis donde no se ha detectado una causa reversible.

Causas más frecuentes de crisis en VIH:

- Infecciones oportunistas:
  - Toxoplasmosis.
  - Meningitis criptocócica, meningitis tuberculosa.
  - Encefalitis por citomegalovirus.
  - Cisticercosis.
  - Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Lesiones ocupantes de espacio:
  - Linfoma.
  - Absceso cerebral (tuberculoma, criptococoma, *Nocardia*).
- Alteraciones metabólicas.
- Tóxicos:
  - Fosfocarnet.
- Otros:
  - Ictus.
  - Demencia asociada al VIH.

El FAE ideal para tratar a estos pacientes:

- No debería interferir con la replicación viral: VPA puede aumentar la replicación viral *in vitro* (este hecho no se ha confirmado en estudios *in vivo*).

- No debe interactuar con los antivirales: se debe evitar el uso de fármacos inductores y de fármacos con alta afinidad por la unión a proteínas.

La hipergammaglobulinemia inducida por el VIH aumenta la susceptibilidad de presentar reacciones de hipersensibilidad con fármacos antiepilépticos aromáticos, por lo que éstos se deben evitar.

**Fármacos recomendables:** GBP, LEV, PGB.

## Tratamiento de las crisis en pacientes oncológicos

### Tumores cerebrales primarios

Se estima que un 30% de los pacientes con tumores cerebrales presentarán crisis epilépticas, especialmente los gliomas de bajo grado.

Las crisis pueden estar relacionadas con el propio tumor, con su tratamiento (toxicidad por quimioterápicos, necrosis post-radioterapia...) o con complicaciones (alteraciones electrolíticas, infecciones oportunistas).

No hay evidencia que justifique el tratamiento profiláctico, aunque sí tras la primera crisis.

En casos de farmacoresistencia valorar la terapia combinada para el control de las crisis. Las medidas que pueden influir en el crecimiento tumoral (exéresis quirúrgica, radioterapia y/o quimioterapia) también pueden contribuir a mejorar el control de las crisis.

Si se prevé radioterapia craneal hay que evitar fármacos aromáticos (PHT, PB, PRM y CBZ) ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar

reacciones cutáneas graves. Evitar el uso de fármacos con efectos adversos cognitivos o motores, que en pacientes con neoplasias cerebrales pueden ser más marcados. Emplear fármacos con pocas interacciones.

**Fármacos a considerar** son: LEV, GBP, PGB, VGB.

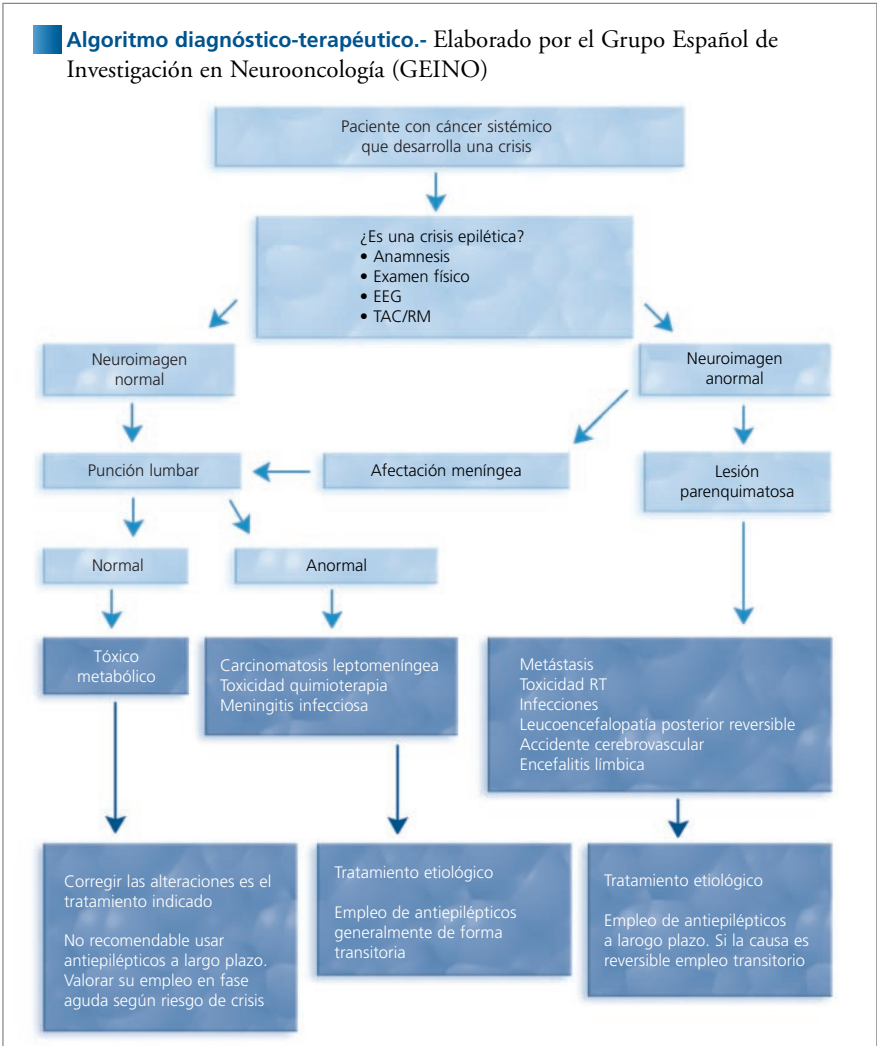
### Crisis en pacientes con cáncer sistémico

Se estima que alrededor de un 13% de todos los pacientes oncológicos pueden tener crisis.

Las causas más frecuentes son:

- Alteraciones **metabólicas**: hipoglucemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia.
- Crisis inducidas por **fármacos**: entre otros pueden ser producidas por cisplatino, busulfán, clorambucil, 5- fluoracilo, metotrexato y paclitaxel. Otros fármacos a considerar son:  $\alpha$ - interferón, ciclosporina A y agentes usados en el tratamiento de la diarrea (octeótrido), antieméticos (ondasetrón) y antibióticos (imipenem).
- **Metástasis** intracraneales: provienen de neoplasias pulmonares, mama, riñón y melanoma.
- **Síndromes paraneoplásicos**; encefalitis límbica. Se manifiesta con alteraciones del estado mental, alteración mnésica y crisis. Pueden preceder a la aparición del tumor. Se asocian a la presencia de anticuerpos antineuronales en suero y/o en el líquido cefalorraquídeo.
- Infiltración meníngea carcinomatosa.
- **Complicaciones cerebrovasculares**: ictus, trombosis venosas, hemorragias intraparenquimatosas.

- **Infecciones:** las crisis suelen aparecer cuando hay afectación encefálica asociada. Pueden ser por afectación del lóbulo temporal de origen viral (herpes simple, herpes 6 ó 7) o por lesiones focales (*Aspergillus*, *Nocardia* y *Toxoplasma*).
- **Complicaciones producidas por la radioterapia craneal:** pueden manifestarse de forma precoz (encefalopatía aguda) o tardía (radionecrosis o aparición de angiomas cavernosos).



## Tratamiento de las crisis en pacientes trasplantados

Las crisis en los pacientes trasplantados suelen ser un fenómeno aislado de origen multifactorial que normalmente no requiere tratamiento a largo plazo.

En la evaluación pre-trasplante se recomienda recoger el antecedente de crisis en el pasado.

Es conveniente la realización de un EEG, que en caso de alteración del nivel de conciencia, puede ser útil para descartar un estatus no convulsivo.

**Factores desencadenantes a considerar:**

- Alteraciones de los **electrolitos**: hipoglucemia, hiponatremia, hipomagnesemia (puede además potenciar la toxicidad de la ciclosporina), hipocalcemia.
- Neurotoxicidad por los **inmunosupresores**: es importante reconocer síntomas iniciales como temblor e inquietud. Tanto ciclosporina como tacrolimus (FK 506) pueden producir crisis y un cuadro de encefalopatía posterior reversible. Es importante sospechar precozmente la posibilidad de toxicidad para determinar niveles de fármacos y ajustar la dosis. Ver **tabla 2 y 3**. Carmustina y busulfán también pueden producir crisis.

Se debe revisar el tratamiento concomitante con otros fármacos (imipenem...).

- **Patología cerebrovascular** arterial o venosa: es especialmente frecuente en el

postoperatorio del trasplante cardiaco (hipoxia, émbolos). Debe realizarse un estudio analítico (hemograma y hemostasia) para descartar coagulopatía y/o trombopenia que aumente el riesgo de sangrado. La técnica de imagen de elección es la RM, aunque en algunas situaciones es preferible la TAC por su rapidez y accesibilidad.

- **Infecciones del SNC**: meningitis, encefalitis y/o abscesos. Se debe revisar el régimen de profilaxis antibiótica y considerar la posibilidad de *Aspergillus*, *Nocardia* y *Listeria*. Si hay sospecha clínica considerar el estudio de LCR, descartando previamente la posibilidad de hipertensión intracraneal y considerando el riesgo de complicaciones post- punción lumbar en caso de coagulopatía.
- Linfoma u otras **neoplasias**.

El tratamiento antiepiléptico debe ser considerado tras una crisis si hay una alteración tóxico-metabólica que no puede ser corregida, si se aprecia una lesión estructural o infección del SNC o si la aparición de nuevas crisis supone un riesgo para el estado del paciente.

Se debe evitar FAE que puedan producir reacciones idiosincrásicas que puedan desencadenar un fallo catastrófico del órgano o que puedan interactuar con los inmunosupresores (PHT, CBZ y PB pueden reducir los niveles de ciclosporina y de tacrolimus, se debe ajustar la dosis de estos últimos en caso de supresión del tratamiento antiepiléptico).

- **Fármacos a considerar** son: LEV, GBP.

**Tabla 2.-** Interacciones entre inmunosupresores y FAE

| Inmunosupresores                        | FAE                                   |
|---|---------------------------------------|
| <b>Ciclosporina</b><br>Sandimmun®       | <b>Inductores (CBZ, OXC, PB, PHT)</b> |
| <b>Tacrolimus</b><br>Prograf®/Advagraf® | <b>Inductores (CBZ, OXC, PB, PHT)</b> |
| <b>Corticoides</b>                      | <b>Inductores (CBZ, OXC, PB, PHT)</b> |
| <b>Sirolimus</b><br>Rapamune®           | <b>Inductores (CBZ, OXC, PB, PHT)</b> |
| <b>Micofenolato</b><br>CellCept®        | <b>No interacciones</b>               |
| <b>Azatioprina</b><br>Imurel®           | <b>No interacciones</b>               |
| <b>Ciclofosfamida</b><br>Genoxal®       | <b>PB (leucopenia)</b>                |

**Tabla 3.-** Efectos inmunosupresores en el SNC. Efecto proconvulsivante

| Inmunosupresores                        | SNC/crisis |
|---|------------|
| <b>Ciclosporina</b><br>Sandimmun®       | <b>+++</b> |
| <b>Tacrolimus</b><br>Prograf®/Advagraf® | <b>+++</b> |
| <b>Corticoides</b>                      | <b>-</b>   |
| <b>Sirolimus</b><br>Rapamune®           | <b>-</b>   |
| <b>Micofenolato</b><br>CellCept®        | <b>+</b>   |
| <b>Azatioprina</b><br>Imurel®           | <b>-</b>   |
| <b>Ciclofosfamida</b><br>Genoxal®       | <b>-</b>   |

## Bibliografía

- Gil-Nagel A. Challenges in the management of epilepsy. *The Neurologist*. 2008;14 Suppl 1:S1-81.  
 Optimizing therapy of seizures in specific clinical situations. *Neurology*. 2006;67 Suppl 4:S1-63.  
 Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy; implications for treatment. *Acta Neurol Scand*. 2009;120:1-15.

## 12. COMORBILIDAD EN EPILEPSIA: MIGRAÑA

Dra. M. Asensio y Dra. L. Hernández

### Introducción

Epilepsia y migraña engloban un amplio porcentaje de los pacientes controlados en consultas de Neurología. Ambas forman parte de un grupo de enfermedades neurológicas crónicas caracterizadas por ataques recurrentes de disfunción del sistema nervioso con retorno a la situación basal entre los mismos.

### Comorbilidad epidemiológica

Los datos descritos en la literatura sugieren que epilepsia y migraña son enfermedades comórbidas, es decir, pueden ser observadas en el mismo individuo más frecuentemente de lo esperado únicamente por el azar.

Varios estudios demuestran que los pacientes con epilepsia y/o migraña tienen más riesgo de padecer la otra enfermedad que el resto de la población (tabla 1).

Existen a su vez diferencias epidemiológicas entre ambas entidades:

- **Sexo:** la migraña tiene un claro predominio femenino que no se observa en la epilepsia.
- **Edad:** la migraña es más frecuente en la edad adulta, mientras que la epilepsia aumenta en las edades extremas de la vida.

### Comorbilidad clínica

En la mayor parte de los pacientes con ambas enfermedades los ataques se presentan sin una correlación cronológica estricta. Sin embargo, migraña y epilepsia pueden ocurrir en estrecha relación temporal y la cefalea preceder, acompañar o seguir a la crisis epiléptica.

- **Hemicrania epiléptica:** según los criterios de la ICDH-II puede ser diagnosticada cuando una cefalea de características migrañosas de segundos a minutos de duración ocurre durante la fase ictal de una crisis parcial, ipsilateral a la descarga epiléptica. En las series publicadas sólo el 2,2% de los pacientes epilépticos presentaron cefalea ictal con una duración entre 30 y 60 segundos.
- **Cefalea postictal:** puede presentarse

Tabla 1.

| PREVALENCIA EPILEPSIA |                      | PREVALENCIA MIGRAÑA |                       |
|-----------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| Población general     | Pacientes migrañosos | Población general   | Pacientes epilépticos |
| 0,5-1%                | 1-17%                | 12%                 | 24%                   |

Tabla 2.

| SÍNTOMAS VISUALES                      | AURA VISUAL MIGRAÑOSA  | CRISIS DEL LÓBULO OCCIPITAL  |
|--|--|--|
| <i>Luces</i>                           | Parpadeantes, incoloras, zig-zag   | Formas circulares y coloreadas   |
| <i>Evolución</i>                       | Desarrollo progresivo de 5-30 min. El inicio brusco es raro  | Desarrollo rápido en segundos  |
| <i>Duración total</i>                  | < 60 min   | Breve (2-3 min)  |
| <i>Localización en el campo visual</i> | Inicio en el centro del campo visual con crecimiento progresivo hacia la periferia, a menudo seguido de escotoma | Aparece en la periferia del hemicampo temporal, haciéndose mayor e incluso con desplazamiento horizontal hacia el lado contralateral |
| <i>Cefalea</i>                         | Seguido de migraña   | Cefalea postictal 3-15 min tras el fin de la crisis (migrañosa o tensional)  |

como cefalea tensional o ser indistinguible de una migraña. Según los criterios de la ICDH-II ha de aparecer en las tres horas posteriores a la crisis y resolverse en 72 horas. Es mucho más prevalente en las epilepsias del lóbulo occipital, donde su presentación frecuentemente es migrañosa.

- **Migralepsia:** se define como la aparición de una crisis epiléptica durante el aura migrañosa o en la hora siguiente a la misma. En ocasiones resulta difícil distinguir el aura visual de las crisis del lóbulo occipital y frecuentemente se diagnostica de migralepsia a pacientes con crisis occipitales y cefalea post-ictal. Algunos datos pueden ayudarnos en el diagnóstico diferencial (tabla 2).

## Tratamiento

Debido a que uno de los mecanismos fisiopatológicos de la migraña es la hiperexcitabilidad neuronal, no es de extrañar que ciertos fármacos neuromoduladores resulten eficaces en el tratamiento de esta patología.

**Valproato y topiramato** han demostrado su efectividad en la profilaxis de la migraña mediante estudios aleatorizados controlados. Otros fármacos antiepilépticos como gabapentina, levetiracetam, tiagabina y zonisamida están resultando eficaces en la profilaxis migrañosa. Lamotrigina ha demostrado su eficacia como tratamiento profiláctico en un estudio doble ciego, y en estudios abiertos tan sólo en migraña con aura.

En cuanto a los fármacos antiepilépticos, los pacientes migrañosos suelen presentar una mejor tolerancia que los epilépticos. En parte podría ser explicado por las dosis menores empleadas en la migraña (tabla 3).

En los casos posibles emplearemos un único fármaco para tratar ambas entidades comórbidas. Esto reduciría los efectos adversos, la politerapia e incluso aumentaría la eficacia del tratamiento, siempre con la precaución de no infratratar ninguna de las dos patologías.

**Tabla 3.-** Fármacos antiepilépticos empleados en migraña

|                         | <i>Dosis antimigrañosa</i> | <i>Dosis antiepiléptica</i> |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <i>Valproato sódico</i> | <i>500-1.500 mg</i>        | <i>700-4.000 mg</i>         |
| <i>Topiramato</i>       | <i>50-100 mg</i>           | <i>50-400 mg</i>            |
| <i>Gabapentina</i>      | <i>300-3.000 mg</i>        | <i>600-3.600 mg</i>         |
| <i>Levetiracetam</i>    | <i>1.500-4.500 mg</i>      | <i>1.000-3.000 mg</i>       |
| <i>Zonisamida</i>       | <i>100-400 mg</i>          | <i>100-400 mg</i>           |

### Bibliografía

- De Simone R, Ranieri A, Marano E, Beneduce L, Ripa P, Bilo L, et al. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci.* 2007;28 Suppl 2:S150-5.
- Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol.* 2006;5:148-57.
- Rogawski MA. Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy. *Arch Neurol.* 2008;65:709-14.



# 13. COMORBILIDAD EN EPILEPSIA: TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Dra. M. Asensio y Dr. J.C. Giner

## Introducción

La epilepsia y las enfermedades psiquiátricas son patologías con una relación compleja y bidireccional, de forma que **los pacientes con epilepsia tienen mayor prevalencia de enfermedades psiquiátricas y viceversa.**

■ **Tabla 1.**

| ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA  | PACIENTES CON EPILEPSIA | POBLACIÓN GENERAL                                    |
|--------------------------|-------------------------|--|
| Depresión                | <b>11-80%</b>           | <b>3,3% Distimia</b><br><b>5-17% Depresión mayor</b> |
| T. Ansiedad generalizada | <b>15-25%</b>           | <b>5-7%</b>  |
| Trastornos psicóticos    | <b>2-9%</b>             | <b>1%</b>  |
| T. pánico                | <b>5-21%</b>            | <b>0,5-3%</b>  |
| TDAH                     | <b>12-37%</b>           | <b>4-12%</b>   |

## Epilepsia y depresión

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en pacientes con epilepsia, especialmente en pacientes con crisis frontales o temporales y con mal control de las mismas. Es importante resaltar que los pacientes con epilepsia del lóbulo

temporal y depresión tienen un riesgo de suicidio 9-25 veces mayor que la población general, siendo esta una de las principales causas de muerte en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

En función de la relación temporal con la crisis podemos encontrar lo expuesto en la tabla 2.

■ **Tabla 2.**

| RELACIÓN CON LA CRISIS | DEPRESIÓN | CARACTERÍSTICAS  |
|------------------------|-----------|--|
| Previa                 | Preictal  | Horas-días antes de la crisis. Resolución en 24 horas tras la crisis |
| Coincidente            | Ictal     | Síntomas anímicos como expresión de crisis parcial                   |
| Posterior              | Postictal | Aparece en primeras 24 h tras crisis. Puede durar hasta 2 semanas    |

La verdadera comorbilidad entre epilepsia y depresión es la **depresión interictal**. En un 30% de los casos se presenta con un cuadro atípico, por lo que se infradiagnostica con frecuencia.

El tratamiento con PB, BZD, PRM, VGB y TGB así como la **retirada** de VPA, CBZ, LTG y tras la lobectomía anterotemporal de la cirugía de la epilepsia pueden inducir **depresión yatrógena** (se ha de considerar que la cirugía también puede producir mejorías en depresiones previas).

• **Tratamiento**

Es fundamental indagar sobre la existencia de episodios maníacos o hipomaníacos que revelen la existencia de un trastorno bipolar de base, ya que el inicio de tratamiento con antidepresivos puede desencadenar episodios maníacos.

Dentro de los fármacos antiepilépticos (FAE), LTG es el de elección por su efecto antidepresivo y estabilizador del ánimo. También están indicados VPA y CBZ, ya que son estabilizadores del ánimo.

A la hora de decantarse por un fármaco antidepresivo u otro hay que tener en cuenta que:

- **Maprotilina-amoxepina-clomipramina y bupropión** están contraindicados por su conocido efecto proconvulsionante.
- ISRS e IRSN son los más seguros, son especialmente eficaces cuando hay síntomas atípicos y concretamente **citalopram, escitalopram y sertralina** son de elección, ya que no se metabolizan por el citocromo p450 hepático, por lo que se evitan interacciones con muchos FAE.

- Los **antidepresivos tricíclicos**, como grupo, son fármacos de segunda línea. Son eficaces, pero pueden provocar descompensaciones epilépticas, especialmente si se utilizan a dosis elevadas, con incrementos rápidos y existe un EEG de base anormal.
- El **litio**, tratamiento de elección para el trastorno bipolar, tiene un conocido efecto proconvulsivante, por lo que debe usarse con precaución. Si su uso es imprescindible debe ajustarse la dosis de FAE para disminuir el riesgo de crisis.
- La **TEC**, utilizada en depresiones graves farmacorresistentes, no ha demostrado un claro efecto proconvulsivante, por lo que puede utilizarse si está indicada.

## Epilepsia y ansiedad

La ansiedad es el segundo trastorno psiquiátrico más frecuente en pacientes con epilepsia. Generalmente se produce en pacientes con un inicio de las crisis a una edad temprana y una alta frecuencia de las mismas.

• **Ansiedad**

Los distintos cuadros del espectro ansioso (trastorno por ansiedad generalizada, crisis de pánico, fobias, TOC...) se pueden presentar en el periodo interictal con las mismas características, pero con mayor frecuencia que en la población general.

• **Ansiedad ictal**

Las características de la ansiedad ictal, así como sus diferencias con las crisis de pánico, se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.

| ANSIEDAD ICTAL                                   | CRISIS PÁNICO   |
|--|---|
| Episodios suelen durar menos de 30 seg           | Episodios suelen durar 5-20 minutos   |
| Síntomas fuera de contexto (sin motivo aparente) | Suelen tener desencadenante reconocible   |
| Intensidad leve-moderada                         | Intensidad grave  |
| Estereotipadas                                   | Asocia síntomas vegetativos   |
| Puede asociar desconexión y automatismos         | No alteración del nivel de consciencia, pero asociar fenómenos de despersonalización y desrealización |

- **Tratamiento**

El tratamiento de elección es con ISRS (generalmente en cuadros crónicos). En episodios puntuales se recomienda clonacepam u otra benzodiacepina.

## Epilepsia y trastornos psicóticos

Los trastornos psicóticos en pacientes con epilepsia tienen una prevalencia de hasta el 10% (10 veces superior a la población general). Se producen con más frecuencia en pacientes con afectación bitemporal (especialmente los episodios ictales).

De forma similar a la depresión, podemos distinguir:

1. **Psicosis ictal** (expresión clínica de una crisis parcial). Asocia desconexión y automatismos. Muy importante el EEG para diagnóstico diferencial. Nos permite distinguir, por ejemplo, cuadros psicóticos que cursan con catatonia, falta de respuesta a estímulos y manierismos de un estatus no convulsivo con automatismos.
2. **Psicosis postictal**: cuadro psicótico de corta duración (máximo varias semanas) que aparece en pacientes epilépticos de larga duración (más de 10 años) y tras un periodo de descompensación con

aumento del número de crisis secundariamente generalizadas. Es típico que haya un periodo libre de síntomas desde el fin de la descompensación epiléptica y el inicio de los síntomas psicóticos.

3. **Psicosis interictal**: los pacientes con epilepsia padecen cuadros psicóticos similares a los de la población general, aunque se ha acuñado el término “psicosis de la epilepsia” para hacer referencia a algunas características especiales: mejor historia premórbida, no suelen tener síntomas negativos, menor deterioro de la personalidad, menor gravedad y mayor respuesta al tratamiento.

4. **Psicosis y yatrogenia**

FAE que pueden asociarse a psicosis (toxicidad): ESX, PB, PMD, LEV y TPM.

- FAE que pueden asociarse a psicosis (por retirada): VPA, CBZ, PHT y BDZ.
- Postlobectomía temporal.

- **Tratamiento**

Los antipsicóticos son necesarios para el control de los síntomas, a pesar de que todos sin excepción disminuyen el umbral convulsivo.

Como norma general, los nuevos antipsicóticos son más seguros.

El antipsicótico más proconvulsionante es **clozapina** (aumenta hasta 9 veces el riesgo de crisis), seguido de **clorpromazina**. El antipsicótico menos proconvulsivo es **haloperidol**, seguido de **risperidona**.

### Crisis no epilépticas: pseudocrisis o crisis psicógenas

Las pseudocrisis son episodios súbitos, autolimitados, de síntomas que recuerdan a crisis epilépticas por sus alteraciones motoras, sensitivas, vegetativas, conductuales o del nivel de consciencia, pero no se acompañan de un patrón EEG

paroxístico que justifique los síntomas. Clínicamente pueden ser indistinguibles de crisis auténticas y sólo el vídeo EEG da el diagnóstico de certeza.

Hasta el 50% de los pacientes con pseudocrisis también presenta crisis epilépticas. El 80% se presenta en mujeres entre 15 y 35 años. Es frecuente la historia de abusos sexuales, TCE, desempleo y la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos como trastornos de la personalidad, del ánimo, cuadros conversivos y disociativos (tabla 3).

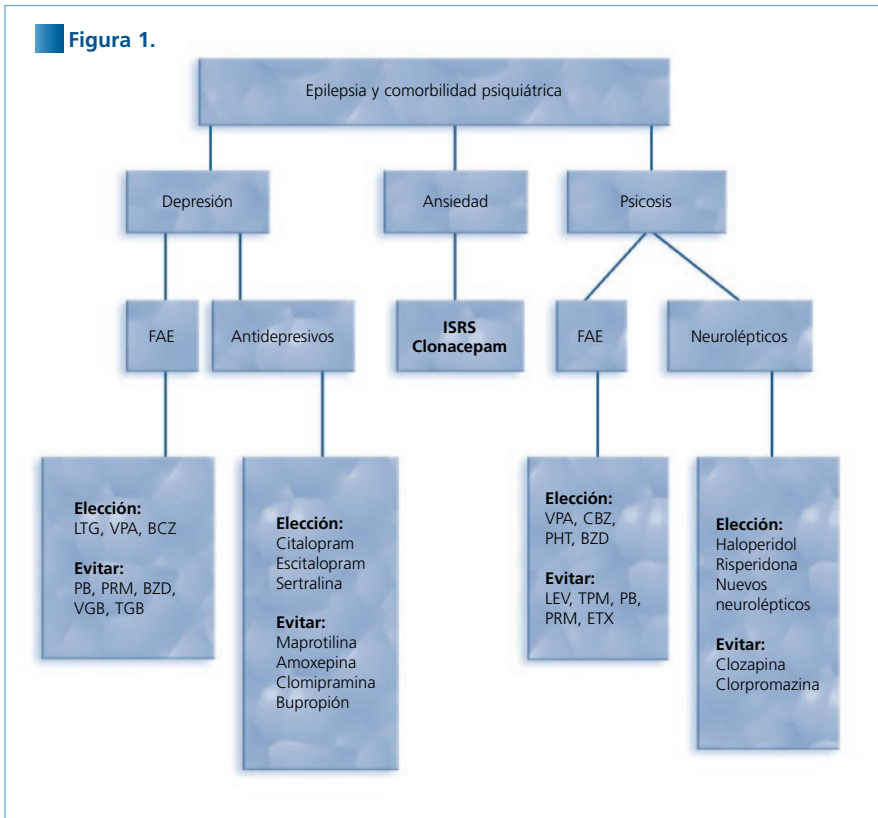
- **Tratamiento**

Diagnóstico precoz. Suspender FAE innecesarios. Presentar el diagnóstico de forma no peyorativa e iniciar psicoterapia.

**Tabla 4.**

| A FAVOR DE CRISIS EPILÉPTICA  | A FAVOR DE PSEUDOCRISIS  |
|---|--|
| Ojos abiertos durante la crisis   | Ojos cerrados durante la crisis  |
| Cefalea, cansancio, amnesia postictal   | Movimientos oculares abigarrados durante la crisis   |
| Frecuentemente aparecen por la noche  | Pseudosueño preictal (el paciente finge estar dormido, pero el EEG refleja vigilia)        |
| Alteraciones analíticas (aumento de la CK, PRL o acidosis en la gasometría)       | Susurro postictal  |
|   | Falta de respuesta a BDZ   |
|   | Sugestionabilidad para el inicio y fin de las crisis                                       |
| Crisis de corta duración  | Larga duración de las crisis   |
|   | Raras durante el sueño   |
| Movimientos coordinados de las 4 extremidades en ausencia de movimientos pélvicos | Movimientos pélvicos exagerados asociados a movimientos descoordinados de las extremidades |

Todo el capítulo, de forma esquemática, se resume en la Figura 1:



## Bibliografía

- Curt LaFrance W Jr, Kanner AM, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:347-83.
- Marcangelo MJ, Ovsiew F. Psychiatric aspects of epilepsy. *Psychiatric Clin North Am.* 2007;30:781-802.

# 14. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN EPILEPSIA. INDICACIONES, EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA Y PROCEDIMIENTOS

Dra. R. Conde, Dr. A. Gutiérrez, Dra. E. Plaza, Dr. A. Beltrán y Dr. V. Villanueva

## Indicaciones

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define la **epilepsia farmacorresistente** como aquella en la que se produce un fallo en el tratamiento tras el empleo de dos fármacos antiepilépticos, escogidos y empleados de forma adecuada (en monoterapia o en combinación), bien tolerados, que no consiguen un estado libre de crisis de forma mantenida.

Aproximadamente entre un 20-30% de los pacientes con epilepsia van a ser refractarios al tratamiento médico. Estos pacientes son subsidiarios de evaluación de tratamiento quirúrgico (o al menos de reevaluación de su epilepsia) y debieran ser estudiados en una Unidad especializada en epilepsia refractaria y cirugía de epilepsia. Finalmente serán buenos candidatos a cirugía de epilepsia un 5% de todos los pacientes.

El objetivo de las unidades es identificar y seleccionar los candidatos quirúrgicos. El planteamiento del tratamiento quirúrgico se debe realizar en función de dos aspectos:

**A. Pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico.** Pese a la definición

propuesta por la ILAE la decisión de realizar tratamiento quirúrgico se ha de individualizar, valorando el empleo de nuevos fármacos, la interferencia de las crisis en la vida del paciente y la incapacidad para tolerar los efectos secundarios del fármaco. En general se considera un periodo de 2 años previo a plantear cirugía, que puede ser acortado de forma individualizada (niños, riesgo vital con las crisis...).

**B. Pacientes con síndromes remediabiles quirúrgicamente** (definidos por historia natural conocida, evaluación prequirúrgica no cruenta, habitualmente mal control farmacológico y buenos resultados con cirugía). Se incluirán en este grupo epilepsia del lóbulo temporal medial, epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita y los síndromes hemisféricos epilépticos. Incluso alguno de estos pacientes (por ejemplo: cavernomas o gliomas de bajo grado) podría ser considerado para tratamiento quirúrgico a pesar de no

tener crisis intratables médicamente, especialmente si presentan lesiones pequeñas, focales y altamente epileptogénicas. La incidencia de epilepsia lesional se estima en un 20-30% de los casos con crisis intratables, aunque parece que podría incrementarse dados los avances en neuroimagen.

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

1. Edad, no existe contraindicación formal y se habrá de valorar especialmente la relación beneficio/riesgo en pacientes de edad avanzada.
2. Enfermedades médicas concomitantes en el caso de que estas puedan comprometer el pronóstico vital o funcional.
3. Enfermedades psiquiátricas concomitantes, especialmente si pueden comprometer el resultado de la cirugía.
4. Un CI inferior a 70, que se ha identificado como un factor de peor pronóstico en el control de crisis tras

cirugía resectiva, pero no se considera una contraindicación para ello.

### Evaluación prequirúrgica

En la evaluación del candidato quirúrgico se debe identificar la zona del córtex en la que se originan las crisis y se ha de determinar que ésta pueda ser extirpada sin causar un déficit funcional importante (tabla 1).

Con esta evaluación debemos ser capaces de responder a 4 preguntas:

- ¿Cuál es la procedencia de las crisis que han de ser realmente confirmadas como epilépticas?
- ¿Hay alguna lesión asociada a la crisis?
- Si la cirugía se lleva a cabo, ¿habrá algún déficit funcional?
- y si lo pudiera haber, ¿podemos preverlo?

Así tras la evaluación del paciente podremos situarnos en el siguiente árbol de decisiones:

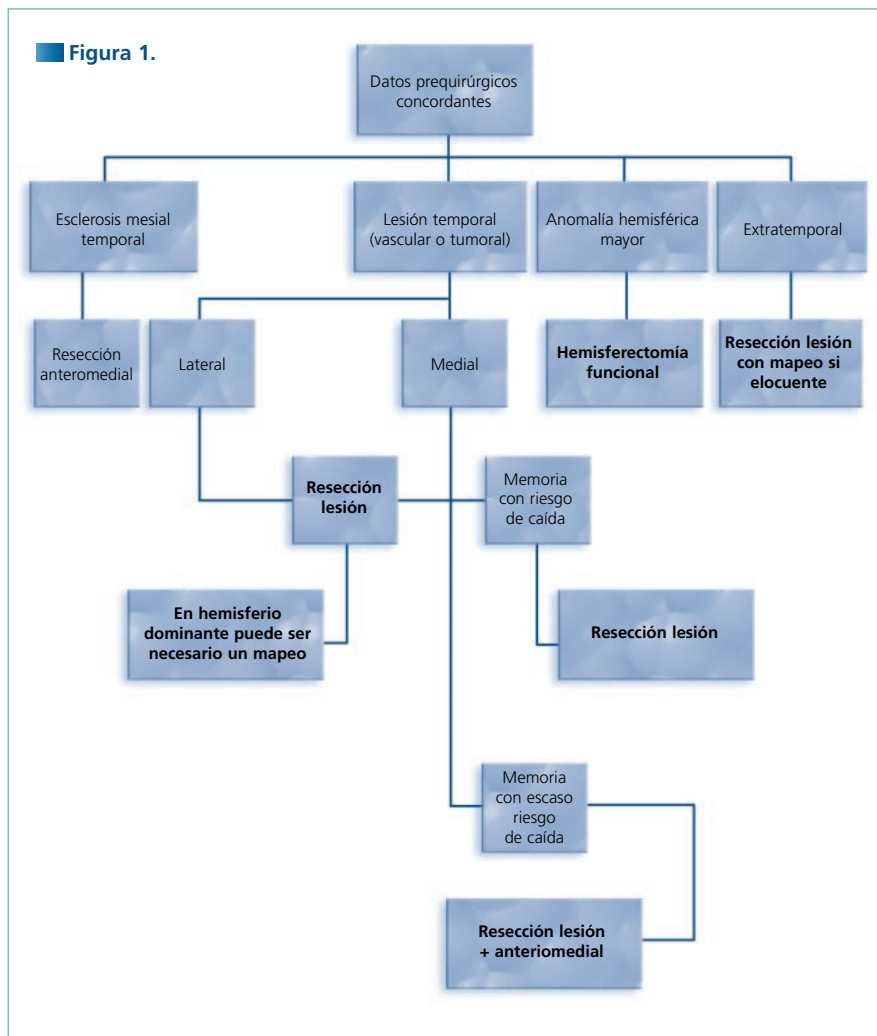
En el caso de que los datos de los **tests necesarios** sean congruentes es posible

**Tabla 1.-** Protocolo evaluación prequirúrgica

| TESTS NECESARIOS              | TEST ADYUVANTES         | TEST ADYUVANTES INVASIVOS   |
|-------------------------------|-------------------------|---|
| - Historia clínica            | - RM funcional          | Monitorización vídeo-EEG con electrodos invasivos o semiinvasivos (foramen oval, epidurales, subdurales o intracerebrales). |
| - Exploración neurológica     | - PET cerebral          |   |
| - RM cerebral                 | - PET-RM                |   |
| - Monitorización vídeo-EEG    | - SPECT ictal           | EcoG intraoperatoria (previa a la resección)  |
| - Evaluación neuropsicológica | - SPECT-RM (SISCOM)     |   |
| - Valoración psiquiátrica     | - Magnetoencefalografía |   |
|                               | - Test de Wada          |   |

aplicar el árbol de decisiones propuesto. En el caso de que no exista suficiente información con los mismos, los datos sean poco congruentes o se considere que puedan aportar información útil se pueden emplear **tests adyuvantes** o **realizar un**

**estudio con test invasivos**. Si tras el estudio no se puede localizar un foco epileptógeno por ser de origen multifocal o no localizable, podremos ofrecer al enfermo la realización de un procedimiento de cirugía paliativa (figura 1).





## Procedimientos

### A. Técnicas resectivas o de desconexión

Cirugía curativa: procedimiento encaminado a buscar la desaparición de las crisis.

- Síndromes quirúrgicamente tratables:
  - **Epilepsia del lóbulo temporal medial.** Hasta dos tercios de los pacientes suelen quedar libres de crisis.
  - **Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita.** Los porcentajes de pacientes libres de crisis pueden oscilar entre el 30-90% según la lesión y la localización.
  - **Síndromes hemisféricos epilépticos:** hemimegalencefalia, s. de Sturge-Weber, s. de Rasmussen u otras epilepsias catastróficas unilaterales. Los resultados alcanzan un 60-80% de pacientes libres de crisis aunque suele asociarse a hemiparesia y hemianopsia, recuperable en parte con el tiempo. Hay que tener en cuenta que estos pacientes suelen presentar una hemiparesia ya antes de la cirugía.
- Otros síndromes:
  - **Epilepsias neocorticales sin lesión única circunscrita:** la intervención quirúrgica (no especificada en el algoritmo previo) consiste en una resección de la zona neocortical identificada como el área de inicio de las crisis. Se puede realizar en pacientes con patología dual, lesiones extensas mal circunscritas e incluso en pacientes sin lesión en las pruebas de neuroimagen. Suele asociar los peores resultados, siendo inferior al

40% de pacientes libres de crisis, en el caso de cirugía no lesional.

- **Cirugía paliativa:** procedimientos encaminados a buscar la mejoría en las crisis.
- **Resecciones subpiales múltiples:** técnica de desconexión empleada en el caso de cirugía en áreas elocuentes. Se puede plantear su empleo en algunas entidades como el síndrome de Landau-Kleffner.
- **Callosotomía:** división parcial o total del cuerpo caloso. Se puede plantear su empleo en el caso de que los pacientes tengan crisis con caídas.

### B. Técnicas no resectivas:

**Radiocirugía gamma. Estimulación del nervio vago y estimulación cerebral profunda.** Una rama futura de actuación en cirugía de la epilepsia, como en otras ramas de la Neurocirugía, puede estar en la estimulación cerebral profunda. Actualmente se han estudiado diferentes targets y diferentes protocolos de estimulación; los más empleados hasta ahora están siendo el núcleo subtalámico y tálamo anterior, aunque es un tema todavía abierto.

## Consideraciones finales

### A. Peculiaridades de la cirugía de la epilepsia en niños

En niños la epilepsia frecuentemente será extratemporal con márgenes menos definidos, que requieren una correlación de múltiples datos, la realización de estudios de electrodos invasivos e incluso las reintervenciones. El objetivo, además del control de las crisis, es optimizar el

potencial aprendizaje del niño, por lo que hay que valorar los riesgos y beneficios de la cirugía ponderando los efectos a largo plazo que la medicación antiepiléptica tiene en el aprendizaje y desarrollo. La cirugía puede causar un déficit funcional que puede ser considerado aceptable si se parte de una situación previa crítica, sobre todo teniendo en cuenta la capacidad de remodelación cerebral en el niño.

**B. Otras consideraciones a tener en cuenta:**

La epilepsia aumenta el riesgo relativo de fallecimiento comparado con la población normal en 5 veces, y la morbi-mortalidad de la cirugía de la epilepsia no llega al 5 y 0,5% respectivamente.

Los porcentajes de mejoría de crisis se individualizan en cada paciente y procedimiento.

Otro aspecto a considerar es que la cirugía de la epilepsia ha demostrado ampliamente su utilidad y seguridad, por eso en los últimos años los estudios se centran en evaluar ya no el control de las crisis, sino la calidad de vida que obtienen los pacientes tras la cirugía de la epilepsia, comparándolo con la calidad de vida en otras enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, etc. También se analiza el coste-beneficio de la cirugía de la epilepsia comparado con el gasto del consumo de antiepilépticos, así como la capacidad de los pacientes de reincorporarse a la vida laboral.

## Bibliografía

- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the *ad hoc* Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies Epilepsia. 2009. En prensa.
- Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain. 2001;124:1683-700.
- Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. Lancet Neurol. 2008;7:525-37.



Springer Healthcare Ibérica SL.

Calle Arte | 21- 2º A - 28033

Madrid | Spain

E-mail: [reprint.iberica@springer.com](mailto:reprint.iberica@springer.com)

[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)

© 2009 Springer Healthcare Iberica SL.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse, transmitirse o conservarse en forma alguna o por cualquier medio, mecánico o electrónico, incluidos la fotocopia, la grabación o un sistema de información y recuperación, sin la autorización por escrito del titular del copyright.

Aunque el asesoramiento y la información incluidos en esta obra se consideran ciertos y exactos en el momento de su publicación, ni los autores ni el editor se hacen responsables de los posibles errores u omisiones que hayan podido cometerse.

ISBN 978-84-937496-5-1

Con la colaboración de:



THE **EPILEPSY**COMPANY™