

“La Guía Andaluza de Epilepsia 2009 ha sido acreditada e incluida en el catálogo de Guíasalud, organismo en el que participan las 17 Comunidades Autónomas para promover la elaboración y uso de Guías de Práctica Clínica, perteneciente al Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo” (<http://www.guiasalud.es/home.asp>)

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento electrónico o mecánico, comprendidas la reprografía y el tratamiento informático.

© Sociedad Andaluza de Epilepsia

ISBN:

Depósito Legal:

Edita: EMISA

Avda. de la Fuente Nueva s/n
28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid)

Imprime: Gráficas Enar, S.A.

Guía Andaluza de Epilepsia 2009



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

www.guiasade.com

Coordinador de la presente edición

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Coordinadores de la Web

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Pedro Serrano Castro

Promotores

Juan Mercadé Cerdá

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Pedro Serrano Castro

Revisores

Francisco Cañadillas Hidalgo

Juan Mercadé Cerdá

Vicente Moreno Alegre

Julio Ramos Lizana

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Pedro Serrano Castro

Autores

Olga Alonso Luengo. S. de Neuropediatría. Hospital Infanta Elena. Huelva.

Enrique Bauzano Poley. S. de Neurofisiología. H. Carlos Haya. Málaga.

Heriberto Busquier Hernández. S. de Neurorradiología. H. Virgen de las Nieves. Granada.

Rafael Camino León. S. de Neuropediatría. H. Reina Sofía. Córdoba.

Francisco Cañadillas Hidalgo. S. de Neurología. H. Reina Sofía. Córdoba.

Juan Galán Barranco. S. de Neurología. H de Valme. Sevilla.

Alberto Galdón Castillo. S. de Neurofisiología. H. Virgen de las Nieves. Granada.

David García Solís. S. de Medicina Nuclear. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

Francisco Javier Gascón Jiménez. S. de Neuropediatría. H. de Montilla. Córdoba.

Javier Gutiérrez García. S. de Neurología. H. Clínico. Granada.

Miriam Ley Martos. S. de Neuropediatría. H. Puerta del Mar. Cádiz.

Eduardo López Laso. S. de Neuropediatría. H. Reina Sofía. Córdoba.

Jacinto Martínez Antón. S. de Neuropediatría. H. Carlos Haya. Málaga.

Carlos Martínez Parra. S. de Neurología. H. Clínico. Sevilla.

Carlos Martínez Quesada. S. de Neurología. Departamento de Epileptología. U. de Bonn.

Juan Mercadé Cerdá. S. de Neurología. H. Carlos Haya. Málaga.

María Dolores Morales Martínez. S. de Neurología. H. Clínico. Sevilla.

Vicente Moreno Alegre. S. de Neurología. H. Clínico. Granada.

Manuel Nieto Barrera. S. de Neuropediatría. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

Elena Pita Calandre. S. de Farmacología clínica. H. Clínico. Granada.

M^a Mar Quesada Lucas. S. de Neurofisiología. H. Clínico. Sevilla.

Pablo Quiroga Subirana. U. de Neurología y Neurofisiología. H. de Torrecárdenas. Almería.

Julio Ramos Lizana. S. de Neuropediatría. H. de Torrecárdenas. Almería.

Concepción Robles Vizcaíno. S. de Neuropediatría. H. Clínico. Granada.

Juan Jesús Rodríguez Uranga. S. de Neurología. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

Susana Roldán Aparicio. S. de Neuropediatría. H. Virgen de las Nieves. Granada.

Miguel Rufo Campos. S. de Neuropediatría. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

Jesús Ruiz Giménez. S. de Neurología. H. Virgen de las Nieves. Granada.

Juan Carlos Sánchez Álvarez. S. de Neurología. H. Clínico. Granada.

Pedro Serrano Castro. U. de Neurología y Neurofisiología. H. de Torrecárdenas. Almería.

Francisco Villalobos Chaves. S. de Neurología. H. Virgen del Rocío. Sevilla.



JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE EPILEPSIA

Presidente

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Secretario

Juan Mercadé Cerdá

Tesorero

Vicente Moreno Alegre

Vocales

Francisco Cañadillas Hidalgo

Alberto Galdón Castillo

Julio Ramos Lizana

Concepción Robles Vizcaíno

Jesús Ruiz Jiménez

Pedro Serrano Castro



PRÓLOGO

Cuando hace poco más de un lustro, en un lugar profundo y recóndito de Al-Andalus, unos descendientes directos de las culturas omeya y nazarí decidieron asociarse en torno a una experiencia vital común, como es el estudio, investigación, diagnóstico y tratamiento de las personas con epilepsia, no podían imaginar el alcance de su decisión. En aquel momento se fundó la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde), heredera forzosa y natural de la entonces agónica y al poco tiempo extinguida Liga Andaluza contra la Epilepsia, y en su constitución fundacional figuraban en torno a la veintena de médicos especialistas en neurociencias relacionados con el estudio de esta patología. Uno de los estatutos de la SAde de mayor trascendencia y que caló de forma rápida entre los miembros de la joven sociedad, trataba sobre la promoción y desarrollo de programas de divulgación del conocimiento en torno a la epilepsia entre sus asociados, y compartirlos con profesionales de la medicina, de otras áreas relacionadas y con las personas con epilepsia. Éramos pocos, pero ilusionados.

Desde entonces, como fruto de esa ilusión, la SAde no ha parado de crecer tanto en número como en iniciativas. La cuantía de socios se ha triplicado desde su formación. Se han realizado reuniones anuales itinerantes por toda Andalucía, con asistencia constante de la práctica totalidad de sus socios y la presencia de numerosas personalidades destacadas en la epileptología a nivel internacional, que nos han honrado con su visita. Se han mantenido contactos y actividades formativas con diversas asociaciones de personas con epilepsia. Se han llevado a cabo cursos en todas las capitales andaluzas para la formación en epilepsia de médicos especializados en urgencia, que han sido un éxito de aceptación y asistencia, y han contado con el aval científico de la Sociedades Españolas de Neurología y de Medicina de Urgencias y Emergencias, así como de la Sociedad Andaluza de Neurología. Se han editado libros ilustrativos en los que se concluyen una serie de recomendaciones para el manejo adecuado de pacientes con crisis epilépticas en situaciones de urgencia, tanto para adultos como para pacientes en edad pediátrica. Se han iniciado trabajos prospectivos de colaboración entre los distintos centros del Servicio Andaluz de Salud. Se confeccionó, al poco de formarse la sociedad, la Guía de Práctica Clínica para Epilepsia de la SAde, en formato libro y en artículos de revista de difusión nacional, que obtuvo el reconocimiento del Sistema Nacional de Salud al incluirla en su repertorio de Guías Clínicas, junto a pocas más en el ámbito de las neurociencias. Es decir, la SAde ha crecido sana y vigorosa y en el momento actual tiene en su bagaje, un gran número de actividades formativas y documentos científicos que demuestran y avalan su existencia y sus inquietudes.

Puesto que como sociedad estamos a punto de alcanzar la mayoría de edad, y porque hace cuatro años, contrajimos el compromiso de revisar nuestra Guía de Práctica Clínica, un numeroso grupo de miembros de la SAde hemos decidido desarrollar la atractiva y ambiciosa idea de actualizar conocimientos y formas de actuación ante situaciones clínicas concretas en torno a la epilepsia. Para llevarlo a cabo, nos hemos basado sobre todo en evidencias científicas, aunque también, porqué no, en nuestra experiencia como grupo, emi-

tiendo una serie de recomendaciones ya consagradas científicamente, junto a otras propias, bien meditadas y sobre todo obtenidas del consenso, indicando de forma detallada lo que hay de evidencia y lo que pensamos donde no la hay. Y decimos ambiciosa idea, porque todos los autores deseamos que los datos consensuados, sean conocidos más allá de nuestros límites territoriales comunitarios e incluso nacionales. Para conseguir esto, el libro completo y el compendio de recomendaciones, se han complementado con una página Web, en donde podrá consultarse de forma interactiva todo el contenido de la obra y algunos capítulos de la Guía serán publicados en revistas indexadas. Tenemos la esperanza de que estas publicaciones sean de utilidad a todos los que las consulten y que nuestra sana ambición se vea colmada con una divulgación suficiente, que compense toda la ilusión colectiva que hemos depositado en su realización.

Queremos finalizar este prólogo transmitiendo una felicitación y al mismo tiempo un agradecimiento a todos los autores por su excelente trabajo y por el esfuerzo y tesón depositados. A los revisores, por su perseverancia, acertada valoración y matización de los textos y por su paciencia y deseo de consenso. A Eisai por su acierto en el mecenazgo de la Guía impresa y por toda la logística desplegada. Y finalmente, a todas las personas e instituciones que con su apoyo han hecho posible que la SAde entre en su vida adulta con esta magnífica obra bajo el brazo. Sin duda alguna, si faltara tan solo uno de los que han participado, la Guía Andaluza de Epilepsia no tendría la dimensión con la que fue proyectada, ejecutada y consensuada.

Pedro Serrano Castro

Coordinador de la Web

Juan Carlos Sánchez Álvarez

Coordinador de la presente edición y de la Web

Presidente de la SAde

INDICE GENERAL

Glosario.....	11
Introducción General.....	13
1ª Sección: Recomendaciones diagnósticas en el paciente con crisis epilépticas y epilepsia.....	27
Capítulo 1.- Conceptos Generales: Crisis epilépticas (CE). Síndromes epilépticos. Clasificaciones semiológicas, etiológicas y fisiopatológicas.....	29
Capítulo 2.- La Historia Clínica en epilepsia. Comorbilidad en epilepsia. Información y gestión emocional del diagnóstico de epilepsia	43
Capítulo 3.- Diagnóstico diferencial de las CE en las distintas edades	55
Capítulo 4.- EEG en las CE y epilepsia. Magnetoencefalografía.....	65
Capítulo 5.- Monitorización vídeo-EEG en el diagnóstico de las CE y epilepsia	75
Capítulo 6.- Técnicas de imagen cerebral estructural en las CE y en la epilepsia	83
Capítulo 7.- Técnicas de imagen cerebral funcional en las CE y en la epilepsia.....	93
Capítulo 8.- Otras pruebas diagnosticas en el paciente con CE y epilepsia	103
Capítulo 9.- Integración diagnóstica de las CE y de la epilepsia en el área de urgencias y en consultas especializadas.....	113
Capítulo 10.- Estratificación diagnóstica y terapéutica. Las Unidades Clínicas de Epilepsia.....	127
Bibliografía de la Introducción general y de la 1ª Sección.....	135
2ª Sección: Tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas y de la epilepsia	143
Capítulo 11.- Tratamiento de las CE en la fase aguda y del estado epiléptico convulsivo y no convulsivo.....	145
Capítulo 12.- Aspectos farmacológicos generales de los fármacos antiepilépticos (FAE).....	159
Capítulo 13.- Profilaxis y tratamiento de las CE sintomáticas agudas.....	173
Capítulo 14.- Evaluación y tratamiento de las convulsiones febriles.....	183
Capítulo 15.- Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos.....	193
Capítulo 16.- Bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico crónico.....	203
Capítulo 17.- Tratamiento farmacológico crónico de las CE focales y generalizadas.....	211
Capítulo 18.- Tratamiento farmacológico crónico de los síndromes epilépticos.....	223
Capítulo 19.- Pronóstico de la epilepsia.....	231

Capítulo 20.- Cese del tratamiento farmacológico crónico	241
Bibliografía de la 2ª Sección	249
3ª Sección: Otros aspectos diagnósticos y terapéuticos en epilepsia.....	261
Capítulo 21.- Epilepsia en la mujer y durante el embarazo.....	263
Capítulo 22.- Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el anciano	279
Capítulo 23.- Tratamiento antiepiléptico en pacientes con otras enfermedades	293
Capítulo 24.- Tratamiento combinado con FAE.....	305
Capítulo 25.- Concepto de epilepsia refractaria a fármacos. Optimización del tratamiento farmacológico en pacientes con ER.....	317
Capítulo 26.- Fármacos antiepilépticos genéricos	331
Capítulo 27.- Cirugía de la epilepsia	341
Capítulo 28.- Otras formas de tratamiento en la epilepsia.....	353
Capítulo 29.- Estilo de vida en el paciente epiléptico crónico	367
Capítulo 30.- Calidad de vida y seguimiento del paciente epiléptico crónico	381
Bibliografía de la 3ª Sección	391
Índice de capítulos y preguntas	403

GLOSARIO

BZD	Benzodiazepina
CBZ	Carbamazepina
CE	Crisis epiléptica
CF	Convulsiones febriles
CLB	Clobazam
CZP	Clonazepam
DC	Dieta cetógena
DEI	Descargas epileptiformes intercríticas
DZP	Diazepam
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EE	Estado epiléptico
EEG	Electroencefalograma
EGI	Epilepsia generalizada idiopática
ELI	Estimulación luminosa intermitente
ENV	Estimulación del nervio vago
ER	Epilepsia refractaria
ESM	Etosuximida
FAE	Fármaco antiepiléptico
FBM	Felbamato
GBP	Gabapentina
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
LZP	Lorazepam
MCE	Mujer con epilepsia
MDZ	Midazolam
MEG	Magnetoencefalografía
MVEEG	Monitorización vídeo-EEG
OXC	Oxcarbazepina
PB	Fenobarbital
PGB	Pregabalina
PHT	Fenitoína
PRM	Primidona
RFM	Rufinamida
RM	Resonancia magnética
RS	Recomendación de la SAde
SAde	Sociedad Andaluza de Epilepsia
SNC	Sistema nervioso central
TC	Tomografía computarizada
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramato
VGB	Vigabatrina
VPA	Ácido valproico
VPP	Valor predictivo positivo
ZNS	Zonisamida



Introducción general

► **Autores de la introducción**

Juan Carlos Sánchez Álvarez
Pedro Serrano Castro

► **Revisores de la introducción**

Francisco Cañadillas Hidalgo
Juan Mercadé Cerdá
Vicente Moreno Alegre
Julio Ramos Lizana
Juan Carlos Sánchez Álvarez
Pedro Serrano Castro

Introducción general

• Definiciones previas en Guías de Práctica Clínica (GPC)

Una GPC, es un documento desarrollado sistemáticamente con el objetivo de ayudar al clínico y a los pacientes en la toma de decisiones en situaciones clínicas concretas [1]. Para conseguir dicho objetivo debe ser capaz de compendiar las evidencias científicas actuales así como de extraer las recomendaciones para la práctica clínica habitual que de aquellas se derive.

Una de las funciones más importantes de las GPC es conseguir una disminución de la Variabilidad de la Práctica Clínica, uno de los principales enemigos de la calidad asistencial, a través de una homogeneización de las prácticas médicas.

Existen diferentes tipos de GPC. En la tabla 1 se expone una clasificación de GPC en función del rigor metodológico utilizado para su elaboración [2]. El tercer tipo de dicha clasificación, el correspondiente a GPC basadas en la evidencia científica, incluye las GPC que proporcionan el máximo nivel de calidad dado que acreditan un proceso de elaboración estructurado, sometido a una metodología formal, rigurosa y reproducible. Además, este tipo de GPC recoge las evidencias de manera explícita en el texto.

Tabla 1. Tipos de Guías de Práctica Clínica

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

• **Objetivo de la GPC en Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAdE)**

A partir de estos conceptos básicos, nos planteamos la elaboración de una GPC basada en la evidencia científica que incluya recomendaciones fundamentadas en las mejores evidencias disponibles, extraídas tras un rastreo exhaustivo de la literatura científica y redactadas de forma unívoca e inteligible sobre aspectos diagnósticos y terapéuticos concretos relacionados con el periodo de prevención secundaria de la epilepsia. En aquellos puntos en los que no existan evidencias científicas, la SAdE formula una recomendación obtenida de la experiencia y consenso de los autores de esta GPC.

• **Destinatarios de la GPC de la SAdE**

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

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

• **Población diana de la GPC de la SAdE**

Constituyen la población diana de la GPC de la SAdE los pacientes que hayan sufrido una CE de cualquier tipo o hayan sido diagnosticados de epilepsia en cualquiera de sus variantes reconocidas por la Clasificación de la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE) actualmente vigente [3].

Se prevé, de manera previa a la implementación amplia de la GPC de la SAdE, la realización de una prueba y evaluación de sus resultados en la práctica clínica habitual. Dicha prueba se realizará en los pacientes ambulatorios atendidos en la consulta de epilepsia de la Unidad de Gestión Clínica de Neurología del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería y en los pacientes ambulatorios atendidos en la consulta de epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

• **Aspectos clínicos cubiertos por la GPC de la SAdE**

En la GPC actual se dará respuesta razonada basada en evidencias científicas, u obtenidas por consenso de los autores de esta GPC en donde no exista evidencia disponible, a un total de 200 preguntas específicas relacionadas con aspectos diagnósticos y terapéuticos de la epilepsia y que se incluyen en el índice de capítulos y preguntas.

Estas preguntas se han clasificado y distribuido en 30 temas pertenecientes a 3 secciones diferentes de 10 temas cada una, que son:

- 1ª Sección: Recomendaciones diagnósticas en el paciente con crisis epilépticas y epilepsia.
- 2ª Sección: Tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas y de la epilepsia.
- 3ª Sección: Otros aspectos diagnósticos y terapéuticos en epilepsia.

• Composición y capacitación del grupo elaborador de la GPC de la SAdE

El grupo de trabajo de las GPC de la SAdE está constituido por 31 profesionales con reconocido prestigio en sus respectivos ámbitos de trabajo en el manejo del paciente epiléptico, pertenecientes todos ellos a la SAdE. De ellos, 13 son Neurólogos, 11 Neuropediatras, 4 Neurofisiólogos, 1 Farmacólogo Clínico, 1 Neurorradiólogo y 1 Médico de Medicina Nuclear.

Los 31 integrantes del Grupo fueron autores, como mínimo, de uno de los capítulos de la GPC. Además de esta labor, 3 (JMC, JCSA y PSC) actuaron como promotores de la GPC de la SAdE, 6 (FCH, JMC, VMA, JRL, JCSA y PSC) fueron revisores metodológicos y de estilo de los capítulos previamente redactados y 2 (JCSA y PSC) actuaron como revisores globales de la GPC.

Además, 9 de los integrantes del grupo (RCL, JGB, JMC, VMA, EPC, JRL, MRC, JCSA y PSC) habían participado previamente en el grupo de trabajo elaborador de las Recomendaciones terapéuticas en epilepsia de la SAdE – 2004 [4] y de la Guía Terapéutica en Epilepsia de la SAdE 2005 [5-8] y por tanto, tenían experiencia en aspectos metodológicos necesarios para la elaboración de GPC.

Los trabajos citados deben ser considerados como los antecedentes inmediatos de la actual GPC de la SAdE. Dichos instrumentos superaron los requisitos de evaluación impuestos por GuíaSalud y forman parte actualmente del repertorio de Guías Clínicas del Sistema Nacional de Salud [9, 10].

Por último JCSA y PSC fueron designados coordinadores de esta versión impresa de la GPC de la SAdE y de la versión en formato electrónico de la misma, respectivamente.

La contribución de cada uno de los integrantes del grupo elaborador aparece minuciosamente descrita en el Anexo I de esta GPC.

• Funcionamiento del grupo elaborador de la GPC de la SAdE

El grupo se constituyó formalmente durante la V Reunión Anual de la SAdE, celebrada en Córdoba el día 29 de marzo de 2008.

En dicha reunión presencial se decidió la mecánica de elaboración de la GPC, se distribuyeron los temas y las 200 preguntas de investigación a contestar entre los diferentes autores, previa solicitud de preferencias y ámbitos de trabajo, se designaron los revisores correspondientes a cada sección y se estableció un calendario preliminar de cumplimiento de objetivos.

Previamente a dicha reunión presencial los promotores y revisores de la GPC de la SAdE habían redactado preliminarmente una primera versión de las 200 preguntas de investigación a responder y se habían distribuido por secciones y temas.

Cada tema con sus respectivas preguntas se asignó a dos autores que colaboraron en su elaboración. Una vez el capítulo quedó elaborado en su primera versión, fue remitido a los revisores de la sección correspondiente. Dichos revisores aportaron sugerencias de cambios a la primera versión, de los que surgió una segunda versión de cada capítulo. Esta segunda versión fue devuelta a los dos autores. El intercambio de versiones se produjo hasta llegar a un documento final de consenso para cada uno de los capítulos.

Una vez conseguidos los documentos finales de cada capítulo, los dos revisores globales de la GPC realizaron la integración y homogeneización de todo el material, consiguien-

do de esta manera la versión definitiva de las GPC de la SAdE 2009, que precisaba la aprobación final del grupo elaborador.

El día 22 de Noviembre de 2008 se realizó la segunda reunión presencial durante la que todos los integrantes del grupo, tras analizar y consensuar el resultado final, dieron el visto bueno a la versión definitiva de las GPC de la SAdE 2009, quedando el documento listo transcurridos 238 días desde la reunión de constitución del grupo.

En una fase posterior, la GPC de la SAdE se remitió a determinados expertos de reconocido prestigio en epilepsia a los que se pidió que añadieran los comentarios que consideraran oportunos sobre la GPC. Dichas aportaciones fueron incorporadas en la versión en formato electrónico de la GPC. En el anexo II de la versión en formato electrónico se consignan los nombres de los revisores expertos independientes seleccionados.

• Metodología de elaboración de la GPC de la SAdE

– **Formulación de las preguntas de investigación:** La redacción de las 200 preguntas de investigación ha sido realizada siguiendo el método PICO (Pacientes-Intervención-Comparación-Resultados) según lo recomendado por el grupo de trabajo de GPC del Sistema Nacional de Salud [11].

La ventaja de formular las preguntas clínicas específicas con este formato es que definen sin ambigüedad lo que se pretende conocer y ayudan a realizar la búsqueda bibliográfica, ya que para cada tipo de pregunta corresponde un tipo de estudio con el diseño adecuado para responderla.

– **Búsqueda y selección de la evidencia científica relevante:** La búsqueda de la literatura científica se realizó para cada una de las preguntas partiendo de su redacción en formato PICO y siguiendo un esquema estandarizado que puede resumirse en los siguientes pasos:

1. Se seleccionaron las palabras clave relacionadas con el tema de la pregunta y en todos los casos se realizó una búsqueda selectiva inicial en los siguientes buscadores de evidencia:
 - Tripdatabase (www.tripdatabase.com)
 - Biblioteca Cochrane / Biblioteca Cochrane Plus (<http://www.update-software.com/Clibplus/Clibplus.asp>)
2. Se recomendó complementar la búsqueda de evidencias en los siguientes buscadores en función de la temática específica de la pregunta de investigación:
 - Preguntas sobre tratamiento: DARE (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>)
 - Preguntas sobre pronóstico o etiología: EMBASE (<http://www.embase.com>)
3. Como último paso para completar la búsqueda, se recomendó realizar una búsqueda selectiva de las palabras clave en Pubmed-MEDLINE utilizando los filtros de evidencia científica para la selección de Metaanálisis y Ensayos Clínicos Controlados.

Todos los artículos recuperados se clasificaron en función de sus características metodológicas siguiendo las indicaciones de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) para la clasificación de las evidencias científicas publicada en el año 2004 [12]. En el caso de estudios sobre pronóstico se utilizó una versión modificada de la clasificación de

evidencias propugnada por el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. La clasificación de evidencias asumida por nuestro grupo es la recogida en las tablas 2, 3 y 4.

En la redacción final del documento solo se seleccionaron en el apartado de bibliografía las citas que se consideraron más relevantes en cada uno de los capítulos, evitando la multiplicidad de citas para una misma evidencia. Esto explica que en determinados casos la bibliografía no consigne todos los estudios recuperados.

Tabla 2. Clasificación del nivel de evidencia para actuaciones terapéuticas

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

Tabla 3. Clasificación del nivel de evidencia para estudios diagnósticos

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

– **Formulación de las Recomendaciones:** Una vez seleccionadas y clasificadas las evidencias científicas, se formularon las recomendaciones. Cada recomendación sufrió el siguiente proceso de filtrado:

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

Tabla 4. Clasificación del nivel de evidencia para estudios pronósticos.

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

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

• Actualización de la GPC de la SAdE

Esta GPC de la SAdE – 2009 será revisada en el año 2013 o con anterioridad en el supuesto de que existiera alguna evidencia nueva de la suficiente magnitud para justificar el adelantamiento de dicho proceso de revisión.

• **Herramientas de diseminación de la GPC de la SAdE**

El presente manuscrito se distribuirá por las Unidades Asistenciales de Neurología y Neuropediatría de toda España.

Además, se prevé el desarrollo de los siguientes soportes válidos para conseguir la diseminación inicial de la GPC:

- A. Elaboración y edición de un manual de bolsillo que contenga las recomendaciones y principales aspectos prácticos emanados de la GPC.
- B. Elaboración de sendos manuales con recomendaciones específicas para situaciones de urgencia en adultos y niños.
- C. Elaboración y mantenimiento de una versión electrónica de la GPC en castellano e inglés. En dicha versión se desarrollará un blog interactivo en el que se intercambien opiniones científicas capaces de enriquecer a la propia GPC y otro abierto a opiniones de enfermos y familiares.
- D. Publicación en revista indexada de aquellos capítulos o fusión de capítulos de especial relevancia clínica.

• **Conflicto de intereses de los autores de la GPC de la SAdE**

El presente trabajo ha contado con el apoyo expreso en labores de edición y distribución de la empresa farmacéutica Eisai. Dicha empresa no ha participado en ningún punto de la elaboración ni revisión del documento y solo conoció su contenido cuando se habían superado todas las fases de elaboración y redacción descrita.

Aunque la mayoría de los integrantes del Grupo de elaboración de las GPC de la SAdE trabaja en el Servicio Andaluz de Salud (SAS), se ha mantenido independencia completa de las directrices de dicho organismo.

No ha habido ninguna subvención externa adicional para este trabajo.

Todos los autores han recibido en algún momento en los últimos años alguna ayuda para asistencia como docentes o discentes en congresos o reuniones científicas o como contraprestación por trabajos científicos o colaboración en estudios en distintas fases, por parte de alguna de las empresas farmacéuticas Eisai, Esteve, GSK, Iquinoso, Jansen-Cilag, Juste, Novartis, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi y UCB-Pharma.

ANEXO I. Contribución de cada uno de los miembros del grupo elaborador a la GPC de la SAdE

Olga Alonso Luengo. S. de Neuropediatría. Hospital Infanta Elena. Huelva.

Coautora del capítulo 11.

Enrique Bauzano Poley. S. de Neurofisiología. H. Carlos Haya. Málaga.

Coautor del capítulo 4.

Heriberto Busquier Hernández. S. de Neurorradiología. H. Virgen de las Nieves. Granada.

Coautor de los capítulos 6 y 7.

Rafael Camino León. S. de Neuropediatría. H. Reina Sofía. Córdoba.

Coautor de los capítulos 18 y 30.

Francisco Cañadillas Hidalgo. S. de Neurología. H. Reina Sofía. Córdoba.

Coautor de los capítulos 16, 22 y 26.

Revisor de los capítulos 21, 23, 24, 28 y 30.

Juan Galán Barranco. S. de Neurología. H de Valme. Sevilla.

Coautor de los capítulos 17 y 19.

Alberto Galdón Castillo. S. de Neurofisiología. H. Virgen de las Nieves. Granada.

Coautor del capítulo 5.

David García Solís. S. de Medicina Nuclear. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

Coautor del capítulo 7.

Francisco Javier Gascón Jiménez. S. de Neuropediatría. H. de Montilla. Córdoba.

Coautor del capítulo 13.

Javier Gutiérrez García. S. de Neurología. H. Clínico. Granada.

Coautor del capítulo 8.

Miriam Ley Martos. S. de Neuropediatría. H. Puerta del Mar. Cádiz.

Coautora del capítulo 3.

Eduardo López Laso. S. de Neuropediatría. H. Reina Sofía. Córdoba.

Coautor de los capítulos 14 y 28.

Jacinto Martínez Antón. S. de Neuropediatría. H. Carlos Haya. Málaga.

Coautor de los capítulos 8 y 17.

ANEXO I (Cont.). Contribución de cada uno de los miembros del grupo elaborador a la GPC de la SAdE

Carlos Martínez Parra. S. de Neurología. H. Clínico. Sevilla.

Coautor de los capítulos 23 y 30.

Carlos Martínez Quesada. S. de Neurología. Departamento de Epileptología. U. de Bonn.

Coautor de los capítulos 6 y 7.

Juan Mercadé Cerdá. S. de Neurología. H. Carlos Haya. Málaga.

Coautor de los capítulos 3, 11, 13 y 26.

Revisor de los capítulos 12, 15, 16, 19 y 20.

Promotor de la Guía.

Coordinador de publicaciones.

Maria Dolores Morales Martínez. S. de Neurología. H. Clínico. Sevilla.

Coautora del capítulo 21.

Vicente Moreno Alegre. S. de Neurología. H. Clínico. Granada.

Coautor de los capítulos 2, 10 y 15.

Revisor de los capítulos 1, 3, 8 y 10.

Manuel Nieto Barrera. S. de Neuropediatría. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

Coautor de los capítulos 1 y 29.

Elena Pita Calandre. S. de Farmacología clínica. H. Clínico. Granada.

Coautora del capítulo 12.

M^a Mar Quesada Lucas. S. de Neurofisiología. H. Clínico. Sevilla.

Coautora del capítulo 4.

Pablo A. Quiroga Subirana. U. de Neurología y Neurofisiología. H. de Torrecárdenas. Almería.

Coautor de los capítulos 5 y 9.

Julio Ramos Lizana. S. de Neuropediatría. H. de Torrecárdenas. Almería.

Coautor de los capítulos 9, 15, 19 y 20.

Revisor de los capítulos 11, 13, 14, 17 y 18.

ANEXO I (Cont.). Contribución de cada uno de los miembros del grupo elaborador a la GPC de la SAdE

Concepción Robles Vizcaíno. S. de Neuropediatría. H. Clínico. Granada.

Coautora del capítulo 14.

Juan Jesús Rodríguez Uranga. S. de Neurología. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

Coautor de los capítulos 25 y 27.

Susana Roldán Aparicio. S. de Neuropediatría. H. Virgen de las Nieves. Granada.

Coautora del capítulo 12.

Miguel Rufo Campos. S. de Neuropediatría H. Virgen del Rocío. Sevilla.

Coautor de los capítulos 16 y 25.

Jesús Ruiz Giménez. S. de Neurología. H. Virgen de las Nieves. Granada.

Coautor de los capítulos 23 y 24.

Juan Carlos Sánchez Álvarez. S. de Neurología. H. Clínico. Granada.

Coautor de la introducción y de los capítulos 2, 18, 21, 24 y 28.

Revisor de los capítulos 17, 22, 25, 26, 27 y 29.

Promotor y revisor global de la Guía.

Coordinador de la edición en formato libro y de la Web.

Pedro Serrano Castro. U. de Neurología y Neurofisiología. H. de Torrecárdenas. Almería.

Coautor de la introducción y de los capítulos 1, 10, 20, 22 y 29.

Revisor de los capítulos 2, 4, 5, 6, 7 y 9.

Promotor y revisor global de la Guía.

Coordinador de la Web.

Francisco Villalobos Chaves. S. de Neurología. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

Coautor de los capítulos 19 y 27.





Recomendaciones diagnósticas en el paciente con crisis epilépticas y epilepsia

► Autores de la 1ª Sección

Enrique Bauzano Poley
Heriberto Busquier Hernández
Alberto Galdón Castillo
David García Solís
Javier Gutiérrez García
Myriam Ley Martos
Jacinto Martínez Antón
Carlos Martínez Quesada
Juan Mercadé Cerdá
Vicente Moreno Alegre
Manuel Nieto Barrera
M^a Mar Quesada Lucas
Pablo Quiroga Subirana
Julio Ramos Lizana
Juan Carlos Sánchez Álvarez
Pedro Serrano Castro

► Revisores de la 1ª Sección

Vicente Moreno Alegre
Julio Ramos Lizana
Juan Carlos Sánchez Álvarez
Pedro Serrano Castro

Capítulo 1

Conceptos Generales: Crisis epilépticas. Síndromes epilépticos. Clasificaciones semiológicas, etiológicas y fisiopatológicas

Este capítulo inicial de las GPC de la SAde recoge las definiciones de los conceptos generales más importantes que serán utilizados a lo largo de las mismas. Se trata, pues de un capítulo introductorio en el que no se extraen evidencias explícitas, aunque si se elaboran unas recomendaciones sobre cómo estos conceptos deberían ser utilizados en la práctica clínica así como en los estudios de investigación en Epilepsia.

► **Pregunta 1. ¿Qué es una CE?**

La ILAE define la CE como un *acontecimiento ictal que representa un mecanismo patofisiológico y sustrato anatómico único*. En este sentido, se trata de una entidad diagnóstica con implicaciones etiológicas, terapéuticas y pronósticas [3].

Recientemente, la propia ILAE y el International Bureau for Epilepsia (IBE), proponen como definición alternativa de CE aquella que habla de *un acontecimiento transitorio de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal cerebral anormal excesiva o sincrona* [13]. Es ésta una definición práctica y operativa, aplicable en medios médicos y no médicos y será la asumida a lo largo de la presente GPC.

► **Pregunta 2. ¿Qué tipos de CE reconoce la Clasificación de la ILAE?**

La Clasificación Internacional de CE de la ILAE, propuesta en 1.981 [14], utilizada universalmente en la literatura científica es una clasificación de base fisiopatológica en la que se diferencian tres tipos de CE:

I. CE parciales (focal o parcial):

- a. CE Parcial Simple.
- b. CE Parcial Compleja.

II. CE Generalizadas:

- a. CE de Ausencia.
- b. CE Mioclónica.
- c. CE Clónica.
- d. CE Tónica.
- e. CE Tónico-clónica.
- f. CE Atónica.

III. CE no clasificadas.

Con posterioridad, en el 2001 el Grupo de Trabajo “ad hoc” de la ILAE, basándose en los avances realizados en los mecanismos fundamentales de la epileptogénesis, en neuroimagen, y en neurogenética, prescindió relativamente de la dicotomía clásica, parcial/generalizada, y estableció dos clasificaciones de CE expuestas en listas [3].

- **Clasificación del tipo de CE (Eje 2 del Esquema Diagnóstico).** En esta clasificación las CE se agrupan en una lista, que representa entidades diagnósticas, según la definición de tipo de CE dada en los términos “llaves”. En esta lista no hay aparentemente clasificaciones pero se destacan sin embargo tres grandes grupos –CE autolimitadas, CE continuas y CE reflejas a estímulos precipitantes– los dos primeros con subgrupos, que a su vez contienen varios tipos de CE (Tabla 1.1).
- **Clasificación de la semiología ictal (Eje 1 del Esquema Diagnóstico).** Esta clasificación usa un glosario estandarizado de terminología descriptiva [15] (Tabla 1.2) modificado de la clasificación de semiología ictal propuesta por Lüders et al. [16]. En la clasificación de semiología ictal se observan nueve grupos –1. motor, 2. no motor, 3. acontecimientos autonómicos, 4. modificadores somatotópicos, 5. modificadores y descriptores de la cronología crítica, 6. duración, 7. severidad, 8. pródromos, 9. fenómenos post-ictales. Excepto el 7 y 8, todos los grupos tienen más de un subgrupo.

► **Pregunta 3. ¿Qué tipos de CE existen en función de su etiología?**

En 1993 la ILAE propuso un sistema de clasificación de las CE y epilepsias para los estudios epidemiológicos que ha sido el utilizado en la mayoría de los estudios de este tipo que se citan en esta Guía y que continúa aún vigente (Figura 1.1 y 1.2) [17].

I. CE no provocadas: Son CE que ocurren en pacientes portadores de un trastorno, genético o adquirido, que aumenta sustancialmente el riesgo de sufrir CE. Se distinguen dos subgrupos [17]:

- **CE criptogénicas.** CE en las que no se ha identificado ningún factor que incremente el riesgo de reiteración de las mismas y que no reúnen los criterios para las categorías de CE sintomáticas o idiopáticas [17]. El término criptogénico ha sido sustituido por el de **probablemente sintomático** al estimarse que son CE que “se cree que son sintomáticas, aunque la etiología no haya sido identificada” [3].
- **CE idiopáticas.** CE con características clínicas particulares y hallazgos EEG específicos [7]. En las definiciones de términos “llave” de la ILAE se describe, aplicable a epilepsia-síndromes como un síndrome que solamente es epilepsia, que no presenta lesión cerebral estructural subyacente ni otros signos o síntomas neurológicos. Se supone origen genético y pueden ser edad-dependiente [3].

II. CE sintomáticas: Son aquellas que se presentan en el curso de una agresión cerebral por causas muy diversas. Se diferencian en dos grupos:

- **CE sintomáticas agudas:** Son CE que ocurren en asociación temporal estrecha con una enfermedad aguda sistémica, un trastorno metabólico o tóxico o en asociación con una agresión aguda al SNC (infección, infarto, trauma craneal, hemorragia intracere-

Tabla 1.1. Tipos de CE y estímulos precipitantes para CE [3]

Tipo de CE auto-limitadas

CE generalizadas

- CE tónico-clónicas (incluidas las variantes que comienzan con una fase clónica o mioclónica)
- CE clónicas
 - Sin componente tónicos
 - Con componente tónicos
- CE ausencia Típica
- CE ausencia Atípica
- CE ausencia Mioclónica
- CE tónicas
- Espasmos
- CE mioclónicas
- Mioclonías palpebrales
 - Sin ausencias
 - Con ausencias
- CE mioclono-atónicas
- Mioclonus negativo
- CE atónicas
- CE reflejas en síndromes epilépticos generalizados

CE focales

- CE focales sensitivo-sensoriales
 - Con síntomas sensitivos elementales (vg. CE del lóbulo occipital y parietal)
 - Con síntomas sensitivos empíricos (vg. CE de la unión temporo-parieto occipital)
 - CE focales motoras
 - Con signos motores clónicos elementales
 - CE motoras tónicas asimétricas (vg. CE área motora suplementaria)
 - Con automatismos típicos (lóbulo temporal: vg. CE lóbulo temporal medial)
 - Con automatismos hiperquinéticos
 - Con mioclonus negativo focal
 - Con CE motoras inhibitorias
 - CE gelásticas
 - CE hemiclónicas
 - CE secundariamente generalizadas
 - CE reflejas en síndromes de epilepsia focal
-

Tipo CE continua

EE Generalizado

- EE generalizado tónico-clónico
- EE generalizado clónico
- EE de ausencias
- EE tónico
- EE mioclónico

EE Focal

- Epilepsia parcial continua de Kojevnikov
 - Aura continua
 - EE límbico
 - Estado hemiconvulsivo con hemiparesia
-

Tabla 1.1. (Cont.) Tipos de CE y estímulos precipitantes para CE [3]

Factores precipitantes para CE reflejas

- Estímulos visuales
 - Luz parpadeante: se especificará el color cuando sea posible
 - Patrones (formas)
 - Otros estímulos visuales
- Pensamiento
- Música
- Comiendo
- Actos práxicos
- Somato-sensorial
- Propioceptivo
- Lectura
- Agua caliente
- Sobresalto

bral, intoxicación aguda o privación de alcohol, etc.). A menudo son CE restringidas cronológicamente a la condición patológica aguda, pero también pueden recurrir o dar lugar a un estado de mal epiléptico cuando la condición aguda recurre [17].

- **CE sintomáticas remotas:** Son aquellas que ocurren en un paciente con historia de una encefalopatía estática de origen pre o perinatal (como una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal) o de una agresión previa al SNC de cualquier tipo que provoca un daño estructural que predispone a la reiteración de CE [17].

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

Por otra parte, en la previamente mencionada clasificación de la ILAE de 2001 [3] se emplean los siguientes conceptos en relación a la etiología de las CE y epilepsias:

- 1. Idiopático:** Es sólo epilepsia, sin ninguna lesión estructural cerebral subyacente u otros signos o síntomas neurológicos. Se presume que es genético y usualmente edad-dependiente.
- 2. Sintomático:** Las CE son el resultado de una o más lesiones cerebrales estructurales identificables.
- 3. Criptogénico o probablemente sintomático:** Se cree que es sintomático pero no se ha identificado ninguna etiología.

Es preciso advertir que los conceptos de sintomático y probablemente sintomático de esta clasificación no son enteramente superponibles a los conceptos sintomático remoto y criptogénico de la clasificación para estudios epidemiológicos.

Tabla 1.2. Glosario de terminología descriptiva para la semiología ictal [15]

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

Figura 1.1. Etiología CE

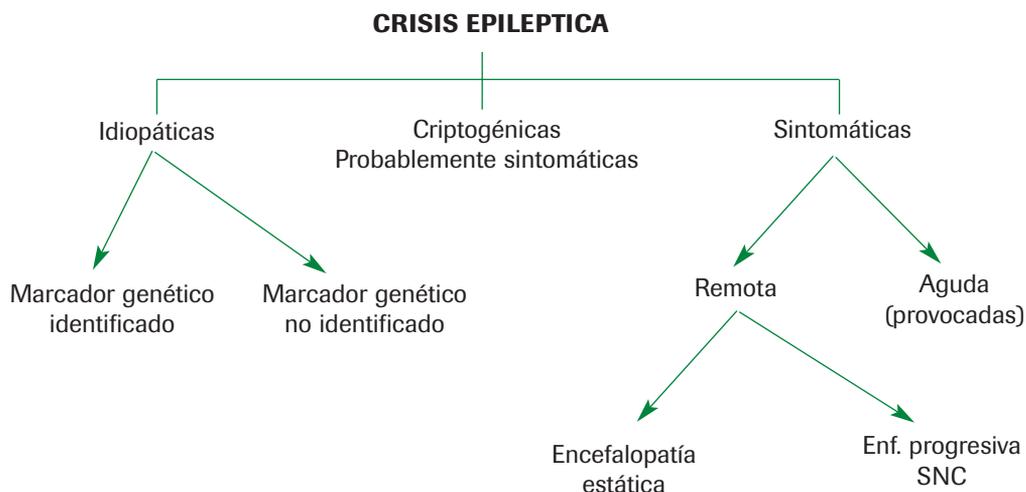
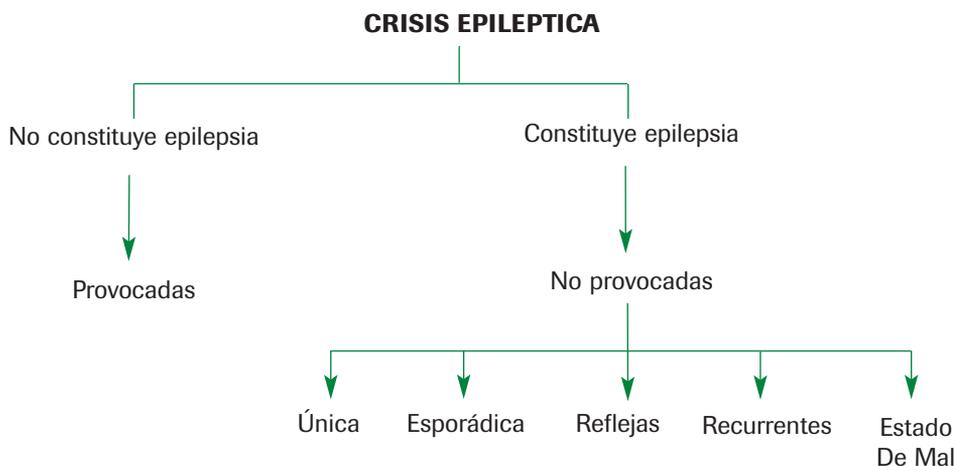


Figura 1.2. Tipo CE



► **Pregunta 4. ¿Qué tipos de CE existen en función de su fisiopatología?**

Las CE pueden clasificarse fisiopatológicamente en:

I. CE Parciales (focales, locales): Son debidas a la activación inicial de un conjunto de neuronas limitado a parte de un hemisferio cerebral. Cuando la conciencia no está alterada la CE se clasifica como parcial simple o elemental; existe la evidencia de que las CE parciales simples habitualmente implican un compromiso hemisférico unilateral. Cuando

la conciencia está alterada la CE se clasifica como CE parcial compleja; existe la evidencia de que la CE parcial compleja frecuentemente entraña un compromiso hemisférico bilateral [14].

II. CE Generalizadas: Son debidas a la activación inicial de ambos hemisferios cerebrales.

► **Pregunta 5. ¿Existen otros tipos específicos de CE en función de otros criterios clasificatorios?**

Sí. Los más frecuentemente utilizados son (Figura 1.2):

En función de la frecuencia de reiteración de CE:

- **CE únicas o aisladas:** Una CE o dos o más CE que ocurren en un periodo de tiempo inferior a 24 horas.
- **CE esporádicas:** Son las que recurren con una frecuencia inferior a una al año.

En función de la existencia o no de precipitantes específicos:

- **CE reflejas:** Son CE precipitadas por estímulos exógenos. Las CE reflejas se pueden presentar en dos contextos: 1) Asociadas a otras CE, parciales o generalizadas, y no constituyen una epilepsia refleja. 2) Como única manifestación crítica y configura una epilepsia refleja.
- **CE espontáneas:** Son aquellas en las que no se encuentra ningún desencadenante específico.

► **Pregunta 6. ¿Qué es una epilepsia y como se clasifica?**

La definición clásica de epilepsia como “afección crónica, de etiología diversa, caracterizada por CE recurrentes debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales asociada eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas”, ha sido sustituida por “trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición para generar CE y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición”. La definición tradicional de epilepsia admitida por la ILAE exige la ocurrencia de al menos de dos CE no provocadas [13]. Recientemente, sin embargo, la ILAE ha propuesto una nueva definición de epilepsia como al menos una CE (no necesariamente no provocada) junto a una alteración duradera en el cerebro que aumenta la probabilidad de futuras CE. Esta nueva definición ha sido criticada por los epidemiólogos que consideran que es difícilmente aplicable en los estudios de campo.

Las clasificaciones de las epilepsias van unidas desde 1985 y ratificadas en 1989 [18] a la de los síndromes epilépticos, apartado en las que se consideran.

► **Pregunta 7. ¿Qué es un síndrome epiléptico y cómo se clasifica?**

Se denomina síndrome epiléptico a un “complejo de signos y síntomas que definen una condición epiléptica única”. Este concepto está influenciado por un conjunto de factores entre los que el tipo de CE es solo uno más y entre los que cabe incluir cuestiones relacionadas con la evolución y por las manifestaciones paraclínicas [3].

El grupo de trabajo de la ILAE *ad hoc* propuso en el año 2.001 una clasificación de síndromes epilépticos por edad y, posteriormente, por etiología que se muestra en la tabla 1.3. El grupo de trabajo de la ILAE facilita un ejemplo de clasificación, claro y concreto, con grupos bien definidos- epilepsias focales idiopáticas del lactante y niño, epilepsias focales familiares (autosómicas dominante), epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomática), epilepsias generalizadas idiopáticas, epilepsias reflejas, encefalopatías epilépticas (en las que las anomalías epileptiformes pueden contribuir a deterioro progresivo), epilepsias mioclónicas progresivas y CE que no necesariamente requieren el diagnóstico de epilepsia (Tabla 1.4). Tanto en la lista como en la clasificación de epilepsias-síndromes, se introducen los síndromes en “vías de desarrollo”, es decir de concretarse como tal.

► **Pregunta 8. ¿Para qué sirven las clasificaciones de las CE, la epilepsia y los síndromes epilépticos?**

Las clasificaciones actuales presentadas en forma de listas, aunque con grupos bien establecidos, basadas en conceptos y términos tipificados (términos “llaves” o “claves”) para describir pacientes individualizados sirven para dar respuesta a las necesidades que surgen en los diferentes campos de la epilepsia actual como semiología clínica, epidemiología, etiología (Tabla 1.5), fisiopatología, terapéutica, etc. [3]. Estas clasificaciones “dinámicas y flexibles” se han de revisar periódicamente basándose en los nuevos conocimientos y en los problemas que se identifiquen con su uso.

Las CE y epilepsias-síndromes se categorizan, en estas clasificaciones, de acuerdo a un sistema que usa una terminología estandarizada y que es lo suficientemente flexible como para tener en cuenta los siguientes aspectos dinámicos y prácticos del diagnóstico de epilepsia, ya que se pueden dar circunstancias como las siguientes:

- 1) Algunos pacientes no pueden ser ubicados en un síndrome reconocido.
- 2) Los tipos de CE y síndromes cambian cuando se obtiene nueva información.
- 3) Los tipos de CE y síndromes cambian, en algunos, con la edad.
- 4) Algunos pacientes muestran hallazgos de más de un síndrome.
- 5) Algunos síndromes adquieren su fisonomía típica meses o años después de la primera CE.

Estas clasificaciones facilitan una aproximación clínica lógica a un paciente individual [13].

Además, las clasificaciones y definiciones aceptadas universalmente constituyen un lenguaje válido para la comunicación científica en epilepsia que permite comparar los resultados de investigaciones realizadas en ambientes epidemiológicos muy diferentes, reproducirlas e intercambiar información científica entre colectivos científicos diferentes.

Tabla 1.3. Epilepsia-Síndromes y condiciones relacionadas [3]

CE Neonatales Familiares Benignas
Encefalopatía Mioclónica Temprana
Síndrome de Ohtahara
CE parciales “migratorias” de la infancia *
Síndrome de West
Epilepsia Mioclónica Benigna de la infancia
CE Benignas Familiares Infantiles
CE Benignas Infantiles (no familiares)
Síndrome de Dravet
Síndrome HH (hemiconvulsión-hemiplejía)
Status Mioclónico en encefalopatías no progresivas *
Epilepsia Benigna del niño con puntas centro-temporales
Epilepsia Benigna occipital del niño de comienzo temprano (tipo Panayiotopoulos)
Epilepsia Occipital del niño de comienzo tardío (tipo Gastaut)
Epilepsia con Ausencias Mioclónicas
Epilepsia con CE Mioclónico-Astáticas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Síndrome de Landau-Kleffner (SLK)
Epilepsia con Punta-onda continua durante el sueño lento (otra que SLK)
Epilepsia de Ausencia del niño
Epilepsias Mioclónicas Progresivas
Epilepsias Generalizadas Idiopáticas con fenotipos variables
• Epilepsia de Ausencia Juvenil
• Epilepsia Mioclónica Juvenil
• Epilepsia con CE tónico-clónicas generalizadas solo
Epilepsias Reflejas
• Epilepsia Idiopática fotosensible del lóbulo occipital
• Otras epilepsias visuo-sensibles
• Epilepsia primaria de la lectura
• Epilepsia sobresalto
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante
Epilepsias familiares del lóbulo temporal
Epilepsias Generalizadas con CE febriles plus *
Epilepsia focal familiar con focos variables *
Epilepsias focales Sintomáticas (o probablemente sintomáticas)
• Epilepsias límbicas
– Epilepsia lóbulo temporal medial con esclerosis hipocampo
– Epilepsia lóbulo temporal medial definida por etiologías específicas
– Otros tipos definidos por localización y etiología
• Epilepsias Neocorticales
– Síndrome de Rasmussen
– Otros tipos definidos por localización y etiología
Procesos con CE que no requieran un diagnóstico de epilepsia
• CE Neonatales Benignas
• CE Febriles
• CE Reflejas
• CE por privación de alcohol
• CE químicamente inducidas por drogas u otros
• CE post-traumática inmediata y temprana
• CE única o racimo aislado de CE
• CE esporádicamente repetidas (oligoepilepsia)

* Síndromes en “desarrollo”

Tabla 1.4. Ejemplo de clasificación de síndromes epilépticos [3]

Grupos de Síndromes	Síndromes Específicos
Focales de la Infancia	CE Benigna Infantil (no familiar) Epilepsia benigna del niño con puntas centro-temporales Epilepsia benigna occipital del niño de comienzo temprano (tipo Panayiotopoulos) Epilepsia occipital del niño de comienzo tardío (tipo Gastaut)
Focales familiares autosómico-dominante	CE Neonatales Familiares Benignas CE Benignas Familiares Infantiles Epilepsia Nocturna lóbulo frontal AD Epilepsia lóbulo temporal familiar Epilepsia focal familiar con focos variables *
Focales sintomáticos (probablemente sintomáticos)	Epilepsias Límbicas Epilepsia lóbulo temporal medial con esclerosis hipocampo Epilepsia lóbulo temporal medial por etiologías específicas Otros tipos definidos por localización y etiología Epilepsias Neocorticales Síndrome de Rasmussen Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía Otros tipos definidos por localización y etiología CE parciales “migrantes” de la infancia
Generalizados Idiopáticos	Epilepsia Mioclónica Benigna de la Infancia Epilepsia con CE Mioclónico-Astáticas Epilepsia Ausencia del niño Epilepsia con Ausencias Mioclónicas Epilepsias Generalizadas Idiopáticas con fenotipos variables Epilepsia Ausencia Juvenil Epilepsia Mioclónica Juvenil Epilepsia con CE tónico-clónicas generalizadas solo Epilepsias Generalizadas con CE febriles plus
Reflejos	Epilepsia Idiopática fotosensible del lóbulo occipital Otras Epilepsias visuo-sensibles Epilepsia Primaria de la lectura Epilepsia Sobresalto
Encefalopatías Epilépticas (las anomalías epileptiformes contribuyen a la disfunción progresiva)	Encefalopatía Mioclónica Temprana Síndrome de Ohtahara Síndrome de West Síndrome de Dravet Status Mioclónico en encefalopatía no progresiva Síndrome de Lennox-Gastaut Síndrome de Landau-Kleffner Epilepsia de punta-onda continua durante el sueño lento

Tabla 1.4. (Cont.) Ejemplo de clasificación de síndromes epilépticos [3]

Mioclónicos Progresivos	Ceroido-lipofuscinosis Sialidosis Enfermedad de Lafora Enfermedad de Unverricht-Lundborg Distrofia neuro-axonal MERRF Atrofia dentatorubropalidolusiana Otras
CE que no requieren necesariamente el diagnóstico de epilepsia	CE Neonatales Benignas CE Febriles CE Reflejas CE por privación-alcohol CE químicamente inducidas por drogas u otros CE post-traumática inmediata y temprana CE única o Racimo aislado de CE CE esporádicamente repetidas (oligoepilepsia)

Tabla 1.5. Ejemplo de una clasificación de enfermedades frecuentemente asociadas con CE epilépticas o síndromes epilépticos [3]

Grupos de Enfermedades	Enfermedades Específicas
Epilepsias Mioclónicas Progresivas	Ceroido-lipofuscinosis Sialidosis Enfermedad de Lafora Enfermedad de Unverricht-Lundborg Distrofia neuro-axonal MERRF Atrofia dentatorubropalidoluisiana Otras
Enfermedades Neurocutáneas	Complejo esclerosis tuberosa Neurofibromatosis Hipomelanosis de Ito Síndrome Nevus epidérmico Síndrome de Sturge-Weber
Malformaciones por desarrollo cortical anormal	Secuencia lisencefalia aislada Síndrome de Miller-Dieker Lisencefalia ligada a X Heterotopia en banda subcortical Heterotopia periventricular nodular Heterotopia focal Hemimegalencefalia Síndrome perisilviano bilateral Polimicrogiria unilateral Esquizencefalia Displasia cortical focal o multifocal Microdisgenesia
Otras malformaciones cerebrales	Síndrome de Aicardi Síndrome PEHO Síndrome acrocallosal Otros
Tumores	DNET Gangliocitoma Angiomas cavernosos Astrocitomas Hamartoma hipotalámico Otros
Anomalías cromosómicas	Monosomía 4P parcial o síndrome Wolf-Hirschhorn Trisomía 12p Síndrome duplicación inversión 15 Cromosoma 20 en anillo Otros

Tabla 1.5. (cont.) Ejemplo de una clasificación de enfermedades frecuentemente asociadas con CE epilépticas o síndromes epilépticos [3]

Enfermedad monogénica mendeliana con mecanismos patogénicos complejos	Síndrome X frágil Síndrome de Angelman Síndrome de Rett Otros
Errores innatos del metabolismo	Hiperglicinemia no cetógena Acidemia D-glicérica Acidemia propiónica Deficiencia sulfato-oxidasa Deficiencia fructosa 1-6 difosfatasa Otras acidurias orgánicas Dependencia piridoxina Aminoacidopatías (fenilcetonuria, enf. jarabe de arce, etc.) Trastornos del ciclo de la urea Trastornos del metabolismo de los carbohidratos Trastornos del metabolismo de la biotina Trastornos del metabolismo del ácido fólico y B12 Deficiencia glucosa transporte proteína Enfermedad de Menkes Trastornos depósito de glucogeno Enfermedad de Krabbe Deficiencia de fumarasa Trastornos peroxisomal Síndrome Sanfilippo Enfermedades mitocondriales
Lesión anóxica o isquémica pre o perinatal o infecciones cerebrales que causan encefalopatía no progresivas	Porencefalia Leucomalacia periventricular Microcefalia Calcificaciones cerebrales y otras lesiones por infecciones
Infecciones post-natales	Cisticercosis Encefalitis herpética Meningitis bacteriana Otras
Otros factores post-natales	Trauma craneal Abuso alcohol y drogas Ictus Otros
Miscelánea	Enfermedad celiaca Síndrome epilepsia nórdica Síndrome Coffin-Lowry Enfermedad de Alzheimer Enfermedad de Huntington Enfermedad de Alpers

Recomendaciones // Conceptos Generales: CE. Síndromes Epilépticos. Clasificaciones semiológicas etiológicas y fisiopatológicas	Grado de recomendación
El personal implicado en el manejo de las CE y las epilepsias debe conocer los conceptos de CE, Epilepsia y Síndrome epiléptico	RS
El personal médico implicado en el manejo de las CE y las epilepsias debe conocer y manejar operativamente los tipos de CE reconocibles en función de su clasificación semiológica, etiológica y fisiopatológica	RS
El personal médico implicado en el manejo de las CE y las epilepsias debe conocer y manejar operativamente los tipos de Síndromes Epilépticos	RS
Las publicaciones en investigación biomédica sobre epilepsia deben utilizar los términos reconocidos y aceptados universalmente para permitir su reproductibilidad y la comunicación científica entre colectivos pertenecientes a entornos sanitarios diferentes	RS

Capítulo 2

La Historia Clínica en epilepsia. Comorbilidad en epilepsia. Información y gestión emocional del diagnóstico de epilepsia

► **Pregunta 9. ¿Qué importancia tiene y qué exactitud diagnóstica puede alcanzar la historia clínica en pacientes con supuestas CE o epilepsia?**

Existen diversos estudios que evalúan la capacidad de la historia clínica para el diagnóstico de la epilepsia, tanto en niños como en población adulta [19-22]. Las tasas de error diagnóstico reportados por estos estudios ante una supuesta CE oscilan entre el 5 y 23% [20].

Así, en el principal estudio prospectivo de base poblacional que analiza este problema, realizado en el Reino Unido, el fallo diagnóstico supuso un 23%, y además, en un 12% de casos adicionales el diagnóstico de epilepsia fue considerado “dudoso” [21].

En el principal estudio realizado sobre población infantil, retrospectivo, basado en población hospitalaria [19], las tasas de error fueron incluso superiores.

En cualquier caso, el nivel de error parece ser menor en los estudios en los que el primer diagnóstico es realizado por neurólogos o neuropediatras entrenados en el manejo de la epilepsia [22]. A igualdad de recursos entre ambos colectivos, la diferencia de exactitud diagnóstica debe ser atribuida a la diferente eficacia de la anamnesis y de la historia clínica, resaltando estos datos la importancia de las mismas.

Desde un punto de vista meramente teórico, parece evidente que la epilepsia constituye el prototipo de enfermedad en la que el diagnóstico reposa fundamentalmente en los datos clínicos obtenidos durante la fase de anamnesis y exploración clínica, siendo de importancia capital el interrogatorio de los fenómenos ocurridos durante los episodios paroxísticos. Por este motivo, la historia clínica debe ser realizada de una forma minuciosa y metódica, aunque flexibilizándola a cada caso particular. Para que cumpla con estas funciones se requiere que sea realizada acorde con unos requisitos mínimos de calidad. Tal vez estos condicionantes expliquen las diferencias de exactitud que los estudios demuestran en función de la capacitación del personal médico que realiza la aproximación diagnóstica.

Los errores diagnósticos pueden tener consecuencias negativas por el impacto que tiene el diagnóstico de epilepsia en el paciente desde el punto de vista físico, psíquico, laboral y social, y por la realización de estudios y tratamientos innecesarios. Con el fin de disminuir el alto porcentaje de errores diagnósticos iniciales, los pacientes con sospecha de CE y/o epilepsia deberían ser evaluados por profesionales expertos en el diagnóstico de esta patología, usando los medios suficientes y necesarios para mejorar la exactitud diagnóstica, establecer un pronóstico y planear el tratamiento apropiado.

EVIDENCIAS	Nivel
La epilepsia constituye el prototipo de enfermedad en la que el diagnóstico reposa en los datos clínicos obtenidos durante la fase de anamnesis y exploración clínica	IV
La tasa de error diagnóstico de epilepsia a través de la Historia Clínica y la exploración física es alta, aunque disminuye cuando es realizado por profesionales con especial capacitación para el manejo del paciente epiléptico (neurólogos o neuropediatras)	II

► Pregunta 10. ¿Qué datos son fundamentales en la anamnesis del paciente con CE?

No hemos encontrado estudios bien diseñados que evalúen los datos que debe incluir la anamnesis del enfermo epiléptico, aunque, como ya hemos señalado, la opinión mayoritaria de los expertos es que la anamnesis de los episodios paroxísticos requiere de una técnica apropiada y laboriosa de interrogatorio médico y un buen conocimiento de las manifestaciones de las CE y de otros tipos de episodios paroxísticos.

Los datos deben ser recogidos de forma minuciosa y se debe obtener información tanto del paciente como de sus familiares o de los testigos que hayan presenciado los episodios, siendo esto fundamental en los niños y en pacientes adultos que tengan pérdida de conocimiento. Con algunos pacientes y familiares es mejor escuchar sin interferir y posteriormente precisar algún aspecto. En otros casos es preferible un interrogatorio dirigido, sobre todo en aquellos casos en que se hagan interpretaciones de los hechos o no se aporten los datos relevantes. El objetivo es determinar de la forma más precisa posible, la cronopatología de los episodios paroxísticos, con una descripción detallada y pormenorizada de su semiología, tanto de la forma de inicio, desarrollo del episodio, forma de recuperación y otras características.

Son de gran importancia el sitio y condiciones en donde aparecen los episodios, la hora del día, su relación con el sueño o con el despertar, la presencia de algún estímulo que los desencadene, ya sea emocional, térmico, doloroso, luminoso o de otra índole, así como la frecuencia de presentación de los episodios.

Se debe indagar sobre la existencia de otros tipos de episodios, dada la posibilidad de eventos paroxísticos, epilépticos o no, que hayan pasado desapercibidos para el paciente o familiares. Algunos episodios de naturaleza epiléptica como mioclonías, ausencias, auras y otros, que no hayan sido tenidos en cuenta, pueden tener un gran valor en el diagnóstico sindrómico. El análisis de las auras es de gran importancia, por lo que es preciso investigarlas de forma detallada, no solamente las de índole epiléptica, sino las de otras posibles patologías, como síncope o migraña. Las auras epilépticas de tipo abdominal, cognitivo, sensitivas y otras, indican muy probablemente un inicio epiléptico focal y pueden en muchas ocasiones tener un valor localizador de la ubicación del foco epiléptico [23].

Los fenómenos visibles y la secuencia de cómo aparecen durante el episodio paroxístico establecido, son igualmente de gran valor. Se debe indagar sobre el estado de conciencia, coloración facial, tono muscular facial y de miembros, movimientos faciales o de miembros, tanto rítmicos como descontrolados y si tienen alguna finalidad, lesiones corporales o linguales durante los episodios, incontinencia urinaria, teniendo en cuenta que la emisión de orina o lesión lingual pueden aparecer en episodios de naturaleza no epiléptica. Los fenómenos que aparecen durante la fase posictal y su duración deben ser indagados, ya que los estados de confusión o somnolencia persistente, la presencia de algún déficit neurológico y su forma de recuperación pueden añadir información de gran valor. La estimación de la duración de los episodios y de sus fases también debe ser precisada. Hay que tener en cuenta que los episodios paroxísticos epilépticos son breves, aparecen de forma brusca e inesperada y habitualmente están asociados a un componente emocional muy elevado, por lo que sus características muchas veces no son precisas y a menudo están sobre o infravaloradas. No obstante, ante determinados tipos de crisis, con una precisa y pormenorizada anamnesis raramente se puede dejar de diagnosticar una CE (alta sensibilidad), si bien algunos eventos no epilépticos pueden ser interpretados como CE (baja especificidad) [24]. En la tabla 2.1 se resume el valor localizador de algunos eventos motores, autonómicos o del lenguaje, según las conclusiones de los hallazgos semiológicos correlacionados con la localización electroencefalográfica en los estudios de MVEEG [25].

Los antecedentes personales y familiares pueden suministrar datos sobre posibles causas etiológicas e incluso pueden dar información sobre el diagnóstico diferencial con otros eventos no epilépticos. Es necesario conocer como fue el embarazo, el parto y el periodo perinatal del paciente, prestando especial atención a la existencia de trauma obstétrico, sufrimiento perinatal, CE neonatales, y otros. Se debe valorar como fue su desarrollo psicomotor, su evolución escolar y vida académica, los antecedentes de posibles CF, infecciones neuromeningeas, traumatismos craneoencefálicos y su severidad, así como enfermedades neurológicas o generales que haya pasado con anterioridad. Es importante investigar sobre los antecedentes familiares de síndromes epilépticos o enfermedades neurológicas, realizando un árbol genealógico, especialmente en aquellos casos en los se haya alcanzado el diagnóstico de certeza de CE y se debe precisar la posible relación entre estos datos familiares y la condición patológica del paciente. Finalmente, se debe indagar sobre los hábitos de vida del paciente, especialmente sobre el consumo de alcohol o drogas, sobre la existencia de síntomas o de diagnóstico establecido de enfermedades concomitantes neurológicas, psiquiátricas o sistémicas, y del consumo de fármacos asociados para dichas patologías con capacidad inductora de CE, que orienten hacia la existencia de CE sintomáticas agudas o remotas [26].

La anamnesis constituye el pilar fundamental en el diagnóstico de las CE a pesar de que no existen evidencias científicas de alto nivel sobre como debe ser realizada, ni sobre su valor diagnóstico en las CE y en la epilepsia. A día de hoy podemos decir que el “arte de la escucha” en la que asienta la elaboración de una adecuada anamnesis e historia clínica, sigue constituyendo el eje central sobre el que reposa el diagnóstico de los episodios paroxísticos de origen epiléptico y de sus imitadores [27].

Tabla 2.1. Valor localizador de algunos eventos motores o autonómicos en fase ictal o periictal.

Evento	Valor localizador. Frecuencia y Valor predictivo positivo (VPP)
Automatismos	
Automatismos unilaterales de un miembro	Ipsilateral al foco epiléptico. VPP: 90%
Clonías de párpados unilateral	Ipsilateral al foco epiléptico. VPP: 83%
Tos postictal	40% CE del lóbulo temporal. 0% Pseudocrisis o CE frontales
Frotamiento de la nariz postictal	50% CE del lóbulo temporal ipsilateral. 10% CE frontales. VPP: 90%
Automatismos bipedales	30% CE del lóbulo frontal. 10% CE del lóbulo temporal
Automatismos con respuesta externa preservada	CE del lóbulo temporal no dominante.
Acto de escupir	Raro. CE del lóbulo temporal no dominante
CE gelásticas	Hipotalámicas. En ocasiones, CE mediales temporales o del cíngulo frontal.
Eventos motores ictales	
Clonías focales	30% Hemicuerpo contralateral al foco. VPP > 95%
Posturas distónicas unilaterales	67% Hemicuerpo contralateral al foco. VPP: 93%
Posturas tónicas unilaterales	13% Hemicuerpo contralateral al foco. VPP: 85%
Postura del “esgrimista”	3% CE del lóbulo temporal contralateral. 25% CE del lóbulo frontal (Área Motora Suplementaria). VPP: 90%
Parálisis ictal	5% CE parciales. Localiza contralateral al foco epiléptico. VPP: 100%
Parálisis postictal de Todd	13% CE parciales. Localiza contralateral al foco epiléptico. VPP: 80-100%
Fenómenos autonómicos	
Ictus emeticus	Raro. CE del lóbulo temporal no dominante.
Urgencia urinaria ictal	2%. CE del lóbulo temporal no dominante.
Piloerección ictal	CE del lóbulo temporal dominante.
Lenguaje periictal	
Bloqueo del lenguaje	75% CE del lóbulo temporal. VPP para hemisferio dominante: 67%
Preservación ictal del lenguaje	15%. VPP para hemisferio no dominante: 83%
Díspfasia postictal	90%. Afectación del hemisferio dominante.

EVIDENCIAS	Nivel
Los eventos motores, autonómicos o del lenguaje consignados en la tabla 2.1 tienen un alto valor localizador	III
La anamnesis de los episodios paroxísticos requiere de una técnica apropiada y laboriosa de interrogatorio médico y un buen conocimiento de las manifestaciones de las CE y de otros tipos de episodios paroxísticos	IV

► **Pregunta 11. ¿Qué datos son fundamentales en la exploración clínica del paciente con CE?**

El objetivo del examen físico es buscar alguna evidencia de la causa subyacente de las CE, ya sea limitada al cerebro o que afecte otros sistemas orgánicos. A veces, la detección de anomalías sistémicas o neurológicas puede orientar a otro tipo de episodios no epilépticos, como por ejemplo una hipotensión arterial o movimientos anormales de origen no epiléptico. Por lo tanto, la exploración clínica del paciente debe ser lo más completa posible, fundamentalmente en lo que se refiere a la exploración neurológica.

El momento en que se realiza esta exploración neurológica tiene su importancia, y si se realiza en los minutos u horas subsiguientes a la CE, se debe valorar la existencia de estado de confusión posictal o meningismo, así como la existencia de paresia posictal de Todd o disfasia que deben ser investigadas selectivamente, ya que pueden tener un valor lateralizador o localizador y sobre todo, indicativo de si se trata de una CE focal o generalizada (Tabla 2.1). Cuando la exploración neurológica es realizada fuera del periodo periictal, el principal objetivo debe ser la búsqueda de la existencia de signos indicativos de hipertensión intracraneal, de disfunción neurológica focal, meníngea o en la esfera cognitiva, que traduzcan el diagnóstico de una epilepsia sintomática.

La exploración general debe incluir la detección de constantes vitales en los momentos agudos, una valoración del sistema cardiovascular, especialmente en cuanto a la detección de tensión arterial y anomalías del ritmo cardíaco o soplos cardiovasculares, signos de disfunción hepática y de otros sistemas orgánicos. El examen de la piel y constitución general, fundamentalmente en niños, debe formar parte de la exploración básica, puesto que la epilepsia puede formar parte de numerosos síndromes neurocutáneos o dismórficos. Finalmente se debe realizar un estudio, al menos básico, del estado psíquico del paciente, que a veces puede orientar al padecimiento de crisis psicógenas no epilépticas o patología psíquica o psiquiátrica de base [19].

En resumen, dado que no existe un modelo universal y estandarizado de historia clínica y exploración física en enfermos con sospecha de CE o epilepsia, la SAdE recomienda que la historia clínica del paciente con esta patología contenga como mínimo la información recogida en la tabla 2.2.

Tabla 2.2. Historia clínica del paciente con episodios paroxísticos sugerentes de CE o epilepsia

Apartados de la historia clínica	Datos de especial relevancia en la obtención de la historia
Antecedentes familiares	<ul style="list-style-type: none"> • Investigación de enfermedades neurológicas familiares • Investigación de antecedentes de CE, síndromes o enfermedades epilépticas
Antecedentes personales	<ul style="list-style-type: none"> • Periodo perinatal (trauma obstétrico, encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, convulsiones neonatales,...) • Evolución del desarrollo psicomotor • Convulsiones febriles • Infecciones neuromeningeas • Traumatismos craneoencefálicos • Otras enfermedades neurológicas • Enfermedades sistémicas • Tratamientos concomitantes
Enfermedad actual	<ul style="list-style-type: none"> • Cronopatología de los episodios paroxísticos • Descripción detallada y pormenorizada de la semiología de los episodios (forma de inicio, desarrollo del episodio, recuperación,...) • Indagación minuciosa de los fenómenos motores, autonómicos y del lenguaje durante la fase ictal y periictal • Investigación dirigida de posibles episodios paroxísticos previos desapercibidos asociados (mioclonías, auras, ausencias,...) • Investigación de síntomas generales y posibles enfermedades asociadas • Investigación de patología psiquiátrica asociada
Exploración	<ul style="list-style-type: none"> • Exploración neurológica completa, con especial consideración de signos de hipertensión intracraneal, signos focales, meningismo o alteración cognitiva • Exploración general completa con especial consideración cardiovascular, hepática, rasgos dismórficos y examen cutáneo • Valoración del estado psíquico

EVIDENCIAS	Nivel
La exploración neurológica es válida para identificar la posibilidad de una epilepsia sintomática a través de la detección de signos indicativos de hipertensión intracraneal, de disfunción neurológica focal, meníngea o cognitiva	IV

► **Pregunta 12. ¿Existe evidencia de una alta prevalencia de comorbilidad en el paciente epiléptico?**

La comorbilidad de otras patologías crónicas en los pacientes con epilepsia está incrementada con respecto a la población general. Esto es especialmente evidente en el caso de la comorbilidad psiquiátrica.

En una revisión no sistemática, se encontró una prevalencia del 6% de afección psiquiátrica en pacientes con epilepsia en los estudios poblacionales, que se elevó en poblaciones más seleccionadas, como en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, hasta el 60-80% (según los estudios). La depresión supuso el 30%, seguido de los trastornos de ansiedad generalizada y de las psicosis, relacionándose directamente con la cronicidad y severidad de la epilepsia, factores psicosociales y causas iatrógenas [28].

En un reciente estudio poblacional con un elevado número de sujetos canadienses se encontró que los pacientes epilépticos tenían una mayor probabilidad de padecer trastorno de ansiedad o ideación suicida que los individuos sin epilepsia, con una odds ratio de 2,4 y 2,2 respectivamente [29]. Por estos motivos, se debe adoptar una vigilancia activa tanto en la anamnesis inicial como en el seguimiento del paciente epiléptico en la búsqueda de datos orientadores a patología psiquiátrica.

En cuanto a la comorbilidad somática igualmente ha sido demostrada una mayor prevalencia en los pacientes con epilepsia.

En un estudio con una gran cohorte de sujetos canadienses, se comparó la presencia de enfermedades crónicas entre la población general y la población epiléptica y se constató que la población epiléptica tiene una prevalencia de dos a cinco veces mayor que la población general en padecer enfermedades crónicas especialmente úlcera gastro-duodenal, ictus, incontinencia urinaria, enfermedad intestinal, migraña, enfermedad de Alzheimer y síndrome de fatiga crónica [30].

En otro estudio poblacional británico, se concluyó que los tumores cerebrales, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, hemorragias digestivas altas, patología cardiovascular y cerebro-vascular, fracturas, neumonía, enfermedad pulmonar crónica y diabetes son mucho más prevalentes en pacientes epilépticos [31].

Estos datos implican que la presencia de epilepsia debe incrementar la sospecha de alguna otra enfermedad asociada. La evaluación del paciente con epilepsia estará incompleta hasta que no se investigue de forma activa otras patologías asociadas con una alta prevalencia a la epilepsia. Se calcula que el 50% de los pacientes con epilepsia están infradiagnosticados con respecto a la comorbilidad. El reconocimiento y el tratamiento de estas enfermedades psiquiátricas o somáticas son esenciales para el adecuado diagnós-

tico y control de los pacientes con epilepsia, dadas sus repercusiones sobre la calidad de vida.

EVIDENCIAS	Nivel
Existe una significativa comorbilidad de patología psiquiátrica en enfermos epilépticos, siendo la depresión, los trastornos de ansiedad y las psicosis los procesos psiquiátricos más frecuentes	III
Existe una significativa comorbilidad de patología somática en enfermos epilépticos, siendo la úlcera gastro-duodenal, el ictus, la incontinencia urinaria, la enfermedad intestinal, la migraña, la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de fatiga crónica los más frecuentes	III

► **Pregunta 13. ¿Cómo se debe gestionar la información y la carga emocional al paciente con epilepsia?**

Un primer diagnóstico de epilepsia acarrea indefectiblemente una gran carga emocional y un tributo psicológico a pagar por parte del enfermo, que el médico responsable debe saber gestionar para intentar minimizar su impacto sobre la calidad de vida del paciente. La manera de afrontar este momento crucial condicionará en muchos aspectos el desarrollo de un adecuado marco de confianza, fundamental para el posterior éxito de las propuestas terapéuticas. El médico debe ser capaz de incorporar una serie de valores enriquecedores en la relación médico-enfermo entre los que resaltamos los siguientes:

1. Suministrar información comprensible para el paciente sobre la epilepsia: El médico debe aportar toda la información necesaria que requiera el paciente epiléptico o sus familiares, explicándoles todo lo concerniente con la enfermedad, la forma de tratarla y sobre los hábitos de vida que debe seguir. Existen una serie de preguntas habituales que se deben responder de una forma directa, clara y con un lenguaje accesible. Son útiles en este sentido diversos libros divulgativos existentes y páginas Web, que se le pueden ofrecer al paciente y familiares para complementar las dudas que le pueden surgir con respecto a la enfermedad.

Una reciente revisión sistemática puso de manifiesto que las intervenciones educativas son beneficiosas para aumentar el conocimiento y comprensión de la epilepsia, para reducir la depresión y ansiedad que genera la enfermedad, para mejorar el cumplimiento del tratamiento e incrementar el rendimiento social [32].

2. Transmitir seguridad ante el futuro: Al mismo tiempo, se debe hacer partícipe y responsable al paciente en el control de su enfermedad, implicándolos en el adecuado cumplimiento terapéutico y régimen de vida, así como en la toma de determinadas decisiones terapéuticas. Es posible que se precise de más de una entrevista para que el paciente y familiares se enfrenten con la problemática psicosocial, laboral, y otros aspectos personales; se debe informar pormenorizadamente en alguna toma de decisiones en este ámbito.

3. **Garantizar la accesibilidad a la asistencia si ésta se precisara en el futuro:** Una de las cuestiones que más angustian al paciente recién diagnosticado o a sus familiares es qué pasará si le repite la CE. Es necesario garantizar y explicitar las vías de acceso rápido al sistema sanitario en las mejores condiciones posibles.
4. **Generar confianza y fundamentar la relación en la mutua empatía:** Con la información suministrada y la respuesta a todas las dudas que se planteen, se va a generar una confianza en el diagnóstico y en el tratamiento recomendado y va a ser una buena base para la relación médico-paciente, esencial en toda patología crónica, sobre todo en epilepsia. El médico debe asumir y desarrollar su papel como referente científico para el paciente.

Este marco general de relación médico-enfermo puede ser complementado con una serie de estrategias de carácter psicológico que contribuyen a mejorar la calidad de vida del enfermo epiléptico. Entre ellas destacamos:

- **Técnicas de evitación:** Son útiles en epilepsias reflejas o con desencadenantes específicos, particularmente en casos de epilepsia fotosensible, que es el tipo de CE reflejas más frecuente.
- **Técnicas de relajación:** La misma revisión sistemática previamente citada [32] también evaluó los beneficios derivados de las técnicas de relajación en el tratamiento de los enfermos epilépticos, no encontrando beneficio significativo en cuanto a reducción en la frecuencia de CE y/o en el funcionamiento psicosocial de enfermos epilépticos.
- **Biofeedback:** La base fisiopatológica que sustenta la propuesta de la utilización de técnicas de retroalimentación en la epilepsia surge de la evidencia de que estas técnicas pueden ser utilizadas con eficacia para inducir la génesis por parte del enfermo de ondas EEG a 12-14 Hz en regiones sensitivo-motoras que han demostrado ser capaces de disminuir la excitabilidad neuronal en estudios de experimentación animal. Los estudios en humanos disponibles hablan de un valor limitado en un grupo concreto de pacientes. Existe un estudio caso-control que concluye la eficacia de esta técnica en pacientes con ER cuando se utiliza de manera combinada con un nuevo FAE [33].

En algunas ocasiones, a pesar de todo lo anterior, puede ser necesario recurrir a tratamientos psicoterápicos reglados. Entre ellos se incluyen terapias grupales familiares o terapias cognitivo-conductuales (también llamadas técnicas de manejo del stress). En cualquier caso, la revisión sistemática aludida [32] tampoco encontró evidencias de su eficacia en el control de las CE

EVIDENCIAS	Nivel
Las intervenciones educativas en el paciente epiléptico son beneficiosas para aumentar el conocimiento y comprensión de su enfermedad, para reducir la depresión y ansiedad que ésta genera, para mejorar el cumplimiento del tratamiento y para incrementar el rendimiento social	I
Las técnicas de evitación son útiles en epilepsias reflejas o con desencadenantes específicos, particularmente en casos de epilepsia fotosensible, que es el tipo de CE reflejas más frecuente	IV
Las técnicas de relajación, las terapias grupales o las técnicas de manejo del estrés no han demostrado beneficio significativo en cuanto a reducción en la frecuencia de CE y/o en el funcionamiento psicosocial de enfermos epilépticos	I
El “biofeedback” ha demostrado eficacia en reducción de CE en pacientes con ER cuando se utiliza de manera combinada con un nuevo FAE	II

Recomendaciones // Historia clínica, comorbilidad, gestión informativa y emocional en epilepsia	Grado de recomendación
Dado el alto porcentaje de errores diagnósticos iniciales, los pacientes con sospecha de CE y/o epilepsia deben ser evaluados por profesionales expertos en el diagnóstico de esta patología, usando los medios suficientes y necesarios para mejorar la exactitud diagnóstica	B
La historia clínica constituye el eje central sobre el que se basa el diagnóstico de las CE y epilepsia	RS
La historia clínica del paciente con sospecha de CE y epilepsia debe reunir como mínimo la información recogida en la tabla 2.2	RS
En cualquier caso, la anamnesis debe recoger de forma minuciosa acontecimientos motores, autonómicos y relacionados con el lenguaje que acontecen durante la fase ictal y periictal, por su alto valor localizador	C
La exploración neurológica fuera del periodo periictal, debe ir dirigida a la búsqueda de signos indicativos de hipertensión intracraneal, disfunción neurológica focal, patología meníngea o cognitiva, que traduzcan el diagnóstico de una epilepsia sintomática	RS
Se debe adoptar una vigilancia activa tanto en la anamnesis inicial como en el seguimiento del paciente epiléptico en la búsqueda de datos orientadores a patología psiquiátrica y a comorbilidad somática	C
El desarrollo de un programa específico educativo sobre la epilepsia en enfermos epilépticos ha demostrado ser beneficioso para aumentar la calidad de vida a través de una reducción de la depresión y ansiedad que genera la enfermedad, una mejora en el cumplimiento del tratamiento y un incremento del rendimiento social	A

Capítulo 3

Diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas en las distintas edades

Las CE deben diferenciarse de otras enfermedades neurológicas que presentan también manifestaciones clínicas paroxísticas como consecuencia de una disfunción pasajera del sistema nervioso, de aparición brusca y transitoria. Tal y como ha quedado suficientemente acreditado en el capítulo anterior, el diagnóstico diferencial entre los trastornos paroxísticos cerebrales es fundamentalmente clínico y todas las pruebas complementarias pueden ser normales o de escasa ayuda diagnóstica.

El grado de certeza diagnóstica de una CE depende fundamentalmente de la experiencia del clínico que la realiza. Se estima que aproximadamente entre el 20-30% de pacientes diagnosticados de epilepsia, atendidos en unidades especializadas de epilepsia, no la padecen. En dos estudios epidemiológicos realizados en el Reino Unido se reevaluó el diagnóstico previo de epilepsia. En uno de ellos, de base poblacional, la tasa de error fue del 23% y en otro, de base hospitalaria, del 16% [21, 22]. La tasa de error en el estudio hospitalario, fue menor en los neurólogos (5.6%) que en los no especialistas (19.3%) [22].

La definición de epilepsia se extiende en la actualidad a los pacientes con una sola CE, no provocada por ninguna causa aguda identificable, que presenten cualquier factor que predisponga a futuras CE, como ya quedó expuesto en la contestación en el capítulo 1 de esta Guía [13]. Un estudio poblacional realizado en Rochester (EEUU) detectó que el 40% de las CE eran provocadas por una afectación aguda sistémica o cerebral [34]. Será por tanto necesario hacer un primer diagnóstico diferencial con las CE sintomáticas agudas producidas por fiebre, trastornos metabólicos o tóxicos (ver capítulo 13 en la 2ª sección)

Las CE pueden presentar sintomatología variada, pero son generalmente las que cursan con pérdida de conciencia y convulsiones las que exigen un diagnóstico precoz y diferenciación con otras patologías con esta misma sintomatología. En caso de que existan dudas sobre la naturaleza epiléptica de una primera CE, es mejor esperar otra posible CE para confirmar el diagnóstico. Un retraso diagnóstico no genera habitualmente ningún problema, pero un error diagnóstico puede tener consecuencias importantes.

► **Pregunta 14. ¿Qué procesos paroxísticos pueden simular una CE?**

Cualquier enfermedad que curse con manifestaciones clínicas de aparición brusca y transitoria como consecuencia de una disfunción cerebral pasajera puede simular una CE. Sobre todo se establecerá por su mayor dificultad diagnóstica y frecuencia de presentación con los trastornos transitorios que afecten a la conciencia, conducta y/o produzcan manifestaciones motoras.

Síncope

Es definido como una pérdida transitoria de la conciencia que se acompaña habitualmente de pérdida simultánea del tono postural. Su prevalencia entre la población infantil y adulta es de un 15% en tanto que la prevalencia de la epilepsia activa es del 0.5-1% [27]. La causa es una hipoperfusión cerebral global transitoria, transitoria cuyas etiologías se resumen en la tabla 3.1.

La historia detallada debe recoger la presencia de factores precipitantes como el estrés emocional, la bipedestación prolongada o deshidratación, el aumento de la presión torácica o la estimulación del seno carotídeo que sugieren un origen no cardíaco y un pronóstico más benigno que los de origen cardíaco en los que suele haber una historia previa de afectación cardiológica y que pueden precederse de palpitaciones y cianosis durante la pérdida de conciencia. Es importante la distinción entre ambos tipos de síncope porque estos últimos presentan una mayor tasa de recurrencia y mortalidad. En casos de sospecha de origen cardiológico o de origen indeterminado, está indicada una valoración especializada [35, 36].

Cuando la pérdida de conciencia del síncope se acompaña de alguna actividad motora (Vg. mioclonías), el riesgo de confusión con CE es mayor (Tabla 3.2). Si la hipoxia cortical se prolonga podemos apreciar posturas de decorticación u opistótonos. Puede acompañarse de incontinencia urinaria y la desviación ocular suele ser hacia arriba. La recuperación es rápida, espontánea y completa sin déficit neurológico y con cansancio, palidez y sudoración o náuseas [27].

Tabla 3.1. Clasificación de las causas de síncope

1. Síncope de origen cardíaco

Fracaso bomba cardíaca:

- Arritmia (supra e intra ventricular, bloqueos aurículo-ventriculares, síndrome del QT largo,...)

Enfermedad estructural cardíaca

- Enfermedad valvular, miocardiopatía, cardiopatía isquémica, pericarditis.
-

2. Síncope de origen no cardíaco

Fracaso del control neural de la circulación:

- Síncope reflejo (vasovagal, miccional, tusígeno, estimulación seno carotídeo)

Hipotensión ortostática:

- Fracaso autonómico (atrofia multisistémica, neuropatías autónomas)

Fármacos:

- Beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, levodopa

Hipovolemia:

- Pérdida sanguínea, diuréticos, enfermedad de Addison
-

Tabla 3.2. Diagnóstico diferencial entre síncope y CE convulsivas.

	SINCOPE	CE
Inicio	Habitualmente gradual	Brusco o con aura
Duración	Segundos	Minutos
Recuperación	Rápida	Lenta
Frecuencia	Ocasional	Variable
Factores precipitantes	Bipedestación prolongada, dolor, micción, tos, emoción, hambre, ...	Privación de sueño, drogas, alcohol, luces intermitentes, hiperventilación,...
Pródromo	Fenómenos visuales o auditivos, palidez, sudoración	Auras: olfatoria, gustatoria, alucinaciones auditivas o visuales (ruido, música, visión de colores o figuras), sensaciones epigástricas, fenómenos dismnésicos, ...
Automatismos	No	Posibles: oroalimentarios, manuales, conductuales,...
Pérdida de conciencia	Flacidez con o sin breves sacudidas mioclónicas (raro opistótonos)	Grito, sacudidas tónico-clónicas, mordedura de lengua, incontinencia
Incontinencia	Rara	Habitual
Daño físico	Raro	Frecuente

Crisis psicógenas NO EPILÉPTICAS (pseudocrisis)

Son definidas como trastornos paroxísticos habitualmente iniciados con síntomas neurovegetativos (taquicardia, taquipnea, malestar epigástrico) y manifestaciones neurológicas ictales (aparente pérdida de conciencia, agitación motora) o psíquicas (despersonalización, llanto, distorsión de las percepciones sensoriales) y clasificadas por la Asociación Americana de Psiquiatría como *crisis disociativa*.

La edad de comienzo más frecuente es la edad adulta (20-30 años) y el sexo predominante, el femenino. Los pacientes suelen referir traumas psíquicos previos y asocian una comorbilidad psiquiátrica del tipo de trastornos somatoformes, disociativos, afectivos, de la personalidad y de ansiedad [27]. La recuperación suele ser rápida al estado de vigilia pero en otras ocasiones puede ser progresiva con amnesia incompleta del episodio.

En ocasiones el diagnóstico diferencial con las CE es difícil. La semiología clínica más frecuente de la mayoría de pseudocrisis es similar a las CE de origen medial del lóbulo frontal. Además, es importante tener en cuenta que las pseudocrisis se asocian en un 5-40% con CE y en el 25% de los pacientes estudiados con MVEEG por epilepsias refractarias pre-

sentan pseudocrisis [37]. En la mayoría de casos el diagnóstico diferencial puede establecerse por diferencias semiológicas, que se señalan en la tabla 3.3.

Tabla 3.3. Diagnóstico diferencial entre CE y crisis psicógena no epiléptica

	CE	Crisis psicógena no epiléptica
Forma de comienzo	Brusca	Progresiva
Duración > 2 minutos	Rara	Frecuente
Inicio en el sueño	Posible	Raro
Ojos cerrados	Raro	Frecuente
Movimientos descoordinados	Raro	Frecuente
Balanceo pélvico	No	Frecuente
Llanto	No	Frecuente
Vocalizaciones	No	Frecuente
Incontinencia de orina	Frecuente	Rara
Mordedura lingual	Frecuente	Rara
Estupor y confusión poscrítica	Frecuente	Raro
Recuerdo del episodio	Raro	Frecuente
Cianosis	Frecuente	Rara
Reflejo corneal	Ausente	Presente
Resistencia a la apertura ocular	Ausente	Frecuente
Reflejo cutáneo plantar	Frecuente extensor	Flexor
Inducibles por sugestión	Raro	Frecuente
Anomalías EEG basales	Posibles	No
Anomalías EEG durante la crisis	Sí	No

Trastornos del movimiento durante el sueño

Las CE pueden presentarse durante el sueño y en estos casos la diferenciación con los trastornos motores paroxísticos no epilépticos asociados al sueño es fundamental. En la tabla 3.4 se resume la clasificación de éstos trastornos.

Las parasomnias son paroxismos indeseables de actividad física o mental que aparecen durante el sueño. Son los trastornos que con mayor frecuencia se confunden con CE, en especial con la epilepsia nocturna del lóbulo frontal. El problema se complica porque, además, las parasomnias son más frecuentes en pacientes con epilepsia nocturna del lóbulo frontal y sus familiares, que en la población control.

Tabla 3.4. Clasificación de los paroxismos motores durante el sueño

1. Parasomnias
<ul style="list-style-type: none"> • NREM parasomnias (despertares confusos, terrores nocturnos, sonambulismo) • REM parasomnias (trastornos de la conducta durante el sueño REM, pesadillas) • Otras parasomnias (gemidos nocturnos)
2. Trastornos del movimiento relacionados con el sueño
<ul style="list-style-type: none"> • Movimientos periódicos de las extremidades • Bruxismo • Calambres nocturnos de las piernas • Movimientos rítmicos (jactacio capitis nocturna)
3. Otros episodios nocturnos paroxísticos
<ul style="list-style-type: none"> • Sacudidas hípnicas • Somniloquias • Mioclono benigno de la infancia • Ataques de pánico nocturnos • Pseudocrisis • Mioclonus propiospinal del comienzo del sueño • Mioclonus fragmentario excesivo

Las parasomnias asociadas al sueño NREM tienen una prevalencia del 15-20% en la población preadolescente. Suelen remitir espontáneamente después de la pubertad [38-40].

Entre las parasomnias asociadas al sueño REM la mejor conocida es el trastorno de conducta durante esta fase del sueño. Se produce por la pérdida de atonía característica de esta fase del sueño actuando el paciente según el contenido onírico del momento, produciéndose en ocasiones conductas violentas, que pueden provocar lesiones al paciente o conviviente. Comienza en la edad adulta y puede iniciarse de forma aguda precipitada por algunos fármacos (antidepresivos tricíclicos, benzodicepinas, barbitúricos, selegilina, agentes colinérgicos, abstinencia de alcohol) o de forma crónica asociada a enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, síndromes parkinsonianos, atrofia multisistémica, demencias, narcolepsia, enfermedades vasculares cerebrales, etc.) [38, 39, 41].

Las pesadillas, también asociadas al sueño REM y circunscritas a la infancia, se caracterizan por un despertar súbito, con síntomas psíquicos negativos (miedo, ansiedad), acompañado por una mínima actividad motora, vocalización y síntomas autonómicos [39].

El diagnóstico diferencial entre las CE de la epilepsia frontal nocturna y los fenómenos motores paroxísticos no epilépticos durante el sueño, no es fácil, debe basarse en datos clínicos y en ocasiones con registros vídeo-polisomnográficos (Tabla 3.5).

Por último, otros episodios durante el sueño como el gemido nocturno, el bruxismo o la somniloquia junto a las manifestaciones motoras asociadas a los movimientos periódicos de extremidades u otras mioclonías o calambres, pueden confundirse con CE.

Tabla 3.5. Diagnóstico diferencial entre parasomnias y epilepsia nocturna del lóbulo frontal

	PARASOMNIAS NREM	PARASOMNIAS REM		EPILEPSIA FRONTAL NOCTURNA
		Pesadillas	Trastornos conducta	
Edad de comienzo	< 10 años	<10años	> 50 años	Variable
Género	Cualquiera	Cualquiera	Predominio Masculino	Predominio masculino
Historia familiar	60-90%	Si	No	< 40%
Evolución	Remisión espontánea	Remisión espontánea	Rara remisión espontánea	No remisión espontánea
Duración de los episodios	1-10 minutos	3-30 min.	1-2 min.	Segundos – 3 min.
Media de crisis por noche	Una	Una	Una o varias	Varias
Episodios por mes	Ocasionales	Ocasionales	Frecuentes	Frecuentes
Presentación en el sueño	Primer tercio	Último tercio	> 90' del comienzo	Cualquier
Factores desencadenantes	Privación de sueño, fiebre, alcohol, estrés,...	Estrés	No	A menudo no identificables
Estadio del sueño de presentación	Sueño NREM (estadios 3 ó 4)	Sueño REM	Sueño REM	Sueño NREM (principalmente estadio 2)
Semiología motora	Raras estereotipias	Raras estereotipias	Raras estereotipias	Múltiples estereotipias
Manifestaciones autonómicas	Múltiples	Algunas	No	Algunas
Actividad epileptiforme en EEG	No	No	No	Ocasional
Recuerdo del episodio si despierta	No	Si	Si	Inconstante

Otras enfermedades con manifestaciones clínicas paroxísticas a diferenciar de las CE

La más prevalente es la migraña. Además, la comorbilidad migraña-epilepsia es ampliamente conocida [42]. Las auras migrañosas pueden simular CE parciales simples, en especial en casos aislados sin cefalea acompañante.

Hay otras alteraciones paroxísticas del movimiento de base genética (canalopatías) como son las ataxias episódicas que cursan con breves episodios de incoordinación y alteración de la marcha; la coreoatetosis y discinesias paroxísticas y la hiperekplexia que pueden simular CE.

En la población adulta y anciana pueden producirse déficit vasculares cerebrales transitorios. Los de origen carotídeo pueden producir alteraciones motoras (no clonismos) o sensitivas (acorchamiento), clonías focales no epilépticas (“limb-shaking”) o cegueras monoculares. No suelen producir alteraciones de la conciencia porque afectan solo un hemisferio cerebral. Los de origen vertebro-basilar pueden alterar la conciencia si reducen el flujo sanguíneo mesencefálico, pero en este caso suelen acompañarse de otros síntomas o signos como el mareo, vértigo, diplopías o hemianopsias. Estos últimos síntomas son infrecuentes en las CE [43]. En los niños los espasmos del sollozo son también una causa frecuente de diagnósticos erróneos.

EVIDENCIAS	Nivel
Los cuadros que más frecuentemente provocan confusión diagnóstica con las CE son los síncope, las crisis psicógenas no epilépticas, los fenómenos paroxísticos durante el sueño, la migraña, los trastornos del movimiento de presentación paroxística, los ictus transitorios y los espasmos del sollozo	IV

► **Pregunta 15. ¿Los fenómenos paroxísticos que imitan a CE son los mismos en las diferentes edades de la vida?**

Los cuadros señalados no se presentan con igual prevalencia en todas las edades. En la tabla 3.6 se resume la distribución relativa de dichos fenómenos en función de la edad.

► **Pregunta 16. ¿Cómo podemos llegar al diagnóstico de certeza de estos procesos paroxísticos?**

No hay un síntoma ni un hallazgo clínico que permita con seguridad, discriminar entre una CE o no epiléptica [44]. De acuerdo con lo establecido en el capítulo 1 de esta sección de la Guía, el diagnóstico de epilepsia es fundamentalmente clínico. La historia clínica constituye el eje central sobre el que se basa el diagnóstico de las CE y epilepsia [45] y el diagnóstico de certeza de epilepsia aumenta con la cualificación y experiencia del clínico [20].

La mayoría de pacientes con epilepsia, consultan a los servicios de urgencias tras el primer episodio de pérdida de conciencia con convulsiones generalizadas. La detección de

Tabla 3.6. Diagnóstico diferencial de las CE con otros trastornos paroxísticos (TP) no epilépticos.

Niños	
<p>TP secundarios a anoxia o hipoxia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síncopes <ul style="list-style-type: none"> - No cardíacos (reflejos) - Cardíacos 2. Espasmos de sollozo <ul style="list-style-type: none"> - Cianótico - Pálido 	<p>TP psicógenos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rabietas 2. Crisis de pánico 3. Onanismo 4. Pseudocrisis 5. Crisis de hiperventilación psicógena 6. Trastorno facticio (S. de Münchhausen)
<p>TP del sueño</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipersomnias <ul style="list-style-type: none"> -Narcolepsia-cataplejía - Síndrome de Kleine-Levin 2. Trastornos durante el sueño <ul style="list-style-type: none"> - Parasomnias <ul style="list-style-type: none"> • Despertares confusos • Sonambulismo • Terrores nocturnos • Pesadillas - Mioclonías rítmicas - Sobresaltos hípnicos 	<p>TP motores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Temblores del neonato 2. Crisis de estremecimiento 3. Mioclonías benignas de la lactancia 4. Hiperekplexia 5. Corea focal benigna del lactante 6. Síndrome de Sandifer 7. Drop attacks 8. Discinesias y Coreoatetosis paroxísticas 9. Tics 10. Ataxias episódicas primarias
	<p>TP con variable sintomatología</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Auras migrañosas
Adultos y ancianos	
<p>TP secundarios a anoxia o hipoxia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síncopes <ul style="list-style-type: none"> - Cardíacos - No cardíacos 2. Amnesia global transitoria 	<p>TP psicógenos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Crisis psicógenas no epilépticas 2. Crisis de ansiedad 3. Crisis de pánico 4. Fuga histérica
<p>TP del sueño</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipersomnias <ul style="list-style-type: none"> - Narcolepsia-cataplejía - Secundarias 2. Trastornos durante el sueño <ul style="list-style-type: none"> - Parasomnias <ul style="list-style-type: none"> Trastornos de conducta sueño REM - Trastornos motores durante el sueño <ul style="list-style-type: none"> Movimientos periódicos de las extremidades 	<p>TP motores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Discinesias paroxísticas 2. Ataxias episódicas primarias 3. Drop attacks
	<p>TP con variable sintomatología</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Isquemias cerebrales transitorias. <ul style="list-style-type: none"> Territorio carotídeo Territorio vertebro basilar 2. Auras migrañosas

otros tipos de CE por la historia clínica, no diagnosticadas previamente, como son las CE de ausencias, mioclónicas o parciales, facilita el diagnóstico de epilepsia [46].

La necesidad y elección de pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial (analíticas, toxicológicas, neurofisiológicas, cardiológicas y de imagen cerebral) debe individualizarse en cada caso particular.

La mejor prueba diagnóstica para el diagnóstico diferencial entre CE y no epilépticas es la MVEEG; a la utilización de dicha prueba nos referiremos en el capítulo 5 de esta sección.

La valoración cardiológica y los estudios electrofisiológicos o la monitorización electrocardiográfica deben realizarse en aquellos pacientes con síncope cardíaco o de causa desconocida por la mayor posibilidad de recurrencia y mortalidad, respecto a otros tipos de síncope [36].

La elevación de prolactina determinada precozmente permite la diferenciación entre CE generalizadas tónico-clónicas o parciales complejas y pseudocrisis [47], pero por dificultades de accesibilidad no es recomendada su determinación por las principales guías internacionales de epilepsia.

EVIDENCIAS	Nivel
No hay un síntoma ni signo clínico, que permita diferenciar con seguridad una CE de una crisis no epiléptica	I
La necesidad o elección de pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial de las crisis cerebrales, depende de cada caso particular	III
La identificación por anamnesis de otros tipos de CE no convulsivas previas a una convulsión generalizada apoya el diagnóstico de epilepsia	III
Los estudios cardiológicos pueden aclarar la causa de algunos síncope	III
La elevación de prolactina determinada precozmente permite la diferenciación entre CE generalizadas tónico-clónicas o parciales complejas y crisis psicógenas no epilépticas	II

Recomendaciones // Diagnóstico diferencial de las CE en las distintas edades	Grado de recomendación
La necesidad y elección de pruebas complementarias en el diagnóstico diferencial de las CE y la epilepsia debe ser individualizada	RS
Ante una primera CE generalizada debe averiguarse la posible existencia previa de otros tipos de CE	C
Los pacientes con sospecha de síncope cardíacos o de causa desconocida deben ser valorados por un cardiólogo	C
Aunque la elevación de prolactina puede ser útil para diferenciar las CE generalizadas convulsivas o parciales complejas de las crisis psicógenas no epilépticas, no es práctica su determinación	B

Capítulo 4

EEG en las crisis epilépticas y epilepsia. Magnetoencefalografía

► **Pregunta 17. ¿Qué es la EEG y cuáles son sus requisitos técnicos?**

El electroencefalograma (EEG) de superficie es el *registro funcional en curvas de voltaje respecto a tiempo, de la actividad eléctrica generada por la suma temporal y espacial, de los potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales del córtex cerebral, obtenida por medio de electrodos colocados en la superficie del cuero cabelludo* [48]. En el EEG se deben valorar una serie de parámetros entre los que se incluyen la amplitud, frecuencia, distribución espacial de la actividad cerebral, y la organización en patrones asociados a la edad, nivel de conciencia o determinada patología, fundamentalmente la epilepsia. Los registros EEG, deben ser realizados por personal técnico entrenado, e interpretados por personal suficientemente cualificado.

Los electrodos situados en el cuero cabelludo, se ordenan siguiendo un sistema internacional (sistema 10-20) [49] y se combinan para formar múltiples tipos de montajes. Un equipo (el electroencefalógrafo), amplifica las señales y las muestra en forma de un gráfico bidimensional (tiempo y voltaje).

Atendiendo a las características del registro y el momento, el EEG puede ser:

1. **El EEG basal o de rutina** debe tener una duración de unos 25-35 minutos y debe incluir estimulaciones básicas: a) ojos abiertos y cerrados, b) hiperventilación (3-4 minutos) y c) estimulación luminosa intermitente (ELI), a diferentes frecuencias
2. **El EEG con privación de sueño**, debe incluir un periodo de vigilia y otro de sueño espontáneo (suele ser suficiente 40-60 minutos)
3. **El EEG de sueño con poligrafía** debe realizarse con unos requisitos mínimos, que son:
 - Utilización de al menos 14-16 canales de EEG, con derivaciones monopolares y bipolares y con montajes longitudinales y transversales.
 - Monitorización de: movimientos oculares, electrocardiograma, electromiograma submentoniano, y respiración torácica.

El estudio polisomnográfico puede ser:

- a) **De siesta**, en el que se recoge, como mínimo un período de vigilia y un ciclo completo de sueño (2-3 horas).
- b) **Nocturno**, con una duración media de 8 horas de registro. La elección de uno u otro tipo de polisomnograma está en función de la edad, el tipo de epilepsia y la disponibilidad.

El EEG con electrodos especiales (cigomáticos y esfenoidales) se utiliza para la localización de focos profundos en la epilepsia medial temporal y electrodos supraorbitarios para descargas epilépticas procedentes de la región frontorbitaria.

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

► **Pregunta 18. ¿Cuáles son las técnicas de estimulación habitualmente usadas en los estudios EEG?**

Las técnicas de activación, entre las que se encuentran la hiperventilación, la ELI, la privación de sueño y el sueño “per se”, aumentan la excitabilidad cortical y, secundariamente, la capacidad del EEG para la detección de anomalías paroxísticas epileptiformes [50-53].

Hiperventilación: Respiración regular y profunda (a un ritmo superior a las 22 respiraciones/minuto), efectuada durante 3-4 minutos. Activa las descargas epileptiformes intercríticas (DEI), no presentes en reposo, en las CE parciales complejas y descargas de punta-onda a 3 Hz, en el 80% de casos de ausencias y de punta-onda a 2 Hz, en el 40% de epilepsias generalizadas sintomáticas. La hiperventilación es mejor indicador de las CE de ausencias que un registro continuo de 6 horas [50].

ELI: Aplicación de destellos de luz intermitente, a distintas frecuencias, frente a los ojos del sujeto. *Método estándar* [51]:

- a) Luz ambiente mínima, b) lámpara situada a 30 cm. del nasion, c) mirada al centro, d) secuencia de frecuencias con trenes de 10 sg. (5 sg. con ojos abiertos y 5 sg. con ojos cerrados), e) Frecuencia de destello crecientes (de 1- 20 Hz) y posteriormente decrecientes (de 60 - 25 Hz), f) intervalos de reposo de 10 sg. Duración de la técnica estándar: 6 minutos.

La ELI puede activar varios tipos de respuesta, no todas ellas correlacionables con epilepsia:

- a) Respuesta fotoparoxística: Caracterizada por la aparición de paroxismos bilaterales de punta-polipunta-onda, sincrónicos y simétricos a más de 3 Hz, y de predominio en regiones fronto-centrales y vértex. Esta respuesta se produce en sujetos con fotosensibilidad. Puede asociarse a CE que van desde simples sacudidas mioclónicas (respuesta fotomio-clónica), hasta una verdadera CE tónico-clónica generalizada (respuesta fotoconvulsiva).

- b) Respuesta fotomiógena: También llamada respuesta fotomioclónica, se caracteriza por clonías musculares de defensa ante el estímulo, de origen fronto-cervical, que se manifiestan en el EEG por puntas repetitivas en regiones anteriores, que aumentan de amplitud mientras dura el estímulo y cesan cuando se interrumpe. Es una respuesta fisiológica sin valor clínico y se bloquean con la apertura ocular. Existe una respuesta fotomiogénica hereditaria.
- c) Respuesta fotoconvulsiva: Caracterizada por descargas bilaterales y sincronas de polipuntas y/o punta-onda, que predominan en regiones fronto-centrales y en vértex, y que se acompañan de sacudidas musculares de los miembros superiores y faciales, y pueden llegar a provocar una CE tónico-clónica generalizada. El 70-77% de sujetos con descargas interictales generalizadas activadas por la ELI tienen epilepsia.

Privación de sueño: La privación de sueño, en general, aumenta la incidencia de DEI alrededor del 30% y en un 77-98% en las epilepsias con ausencias y en epilepsias generalizadas [52, 53]. La privación de sueño puede ser total o parcial (ajustada a la edad del paciente).

Sueño: El sueño actúa como un activador de las descargas críticas e intercríticas. El sueño no-REM, facilita las DEI no presentes en vigilia y produce un incremento cuantitativo de las mismas. Mientras el sueño REM, atenúa dichas descargas y las focaliza. Las fases de sueño desempeñan un papel importante en las epilepsias generalizadas.

EVIDENCIAS	Nivel
Las técnicas de activación habituales en la práctica clínica habitual (hiperventilación, ELI, privación de sueño y sueño) aumentan la excitabilidad cortical	I
Las técnicas de activación han demostrado su capacidad para aumentar de forma significativa el registro de DEI en los síndromes de EGI	III
La hiperventilación es superior para conseguir la aparición de DEI en epilepsia de ausencias que un registro continuo de 6 horas	III

► **Pregunta 19. ¿Qué anomalías paroxísticas del EEG son sugestivas de origen epiléptico de las CE?**

Aunque la parte fundamental del diagnóstico de epilepsia lo soportan los aspectos clínicos (ver capítulo 2), las anomalías paroxísticas obtenidas en el EEG, también son de gran importancia para sugerir el posible origen epiléptico de las CE. Denominamos “*anomalía paroxística*” a cualquier grafoelemento que destaca de la actividad de fondo del EEG, con inicio y fin, más o menos abrupto y que puede presentarse de forma crítica ó intercrítica. Dentro del conjunto de anomalías paroxísticas, debemos diferenciar las DEI, que son aquellos fenómenos paroxísticos con significación diagnóstica de epilepsia en contraposición con el resto de anomalías paroxísticas [54].

A pesar de lo anterior, no existen en la literatura, estudios de alto nivel de evidencia científica que acrediten el valor diagnóstico independiente que tienen las DEI. Se consideran DEI, las siguientes [49]:

- a) Punta:** Potencial transitorio de forma puntiaguada, diferenciable de la actividad de base, generalmente negativo (mono-di-trifásico). Duración: 20-70 ms (1/50 a 1/14 de sg). Amplitud variable. Puede aparecer aislada, en grupos o en ráfagas repetitivas. Pueden ser focales, multifocales ó generalizadas.
- b) Onda aguda:** Tiene mayor duración 70-200 msg. (1/14 a 1/5 de sg).
- c) Punta-onda:** Punta seguida de una onda lenta. Pueden ser focales, como la punta-onda de la epilepsia parcial infantil con paroxismos rolándicos, o generalizadas. En las epilepsias generalizadas la punta-onda descarga a frecuencias distintas según el tipo de epilepsia (a 3Hz en las CE de ausencias infantiles, a 2 Hz. en las ausencias atípicas y a unos 5 Hz. en las EGI).
- d) Polipunta:** Es la sucesión de dos o más puntas.
- e) Polipunta-onda:** Secuencia de dos o más puntas asociadas a una o a varias ondas lentas, característica de la epilepsia mioclónica juvenil.

Figura 4.1. Anomalías EEG con significación orientadora en epilepsia

Anomalías	
Punta	
Onda aguda	
Punta-onda	
Polipunta	
Polipunta-onda	

Tabla 4.1. DEI, localización y probabilidad de epilepsia

Evento	Probabilidad de epilepsia (VPP)
Puntas temporales anteriores	> 85%
Puntas centrotemporales	
Puntas del vértex	
Hipsarritmia	
Punta-onda lenta < 3 Hz	
Actividad Rápida Generalizada Paroxística	< 75%
Puntas frontales	
Punta-onda generalizada > 3 Hz	
Puntas centrales y occipitales	
Respuesta fotoparoxística	

Estas anomalías pueden presentarse aisladas (intercríticas), o agruparse como expresión de una CE. Básicamente, estos grafoelementos, solos o combinados entre sí, y en relación con la actividad de base, son los integrantes de la expresividad EEG en las epilepsias. En ocasiones pueden constituir patrones más o menos estereotipados como identificadores de una determinada epilepsia o síndrome epiléptico. Las DEI y su localización específica cuya presencia indica con mayor probabilidad la existencia de un síndrome epiléptico son las que aparecen en la tabla 4.1.

EVIDENCIAS	Nivel
La presencia de las DEI que aparecen en la tabla 4.1 tienen significación diagnóstica en epilepsia	IV

► **Pregunta 20. ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la detección de DEI en el EEG basal en el diagnóstico de la epilepsia?**

El EEG basal puede ser utilizado en la práctica clínica con las siguientes finalidades: Detectar DEI en un paciente con sospecha de epilepsia, cuantificar las CE y las DEI en pacientes epilépticos, caracterizar y clasificar el tipo de CE y realizar un seguimiento de la evolución. Según esto, el EEG es una exploración diagnóstica útil para: a) determinar el tipo de CE, b) determinar el tipo de epilepsia c) calcular el riesgo de recurrencia y d) ayudar a la toma de decisiones terapéuticas [55, 56].

Aunque también aporta información valiosa para el seguimiento clínico de la epilepsia, en este aspecto presenta limitaciones a las que nos referiremos con posterioridad.

Es importante tener en cuenta que el EEG debe ser utilizado como un procedimiento diagnóstico integrado en el análisis global del paciente, nunca como método diagnóstico aislado. En el capítulo 9 de esta sección se abordará en detalle la utilidad del EEG en los diversos niveles asistenciales.

Un EEG normal, nunca excluye el diagnóstico de epilepsia y un 2-3% de la población presenta DEI en el EEG sin padecer epilepsia. Existen evidencias que demuestran que el control de las CE no siempre se relaciona con los cambios en el EEG (la aparición o desaparición de la actividad epileptiforme, no indica mejoría o empeoramiento). No obstante, tras el diagnóstico, el EEG puede ser de utilidad en: a) pacientes con empeoramiento de las CE, en relación con la medicación antiepiléptica (empeoramiento paradójico con FAE), b) en epilepsias parciales benignas de la infancia con evolución a epilepsias con punta-onda continua durante el sueño, y c) EGI.

Entrando en el tema de la pregunta, debemos decir que los estudios que han evaluado la utilidad de los registros basales EEG en adultos epilépticos llegan a la conclusión de que el primer registro arroja una sensibilidad que oscila entre el 29 y el 55 % (VPP = 88%), resultado que en sucesivos registros sube hasta el 80-90%. Tras un tercer EEG basal normal, sin embargo, es poco probable que EEG adicionales aporten información [53, 57, 58]. La variabilidad ínter observador puede explicar la heterogeneidad de los resultados en cuanto a

sensibilidad del EEG y parece evidente que la sensibilidad es menor en pacientes con CE únicas (12-50%).

Otros estudios han evaluado la eficacia de los registros EEG basales para predecir la recurrencia así como el diagnóstico sindrómico tras una primera CE. Así, en un estudio prospectivo se analizó a 157 pacientes que habían padecido una primera CE y que no recibieron tratamiento [59]. De ellos, solo en un 12% se detectó DEI. De ese subgrupo, el 83% tuvieron recurrencia de las CE frente al 12% de aquellos en los que el primer EEG fue normal, destacando la alta sensibilidad del EEG basal en la predicción de recurrencia de las CE tras una primera CE. Para un análisis más detallado de esta cuestión, nos remitimos al capítulo 9 de esta sección y al capítulo 15 de la sección segunda de la Guía.

En la misma línea, en un estudio en el que se evaluaron 300 pacientes con una primera CE, encontraron que la posibilidad de llegar a la clasificación del tipo de CE a través de la detección de DEI fue del 77% [46].

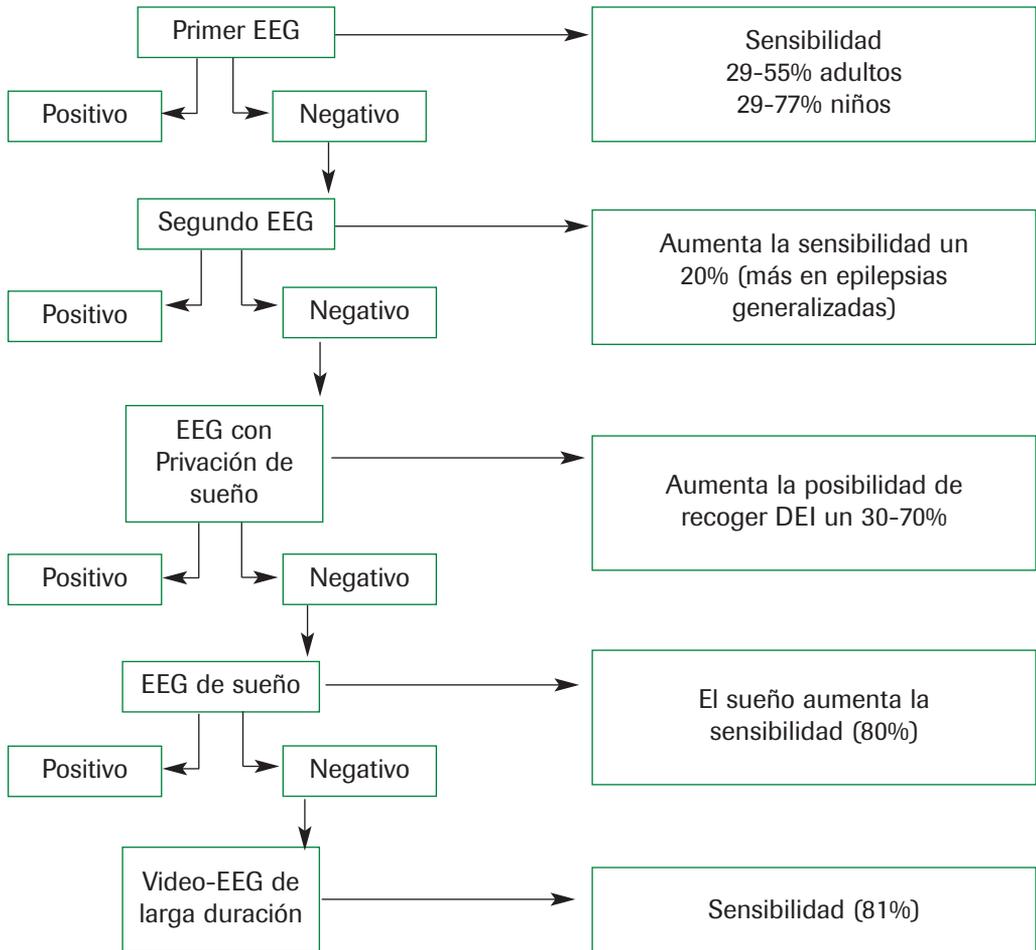
A la vista de estos resultados, no obstante, es también importante resaltar que un EEG normal no implica ausencia de patología epiléptica. Pueden existir “falsos negativos” y se puede afirmar que entre un 10-40% de pacientes con CE no muestra anomalías EEG.

En epilepsias generalizadas la sensibilidad es mayor que en las epilepsias parciales (50% en el primer registro, 84% en el segundo y 92% en el tercero), y la correcta utilización de estimulaciones específicas (hiperventilación y ELI), son más eficaces que la reiteración de EEG.

Al margen de estos datos, existen una serie de factores que influyen en la sensibilidad del EEG basal, entre los que destacamos:

- a. **Edad:** Las DEI son más frecuentes en la epilepsia infantil.
- b. **Tipo de epilepsia:** Las DEI son más frecuentes en epilepsias de inicio precoz y dependen del síndrome epiléptico, siendo más frecuentes en las Ausencias infantiles, Síndrome de West, Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial con paroxismos rolándicos, y Síndrome de Landau-Kleffner [53]. Las DEI en el adulto, son más frecuentes en epilepsias temporales que en las epilepsias extratemporales.
- c. **Sueño:** Las DEI son más frecuentes en los EEG en los que se recoge sueño durante la prueba, que en los de vigilia. Cuando el EEG inicial no muestra DEI la privación de sueño aumenta la oportunidad de recoger DEI entre el 30-70% [52, 53].
- d. **Electrodos:** Las DEI son más frecuentes cuando se utilizan electrodos especiales
- e. **Tiempo transcurrido desde la última CE:** La sensibilidad aumenta en los EEG realizados muy pronto después de la CE, aunque, los trazados postcríticos inmediatos pueden enmascarar parte de la información. La sensibilidad del EEG basal tras una primera CE fue estudiada por King et al [46], quienes evaluaron de forma prospectiva a 300 pacientes 24 horas tras una primera CE y encontraron un 43% de DEI.
- f. **Los FAE:** Los FAE disminuyen la frecuencia de DEI, sobre todo en los síndromes epilépticos generalizados.
- g. **Estrategia de secuencias en la realización de los registros** (Fig. 4.2): Realizar un EEG basal en vigilia y con estímulos específicos, y si es negativo realizar registros seriados, con incremento de técnicas clásicas de activación y con alternativas de

Figura 4.2. Estrategia de secuencias EEG



potenciación no excluyentes: a) Incremento del tiempo de registro, b) EEG con privación de sueño o c) EEG de sueño (de siesta ó nocturno).

En cuanto a la especificidad, el EEG puede tener “falsos positivos”, es decir, un trazado EEG anormal, no implica la existencia de patología epiléptica.

A pesar de ello, las DEI son raras en individuos normales. Así, aparecen entre el 1,9 y el 3,5 % de niños no seleccionados, de los que aproximadamente el 15% desarrollará una epilepsia y hasta en el 0,5% en adultos [55].

Las descargas a 3 o más Hz con actividad de base normal son sugestivas de epilepsia generalizada idiopática (EGI) y las descargas a 2 o menos Hz con actividad de base lentificada, son más compatibles con epilepsia generalizada sintomática.

La especificidad del EEG es mayor para el diagnóstico de los síndromes epilépticos que para el de CE. La localización del foco influye en la especificidad del EEG [55].

EVIDENCIAS	Nivel
La detección de DEI en los registros EEG basales sugiere mayor riesgo de recurrencia de CE	II
Después del 3º registro EEG basal normal, la posibilidad de detectar DEI en registros posteriores de similares características es mínima	III
Las técnicas de activación específicas en casos de EGI (hiperventilación y ELI) son superiores a la reiteración de EEG basales para la detección de DEI	III
Los registros realizados en el transcurso de las primeras 24 horas después de una CE aumentan la probabilidad de detectar DEI	III
El consumo de FAE disminuye la probabilidad de detectar DEI	IV
Cuando el EEG de rutina no muestra DEI la privación de sueño aumenta de manera significativa la oportunidad de recoger DEI, especialmente en la EGI	III
Las DEI en el adulto, son más frecuentes en epilepsias temporales que en las epilepsias extratemporales	IV

► Pregunta 21. ¿Cuál es la utilidad, sensibilidad y especificidad del EEG de sueño en el diagnóstico de epilepsia?

El EEG de sueño se comporta como activador de las descargas intercríticas y críticas, e induce cambios cuantitativos (incremento de la densidad de descargas) y cambios cualitativos (modificación morfológica de las mismas). En el 40% de pacientes con EEG previo normal, aparecen descargas durante el sueño. La sensibilidad de un único EEG, se ha estimado en un rango entre el 29-77% (según autores), pero después de varios registros repetidos en los que, al menos uno, incluya sueño, se ha estimado en un 80%.

Las EGI, son muy sensibles a los efectos del sueño. Las CE focales, se presentan igual durante la vigilia y el sueño, con la excepción de las epilepsias del lóbulo frontal, que se activan más durante el sueño. Los síndromes epilépticos que muestran mayor activación EEG durante el sueño son: el síndrome de West, la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales (en la mayoría de casos las CE ocurren durante el sueño y en el 30% de los casos, las puntas mediotemporales solo aparecen durante el sueño), la epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal, el síndrome de Landau-Kleffner y las epilepsias que cursan con punta-onda continua durante el sueño.

EVIDENCIAS	Nivel
La complementación de los registros EEG basales con un registro de sueño aumenta de forma significativa la sensibilidad del EEG para la detección de DEI	IV
Los síndromes epilépticos que muestran mayor activación EEG durante el sueño son: el síndrome de West, la epilepsia rolándica benigna de la infancia, la epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal, el síndrome de Landau-Kleffner y las epilepsias que cursan con punta-onda continua durante el sueño	IV

► **Pregunta 22. ¿Qué es la magnetoencefalografía y cuándo se debe realizar en un paciente con epilepsia?**

La Magnetoencefalografía (MEG) es una técnica no invasiva que registra la actividad funcional cerebral, mediante la captación de campos magnéticos, permitiendo investigar las relaciones entre las estructuras cerebrales y sus funciones. La MEG se puede plantear en las siguientes situaciones:

1. Cuando se quiere localizar la fuente de origen de la actividad epileptiforme ya detectada en un registro de EEG [60].
2. Para la evaluación prequirúrgica (epilepsias resistentes al tratamiento farmacológico en las que se plantea un tratamiento quirúrgico).
3. Para la localización de áreas elocuentes [61].
4. En epilepsias asociadas a lesiones estructurales.
5. Para la delimitación del área epileptógena.
6. Para la realización de mapeos corticales de forma no invasiva.

La sensibilidad de la MEG es del 70% en el estudio de la actividad epileptiforme interictal. La MEG presenta una mayor sensibilidad para detectar actividad producida por neuronas orientadas de manera tangencial y escasa para campos magnéticos radiales, en cambio, la EEG detecta campos eléctricos orientados de manera radial y tiene menor sensibilidad para los tangenciales. Por este motivo, no todas las descargas epileptiformes interictales observadas en registros con MEG se ven en registros EEG, y viceversa. La MEG podría ser más útil en el estudio de epilepsias neocorticales y el EEG para focos temporales mediales. La MEG es más útil en el estudio de las epilepsias extratemporales [60, 62]. La combinación de los datos que aporta el EEG con los de la MEG aumenta la sensibilidad [63].

EVIDENCIAS	Nivel
La MEG es más útil en el estudio de epilepsias neocorticales que para las epilepsias temporales mediales	IV
La MEG aumenta la sensibilidad de la EEG en el diagnóstico de la epilepsia	IV

Recomendaciones // EEG en las CE y epilepsia. Magnetoencefalografía	Grado de recomendación
Los registros EEG, deben ser realizados por personal técnico entrenado, e interpretados por personal cualificado	RS
El EEG de rutina debe tener una duración de 25-35 minutos y técnicas de activación básicas: a) ojos abiertos y cerrados, b) hiperventilación (3-4 minutos) y c) ELI	C
No está recomendado por baja rentabilidad diagnóstica realizar más de tres EEG de rutina en la búsqueda de DEI	C
Siempre debe realizarse hiperventilación ante la sospecha de Epilepsia de ausencias, al ser el método diagnóstico neurofisiológico más rentable	C
Es recomendable la realización de EEG postcríticos inmediatos cuando la situación lo posibilite, dada su mayor rentabilidad	C
El EEG en privación de sueño debe incluir un periodo de vigilia y otro de sueño espontáneo de, al menos, 40 minutos	RS
Debe realizarse EEG en privación de sueño ante la sospecha de EGI en la que no se haya podido detectar DEI en dos registros de rutina	RS
Está indicado la realización de EEG de sueño en los siguientes síndromes epilépticos: S. de West, epilepsia rolándica benigna de la infancia, epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal, S. de Landau-Kleffner y epilepsias que cursan con punta-onda continua durante el sueño, si el EEG estándar no ha sido diagnóstico	RS
La interpretación del EEG debe perseguir la identificación y caracterización de los grafoelementos con significación de epileptogenicidad (DEI), que son: Puntas, Ondas agudas, Puntas-ondas, Polipuntas y Polipuntas-ondas	RS
La MEG puede estar indicada en el estudio de las epilepsias parciales extratemporales	RS

Capítulo 5

Monitorización vídeo-EEG en el diagnóstico de las crisis epilépticas y epilepsia

► **Pregunta 23. ¿Qué es la monitorización Vídeo-EEG?**

La monitorización vídeo-EEG (MVEEG) se define como el registro simultáneo de actividad eléctrica cerebral a través de EEG y fenómenos clínicos con imagen de vídeo durante periodos variables de tiempo [64]. La duración del registro puede variar según la indicación de la MVEEG y la frecuencia de los eventos que pretendemos registrar, pudiendo ser de horas a semanas. A mayor duración del registro EEG aumenta la probabilidad de encontrar eventos críticos o íntercríticos y el rango de edad en el que puede ser utilizado es desde el neonato hasta el anciano. Su principal limitación actual es su alto coste económico.

La MVEEG de larga duración ha demostrado su utilidad como instrumento diagnóstico en pacientes con trastornos paroxísticos intermitentes difíciles de registrar, así como en los casos en los que, existiendo alta sospecha clínica de epileptogenicidad, no se encuentra evidencia de actividad crítica o intercrítica con los registros EEG convencionales [65, 66].

Una segunda utilidad de la MVEEG es la clasificación del tipo de CE en pacientes epilépticos conocidos. En este sentido el análisis de la semiología crítica durante una MVEEG tiene una sensibilidad del 52,5%, una especificidad del 88% y un valor predictivo positivo de 0,90 [67, 68].

Por último, se trata de un instrumento muy útil en el estudio prequirúrgico de la epilepsia [68].

Las unidades de MVEEG se constituyen como unidades especializadas. Para detalles referidos a sus características técnicas y de personal específicas, nos remitimos al capítulo 10 de esta sección.

EVIDENCIAS	Nivel
La MVEEG es útil como instrumento diagnóstico en pacientes con trastornos paroxísticos intermitentes difíciles de registrar, así como en los casos en los que, existiendo alta sospecha clínica de epileptogenicidad, no se encuentra evidencia de actividad crítica o intercrítica con los registros EEG convencionales	II
La MVEEG es un método diagnóstico útil en el estudio prequirúrgico de la epilepsia como método de localización del área epileptogénica	I

► **Pregunta 24. ¿Qué tipos de electrodos se deben utilizar en la MVEEG para el diagnóstico de la epilepsia?**

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

Electrodos de superficie: Los que más habitualmente se utilizan son discos de plata recubiertos de oro. Por su baja impedancia, no se recomienda el uso de agujas. Se colocan según el sistema internacional modificado de electrodos 10/20 o bien el sistema ampliado 10/10, para evaluaciones de cirugía de la epilepsia. La fijación de los electrodos a la piel para una MVEEG de larga duración se debe realizar con colodión [64]. Su principal limitación es que pueden fallar en la localización exacta del foco epiléptico en particular cuando el origen se encuentra en zonas alejadas de la corteza cerebral. A pesar de ello, hay evidencias suficientes de la eficacia de los electrodos supernumerarios temporales basales para la detección de actividad intercrítica del lóbulo temporal, ya que son capaces de obtener resultados similares a los electrodos semiinvasivos esfenoidales [67, 69, 70].

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

1. **Electrodos esfenoidales:** Se utilizan para registrar actividad epileptiforme del área medial o del lóbulo temporal anterior. Son flexibles y pueden permanecer varios días incluso semanas. Se introducen de forma bilateral por debajo del arco zigomático a través de la piel cerca del foramen oval.
2. **Electrodos naso-etmoidales, supraópticos, nasofaríngeos o de canal auditivo:** Se han empleado en especiales circunstancias para registro de actividad intercrítica focal. Sin embargo las indicaciones de estos electrodos no están claras y no se recomiendan para uso rutinario [65, 69].
3. **Electrodos de foramen oval:** Se utilizan para registro de la actividad medial temporal. Son flexibles, de cuatro a seis contactos y situados en la cisterna ambiens con la ayuda de una aguja a través del foramen oval. Estos electrodos tienen un área de registro limitada pero permiten un mejor registro medial temporal que los electrodos de superficie o esfenoidales y ofrecen una alternativa menos invasiva que los electrodos subdurales o intracerebrales, con muy buenos resultados para epilepsia del lóbulo temporal.
4. **Electrodos subdurales:** Se utilizan para registrar sobre la corteza cerebral. Pueden ser tiras de electrodos o mantas. Están hechos de pequeños discos o contactos de platino o acero inoxidable y recubierto de material inerte tipo silicona. Cada manta o tira de electrodos tiene de 4 a 64 contactos de algunos milímetros de diámetro y se suelen colocar en el espacio subdural. Menos frecuentes son los que se colocan en el espacio epidural.
5. **Electrodos intracerebrales o electrodos profundos:** Se utilizan para registro de estructuras profundidad del cerebro y pueden tener hasta 16 puntos de registro por elec-

trodo. Se introducen con cirugía estereotáxica y su colocación más habitual es en estructuras profundas del lóbulo temporal o extratemporal de forma bilateral.

Todos estos electrodos invasivos deben ser comprobados con frecuencia y utilizados con los correspondientes protocolos para evitar infecciones y deben ser fijados de forma segura a la piel. Los riesgos más importantes son las hemorragias (1 a 2%) y las infecciones (2-3%) [71].

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

► **Pregunta 25. ¿Qué tipos de MVEEG existen y cuáles son las técnicas habituales de inducción de CE?**

Podemos clasificar los tipos de MVEEG según la duración de la exploración. La mayor duración del registro aumentará las probabilidades de registro de fenómenos críticos o intercríticos. Por este motivo, el tiempo de MVEEG puede variar según la patología, con una media en ciertos estudios de uno a dos días de MVEEG continua para conseguir registrar episodios paroxísticos [72] hasta semanas en casos de registros invasivos o frecuencia de CE baja. Es importante planificar cada MVEEG de forma individual.

Como se ha explicado minuciosamente en el capítulo 4, las técnicas básicas de activación de DEI en el EEG, incluyendo la hiperventilación y la ELI deben formar parte de todo registro mediante MVEEG. En dicho capítulo se describe la metodología recomendada para la realización de la hiperventilación y de ELI.

La privación de sueño es un procedimiento de activación útil que aumenta la incidencia de DEI alrededor del 30% en general [66] y hasta en un 77-98% en el caso de las epilepsias con ausencias y en epilepsias generalizadas, evidencia que alcanza un nivel III (ver pregunta 20 de esta Sección). La estratificación de su utilización en la práctica clínica, así como sus características técnicas aparecen detalladas en el capítulo 4.

El sueño es otro activador de la actividad epileptiforme y la realización de EEG de sueño está especialmente recomendado ante la sospecha de uno de los siguientes síndromes epilépticos: S. de West, epilepsia rolándica benigna de la infancia, epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal, S. de Landau-Kleffner y epilepsias que cursan con

punta-onda continua durante el sueño [65] (ver capítulo 4). La MVEEG en sueño, además, es el método diagnóstico “oro” para eventos no epilépticos que simulan CE nocturnas, como es el caso de los despertares paroxísticos, parasomnias o trastornos de conducta violenta durante el sueño [66, 73]

La retirada gradual de FAE es muy útil en casos de cirugía de la epilepsia por su capacidad para provocar las CE, aunque aumenta el riesgo de complicaciones como CE secundariamente generalizadas o EE o la posibilidad de producir errores diagnósticos por aparición de actividad crítica diferente a la habitual en el paciente [68, 74].

Las técnicas de sugestión se utilizan en casos de sospecha de trastorno paroxístico no epiléptico o crisis psicógenas no epilépticas, pero pueden acarrear falsos positivos en casos particulares [66, 75]. Estas técnicas consisten en sugestionar al paciente durante el registro que le va a ocurrir una CE utilizando diferentes técnicas (sugestión hablada, utilización de placebos “provocadores de crisis”, presión en “puntos corporales epileptógenos”). Siempre es recomendable comprobar que las CE provocadas sean similares a las que padece el paciente, habitualmente preguntado a un testigo o familiar. También se han usado técnicas e hipnosis para provocar crisis psicógenas, con una sensibilidad de 77 % y 95 % de especificidad [76].

La inyección de placebo con suero salino puede provocar según algunos autores hasta un 90 % de crisis psicógenas en pacientes predispuestos, sin provocar CE en pacientes epilépticos con un 91 % de sensibilidad y 100% especificidad [76].

Los registros poligráficos (electrocardiografía, flujo nasal, pulsioximetría, esfuerzo respiratorio, miografía de miembros, electrooculografía) son complementarios al registro EEG y son muy útiles para la caracterización de fenómenos paroxísticos no epilépticos como por ejemplo apneas, síncofes, cambios en ritmo cardíaco o presión arterial tanto en niños como en adultos.

EVIDENCIAS	Nivel
El registro Vídeo-EEG en sueño es el método-oro de diagnóstico para eventos no epilépticos que simulan CE nocturnas, como es el caso de los despertares paroxísticos, trastornos del sueño, parasomnias o trastornos de conducta violenta durante el sueño	I
Las técnicas de sugestión se utilizan en casos de sospecha de trastorno paroxístico no epiléptico o crisis psicógenas, pero pueden conllevar falsos positivos en algunos casos	III

► **Pregunta 26. ¿Cuáles son las indicaciones de la MVEEG? :**

La MVEEG se debe utilizar en los casos específicos con dificultad diagnóstica, después de evaluación clínica y registros EEG basales con estimulación no concluyentes (ver algoritmo diagnóstico en el capítulo 4) [71].

Los objetivos principales de la MVEEG son:

1. La identificación de fenómenos paroxísticos con o sin traducción eléctrica y su clasificación etiológica (CE vs. trastornos paroxísticos no epilépticos).
2. Su caracterización semiológica y cuantificación.
3. El establecimiento del diagnóstico diferencial entre CE evidentes o subclínicas y fenómenos paroxísticos no epilépticos,
4. Documentación de CE habituales para estudio prequirúrgico de cirugía de la epilepsia.

Para los tres primeros objetivos, la MVEEG se convierte en la prueba más específica [66, 71]. Así, la MVEEG permite el registro entre el 50% y el 96% de fenómenos paroxísticos y establece el diagnóstico en el 88% a 95% de los casos y cambia el tratamiento en el 73% de los casos en adultos. En niños el registro mediante MVEEG va a permitir la clasificación de la epilepsia en un porcentaje entre 54% y 88 % según las diferentes series publicadas, con un tiempo medio de registro de un día y medio [77].

En el caso del cuarto objetivo señalado, la evaluación prequirúrgica de la epilepsia, la MVEEG, junto con las pruebas de imagen cerebral, han demostrado con el mayor nivel de evidencia su capacidad para localizar el área [67, 78]. En algunos casos puede ser necesario localizar zonas elocuentes del cerebro con estimulación eléctrica cortical cuando el paciente tiene implantados electrodos subdurales o profundos. En estos casos es necesario un mínimo 64 canales de registro con MVEEG.

Las variaciones diurnas o circadianas en la ocurrencia de fenómenos paroxísticos en relación con el tratamiento farmacológico también pueden ser documentadas durante la MVEEG [71], así como obtener información sobre nuevos tipos de CE en pacientes ya conocidos o la relación de las CE con factores precipitantes o estímulos (nocturnos, relacionado con situaciones o actividades específicas). Por último, también se puede llegar a la caracterización de consecuencias en el comportamiento en relación con descargas epileptiformes medidas con test específicos.

En situaciones de EE, sobre todo por encima de los 60 minutos de duración, la MVEEG sirve para comprobar la efectividad del tratamiento y para la identificación de CE subclínicas y estados epilépticos sutiles [71].

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

► **Pregunta 27. ¿Cuándo se debe realizar una MVEEG con electrodos semiinvasivos / invasivos?**

La utilización de electrodos semiinvasivos o invasivos en la MVEEG se realizara dentro de los protocolos de evaluación prequirúrgica de la cirugía de la epilepsia con los siguientes objetivos:

1. Localización del área epileptogénica en los casos en los que el registro con electrodos de superficie es discordante o no suficientemente aclaratorio y en los casos en que se observa una lesión en RM no congruente con los hallazgos en EEG superficie.
2. Cuando sea necesario delimitar minuciosamente la zona a resear durante cirugía no lesional.
3. Para estimulación de zonas funcionales y elocuentes que no se pueden determinar por medidas no invasivas.

Los casos más frecuentes en los que se suscitan estas situaciones son epilepsias del lóbulo temporal bilaterales, epilepsia extratemporal (sobre todo frontal) y tumores con foco epileptogénico cercano a zonas funcionales.

El registro intercrítico de superficie aislado en estos casos puede llevar a diagnósticos erróneos. Sin embargo, los registros invasivos van a permitir implantar electrodos directamente en contacto con la corteza cerebral, en zonas adyacentes o estructuras profundas [67]. Para la utilización de técnicas de registro con electrodos intracerebrales es recomendable disponer como mínimo de 64 canales de EEG. La utilización de estas técnicas invasivas de registro implica un mayor riesgo de complicaciones [79].

El equipo responsable de la evaluación prequirúrgica debe decidir de manera multidisciplinaria la indicación del registro con electrodos invasivos en cada caso individual [79]. Los resultados de registros con electrodos invasivos varían según los autores y los centros, llegando a ser para los electrodos subdurales del 60% de sensibilidad y 82 % de especificidad. Con electrodos profundos la sensibilidad alcanza el 87% y la especificidad el 55% [67]. El registro de postdescargas tras estimulación con electrodos invasivos es un factor de mal pronóstico para el éxito de la cirugía [68, 80].

EVIDENCIAS	Nivel
Los electrodos intracraneales han demostrado su utilidad para localizar el área epileptogénica en los casos en los que el EEG de superficie y los hallazgos de RM sean discordantes, cuando sea necesario delimitar minuciosamente la zona a resear durante cirugía no lesional y para estimulación de zonas funcionales	IV

► **Pregunta 28. ¿Qué es el Holter-EEG y que utilidad, sensibilidad y especificidad tiene?**

El Holter-EEG también llamado EEG ambulatorio es un dispositivo de registro EEG, habitualmente de más de 8 canales [64], que permite su registro en formato digital portátil. Se instala al paciente el dispositivo que lleva sujeto al cinturón, dándole libertad de movimiento y desplazamiento y permite un registro de varios días o semanas de forma continua y con bajo coste económico. Se desarrolló en un principio para complementar los estudios EEG basales como paso previo a la MVEEG, un recurso costoso y de utilización limitada si el paciente presenta una frecuencia de CE baja. El registro ambulatorio con sistemas portátiles, permite estudiar al paciente en su ambiente habitual o en situaciones específicas no reproducibles en el hospital, sin necesidad de supervisión constante [81]. También existen unidades de telemetría en las que el registro se trasmite por ondas de radio y permiten una combinación con vídeo que aumenta el rendimiento de la prueba.

El Holter-EEG al igual que la MVEEG se utilizara en la evaluación de pacientes con dificultad para el diagnóstico clínico de epilepsia después de evaluación con EEG estándar [69]. Puede ser útil para llegar al diagnóstico en casos de epilepsia del lóbulo temporal, pero no sustituye la MVEEG en el estudio prequirúrgico de la epilepsia [69, 82].

Se puede utilizar también para diagnóstico de trastornos del sueño, síncope y mareos y diagnóstico de epilepsia en niños. Las desventajas del registro ambulatorio son la ausencia de imagen simultánea que impide la correlación clínico-EEG y frecuentes problemas técnicos que no se detectan hasta el final del registro. Se recomienda su utilización para estudios nocturnos al disminuir la posibilidad de artefactos, así como un control técnico periódico cada 24/48 horas [69].

La utilidad del Holter EEG va a depender mucho de la pregunta planteada y de la frecuencia de CE, llegando a un 77% si el paciente tiene CE a diario y hasta un 50% si son semanales. Es necesario ampliar estudios para establecer la utilidad, especificidad, sensibilidad del Holter-EEG en comparación con estudios de sueño espontáneo / inducido / privación de sueño.

EVIDENCIAS	Nivel
El Holter EEG es útil en la evaluación de pacientes con dificultad para el diagnóstico clínico de epilepsia después de evaluación con EEG estándar	III

Recomendaciones // Monitorización vídeo-EEG en el diagnóstico de las CE y epilepsia	Grado de recomendación
La MVEEG es un método diagnóstico altamente recomendable en pacientes con trastornos paroxísticos intermitentes difíciles de registrar, así como en los casos en los que el diagnóstico de epilepsia es dudoso o en los que, existiendo alta sospecha de epileptogenicidad, no se encuentra evidencia de actividad crítica o intercrítica con el EEG basal	B
La MVEEG es un método diagnóstico recomendable en los protocolos de estudio prequirúrgico de la epilepsia como método de localización del área epileptogénica	A
La MVEEG es un método recomendable en el seguimiento de los EE sobre todo cuando superan los 60 minutos de duración	RS
Las técnicas básicas de inducción de actividad epileptogénica, incluyendo la hiperventilación, la ELI, la privación de sueño y el sueño deben formar parte de toda MVEEG	RS
Las técnicas de sugestión durante la MVEEG pueden utilizarse en casos de sospecha de trastorno paroxístico no epiléptico o crisis psicógenas, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de falsos positivos	C
La MVEEG en sueño es el método diagnóstico recomendado en el caso de sospecha de eventos no epilépticos que simulan CE nocturnas (despertares paroxísticos, trastornos del sueño, parasomnias o trastornos de conducta violenta durante el sueño)	A
El equipo responsable de la evaluación prequirúrgica debe decidir de manera multidisciplinaria la indicación del registro con electrodos invasivos en cada caso individual	RS
El Holter-EEG puede ser de utilidad en la evaluación de pacientes con dificultad diagnóstica de eventos paroxísticos, después de la evaluación EEG estándar y como paso previo a la MVEEG	C

Capítulo 6

Técnicas de imagen cerebral estructural en las crisis epilépticas y en la epilepsia

► **Pregunta 29. ¿Qué técnicas de imagen cerebral estructural se utilizan en el paciente con CE y epilepsia?**

Las técnicas de imagen cerebral forman parte de las pruebas complementarias utilizadas en el estudio de pacientes epilépticos. Su principal objetivo es identificar alteraciones estructurales que requieran tratamiento específico y ayudar a formular un diagnóstico etiológico o sindrómico. [83]. Las técnicas de imagen cerebral estructural utilizadas en la actualidad son la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM).

La TC es una técnica que utiliza radiaciones ionizantes y genera imágenes con una moderadamente buena resolución para tejidos blandos. Sus ventajas son: bajo costo, amplia disponibilidad, fácil uso, tiempo de exploración muy corto y excelente sensibilidad para detección de calcio y hemorragia. Una de sus desventajas es su baja resolución en la fosa temporal por los artefactos ocasionados por las estructuras óseas [84]. Es todavía la técnica de elección en algunas circunstancias: contraindicaciones de RM y periodo post-quirúrgico inmediato y sigue siendo utilizada en el área de urgencias como alternativa a la RM cuando ésta no está disponible. También sigue teniendo un papel en el estudio inicial de CE que se asocian a cambios neurológicos focales, fiebre o trauma craneal [83].

La RM es una técnica que utiliza campos magnéticos y comparada con la TC, tiene mayor sensibilidad, mejor resolución espacial, excelente contraste para tejidos blandos, capacidad multiplanar y no utiliza radiaciones ionizantes. Por todo ello, se la considera desde hace tiempo como la técnica de elección en la evaluación de pacientes con epilepsia. [83-86]. Sin embargo, no se debe olvidar la existencia de algunas contraindicaciones para el uso de esta técnica: enfermos portadores de marcapasos cardíacos, clips quirúrgicos no compatibles, implantes cocleares, cuerpos extraños metálicos oculares y primer trimestre de gestación.

La atención a estos pacientes se puede producir en dos situaciones diferentes, atención en urgencias o atención programada y la técnica y protocolo de exploración a elegir debe basarse en la información obtenida en el examen clínico del paciente.

► **Pregunta 30. ¿Cuándo se debe realizar una prueba de imagen cerebral estructural de urgencia en el paciente con CE?**

En la atención en una situación de urgencias al paciente con CE es aceptable que el estudio se realice mediante TC [44, 86-88] dada la menor disponibilidad de la RM como técnica de urgencias, todavía hoy, a pesar del incremento en disponibilidad de instalaciones de RM que se está produciendo en nuestro medio, y también porque la TC sin contraste es

capaz de detectar aquellas situaciones que suponen un grave riesgo para el paciente y que requerirían atención inmediata: hemorragia, edema cerebral o efecto de masa [44, 89, 90].

Una revisión sistemática publicada en el año 1996 [89], identifica las situaciones en las que la realización de un estudio de imagen cerebral debe ser considerada con carácter de emergencia y que nosotros resumimos en la tabla 6.1.

Otra revisión sistemática posterior, que se analizará de forma más minuciosa en el capítulo 9 de esta Sección, recomienda la realización con carácter de emergencia (inmediata) de una prueba de neuroimagen (TC con contraste o RM) en situaciones muy similares a las indicadas en la tabla 6.1.

En cualquier caso, es necesario señalar que el estudio del paciente debe completarse con la realización de una RM programada incluso aunque la TC de urgencias no presente patología, dada la baja sensibilidad de esta técnica [84, 85, 89, 90]. La tabla 6.2 resume aquellas situaciones en las que el estudio de imagen puede ser demorado y la tabla 6.3 muestra las situaciones en las que no se considera necesaria la realización de ningún tipo de estudio de neuroimagen.

En el caso de pacientes con epilepsia diagnosticada se debe añadir como motivo para

Tabla 6.1. Indicaciones de carácter emergente en la realización de pruebas de imagen cerebral en un paciente adulto con CE

- Aparición de un déficit focal nuevo
- Persistencia de estado mental alterado
- Fiebre o cefalea persistentes
- Trauma craneal reciente
- Historia de cáncer o infección por VIH
- CE de inicio parcial o focal
- Si no se puede asegurar el cumplimiento del seguimiento clínico
- Pacientes anticoagulados o con diátesis hemorrágica
- Historia antigua de AIT o ictus

Tabla 6.2. El estudio de imagen cerebral puede programarse en niños y adultos

- En el paciente con una primera CE sin criterios de emergencia que se ha recuperado completamente y en el que no se ha podido encontrar una causa
- En casos de epilépticos conocidos cuando aparecen cambios en el patrón o tipo de CE (opcional)
- En casos de resistencia a tratamiento médico o evaluación pre-quirúrgica

Tabla 6.3. No se considera necesaria la realización de estudios de imagen Niños con convulsión febril simple o compleja y exploración neurológica normal

- Niños con convulsión febril simple o compleja y exploración neurológica normal
- EGI bien definida
- Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
- Evidencia de origen tóxico-metabólico

realizar un estudio de imagen cerebral emergente la aparición de un EE sin factor exógeno causal evidenciable (abandono de tratamiento, consumo de tóxicos, etc.), considerándose en estos pacientes opcional el realizar el estudio con carácter emergente al aparecer un nuevo patrón o tipo de CE y la presencia de un nuevo déficit neurológico focal o de confusión ictal persistente [44, 89, 91].

En una revisión sistemática en niños, se incluyeron varios estudios que pueden clasificarse con reservas como de Nivel II (no todos los pacientes fueron sometidos a una exploración de neuroimagen y no siempre se informa sobre el cegamiento). Se encontró que un 0-1% de los niños con una primera CE presentan alteraciones que modifican la actitud terapéutica (no necesariamente con carácter emergente). Los autores recomiendan la realización de una prueba con carácter emergente en los casos con una parálisis de Todd que no se resuelve rápidamente o que no se han recuperado por completo en unas horas. No se aportan datos concretos que apoyen la recomendación y por tanto debe considerarse una evidencia de nivel IV [133].

Existen otros estudios sobre el tema, pero remitimos al capítulo 9 de esta sección para un análisis más detallado.

EVIDENCIAS	Nivel
En los pacientes con una primera CE o epilepsia de inicio reciente de cualquier edad, la TC craneal es una prueba lo suficientemente sensible para descartar lesiones intracraneales que requieren un tratamiento inmediato	II
Una RM programada ofrece información adicional en los casos en los que la TC de urgencias no presente patología dada la baja sensibilidad de esta técnica	II

► **Pregunta 31. ¿Cuáles son los requisitos básicos de la RM estructural en el diagnóstico del paciente con CE y epilepsia?**

La exploración mediante RM debe realizarse con protocolos dirigidos a esta patología ya que la utilización de protocolos craneales de rutina ofrece resultados diagnósticos subóptimos, especialmente en casos de ER [92-95]. Mientras que los estudios convencionales de

RM detectan anomalías en solo el 7 al 21% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, los protocolos específicos suben la sensibilidad hasta el 93% y la especificidad al 83% en la detección de anomalías del hipocampo y la amígdala, consiguiendo cifras aún superiores para la detección de anomalías en el resto de los lóbulos temporales.

Este protocolo requiere incluir secuencias con buen contraste sustancia gris-blanca (secuencias de eco de gradiente o secuencias inversión-recuperación) potenciadas en T1 en plano sagital y que cubran toda la extensión transversal del cerebro, secuencias potenciadas en T2 (FLAIR y FSE) en plano coronal con espesor de corte de 3 mm, secuencia volumétrica potenciada en T1 con cortes de 1-1.6 mm y secuencia axial potenciada en T2 (FSE) [96]. En niños menores de 30 meses la potenciación variará en T1 ó T2 según su grado de mielinización para obtener el mejor contraste posible entre sustancias gris y blanca [97]

Si la sospecha es de patología de lóbulo temporal los planos coronales deben ser oblicuos de modo que su inclinación sea perpendicular al eje largo del hipocampo, la secuencia volumétrica debe ser adquirida en plano coronal y la secuencia axial debe orientarse en paralelo al hipocampo o al suelo de la fosa media [96].

EVIDENCIAS	Nivel
La exploración mediante RM con protocolos específicos de epilepsia es superior a los estudios estándar para identificar las patologías subyacentes en el enfermo epiléptico	II
El protocolo específico de epilepsia debe incluir secuencias de eco de gradiente o inversión-recuperación potenciadas en T1 en plano sagital y que cubran toda la extensión transversal del cerebro, secuencias potenciadas en T2 (FLAIR y FSE) en plano coronal con espesor de corte de 3 mm, secuencia volumétrica potenciada en T1 con cortes de 1-1.6 mm y secuencia axial potenciada en T2 (FSE)	IV

► Pregunta 32. ¿Qué otros estudios basados en RM son de utilidad en el diagnóstico de la epilepsia?

Las exploraciones antes explicadas pueden completarse con estudios cuantitativos como la volumetría y la relaxometría T2, o estudios funcionales de difusión cerebral, espectroscopia, transferencia de magnetización, perfusión cerebral y, en casos de evaluación prequirúrgica, mapas de activación cerebral mediante técnica BOLD para localizar áreas elocuentes si se consideran necesarios [83, 93, 94]. Los estudios funcionales se abordarán en el capítulo 7 de esta sección con mayor detalle.

La utilización de contraste paramagnético intravenoso no se considera de rutina en la evaluación de epilepsias crónicas pero es útil en casos de adultos con CE de reciente aparición para valorar patología neoplásica, inflamatoria o infecciosa, especialmente en mayores de 50 años, y en general cuando se identifique una lesión focal [83].

En sospecha de alteración del desarrollo cortical, las secuencias volumétricas deberán orientarse a las zonas en las que se sospeche la localización de la patología para aumentar

el rendimiento diagnóstico de la secuencia. En el estudio de la epilepsia del lóbulo temporal medial se han utilizado métodos cuantitativos de análisis para valorar la pérdida de volumen. El análisis volumétrico del hipocampo se realiza en estaciones de post-proceso de modo manual o semi-automático. Ambas modalidades consumen mucho tiempo de trabajo y la validez de los resultados mejora en función de la experiencia adquirida por la persona que realiza los cálculos. Parece ser un test razonablemente exacto para la lateralización del foco epiléptico en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal habiendo identificado correctamente el foco epiléptico entre el 60% y el 98% de los casos en diferentes series [67]. La detección de una asimetría en el volumen de los hipocampos ha mostrado ser predictiva de esclerosis hipocampal y de buen resultado quirúrgico [83]. Sin embargo, el análisis visual del volumen hipocampal llega a detectar hasta el 94% de los casos detectados mediante volumetría [98] e incluso en un estudio comparando sensibilidad y especificidad del análisis volumétrico frente al análisis visual este último llega a superarlo, sugiriendo que la volumetría no se necesita de modo rutinario [93, 98]. Su uso parece quedar reservado a casos en los que el análisis visual no ha identificado patología hipocampal aunque, en opinión de otros autores, la volumetría del hipocampo no ha mostrado su utilidad en la práctica diaria [94] y otros constatan un descenso considerable en el uso de este procedimiento en su práctica diaria [95].

Existen también técnicas volumétricas que utilizan morfometría basada en vóxel que ofrecen información no limitada a una zona concreta del cerebro y que en el caso de la epilepsia resultan útiles para determinar anomalías cerebrales asociadas con epilepsia de lóbulo temporal. Sin embargo parece poco probable que esta técnica tenga utilidad clínica dada la falta de sensibilidad y especificidad en comparaciones individuales durante la evaluación pre-quirúrgica [99]. Otros autores han conseguido detectar y clasificar de modo automatizado las heterotopias ventriculares como sustancia gris anormal y detectar hamartomas corticales en pacientes con esclerosis tuberosa [100].

La relaxometría T2 es otra técnica cuantitativa utilizada en los casos de epilepsia de lóbulo temporal que cuantifica los cambios de señal T2 característicos de la esclerosis medial. Los tiempos de relajación T2 son valores absolutos que pueden ser comparados frente a valores control. Tiene una sensibilidad muy alta en la detección de esclerosis medial y puede mostrar alteraciones en los casos en los que una RM convencional es normal. Sin embargo en un análisis detallado se han considerado los resultados obtenidos con esta técnica como no concluyentes [67].

► **Pregunta 33. ¿Mejoran el rendimiento diagnóstico las modificaciones técnicas de los equipos de RM?**

La utilización de bobinas de superficie y/o equipos de campo > de 1.5 Teslas (habitualmente 3 Teslas) puede ser útil para valorar patología cortical y lesiones de hipocampo [83]. Las bobinas de superficie mejoran la calidad de la imagen al aumentar la relación señal-ruido lo que consiguen por su mayor proximidad a la cabeza y porque el volumen de tejido que estudian es menor. En campos de 1.5 Teslas consiguen mejorar la señal/ruido en 5 veces en el córtex lo que aumenta la detección y diagnóstico de lesiones y si se combina con la información clínica también la localización de la zona epileptogénica [100].

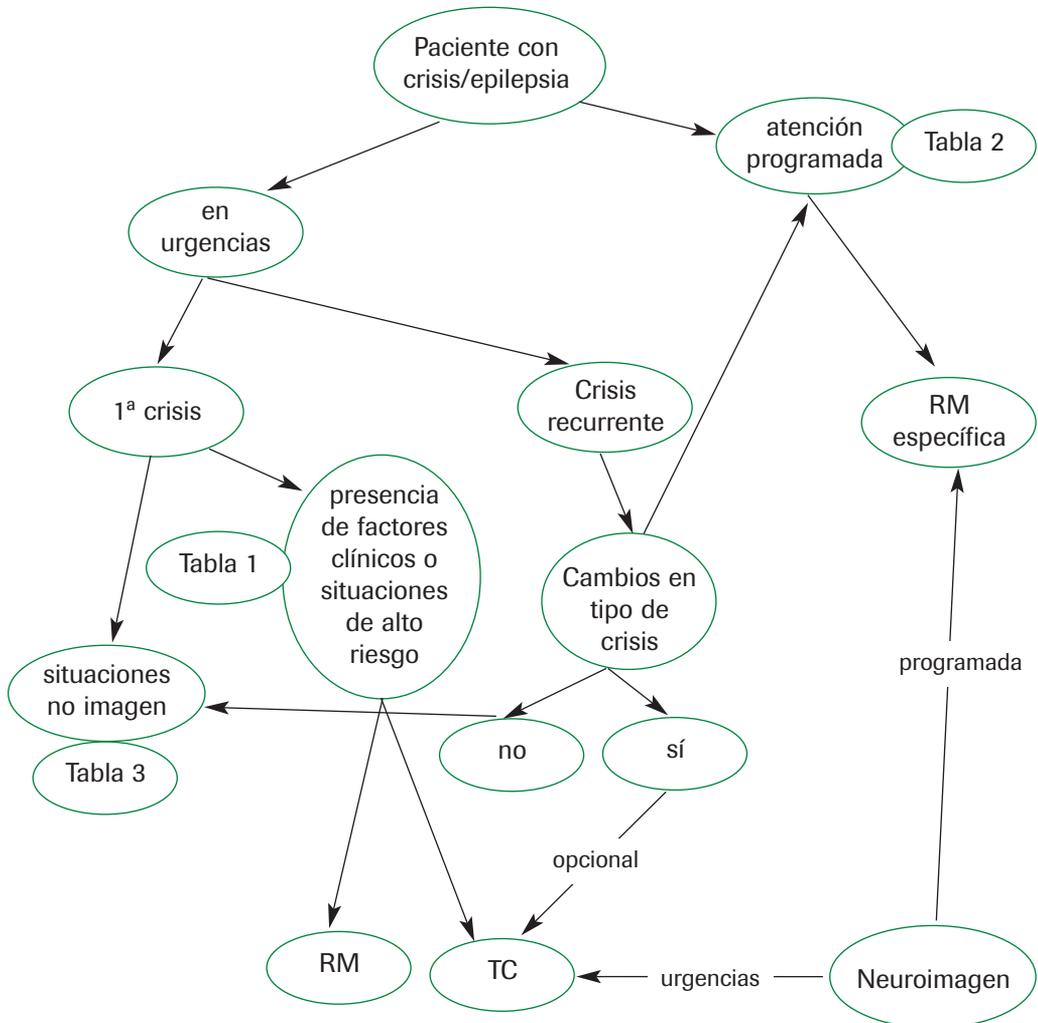
En general, se debe realizar la exploración en equipos de alto campo (1.5 Tesla) no considerándose recomendable la utilización de equipos de 0.5 Teslas [83, 95]. Los equipos de 3 Tesla tienen como una de sus ventajas ofrecer imágenes de mejor calidad y con más alta relación señal-ruido que las obtenidas en equipos de 1.5 Teslas. En relación con las técnicas estructurales, esto permite detectar pequeñas alteraciones corticales y mejora el contraste en las secuencias T2. De este modo, se pueden detectar lesiones no detectadas en 1.5 Teslas, sobre todo con las nuevas técnicas FLAIR de doble inversión, e influir en el manejo del paciente. En relación con la epilepsia del lóbulo temporal, no se han publicado series que comparen los hallazgos en 3 Teslas frente 1.5 Teslas en pacientes en los que la RM de 1.5 Teslas no muestra patología aunque sí se ha publicado algún caso aislado de pacientes con RM de 1.5 Teslas negativa y 3 Teslas positiva. También puede ser de utilidad en la valoración de casos de patología dual. La displasia cortical focal es la patología mas frecuentemente asociada a esclerosis medial, en los que la RM de 1.5 Teslas no tiene una sensibilidad tan elevada como con la patología del hipocampo [95].

En conclusión:

1. Existen factores clínicos que determinan el momento de realización de un estudio de imagen cerebral en el paciente con CE/epilepsia.
2. La técnica de imagen de elección es la RM. En situaciones de emergencia o de contraindicación a la RM, se acepta el uso de la TC.
3. La utilización de protocolos de exploración específicos orientados por la información clínica aumenta el rendimiento diagnóstico de la RM.
4. No se han encontrado referencias que establezcan la utilidad de las técnicas cuantitativas quedando su uso limitado como posible recurso adicional en los casos de epilepsia temporal medial con RM negativa.
5. El uso de bobinas de superficie y/o equipos de RM de 3 Teslas aumenta la capacidad diagnóstica y pueden ser útiles en algunos casos de patología de hipocampo o cortical.

EVIDENCIAS	Nivel
La utilización de contraste paramagnético intravenoso es útil para valorar patología neoplásica, inflamatoria o infecciosa, especialmente en mayores de 50 años, y en general cuando se identifique una lesión focal	IV
En epilepsias del lóbulo temporal, las técnicas volumétricas no son capaces de superar de forma indiscutible al análisis visual experto para identificar los casos de atrofia de estructuras mediotemporales	II
No existen evidencias sobre la verdadera utilidad de las técnicas de relaxometría T2 en el diagnóstico de la epilepsia del lóbulo temporal	IV
La utilización de bobinas de superficie y/o equipos de campo > de 1.5 Teslas (habitualmente 3 Teslas) puede ser útiles para valorar patología cortical y lesiones de hipocampo	IV

Figura 6.1. Algoritmo de decisión diagnóstica por imagen cerebral en el estudio de enfermos epilépticos



Recomendaciones // Técnicas de imagen cerebral estructural en las CE y en la epilepsia	Grado de recomendación
La utilización del TC como técnica de estudio de imagen cerebral es adecuada en situaciones de urgencias, pero su realización no sustituye la realización de un estudio RM cerebral de forma programada	B
Se debe realizar una prueba de imagen cerebral (TC o RM) de manera urgente a todos los pacientes adultos con una primera CE en los que coexista alguna de las siguientes situaciones: aparición de un déficit focal nuevo, persistencia de estado mental alterado, fiebre o cefalea, sospecha de hipertensión intracraneal o irritación meníngea, trauma craneal reciente, cáncer, infección VIH, CE parciales, anticoagulación, diátesis hemorrágica, historia previa de enfermedad cerebrovascular o si no se puede asegurar el seguimiento clínico	RS
En adultos con epilepsia diagnosticada, no se debe realizar estudio de imagen cerebral urgente ante una nueva CE, salvo que exista: EE sin causa evidenciable, nuevo patrón de CE, déficit focal o confusión posictal persistente	RS
En niños con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, se recomienda la realización de una prueba de imagen cerebral urgente en aquellos con antecedentes de traumatismo craneoencefálico reciente, que no se han recuperado por completo en unas horas o con una parálisis de Todd que no se resuelva rápidamente. En los demás casos, si es posible un correcto seguimiento es preferible, realizar una prueba de imagen cerebral programada, si está indicada	RS
En niños con epilepsia diagnosticada ante una nueva CE, no es necesario realizar ninguna prueba de imagen cerebral. Si el paciente no se recupera por completo de la CE se aplicarán las mismas directrices que para el paciente con una primera CE	RS
El estudio de imagen cerebral puede realizarse de manera programada en las situaciones consignadas en la tabla 6.2	C
No se considera necesaria la realización de pruebas de neuroimagen en los supuestos incluidos en la tabla 6.3	B
La utilización de contraste paramagnético intravenoso no se considera de rutina en la evaluación de epilepsias crónicas pero es útil en casos de adultos con CE de reciente aparición para valorar patología neoplásica, inflamatoria o infecciosa, y en general cuando se identifique una lesión focal	RS
La exploración programada mediante RM debe realizarse con protocolos específicos de epilepsia que aumentan su validez diagnóstica, especialmente en casos de ER	B

Recomendaciones // Técnicas de imagen cerebral estructural en las CE y en la epilepsia	Grado de recomendación
<p>El protocolo de RM específico de epilepsia requiere incluir secuencias de eco de gradiente o inversión-recuperación potenciadas en T1 en plano sagital y que cubran toda la extensión transversal del cerebro, secuencias potenciadas en T2 (FLAIR y FSE) en plano coronal con espesor de corte de 3 mm, secuencia volumétrica potenciada en T1 con cortes de 1-1.6 mm y secuencia axial potenciada en T2 (FSE)</p>	RS
<p>Los estudios volumétricos de lóbulo temporal no aportan mayor especificidad en la identificación de áreas de atrofia en lóbulo temporal que la identificación visual realizada por personal experto</p>	B
<p>No existe evidencia científica que apoye de forma rutinaria la utilización de bobinas de superficie y/o equipos de campo > de 1.5 Teslas o las técnicas de relaxometría T2</p>	RS
<p>El algoritmo de decisión diagnóstica en técnicas de neuroimagen recomendado es el expuesto en la figura 6.1</p>	RS

Capítulo 7

Técnicas de imagen cerebral funcional en las crisis epilépticas y en la epilepsia

► **Pregunta 34. ¿Qué es la RM espectroscópica y cuántos tipos existen?**

La RM espectroscópica es una técnica basada en los mismos principios físicos que la RM convencional, de la que tan solo difiere en el modo en el que se procesan y presentan los datos. En la forma convencional la señal obtenida se transforma en una imagen mientras que en la espectroscopia la señal se transforma en un espectro de componentes representado en un gráfico [101].

La espectroscopia es una verdadera técnica molecular que ofrece la posibilidad de medir de un modo no invasivo la composición química de un tejido vivo. Puede obtener medidas de la concentración de neurotransmisores y metabolitos, pH y metabolismo energético del cerebro. Los núcleos que pueden ser utilizados en el estudio in vivo del cerebro son: hidrógeno (^1H), fósforo (^{31}P), carbono (^{13}C), sodio (^{23}Na) y flúor (^{19}F) [84]. La espectroscopia del ^{31}P da información sobre el estado energético de los tejidos (fosfocreatina, ATP, fosfato inorgánico, fosfomonoésteres y fosfodiésteres). Utiliza un vóxel de gran tamaño lo que ofrece menos resolución espacial aunque por otro lado ofrece información sobre todo el cerebro. Es menos sensible que los estudios de H^+ para la localización [102]. Detecta alteraciones en los metabolitos del P y pH en el periodo postictal. Las alteraciones están presentes en regiones que son normales con otros métodos de estudio.

El más utilizado es sin duda el ^1H [102] debido a su abundancia natural en los tejidos orgánicos, a su alta sensibilidad nuclear magnética y a que el estudio puede realizarse con la misma bobina con la que se realiza el estudio convencional. Ofrece la posibilidad de medir diversos metabolitos como por Ej.: marcadores neuronales como NAA (N-acetil aspartato), productos de metabolismo anaerobio (lactato) o neurotransmisores (GABA y glutamato).

La adquisición puede realizarse con un vóxel único, un cubo de 2-3 cm. de lado en el que se obtiene un espectro unidimensional, o con vóxel múltiple, también llamado imagen de desviación química, que se realiza con múltiples voxel de menor tamaño adyacentes entre si, la información obtenida puede presentarse en forma de espectro o superpuesta a una imagen de RM convencional en la que las ratios entre diferentes metabolitos se codifican en color creando mapas de metabolitos. La elección de una u otra técnica depende, en este momento, de la experiencia del centro y de la patología a estudiar (focal o difusa) [103].

Los estudios se realizan habitualmente con al menos dos tiempos de eco distintos (corto y largo) para facilitar la detección de diferentes metabolitos.

► **Pregunta 35. ¿Cuándo se debe realizar una RM espectroscópica y que sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico del paciente con epilepsia?**

Los estudios de espectroscopia son de especial utilidad en los pacientes con ER a FAE en los que se plantea cirugía y no se consigue una adecuada lateralización mediante los estudios electrofisiológicos y de RM convencional [104].

En los casos de epilepsia de lóbulo temporal estudiados con espectroscopia de 1H la anomalía detectada consiste en una reducción de NAA y aumento de colina (Ch) y creatina (Cr) con reducción consiguiente del índice NAA/Ch+Cr en relación con el hipocampo contralateral. Estas alteraciones identifican correctamente el hipocampo afectado en el 45% a 100% de los casos [93, 105, 106]. Las alteraciones se extienden fuera de los límites anatómicos del hipocampo. La detección de asimetrías en NAA en la corteza insular, sustancia blanca parahipocampal o en todo el lóbulo temporal lateraliza el foco convulsivo correctamente el 62% de casos. También se han registrado descensos en NAA/Ch+Cr en el hemisferio contralateral en relación con sujetos controles. En estudios comparativos de diversas técnicas de imagen la RM convencional lateraliza mejor que la espectroscopia (100% frente al 76% y 85% frente a 55%), no existiendo diferencias entre RM volumétrica frente a espectroscopia [67].

En cuanto a la capacidad pronóstica de la espectroscopia, en un metaanálisis realizado para estudiar el papel de la espectroscopia de 1H en evaluación prequirúrgica de epilepsia se encuentra que la espectroscopia tiene un valor predictivo positivo de buen resultado del 82% en los casos en que es concordante con la zona epileptogénica [107]. El resultado de la cirugía fue mejor si las alteraciones de espectroscopia fueron unilaterales que si fueron bilaterales. En los casos en los que la RM convencional fue normal no obtuvieron datos concluyentes.

En cuanto a la patología extra-temporal, hay pocos trabajos publicados, habiéndose publicado cifras de hasta el 50% de lateralización en epilepsias frontales [102].

En conclusión, la espectroscopia presenta alta sensibilidad para la localización del foco epileptógeno en los casos en los que existe concordancia con los hallazgos de una RM convencional positiva. La sensibilidad es menor en los casos en los que la RM convencional es negativa.

EVIDENCIAS	Nivel
La RM espectroscópica es capaz de identificar correctamente el hipocampo afectado en el 45% a 100% de los casos de epilepsia medial del lóbulo temporal	II
En el estudio prequirúrgico de la epilepsia, la presencia de una alteración en la espectroscopia tiene un VPP de buena evolución posquirúrgica	I
En el estudio prequirúrgico de la epilepsia, la presencia de una alteración bilateral en la espectroscopia se correlaciona con mala evolución posquirúrgica	I

► **Pregunta 36. ¿Qué es la RM funcional y qué funciones cerebrales pueden ser evaluadas mediante esta técnica?**

La RM funcional es una técnica no invasiva para localizar áreas cerebrales funcionantes. Está basada en la detección de diferencias sutiles de magnetización secundarias a cambios en la perfusión cerebral regional inducidos por la actividad neuronal. Es por tanto un método indirecto para medir el metabolismo cerebral, en comparación con métodos directos como la PET o SPECT.

Para la RM funcional se emplean secuencias de eco planar (EPI), también denominadas T2*, que son sensibles a los cambios de oxigenación de la sangre, constituyendo este el llamado efecto BOLD (blood oxygen dependent level dependent contrast).

Un experimento de RM funcional consiste en la adquisición continua de imágenes EPI (cada 2 a 4 segundos) mientras el sujeto realiza una tarea o paradigma, y el posterior procesamiento de las imágenes analizando los cambios de intensidad locales en el tiempo en relación con el diseño experimental, obteniéndose un mapa de activación neuronal para la tarea analizada. Desde su primera descripción en 1990, la RM funcional ha experimentado un crecimiento exponencial como herramienta para investigación en neurociencias y más lentamente como utilidad diagnóstica. Gracias a la ubicuidad de los aparatos de RM en todo el mundo y a su no invasividad e inocuidad, la RM funcional ha desplazado al resto de técnicas que permiten medir la actividad cerebral en el entorno académico.

Tabla 7.1. Aplicaciones de la RM funcional en epilepsia

Determinación de las áreas cerebrales responsables del lenguaje
Localización y predicción de déficit de memoria previa a lobectomía temporal
Determinación del área motora previa a cirugía (principalmente hemisferectomías)
Localización de la zona epileptógena

► **Pregunta 37. ¿Cuándo se debe realizar una RM funcional y qué sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico del paciente con epilepsia?**

La aplicación más frecuente de la RM funcional en el diagnóstico prequirúrgico de la epilepsia es la determinación de la dominancia del lenguaje.

Inicialmente los estudios mostraron una buena concordancia con el aún considerado “patrón oro” que es el test de Wada, pero en los últimos años han aparecido evidencias de que esta predicción puede no ser tan fiable a nivel del paciente individual [108]. Así, un metaanálisis reciente concluyó que la RM funcional, con las condiciones técnicas actuales, posee una Razón de Verosimilitud (Likelihood Ratio) inferior al test de Wada y la electrocorticografía (9.3 vs. 12.3) para la determinación de la dominancia del lenguaje [109].

Las razones para esta falta de concordancia son variadas: falta de homogeneidad en los diferentes paradigmas de estimulación (tanto en la tarea del lenguaje analizada como en la condición control), diferencias en el análisis y el cálculo de los índices de lateralización

según regiones, control del cumplimiento por parte del paciente y diferencias en las poblaciones evaluadas, ya que en pacientes epilépticos está descrita una mayor tasa de localización atípica de funciones del lenguaje. La RM funcional depende en gran parte de la colaboración del paciente, por lo que pacientes con problemas cognitivos la validez del estudio puede estar comprometida [110]. Existen datos que demuestran que para determinados paradigmas la lateralización del lenguaje es independiente del cumplimiento del paradigma. A pesar de esto, la RM funcional no es fiable en niños o en pacientes con alteraciones cognitivas.

A pesar de estos inconvenientes la RM funcional se ha establecido como una herramienta muy útil y suficientemente fiable para el diagnóstico prequirúrgico de la epilepsia y actualmente, en sitios con experiencia, puede utilizarse con fiabilidad, relegando a casos de resultados no concluyentes, lesiones localizadas en áreas primarias del lenguaje o imposibilidad de cumplimiento, la indicación del test de Wada o el mapeo cortical para localización del lenguaje [110].

El uso de la RM funcional para evaluar funciones de memoria ha sido investigado principalmente en pacientes con epilepsia medial temporal, tanto para la lateralización de funciones mnésicas como para predicción de déficit post-quirúrgicos [110]. A pesar de algunos datos positivos [111], los estudios no presentan resultados suficientemente concluyentes ni cuentan con un número suficiente de pacientes para recomendar su uso en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia.

La aplicación de la RM funcional para determinar áreas motora y sensitivas primarias ha sido aplicada en casos individuales o pequeños grupos de pacientes. La mayoría de los estudios se han realizado en niños con grandes lesiones hemisféricas, en combinación con estimulación magnética transcraneal y DTI [112]. Su uso puede ser útil para casos individuales, pero no existe evidencia para recomendar su aplicación sistemática.

Existen estudios en los que se intenta localizar la zona epileptógena de forma aislada ó mediante el registro simultáneo de EEG y RM funcional. Debido al limitado número de pacientes registrados y a la metodología empleada solo pueden considerarse puramente de investigación y anecdóticos para la práctica clínica.

Como conclusión la RM funcional es una técnica que por su facilidad de uso y poca invasividad resulta ideal para el estudio del paciente epiléptico. Hasta el momento su uso solamente puede ser recomendado para la localización de áreas del lenguaje, pues es la única área donde existe suficiente volumen de conocimiento. Su aplicación depende en gran medida de la experiencia del grupo examinador y en caso de resultados no concluyentes debe complementarse con otras técnicas (Wada o mapeo cortical). El resto de aplicaciones de la RM funcional están aún en fase experimental.

EVIDENCIAS	Nivel
La RM funcional, con las condiciones técnicas actuales, posee una peor Razón de Verosimilitud que el test de Wada y el mapeo cortical para la determinación de la dominancia del lenguaje	I
En sitios con experiencia, la RM funcional es una técnica útil en el estudio prequirúrgico de la epilepsia	IV

► **Pregunta 38. ¿Qué es la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT)?**

La tomografía de emisión de fotón simple (SPECT) es una técnica que proporciona imágenes de la distribución en el organismo de compuestos marcados con ciertos isótopos radiactivos. En las exploraciones de SPECT cerebral realizadas para el estudio de pacientes con epilepsia se suelen utilizar el Tc^{99m} -HMPAO ó el Tc^{99m} -ECD, que proporcionan información sobre el flujo sanguíneo cerebral regional. Tras la inyección intravenosa, estos compuestos se atrapan en el cerebro desde los primeros momentos, aunque la adquisición de las imágenes se puede realizar hasta 4-6 horas después, una vez el paciente esté estabilizado. De esta forma, con el SPECT de perfusión se obtiene una imagen congelada de la perfusión cerebral regional en el momento de la inyección.

El SPECT interictal es aquel en que la inyección del radiotrazador se realiza en un periodo libre de CE y la zona epileptógena aparece como un área de captación disminuida. Por el contrario, el SPECT ictal se obtiene cuando la inyección del radiofármaco se realiza durante la CE y se asume que la zona de hiperperfusión mas intensa corresponde al área donde se inicia la CE.

Las imágenes de SPECT cerebral pueden ser interpretadas visualmente o bien mediante métodos cuantitativos “voxel-based”. El SISCOM es un método de análisis de las imágenes de SPECT cerebral asistido por ordenador que consiste en obtener una imagen de sustracción (SPECT ictal – SPECT interictal) que posteriormente se corregistra con la imagen de RM de ese paciente. Con esta técnica se combinan los datos morfológicos y funcionales y aumenta la objetividad y la exactitud en la interpretación de las imágenes [112].

El SPECT ictal proporciona información más exacta que el interictal en la identificación del área de inicio de la CE, pero su realización también resulta más compleja, ya que se requiere MVEEG continua y personal bien entrenado para que la inyección del radiotrazador se realice en un tiempo lo mas corto posible desde el comienzo de la CE. Si la inyección se retrasa, el área de hipercaptación puede corresponder a las vías de propagación más que al foco inicial de la CE. Se considera que un retraso en la inyección superior a 20 segundos desde el comienzo de la CE reduce de manera significativa la exactitud en su correcta localización [113]. Cuanto más precoz sea la inyección, mayor será la probabilidad de que el área de hipercaptación más intensa en el SPECT ictal, corresponda a la zona de comienzo de la CE y no a las vías de propagación.

► **Pregunta 39. ¿Cuándo se debe realizar una SPECT de perfusión cerebral y qué sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico del paciente con epilepsia?**

La indicación fundamental de los estudios de SPECT de perfusión cerebral es la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia focal refractaria al tratamiento médico. Los estudios existentes sobre la eficacia del SPECT cerebral en esta situación clínica son muy heterogéneos en cuanto a diseño, características de los pacientes, metodología, estándar de referencia, etc. y como consecuencia los resultados también son muy variables.

Encontramos dos revisiones sistemáticas que señalan estas mismas limitaciones en los estudios que analizan [67, 115]. En una de ellas [67], se concluye que el SPECT ictal es la técnica de imagen más exacta en la localización del foco epiléptico, especialmente en

pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, localizando correctamente el 70-100 % de los casos e incorrectamente el 0-7 % en este tipo de epilepsia.

El SPECT interictal aislado presenta resultados mas modestos. La proporción de localización correcta del foco epiléptico oscila en los distintos estudios que incluyen epilepsia temporal y extratemporal entre 23 y 80 %. Los resultados en la correcta lateralización del foco en la epilepsia del lóbulo temporal tienden a ser algo mejores (49-80%). Los resultados de los estudios que analizan la eficacia de la utilización conjunta del SPECT ictal e interictal son muy heterogéneos, aunque dos estudios muestran una alta proporción de casos de identificación correcta del foco epiléptico (88 y 89%). En esta revisión sistemática se concluye que debido a las limitaciones de los estudios incluidos (fundamentalmente debidas a la heterogeneidad de los estándares de referencia usados y las características de los sujetos) no se puede establecer de manera definitiva la efectividad de las técnicas de imagen en la evaluación de los pacientes para cirugía de la epilepsia. No obstante, se resalta la importancia pronóstica de los resultados de estas pruebas, señalando que las anomalías de la imagen se asocian con una mejor evolución clínica.

En la otra revisión sistemática [115], se analizan, entre otras publicaciones, 3 revisiones en las que se encuentran resultados parecidos de sensibilidad del SPECT de perfusión cerebral para detectar el foco epiléptico: 0,438 para el SPECT interictal; 0,754 para el post-ictal y 0,97 para el SPECT ictal.

En un estudio prospectivo multicéntrico de la Agencia Internacional de la Energía Atómica (IAEA) se encuentra una sensibilidad del 84% para el SPECT ictal y del 55% para el interictal para la localización del foco inicial en la epilepsia del lóbulo temporal. Asimismo, se analiza el valor añadido del SPECT ictal, localizando correctamente el foco epiléptico en el 77% de los casos negativos para el EEG ictal y en el 80% de los casos no detectados por la RM [116].

EVIDENCIAS	Nivel
El SPECT ictal es una técnica de imagen de gran precisión en la localización del foco epiléptico en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal	III

► **Pregunta 40. ¿Qué es la tomografía por emisión de positrones (PET)?**

La PET es una técnica de Medicina Nuclear que proporciona imágenes de la distribución en el organismo de radiotrazadores marcados con isótopos emisores de positrones. El radiofármaco mas frecuentemente utilizado en el estudio de la epilepsia es la FDG (F-18-fluorodesoxiglucosa), con el que se obtienen imágenes que reflejan el metabolismo cerebral de la glucosa. La obtención de las imágenes se comienza al menos 30 minutos después de la administración intravenosa de la FDG, que es el tiempo necesario para la captación cerebral, por lo que no se pueden obtener imágenes de PET-FDG en fase ictal. Las imágenes de PET-FDG interictal identifican el foco epiléptico como un área de captación disminuida y por tanto hipometabólica. La evaluación de las imágenes de PET-FDG se

puede realizar mediante interpretación visual, pero mejoran si se utilizan métodos de análisis “voxel-based”, especialmente si se obtiene el co-registro con las imágenes de RM.

La PET-FDG es un procedimiento diagnóstico no invasivo y seguro. No existen efectos adversos asociados al uso de FDG. Se estima que la dosis de radiación que recibe un paciente en una exploración PET-FDG es menor de 10 mSv (similar a un TC diagnóstico) [117]. Las ventajas de la exploración PET-FDG en relación con el SPECT ictal es que proporciona imágenes de mayor resolución espacial y son más fáciles de obtener, ya que se evita la dificultad que conlleva la inyección del radiotrazador al comienzo de la CE. Por el contrario, su mayor desventaja reside en la menor disponibilidad de la técnica PET que la de SPECT.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos que determinan la disminución del metabolismo de la glucosa no son bien conocidos, se piensa que están relacionados con diversos factores como la pérdida neuronal y la disfunción eléctrica y funcional del cerebro. En general, el área hipometabólica en la PET-FDG es más extensa que el área lesional demostrada en la neuroimagen estructural. Se piensa que la extensión del hipometabolismo cortical en la imagen de PET-FDG está también relacionada con la frecuencia de las CE [118].

► **Pregunta 41. ¿Cuándo se debe realizar una PET y qué sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico del paciente con epilepsia?**

El uso de la PET-FDG es cada vez más aceptado en la evaluación de los pacientes con ER al tratamiento médico y en los que se considera la posibilidad del tratamiento quirúrgico, ya que es un método exacto en la localización del foco epiléptico, demostrando disminución del metabolismo de la glucosa en la zona epileptógena.

Al igual que ocurre con las otras pruebas de imagen, la mayoría de los estudios existentes en la literatura científica son de baja calidad por lo que es difícil extraer conclusiones definitivas. Los estudios existentes son muy heterogéneos en cuanto al diseño, características de la población, metodología de exploración, medida de la evolución de los pacientes, estándar de referencia, etc. No obstante, hay que tener en cuenta que en estos casos, los estudios controlados y aleatorizados son poco viables, ya que el número de pacientes es muy limitado, lo que puede suponer una duración inaceptablemente larga para la evaluación de una técnica diagnóstica. Por otro lado, este tipo de investigaciones pueden conllevar dificultades de carácter ético. Por ello, puede ser adecuado utilizar una estrategia de considerar las evidencias disponibles de eficacia clínica, exactitud y efectividad en el control de la epilepsia.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, existen dos revisiones sistemáticas de la literatura [67, 117] que sirven como base para establecer las recomendaciones del uso de la PET en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con ER para las administraciones sanitarias de los respectivos países (Reino Unido y Australia). En ellas se señala que la imagen de PET-FDG tiene gran exactitud en la localización de la zona epileptógena en la epilepsia del lóbulo temporal, con una exactitud que oscila entre el 60-90% de los casos. La sensibilidad de la PET-FDG en la epilepsia extratemporal es inferior a la de la temporal, aunque también se ha mostrado útil, ya que localiza correctamente 30-50% de los pacientes [119].

Por otra parte, existe un amplio consenso en señalar el alto valor pronóstico de la PET-FDG en cuanto a la evolución de los pacientes tras la cirugía. En una revisión sistemática [117] se observa que cuando se consideran los hallazgos de la PET, existe una evolución positiva de los pacientes en el 67% de los casos. Se concluye que algunos pacientes mejoran el control de la epilepsia si la evaluación pre-quirúrgica incluye un estudio PET-FDG. Igualmente, se sugiere que la evolución post-quirúrgica es mejor en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal comparados con pacientes con lesiones extratemporales. En un metaanálisis reciente [120] se encuentra que el 86.3% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con buena evolución tras la cirugía tuvieron un hallazgo ipsilateral en las imágenes de PET. Este alto valor del PET como predictor del control de la epilepsia se objetiva incluso en los pacientes con RM normal o EEG no localizador.

La presencia de hipometabolismo bitemporal en la imagen de PET en pacientes con EEG y RM dudosos o no concordantes se asocia con mala evolución y es una indicación para la utilización de EEG con electrodos profundos. Por otra parte, se señala que si se realiza PET-FDG se disminuye la necesidad de implantar electrodos profundos. En estos casos, el hipometabolismo en las imágenes de PET se asocia con una mejor evolución que si la PET es normal [120].

Los resultados de la PET-FDG influyen la toma de decisión sobre la intervención quirúrgica en el 71% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal en los que se realiza la exploración [121]. Este valor añadido de la PET-FDG es especialmente importante en aquellos pacientes en que la RM es normal o muestra hallazgos bilaterales ó el EEG ictal muestra hallazgos no concordantes con la RM, lo que ocurre en más del 30% de las ocasiones [120]. Las imágenes de PET muestra una concordancia del 75,2% con el EEG y del 68,6 con la RM. El 82.1% de los pacientes con RM normal mostraron un área hipometabólica en la PET [120].

La PET-FDG se ha demostrado útil, no solo en la epilepsia del adulto, sino también en el diagnóstico y manejo de la ER en niños, aportando información adicional a las otras técnicas de exploración en el 77% de los casos, por lo que se recomienda su uso en el estudio de los pacientes pediátricos con ER en los que se considera la posibilidad de tratamiento quirúrgico [121].

También es escasa la evidencia existente en cuanto al cambio en el manejo de los pacientes basados en los hallazgos de la PET-FDG, pero los datos disponibles consideran que el impacto clínico es alto en el 45% de los pacientes, moderado en el 13% y bajo en el 42% [117].

En cuanto a las consideraciones económicas, hemos encontrado 2 artículos que realizan un análisis de coste-efectividad de la inclusión de la PET-FDG y/ó SPECT ictal como técnicas para la evaluación de los pacientes con ER parcial [117, 122]. En ellos se demuestran que ambas técnicas son costo-efectivas (probablemente la PET-FDG es más costo-efectiva que la SPECT ictal) para la localización de la zona epileptógena en la evaluación prequirúrgica, sobre todo cuando se usa en pacientes en que la RM o el vídeo-EEG son normales o no concordantes.

EVIDENCIAS	Nivel
El PET-FDG cerebral muestra una precisión en la lateralización de la epilepsia del lóbulo temporal que oscila entre el 60 y el 90%	III
En la epilepsia extratemporal, la capacidad localizadora del PET-FDG cerebral no supera el 50%	III
La correlación de los hallazgos del PET-FDG con el lugar de la cirugía del lóbulo temporal tiene valor pronóstico	III

Recomendaciones // Técnicas de imagen cerebral funcional en las CE y en la epilepsia	Grado de recomendación
Se recomienda la realización de RM espectroscópica dentro del estudio prequirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal pues el hallazgo de bilateralidad de alteraciones espectroscópicas conlleva mal pronóstico evolutivo	A
Con las condiciones técnicas actuales, no está indicada la realización de RM funcional de manera rutinaria para la localización prequirúrgica del lenguaje, pues existen técnicas que la superan en sensibilidad y especificidad	A
En sitios con suficiente experiencia la RM funcional puede ser un instrumento útil para la lateralización del lenguaje en el estudio prequirúrgico de la epilepsia	RS
La utilidad de la RM funcional para la localización de otras funciones cerebrales no goza en la actualidad del suficiente nivel de evidencia científica para recomendar su uso en la práctica clínica	RS
El SPECT ictal y el PET-FDG interictal son instrumentos útiles, seguros y costoefectivos en la evaluación de los pacientes con ER, para la identificación del foco epiléptico previo a la cirugía, sobre todo en la epilepsia del lóbulo temporal	C
Los resultados del PET-FDG interictal tienen implicaciones pronósticas posquirúrgicas en la epilepsia del lóbulo temporal	RS

Capítulo 8

Otras pruebas diagnósticas en el paciente con CE y epilepsia

En los capítulos anteriores se han abordado las herramientas fundamentales en el diagnóstico de la epilepsia, esto es, la historia clínica, los estudios neurofisiológicos y los estudios de imagen cerebral estructural y funcional. No obstante, existen otra serie de pruebas que pueden ayudar en determinados casos al estudio del paciente epiléptico. Entre ellas, cabe destacar los estudios neuropsicológicos, los análisis genéticos y determinados estudios analíticos. En el presente capítulo abordaremos las evidencias disponibles actualmente sobre la utilidad de estas otras pruebas en el estudio del paciente epiléptico.

► **Pregunta 42. ¿Qué aporta y cuándo se debe realizar un estudio neuropsicológico en el paciente con epilepsia y qué baterías de pruebas se deben realizar?**

Tanto la epilepsia como su tratamiento pueden interferir en las funciones cognitivas, sobre todo durante la infancia, etapa de crecimiento madurativo del Sistema Nervioso. Los llamados síndromes catastróficos (West, Lennox, Dravet, etc.) conllevan un deterioro neurocognitivo *per se* [123], al que puede sumarse los factores dependientes de los tratamientos antiepilépticos. Sin embargo, en todos los casos se trata de procesos comórbidos que en general no están relacionados de forma directa con la epilepsia, sino que constituyen un síntoma más de la enfermedad de base.

No existen, sin embargo, estudios prospectivos dirigidos a evaluar la utilidad de las pruebas de valoración neuropsicológica en el proceso diagnóstico de la epilepsia y tampoco que determinen con precisión qué tipo de exámenes son los oportunos en cada caso. Diversas guías de práctica clínica hacen referencia a que la evaluación neuropsicológica debe individualizarse, indicando este tipo de estudios cuando haya datos clínicos sugestivos de deterioro cognitivo que interfieran en la actividad diaria del enfermo o cuando la RM muestre alteraciones en áreas de importancia teórica para desde el punto de vista cognitivo [124].

Es cierto por otro lado, que existe una importante comorbilidad entre epilepsia crónica y trastornos psiquiátricos [125], en cuya detección la utilización de medios neuropsicológicos puede ser relevante.

Un aspecto relevante a destacar es la evaluación cognitiva prequirúrgica en aquellos pacientes potencialmente candidatos a cirugía de la epilepsia, a los cuales suele aplicárseles diferentes técnicas de evaluación. Si bien no existe unanimidad en la elección de dichos estudios, el más conocida es el test de Wada [126], así como determinadas baterías de pruebas neuropsicológicas que investigan funciones cognitivas específicas. En este como en otros casos, como por ejemplo la evaluación del efecto cognitivo de los FAE, sería con-

veniente alcanzar un consenso en la estandarización y validación de la batería de pruebas neuropsicológicas a aplicar, lo que nos permitiría unificar criterios y protocolizar actuaciones.

EVIDENCIAS	Nivel
La evaluación neuropsicológica del enfermo epiléptico es útil cuando haya datos clínicos sugestivos de deterioro cognitivo que interfieran en la actividad diaria del enfermo o cuando la RM muestre alteraciones en áreas de importancia cognitiva teórica	IV
La evaluación neuropsicológica es útil para la detección de la comorbilidad psiquiátrica frecuente en el enfermo epiléptico	IV
La evaluación neuropsicológica es útil en el estudio prequirúrgico de la epilepsia	IV

► **Pregunta 43. ¿En qué tipos de epilepsias han sido detectadas alteraciones genéticas?**

En los últimos años, se ha identificado los defectos genéticos de un gran grupo de epilepsias idiopáticas, tanto parciales como generalizadas (ver tabla 8.1).

Tabla 8.1. Relación de epilepsias con sustrato genético identificado.

Epilepsias generalizadas		
Síndrome epiléptico	Cromosoma	Gen (Proteína codificada)
Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)	6p11	EFHC1
	5q	GRABA1
	15q14	
	3q26	CLCN2
Epilepsia de ausencias infantiles (EAI)	1p	
	3p14.2-p12.1	
	8q24	
	19p13	CACNA1A
Epilepsia de ausencias juveniles (EAJ)	21q22.1	

Tabla 8.1. (Cont.) Relación de epilepsias con sustrato genético identificadas.

Síndrome epiléptico	Cromosoma	Gen (Proteína codificada)
Convulsiones febriles	8q13-q21	CSNK1G2
	19p13	
	2q23-24	
	5q14-q15	MASS1/VLGR1
	6q22-24	
	18p11.2	IMPA2
	21q22	
Epilepsia generalizada con CE febriles plus (GEFS+)	19q31.1	SCN1B
	2q21-33	SCN1A
	2q21	SCN2A
	5q32-34	GABRG2
	2p24	
Epilepsias parciales		
Síndrome epiléptico	Cromosoma	Gen (Proteína codificada)
Convulsiones neonatales familiares benignas	20q.13	KCNQ2 (canal potasio)
	8q24	KCNQ3
Convulsiones infantiles familiares benignas	19q12-13.1	
Convulsiones infantiles familiares benignas y coreoatetosis paroxística	16p12-11.2	
CE neonatales-infantiles benignas	2q21	SCN2A
CE infantiles benignas y migraña hemipléjica familiar	1q23	ATP1A2
Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	20q13.3	CHRNA4
	15q24	
	1	CHRN2
Epilepsia lateral temporal autosómica dominante (ADLTE) o epilepsia parcial con síntomas auditivos (ADPEAF)	8p12.3-8q12.3	CHRNA2
	10q24	LGLI1
Epilepsia parcial familiar con foco variable	2q 22q11-q12	
Epilepsia benigna con paroxismos rolándicos	15q14	
Epilepsia rolándica con distonía paroxística inducida por el ejercicio y calambre del escribiente	16p12-11.2	

También se ha producido un gran avance en la identificación de genes responsables de epilepsias asociadas a anomalías del desarrollo cortical y en determinadas epilepsias catastróficas o insertas en enfermedades más amplias del SNC (ver tabla 8.2).

Tabla 8.2

Enfermedad	Cromosoma	Gen (proteína codificada)
Epilepsias Mioclónicas Progresivas		
Unverricht-Lundborg (EMP1)	21q22.3	Cistatina B
Lafora (EMP2A)	6q25	Laforina (tirosina fosfatasa)
Lafora (EMP2B)	6p22	E3 ubiquitina quinasa
Ceroidolipofuscinosis infantil (CLN1) (enfermedad de Haltia Santavouri)	1p32	Palmitoil tioesterasa I
Ceroidolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLN2) (Enfermedad de Jansky-Bielschowsky)	11p5	Tripeptidil peptidasa I
Ceroidolipofuscinosis neuronal juvenil tardía (CLN3) (enfermedad de Batten)	16p12	
Ceroidolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLN5) (variante finlandesa)	13q22	
Ceroidolipofuscinosis neuronal variante infantil tardía (CLN6)	15q21-23	
Epilepsia progresiva con retraso mental (CLN8)	8p23	
Sialidosis tipo I o mioclono con mancha rojo cereza	6p	Sialidasa
Enfermedad de Gaucher juvenil 1q	1q	Gucocerebrosidasa
Epilepsia mioclónica con acidosis láctica y episodios pseudoictales (MELAS)	ADN mitocondrial	
Epilepsia mioclónica con fibras rojo-rotas (MERRF)	ADN mitocondrial	ARN lisina
Trastornos de migración neuronal		
Lisencefalia aislada (además síndrome del doble córtex-lisencefalia)	17p13.3 Xq22.3	Factor activador de plaquetas LIS1 o PAFAH1B1 DCX
Lisencefalia con hipoplasia cerebelosa	7q22	RELN
Síndrome de Miller – Dieker	17p13.3	LISI1
Heterotopia nodular periventricular bilateral	Xq28 20q13.13	FLNA ARFGF2

Tabla 8.2 (Cont.)

Enfermedad	Cromosoma	Gen (proteína codificada)
Polimicrogiria perisilviana bilateral	Xq28 11p12 mitocondrial	PAX6 MTTL1
Polimicrogiria frontoparietal bilateral	16q	GPR56
Esquisecefalia	10q26.1	EMX2
Cromosomopatías y otras enfermedades		
Esclerosis tuberosa	9p34 16p13.3	Tuberina Hamartina
Neurofibromatosis tipo I	17q11.2	Neurofibromina
Neurofibromatosis tipo II	22	
Angiomatosis cavernosa	7q11-q22	CCM-1
Ataxia episódica tipo I	12p13	Canal K ⁺ voltaje-dependiente
Atrofia dentatorubropalidoluisiana	12p	
Síndrome de Angelman	15q11-q13	Ubiquitina-proteína ligasas
Cromosoma 20 en anillo	20p13q13.3	
Síndrome de Rett	Xq28	MECP2

Por otro lado, se ha producido un importante avance en la identificación de diferentes fenotipos clínicos de diversos cuadros convulsivos o/y epilepsias como en las CF y su relación con la epilepsia, así como en la epilepsia mioclónica juvenil, en las convulsiones neonatales familiares en incluso en epilepsia rolándica en gemelos entre otros [127].

► **Pregunta 44. ¿Cuándo se debe practicar un estudio genético en un paciente con epilepsia?**

Las determinaciones genéticas consignadas en las Tablas 8.1 y 8.2 en muchas ocasiones están disponibles en la práctica médica habitual y en otras se restringe a entornos de investigación.

A día de hoy, los estudios genéticos más habitualmente solicitados por el neurólogo clínico son los que resumimos en la tabla 8.3.

Tabla 8.3. Estudios genéticos disponibles en la práctica clínica habitual.

Enfermedad	Sustrato genético
Enfermedad de Lafora	Mutaciones puntuales en el gen de la Laforina o NHLRC1
Enfermedad de Unverricht-Lundborg	Mutaciones puntuales en el gen de la Cistatina-B
Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	Mutaciones puntuales en los genes CHRNA4, CHRN2 y CHRNA2
Esclerosis Tuberosa	Mutaciones puntuales en los genes de la Tuberina o Hamartina.
MERFF	Mutaciones en genes mitocondriales.
Neurofibromatosis tipo I	Microdelección o Microduplicación en gen de la Neurofibromina
Síndrome de Angelmann	Delecciones que afectan al cromosoma 15q11.2-q13 o mutaciones puntuales en el gen de la Ubiquitina-proteína ligasa E3A.
Síndrome del Cromosoma 20 en anillo	Aberración cromosómica del cromosoma 20 con morfología anillada y delección de ambas porciones teloméricas.
Síndrome del Cromosoma X frágil	Expansión inestable de trinucleótidos CGG en el gen FMR1 (locus Xq27.3)

Debemos, no obstante, advertir que se trata de un grupo de determinaciones con posibilidades de crecer de forma considerable, próximamente. En este sentido, investigaciones básicas realizadas en los últimos años identifican como factores genéticos con papel patológico en muchas de las epilepsias idiopáticas, determinadas mutaciones sobre genes responsables de la codificación de canales iónicos y neuroreceptores. Posiblemente dichas determinaciones tengan en el futuro un lugar importante en la práctica clínica habitual.

Simultáneamente también se ha definido un porcentaje de casos de epilepsia con clara herencia mendeliana [128]. Estos estudios han permitido no sólo identificar de forma segura determinados tipos de epilepsia a cuyo diagnóstico sólo podíamos acercarnos de forma aproximada con el resto de medios diagnósticos, sino poder adscribir a esas epilepsias determinados fenotipos antes desconocidos para las mismas. También la genética ha aportado conocimiento respecto al pronóstico [129] y el tratamiento de la epilepsia, identificando genes de transportadores de fármacos, resistencia a fármacos, etc. [130].

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

► **Pregunta 45. ¿Qué estudios analíticos están indicados en pacientes con epilepsia tratada?**

No existen estudios prospectivos que indiquen la conveniencia de realizar estudios analíticos seriados de rutina en pacientes afectados de epilepsia, debiendo individualizarse su uso en función de la comorbilidad existente, que puede hacer susceptible a determinados enfermos de sufrir efectos adversos de la medicación

Como ya se comentó en el capítulo 3 de esta sección, la determinación de niveles de prolactina basal ante una CE al doble de su rango basal, cuando se mide a los 10-20 minutos después de una CE es útil para diferenciar entre las crisis psicógenas y CE tónico-clónicas generalizadas además de CE parciales complejas, sin embargo su escasa utilidad práctica no aconseja su determinación de forma rutinaria [47].

En cualquier caso, la necesidad de pruebas analíticas ha de ser siempre individualizada, teniendo en cuenta los datos de anamnesis y exploración, y en otros casos datos del EEG o la neuroimagen que orienten en un determinado sentido para el estudio de la enfermedad de base, generalmente de origen metabólico.

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

► **Pregunta 46. ¿Es de utilidad la monitorización de niveles séricos de FAE en el inicio y seguimiento de pacientes tratados con FAE?**

La monitorización plasmática de los FAE con fines terapéuticos es un procedimiento analítico dirigido a optimizar la evolución clínica del paciente mediante la modificación de su régimen terapéutico con la ayuda de la medición de las concentraciones del fármaco en la sangre. A pesar de su amplia utilización actual y de su larga tradición desde los albores del tratamiento antiepiléptico, existe una revisión sistemática reciente [131] que no encuentra evidencias que soporte el uso de rutina de determinaciones de niveles de antiepilépticos para la optimización de tratamientos en FAE clásicos. Sin embargo tampoco pueden excluirse potenciales beneficios en el tratamiento de epilépticos de nuevo diagnóstico, ni tampoco el uso en situaciones especiales, tratamientos con FAE de reciente comercialización o en pacientes seleccionados.

Parece haber acuerdo en que existen situaciones clínicas en las que sería útil la monitorización plasmática de FAE. Estas situaciones son las siguientes:

- Evaluar posible toxicidad y sus causas.
- Evaluar posibles causas de pérdida de eficacia
- Identificar incumplimientos terapéuticos.

No existen metaanálisis ni estudios prospectivos que orienten claramente en orden a su evidencia sobre la validez de las indicaciones descritas, que han sido por otra parte, consagradas por la práctica clínica. Es una incógnita la posible utilidad futura de la monitorización

de niveles plasmáticos en FAE de segunda generación. En la tabla 8.4 se consigna la hipotética utilidad de la monitorización de niveles plasmáticos en FAE de segunda generación.

EVIDENCIAS	Nivel
No existe beneficio evidente que apoye el uso de rutina de determinaciones de niveles de antiepilépticos para la optimización de tratamientos en FAE clásicos	I
Las situaciones clínicas en las que la monitorización de FAE pueden aportar beneficio para el manejo clínico del enfermo epiléptico son las siguientes: evaluar causas de fallo en la eficacia, evaluar posible toxicidad y sus causas, e identificar incumplimientos terapéuticos	IV

Tabla 8.4. Posible utilidad de la monitorización de nivel plasmático en FAE de segunda generación

	Tiempo hasta concentración estable (en días)	Valor relativo de la monitorización	Comentario	Rango terapéutico (mcmol/L)
GBP	2	-	Cinética lineal. No interacciones	12-120
LEV	2	-	Cinética lineal. No interacciones	35-118
LTG	13	+++	Acusada variabilidad en politerapia en edades extremas, o gestación	13-60
OXC	2	++	Escasa variabilidad farmacocinética Eficacia predecible en función de la dosis	50-110
TGB	1	++	Alta variabilidad farmacocinética Posible utilidad de la monitorización	0,2-1,1
TPM	5	++	Importante correlación entre concentración y eficacia clínica	6-74
VGB	2	-	Mecanismo de acción no dependiente de la dosis	6-278
ZNS	13	++	Eficacia predecible en función de dosis	45-180

-: valor bajo; +: valor en situaciones concretas; ++: valor intermedio; +++: probable valor alto.

► **Pregunta 47. ¿Existen otras pruebas diagnósticas de utilidad en el estudio del paciente con epilepsia?**

En ocasiones, si los datos obtenidos de la anamnesis son dudosos, ante pacientes con una primera CE es útil realizar un electrocardiograma pues los síncope cardiógenos son un frecuente diagnóstico diferencial. Otro tipo de pruebas diagnósticas pueden plantearse a la hora de concretar la enfermedad subyacente a la epilepsia que pretendemos diagnosticar, así el estudio de la piel nos ayudará al diagnóstico de enfermedades como las ceroidolipofuscinoses neuronales o la enfermedad de Lafora; en otras ocasiones recurriremos a estudios de médula ósea para identificar células propias de enfermedades de acúmulo, estudios de fondo de ojo y retina en otras (facoma retiniano en la esclerosis tuberosa, mancha rojocereza o retinitis pigmentosa en determinadas enfermedades metabólicas, etc.), biopsia muscular en las sospechas de enfermedades mitocondriales, etc.

En definitiva, pruebas específicas dirigidas a la confirmación de enfermedades que cursan con epilepsia y a cuya sospecha nos ha llevado fundamentalmente el conocimiento de la patología que tratamos, una buena historia clínica y una adecuada exploración física.

Recomendaciones // Otras pruebas diagnósticas en el paciente con CE y epilepsia	Grado de recomendación
La evaluación neuropsicológica debe formar parte del protocolo de estudio prequirúrgico de la epilepsia	RS
Se recomienda la realización de un estudio neuropsicológico en un paciente epiléptico cuando existan alteraciones educativas u ocupacionales, cuando la neuroimagen muestre alteraciones en áreas cerebrales significativas desde el punto de vista cognitivo y en sujetos en los que se detecte disfunción cognitiva en especial en el lenguaje y la memoria	RS
La realización de estudio genético puede estar indicada para el diagnóstico de determinadas enfermedades genéticas que quedan reflejadas en la tabla 8.3	RS
La realización de estudios analíticos periódicos en pacientes epilépticos en tratamiento farmacológico debe ser individualizada en función de la comorbilidad	RS
Se recomienda no realizar de manera rutinaria la determinación de prolactina después de una CE tónico clónica generalizada y/o parcial compleja para el diagnóstico diferencial de crisis psicógenas	B
La monitorización rutinaria de niveles de FAE no está recomendada	A
Puede recurrirse la monitorización de niveles de FAE puntualmente en determinadas situaciones clínicas entre las que se encuentran: Evaluar causas potenciales de fallo en la eficacia, evaluar posible toxicidad y sus causas e identificar incumplimientos terapéuticos	RS

Capítulo 9

Integración diagnóstica de las CE y de la epilepsia en el área de urgencias y en consultas especializadas

En los capítulos anteriores se han analizado las evidencias disponibles acerca de la utilidad de las pruebas diagnósticas de manera individual en el estudio del paciente con CE y/o epilepsia. Este capítulo está dedicado a la manera en que todas esas pruebas individuales deben ser integradas en los diferentes niveles asistenciales para conseguir su mayor rentabilidad en cada caso individualmente.

► **Pregunta 48. ¿Qué estudios complementarios deben realizarse en el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente en los Servicios de Urgencia?**

La valoración de un paciente con sospecha de CE en el servicio de urgencias debe ir dirigida en primer lugar a descartar episodios paroxísticos no epilépticos y en segundo lugar a distinguir las CE provocadas (sintomáticas agudas) de las no provocadas. Los trastornos que con más frecuencia pueden confundirse con CE son las crisis psicógenas no epilépticas y los síncope vasovagales en el adulto y los espasmos del sollozo y los síncope vasovagales en el niño (ver capítulo 3 de esta Sección). En el caso de que se sospeche un síncope debe hacerse un electrocardiograma en todos los casos.

El diagnóstico diferencial entre CE provocadas y no provocadas puede en muchos casos establecerse mediante la historia clínica y la exploración física, pero en otros requiere el empleo de exploraciones complementarias. En los niños la causa más frecuente de CE provocadas son las CF.

Utilidad de las determinaciones analíticas

El objetivo de las determinaciones analíticas es detectar CE provocadas secundarias a alteraciones de la glucosa o electrolitos o debidas a la exposición a drogas. Se han encontrado tres revisiones sistemáticas sobre el tema, dos en adultos [44, 132] y una en niños [133]. El análisis de las evidencias disponibles aporta conclusiones similares en las tres revisiones. En primer lugar, los estudios revisados tienen una baja calidad metodológica y por tanto la evidencia procedente de los mismos es poco concluyente. En segundo lugar, las determinaciones analíticas realizadas de modo rutinario parecen tener un bajo rendimiento. En tercer lugar, la mayoría de los hallazgos analíticos pueden ser predichos mediante la historia clínica y la exploración física, si bien algunos estudios sugieren alteraciones inesperadas del sodio o la glucosa en un 1% de los pacientes [44]. En una de las revisiones se

puntualiza que los estudios que muestran hallazgos insospechados proceden de servicios de urgencias con una gran proporción de CE provocadas [44]. En la revisión pediátrica se cita un estudio retrospectivo en el cual el 70% de las CE en menores de 6 meses sin una causa aparente fueron debidos a hiponatremia. No obstante en realidad el 45% de estos niños tenían gastroenteritis. Las recomendaciones de estas revisiones deberían por tanto considerarse como basadas principalmente en series de casos, la experiencia clínica y la opinión de expertos (Nivel IV). La revisión pediátrica [133] recomienda realizar estudios de laboratorio en los casos con historia o hallazgos clínicos sugestivos como vómitos, diarrea, deshidratación o disminución persistente del nivel de conciencia. Las dos revisiones en adultos [44, 132] reconocen la utilidad de las determinaciones analíticas (hemograma, glucosa y electrolitos, particularmente sodio) en determinadas circunstancias como en presencia de fiebre, disminución persistente del nivel de conciencia o signos neurológicos focales. Sin embargo, en una de ellas se recomienda la realización de glucosa y sodio séricos en todos los casos [132] y la otra concluye que no hay evidencias para apoyar o rechazar esta práctica [44]. En una de las revisiones en adultos, se recomienda además, sin aportar evidencias convincentes, realizar un test de embarazo en las mujeres en edad fértil [132].

Con respecto al screening toxicológico, ninguna de las tres revisiones encuentra evidencias concluyentes para aceptar o rechazar esta práctica y únicamente lo recomiendan en caso de sospecha de exposición a drogas [44, 132, 133].

En función de los resultados de los estudios citados, podemos concluir que en un paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, no se ha demostrado la utilidad de la determinación rutinaria de glucosa y electrolitos, si bien no se puede excluir la posibilidad de que en raros casos aporte información útil para el tratamiento del paciente y que en el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente no se ha demostrado la utilidad de la realización rutinaria de un screening toxicológico.

Utilidad de la punción lumbar

El objetivo de la punción lumbar es descartar CE provocadas por infecciones del SNC. En una revisión sistemática en niños [133], se concluye que la evidencia es insuficiente para hacer una recomendación. Los autores comentan específicamente un estudio en el que se realizó punción lumbar a 57 niños menores de 2 años con CE afebriles sin causa aparente, en el cual no se encontró ningún caso de infección del SNC. Recomiendan la punción lumbar únicamente en los niños menores de 6 meses y en los casos con disminución persistente del nivel de conciencia o signos meníngeos, previa realización de una TC craneal si se sospecha hipertensión intracraneal.

Dos revisiones sistemáticas en adultos [44, 132] no encontraron evidencias que apoyen la realización sistemática de una punción lumbar en pacientes con una primera CE que se han recuperado por completo. Ambas hallaron cierta evidencia de que la punción lumbar puede ser útil en pacientes con SIDA aunque estén afebriles. Una de ellas concluye que no hay evidencias para apoyar o rechazar la realización rutinaria de una punción lumbar y la recomienda en circunstancias específicas, como por ejemplo en presencia de fiebre [44]. La otra la recomienda en pacientes inmunodeprimidos después de realizar una TC [132].

Dada la escasez de datos sobre esta cuestión, las recomendaciones de estas revisiones deberían considerarse como basadas en la experiencia clínica y opinión de expertos.

Así, pues en el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, no se ha demostrado la utilidad de la realización rutinaria de una punción lumbar.

Utilidad del estudio de imagen cerebral

El objetivo de la realización de una prueba de imagen cerebral con carácter emergente es descartar la presencia de CE provocadas secundarias a lesiones intracraneales susceptibles de un tratamiento inmediato. La mayoría de los estudios al respecto han empleado la TC craneal por su mayor disponibilidad en los servicios de urgencias. En muchos casos puede haber una indicación para la realización de una prueba de imagen cerebral dirigida a establecer la etiología de las CE, pero ésta únicamente debe considerarse con carácter de emergencia si de sus resultados se deriva una actuación terapéutica inmediata. Debe tenerse presente que, como se ha expuesto en el capítulo 6 de esta Guía, si la exploración puede demorarse, es preferible emplear la RM y que la realización de ambas pruebas aumenta innecesariamente los costos.

Es preciso reconocer, no obstante, que la necesidad de realizar una prueba de imagen cerebral en el servicio de urgencias puede depender de la accesibilidad de los especialistas locales de neurología o neuropediatría.

Se han encontrado varias revisiones sistemáticas sobre esta cuestión. Los estudios revisados en ellas son diferentes porque se parte de distintos criterios de inclusión. Se ha hallado una revisión sistemática realizada por varias sociedades médicas [134]. Esta revisión tiene una baja calidad metodológica debida principalmente a que no se comentan los resultados de los estudios encontrados y por tanto debería considerarse una Nivel de evidencia IV (recomendación de expertos). Se recomienda la realización con carácter de emergencia (inmediata) de una prueba de neuroimagen (TC con contraste o RM) en los pacientes con una primera CE con déficit neurológico focal, disminución persistente del nivel de conciencia, fiebre (excluidas las CF), traumatismo craneal reciente, cefalea persistente, historia previa de cáncer o anticoagulación o sospecha de SIDA. Se considera opcional la realización de una prueba urgente (que puede realizarse tras el alta del servicio de urgencias cuando es posible asegurar el seguimiento posterior del paciente) en todos los casos en que no se ha identificado una causa clara de las CE, en los pacientes con CE parciales y en aquellos con una edad mayor de 40 años [134].

En una reciente actualización de la mencionada revisión, se encontraron únicamente estudios de baja calidad metodológica (Nivel III de nuestro sistema de clasificación) que sugieren que se encuentran alteraciones capaces de modificar el manejo inmediato del paciente en el 9-17% de los adultos y en el 3-8% de los niños (incluyendo CF complejas) y que la probabilidad de encontrar alguna alteración relevante para el tratamiento del paciente es mayor en los pacientes con SIDA y en los niños menores de 6 meses. Para apoyar esta última aseveración, los autores citan un estudio en niños en el cual el 55% de los niños menores de 6 meses mostraban alteraciones en las pruebas de neuroimagen. Sin embargo estas alteraciones fueron un síndrome de Aicardi, un síndrome de Miller-Dieker, una esclerosis tuberosa, un infarto y una fractura deprimida. Es muy discutible que algunos de estos

hallazgos modifiquen la actitud terapéutica inmediata. En los niños con CE postraumáticas inmediatas se encontraron lesiones que precisaron un tratamiento quirúrgico en un 5% de los casos en un estudio de Nivel I. En la revisión se encontró también que la probabilidad de hallar alguna alteración (con o sin repercusión en el tratamiento inmediato del paciente) es mayor en los pacientes con anomalías en la exploración neurológica, CE focales o una historia de factores predisponentes incluyendo, sobre la base de estudios individuales de baja calidad, edad menor de 6 meses, traumatismo craneoencefálico cerrado, revisión reciente de una derivación ventrículo-peritoneal, cáncer, enfermedades neurocutáneas, cisticercosis, edad mayor de 65 años y duración de la CE mayor de 15 minutos. Concluye diciendo que la realización de una TC craneal con carácter emergente *se “puede considerar”* en los adultos y niños con una primera CE, que no hay evidencias para apoyar o refutar su realización en los pacientes con más de una CE, que *se “puede considerar”* en los pacientes con SIDA y en los niños menores de 6 meses y que *“debería considerarse”* en los pacientes con anomalías en la exploración neurológica, CE de comienzo focal o historia de factores predisponentes [135].

Una revisión sistemática en adultos, con una insuficiente discusión de las evidencias encontradas, concluye recomendando la realización de una TC craneal en todos los casos, si bien admite la posibilidad de diferir la prueba cuando se puede asegurar el seguimiento del paciente [132].

En una revisión sistemática en niños, se incluyeron varios estudios que pueden clasificarse con reservas como de Nivel II (no todos los pacientes fueron sometidos a una exploración de imagen cerebral y no siempre se informa sobre el cegamiento). Se encontró que un 0-1% de los niños con una primera CE presentan alteraciones que modifican la actitud terapéutica. Los autores recomiendan la realización de una prueba con carácter emergente en los casos con una parálisis de Todd que no se resuelve rápidamente o que no se han recuperado por completo en unas horas. No se aportan datos concretos que apoyen la recomendación y por tanto debe considerarse una evidencia de nivel IV [133].

Por tanto, en los pacientes con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, la TC craneal es una prueba lo suficientemente sensible para descartar lesiones intracraneales que requieren un tratamiento inmediato. En los pacientes con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, la TC craneal detecta alteraciones capaces de modificar el tratamiento un 9-17% de adultos y en un 0-1% de niños.

Las evidencias y recomendaciones relacionadas con los estudios de imagen cerebral contenidas en esta discusión se consignan en el capítulo 6 de esta sección de la Guía, destinado al análisis global de las pruebas de imagen cerebral, al que nos remitimos para este fin.

Utilidad del estudio electroencefalográfico (EEG)

Una revisión sistemática de estudios en adultos [132] no encontró evidencias sobre este tema pero recomienda realizar un EEG con carácter emergente en los pacientes en que se sospeche un EE no convulsivo (EE de ausencias o EE parcial complejo) o ante la sospecha de EE sutil después de un EE de CE tónico-clónicas generalizadas para asegurarse de que la actividad eléctrica anormal ha cesado. No obstante, es controvertida la necesidad de tratamiento de esta actividad eléctrica cuando no hay manifestaciones clínicas.

Las evidencias y recomendaciones relacionadas con los estudios EEG se consignan en el capítulo 4 de esta sección de la Guía, al que nos remitimos para este fin.

EVIDENCIAS	Nivel
En un paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, no se ha demostrado la utilidad de la determinación rutinaria de glucosa, electrolitos o screening de tóxicos	IV
En el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, no se ha demostrado la utilidad de la realización rutinaria de una punción lumbar	IV

► **Pregunta 49. ¿Qué estudios complementarios deben realizarse en el paciente epiléptico conocido que acude a un Servicio de Urgencias por CE?**

No hemos encontrado estudios sobre este tema. La experiencia clínica sugiere que en el paciente que se encuentra bien después de la CE no son necesarias más exploraciones complementarias.

No obstante debe investigarse la ocasional influencia de factores desencadenantes, en especial la falta de sueño en las epilepsias generalizadas idiopáticas o el incumplimiento terapéutico. En los pacientes que consulten por signos o síntomas compatibles con efectos adversos de la medicación o en los que se sospeche incumplimiento terapéutico puede ser útil la determinación de niveles séricos de FAE si está tomando alguno dosificable. En el paciente que no retorna a su estado basal tras la CE pueden aplicarse las mismas recomendaciones que en el paciente con una primera CE para determinaciones analíticas, EEG o pruebas de imagen cerebral.

► **Pregunta 50. ¿En la consulta especializada o en régimen de hospitalización, qué estudios complementarios deben practicarse a un paciente con sospecha de CE?**

Tal y como se estableció en la pregunta 20 de esta misma sección, el EEG es una exploración diagnóstica útil para determinar el tipo de CE, el tipo de epilepsia, calcular el riesgo de recurrencia y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

Se ha encontrado una revisión sistemática con información detallada sobre este tema. En ella se comentan varios estudios de nivel I y III (según nuestro sistema de clasificación) de los que se deduce que la sensibilidad del EEG para el diagnóstico de CE se encuentra entre el 26% y el 56% y la especificidad entre el 78 y el 98%. Es decir, un EEG anormal puede ayudar a confirmar el diagnóstico de epilepsia pero un EEG normal no lo descarta [124]. El diagnóstico de CE es un diagnóstico clínico, como ha quedado definido en los primeros capítulos de esta sección.

Existen varios procedimientos para aumentar el rendimiento del registro EEG. Ya ha sido mencionado un estudio no aleatorizado sobre 300 pacientes en el que se encontró que en el EEG realizado en las primeras 24 horas se encuentran alteraciones epileptiformes con

mayor frecuencia que cuando el EEG se realiza después de las primeras 24 horas (51% vs. 34%) [46]. Otros métodos que aumentan la probabilidad obtener actividad epileptiforme son la reiteración de EEG basales (no más de tres), la privación de sueño (en tres estudios de nivel I el EEG de sueño o con privación de sueño aumentó la probabilidad de encontrar DEI), la ELI y la hiperventilación. Para más detalles a este respecto, nos remitimos al capítulo 4 de esta sección.

El EEG es imprescindible para la clasificación del tipo de CE y síndrome epiléptico. En un estudio prospectivo que puede clasificarse con reservas como de clase I (no se informa sobre el cegamiento) se demostró la utilidad del EEG para clasificar las CE de los pacientes en parciales o generalizadas. Empleando únicamente los datos clínicos, el 53% no pudieron clasificarse en uno de los dos grupos. Empleando además el EEG, únicamente el 23% no pudieron ser clasificados [46].

El EEG es útil para la predicción del riesgo de recurrencia tras una primera CE. Sin embargo, un metaanálisis muestra claramente que dependiendo del riesgo de recurrencia que el médico y/o los pacientes estimen suficiente como para iniciar un tratamiento antiepiléptico, los resultados del EEG pueden no modificar dicha decisión [136].

Como se discute más adelante, el hallazgo de puntas focales y especialmente de enlentecimiento focal en el EEG aumenta la probabilidad de encontrar alteraciones en las pruebas de imagen cerebral. Por otra parte, en varios estudios no se encontraron alteraciones etiológicamente relevantes en los pacientes con EGI o con epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales. Por tanto el EEG es útil para decidir sobre la necesidad de realizar pruebas de imagen cerebral.

A pesar de que el EEG es útil por todas estas razones, debe reconocerse que no hay estudios sobre la relación costo/beneficio de realizar un EEG en el paciente con una o varias CE que no va a recibir tratamiento antiepiléptico sean cuales sean los resultados del EEG. Una excepción puede ser la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales. En este caso, la confirmación del diagnóstico mediante el EEG puede evitar la necesidad de realizar una prueba de imagen cerebral y reafirmar la posibilidad de no iniciar un tratamiento antiepiléptico. En el paciente que va a recibir tratamiento parece conveniente la máxima precisión en el diagnóstico.

En los casos dudosos, el vídeo-EEG y el EEG ambulatorio pueden ser útiles para diferenciar las CE de las crisis psicógenas no epilépticas.

EVIDENCIAS	Nivel
En el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, la sensibilidad del EEG para el diagnóstico de CE se encuentra entre el 26% y el 56% y la especificidad entre el 78 y el 98%. Es decir, un EEG anormal puede ayudar a confirmar el diagnóstico de epilepsia pero un EEG normal no lo descarta	I
En el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, el EEG es imprescindible para la clasificación del tipo de CE y síndrome epiléptico, y es útil para la predicción del riesgo de recurrencia	I

► **Pregunta 51. ¿Qué estudios complementarios deben practicarse a un paciente con diagnóstico firme de CE no provocadas o epilepsia en una consulta especializada?**

Utilidad de las pruebas de neuroimagen

El objetivo de las pruebas de imagen cerebral es ayudar a establecer la etiología de las CE y descartar lesiones que modifiquen la actitud terapéutica. En tres revisiones sistemáticas, una sobre niños [133], otra sobre adultos [44] y otra sobre niños y adultos [124] se encontraron varios estudios de clase IV que muestran que la RM es más sensible que la TC craneal para el diagnóstico de lesiones relacionadas con la epilepsia. En ningún estudio se compara a ciegas la rentabilidad de ambas exploraciones en un grupo de pacientes.

Con respecto a la probabilidad de encontrar alguna alteración en las pruebas de imagen cerebral (TC o RM), una característica de la mayoría de los estudios sobre esta cuestión es que no se sometió a todos los pacientes a pruebas de imagen. Por esta razón no se ha clasificado ninguno de ellos como de clase I. Es razonable asumir que la proporción de hallazgos en los pacientes sin pruebas de imagen cerebral hubiese sido muy baja. Por tanto, es importante tener en cuenta la proporción de hallazgos en los pacientes con prueba de neuroimagen y también la proporción de hallazgos sobre el total de la muestra (incluyendo también a los pacientes sin prueba de neuroimagen). Por otra parte, algunos estudios incluyen tanto a pacientes con una primera CE como pacientes con epilepsia de inicio reciente.

En la revisión sistemática sobre adultos con una primera CE aparentemente no provocada, se encontraron varios estudios que pueden clasificarse con reservas como de clase II de nuestro sistema de gradación de evidencias. En la mayoría de ellos se empleó TC craneal. Se encontraron hallazgos relevantes desde el punto de vista etiológico en la TC craneal en un 1 - 47% de los casos con pruebas de imagen cerebral realizadas (1-26% si se excluye un estudio en el que se realizó TC craneal únicamente al 42% de los pacientes). Sobre el total de pacientes, con o sin prueba de imagen cerebral, se encontraron alteraciones en un 1-20% de los casos [44].

En la revisión sistemática sobre niños con una primera CE aparentemente no provocada se encontraron 4 estudios que pueden clasificarse con reservas como de clase II. Se hallaron alteraciones etiológicamente relevantes en 4-20% de los niños con pruebas de imagen cerebral y en el 5-11% del total de pacientes. Se encontraron alteraciones capaces de modificar la actitud terapéutica en 0-2% de los pacientes con pruebas de neuroimagen y en el 0-1% del total de la muestra [133].

En un estudio prospectivo de clase II con niños con una primera CE, (n=411, el 53% de los casos con TC o RM) se encontraron alteraciones relevantes desde el punto de vista etiológico o terapéutico en un 21% de los pacientes con pruebas de imagen (un 11% sobre el total de la muestra). Las alteraciones fueron más frecuentes en los pacientes con una exploración neurológica anormal, CE parciales o un EEG anormal. Las alteraciones también fueron más frecuentes en los niños con EE pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. En 42 niños de 126 con una exploración neurológica normal, una CE generalizada de menos de 30 minutos de duración y un EEG normal se realizaron pruebas de neuroimagen. En 4 (10% de aquellos con pruebas de neuroimagen o 3% de los 126) se encontraron alte-

raciones relevantes. En cambio, en un 1% del total de la muestra (con o sin prueba de neuroimagen realizada) se encontraron alteraciones que modificaban la actitud terapéutica inmediata, pero todos ellos tenían alguna indicación para la prueba [137].

En otro estudio prospectivo en niños con epilepsia de reciente diagnóstico de nivel II (n=613, un 80% con pruebas de neuroimagen, TC o RM) se encontraron alteraciones etiológicamente relevantes en un 13% de los niños con pruebas de neuroimagen (10% del total de la muestra) y éstas fueron más frecuentes en aquellos con exploración neurológica anormal, EE, CE focales, puntas focales en EEG o enlentecimiento focal en el EEG. En el análisis multivariado los mejores predictores de una prueba de neuroimagen anormal fueron una exploración neurológica anormal y la presencia de enlentecimiento focal en el EEG. No se encontró ninguna alteración etiológicamente relevante en niños con EGI o epilepsia focal idiopática [138].

En un estudio prospectivo de nivel II con pacientes con una primera CE no provocada o epilepsia de inicio reciente (n=330, 92% con pruebas de neuroimagen, 80% adultos y 20% niños mayores de 5 años) se encontraron lesiones epileptogénicas en un 14% de los casos (13% del total de pacientes). Casi la mitad de las lesiones fueron tumores cerebrales. En ningún paciente con un diagnóstico de EGI confirmado con EEG o epilepsia focal benigna con puntas centrotemporales la neuroimagen fue anormal [46].

En un estudio retrospectivo de clase IV con 500 niños con CE afebriles atendidos en un servicio de urgencias se encontraron alteraciones clínicamente significativas en un 8% de los casos y alteraciones que requirieron una intervención quirúrgica urgente en menos de un 1%. Los hallazgos fueron más frecuentes en los niños menores de 33 meses con una CE focal y en aquellos con algún factor predisponente (anemia falciforme, trastornos hemorrágicos, enfermedad vascular cerebral, neoplasia, infección por VIH, hemihipertrofia, hidrocefalia, contacto con áreas endémicas para cisticercosis y trauma craneal cerrado). Se encontraron alteraciones en un 24% de los niños con alguno de estos factores predisponentes considerados en conjunto. No se estudió cada factor por separado [91].

Varios estudios muestran alteraciones relevantes desde el punto de vista etiológico en un 1-47% (promedio 10%) de los adultos y 4-20% de los niños con una primera CE no provocada o epilepsia de inicio reciente en que se han practicado pruebas de imagen cerebral. Sobre el total de pacientes incluidos en estos estudios esto supone un 1-20% en adultos y un 5-11% en niños. Tan sólo una parte de estas alteraciones tienen relevancia terapéutica. Es más probable encontrar alteraciones en las pruebas de imagen cerebral en los pacientes con una exploración neurológica anormal, CE parciales o alteraciones focales (en especial enlentecimiento) en el EEG. No obstante se encuentran alteraciones relevantes desde el punto de vista etiológico en un pequeño porcentaje de pacientes sin ninguno de estos factores de riesgo

La probabilidad de encontrar alguna alteración relevante es prácticamente nula en los pacientes con EGI o epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales

Utilidad de la determinación analítica

No se han encontrado evidencias sobre esta cuestión. Es frecuente realizar una analítica rutinaria basal para descartar patologías preexistentes y que sirva de referencia a futuras

determinaciones analíticas pero no se ha demostrado la utilidad de esta práctica. En particular, en niños sanos es extremadamente raro encontrar alguna alteración relevante. Tampoco se ha demostrado la utilidad de las analíticas rutinarias de control para detectar efectos adversos de la medicación. Con cierta frecuencia pueden encontrarse pequeñas alteraciones que no precisan de un ajuste de la dosis del fármaco.

Utilidad del EEG

No se ha demostrado ninguna utilidad de la realización de EEG rutinarios cada cierto tiempo en el paciente epiléptico en tratamiento. El EEG previo a la supresión del tratamiento antiepiléptico puede ser útil para la predicción del riesgo de recurrencia, si bien puede ser discutible que el incremento del riesgo de recurrencia en los pacientes con un EEG anormal sea suficiente como para demorar la supresión del tratamiento.

Determinación de la concentración sérica de los FAE

En una revisión sistemática se encontraron 2 ECA, uno con cegamiento y otro sin cegamiento. En ambos se encontró que la determinación rutinaria de niveles de FAE clásicos, para ajustar la dosis inicial o monitorizar el tratamiento, no mejora el control de las CE ni la incidencia de efectos adversos [131]. Estos hallazgos no son sorprendentes si se considera que los FAE recientes son habitualmente utilizados sin determinación de niveles. Una excepción puede ser el ajuste inicial de la dosis de PHT dada la gran variabilidad interindividual de su metabolismo. Indicaciones generalmente admitidas para la determinación de niveles de FAE son: sospecha de incumplimiento terapéutico, sospecha de toxicidad y manejo de las interacciones farmacológicas.

EVIDENCIAS	Nivel
Los estudios de imagen cerebral demuestran alguna alteración estructural en un 1-20% de pacientes adultos y un 5-11% de niños con una primera CE	II
Es más probable encontrar alteraciones en las pruebas de imagen cerebral en los pacientes con una primera CE que tiene una exploración neurológica anormal, CE parciales o alteraciones focales (en especial enlentecimiento) en el EEG	II
La probabilidad de encontrar alguna alteración relevante es prácticamente nula en los pacientes con EGI o epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	II
La determinación rutinaria de niveles de FAE, para ajustar la dosis inicial o monitorizar el tratamiento, no mejora el control de las CE ni la incidencia de efectos adversos	I

► **Pregunta 52. ¿Cuáles son los algoritmos de pautas diagnósticas en los pacientes con CE y/o epilepsia en los servicios de urgencia y en consulta especializada?**

En las figuras 9.1, 9.2 y 9.3, quedan reflejados las recomendaciones de la SAdE con respecto a las pautas diagnósticas en niños y adultos en los servicios de urgencia y en consultas de Neurología o Neuropediatria.

Figura 9.1. Algoritmo diagnóstico en urgencias para adultos

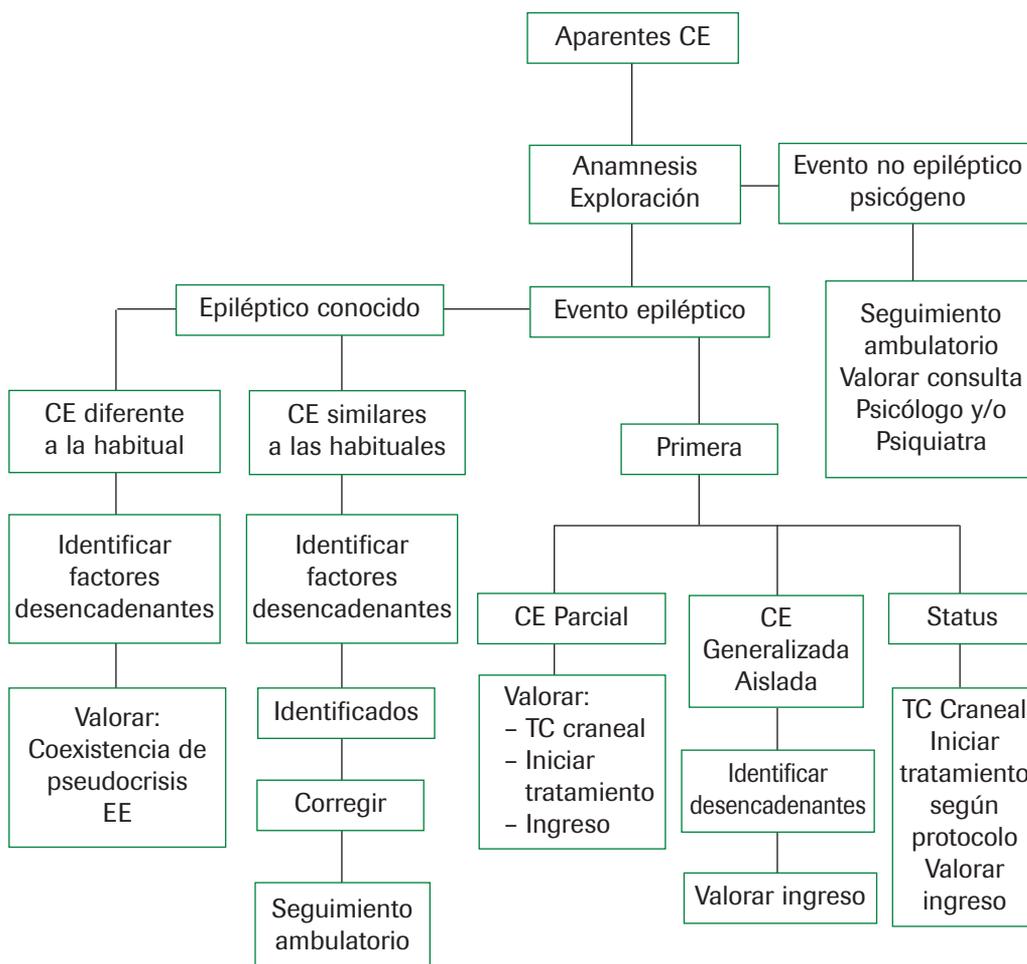


Figura 9. 2. Algoritmo diagnóstico en urgencias para niños

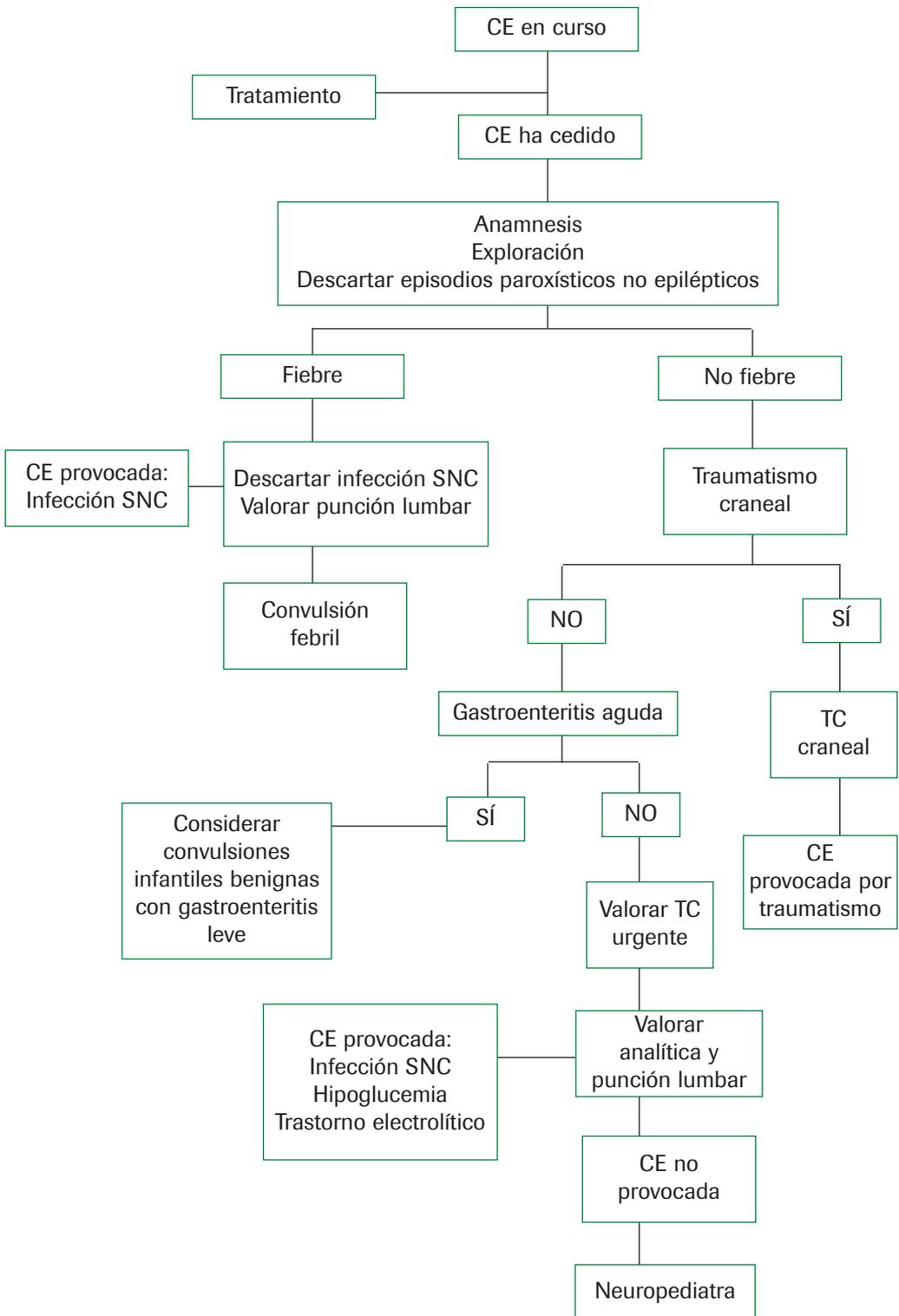
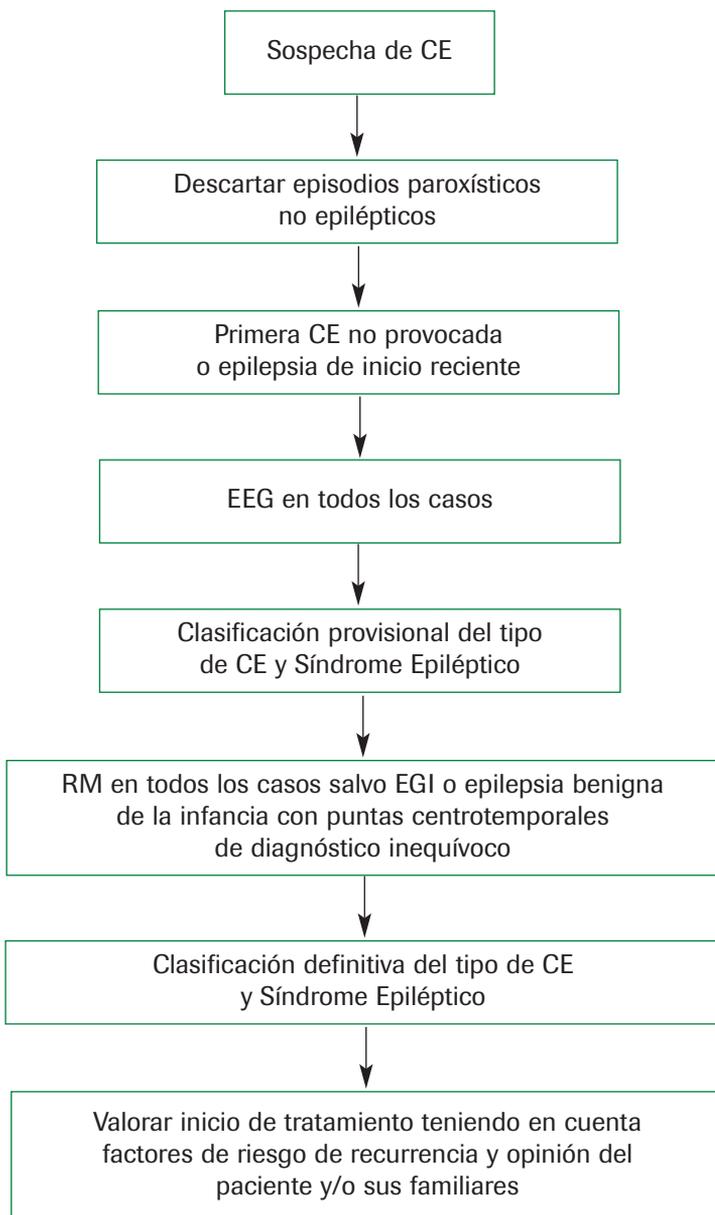


Figura 9.3. Algoritmo diagnóstico en consulta especializada (niños y adultos)



Recomendaciones // Integración diagnóstica en el área de urgencias y en consultas especializadas	Grado de recomendación
En los servicios de urgencias, en los pacientes con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, se recomienda la realización de hemograma, glucemia y electrolitos en los pacientes adultos o en niños con signos o síntomas sugestivos de una alteración de este tipo como vómitos, diarrea, deshidratación o disminución persistente del nivel de conciencia	RS
En los servicios de urgencias, en los pacientes con una primera CE, se recomienda realizar una punción lumbar exclusivamente en los casos con síntomas o signos sugestivos de infección del SNC. Puede considerarse su realización en pacientes con SIDA. Si se sospecha la posibilidad de hipertensión intracraneal debe realizarse previamente una TC craneal	RS
En los servicios de urgencias, en los pacientes con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, se recomienda realizar un screening toxicológico únicamente en caso de sospecha de exposición a drogas	RS
En los servicios de urgencias, en el paciente ya diagnosticado de epilepsia que se ha recuperado por completo de la CE, no es necesario realizar ningún tipo de exploración complementaria salvo unos niveles de medicación cuando se sospeche incumplimiento terapéutico. Si el paciente no se recupera por completo de la CE se aplicarán las mismas recomendaciones que para el paciente con una primera CE	RS
En la consulta especializada o durante un ingreso hospitalario, en el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, no es necesaria la realización de una analítica rutinaria. No obstante puede considerarse a juicio del médico responsable	RS
En la consulta especializada o durante un ingreso hospitalario, en el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, se recomienda la realización de un EEG en todos los casos	RS
En la consulta especializada o durante un ingreso hospitalario, en el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente, se recomienda la realización de una RM cerebral programada en todos los casos salvo en las CF con exploración normal, en las CE tóxico-metabólicas, en las EGI y en la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales confirmadas con EEG	B
En la consulta especializada, en el paciente ya diagnosticado de epilepsia, no se recomienda la realización de EEG rutinarios “de control”	RS
En el paciente en tratamiento por epilepsia no se recomienda la realización rutinaria de analíticas para detectar efectos adversos	RS
En el paciente en tratamiento por epilepsia no se recomienda la determinación rutinaria de niveles de FAE ni para ajustar la dosis inicial ni para monitorizar el tratamiento	A
En el paciente en tratamiento por epilepsia, se recomienda la determinación de niveles de medicación en caso de sospecha de incumplimiento terapéutico, sospecha de toxicidad y manejo de las interacciones farmacológicas	RS

Capítulo 10

Estratificación diagnóstica y terapéutica. Las Unidades Clínicas de Epilepsia

La consecución de la mayor calidad en la asistencia sanitaria en general y en la específica para la epilepsia en particular exige su estructuración en niveles asistenciales interconectados. Esta estratificación debe garantizar un flujo racional y ágil de pacientes entre los diferentes niveles así como una comunicación entre los mismos para conseguir su objetivo. Desarrollaremos en este capítulo las bases conceptuales y las evidencias que existen al respecto.

► **Pregunta 53. ¿Qué niveles de atención al paciente epiléptico existen y cómo deben estar coordinados?**

No existen estudios de alto nivel de evidencia científica que se centren en el análisis de este problema. Sí existen, no obstante, diferentes recomendaciones realizadas por grupos de expertos o comisiones “ad hoc” dependientes en su mayor parte de organizaciones científicas al respecto. De entre las que se han publicado en los últimos años, hemos seleccionado unas elaboradas por la Estadounidense National Association of Epilepsy Centres [139] así como otro documento, este de ámbito local, firmado por el Grupo Andaluz Interdisciplinario contra la Epilepsia, antecesor de nuestra SAdE [140] que consideramos como las más aplicables en nuestro entorno sanitario. En ambas se propone un sistema estratificado de asistencia, con clasificación en niveles asistenciales similar al representado en la figura 10.1.

El primer nivel de atención al paciente con CE debe ser asumido por el médico de atención primaria garantizando en cualquier caso la coordinación asistencial con el neurólogo o neuropediatra correspondiente. Las herramientas de evaluación del paciente epiléptico a este nivel son la historia clínica, la neurofisiología y la neuroimagen básicas [141, 142].

Existe un ensayo clínico controlado que evaluó la mejora en la calidad de la asistencia en este nivel de la atención enfermera especializada, demostrando que la existencia de la misma repercute en una mejoría en cuanto a nivel de cumplimiento terapéutico, control de los efectos adversos de la medicación y normas higiénico-dietéticas, factores todos ellos teóricamente relacionados con el grado de control de las CE [143]. Sin embargo, una revisión sistemática posterior no fue capaz de concluir que estas mejoras incidieran de forma directa en un mejor control de las CE o en una mejoría en la calidad de vida del enfermo epiléptico [144], por lo que sigue existiendo un alto grado de incertidumbre al respecto.

Los casos que no puedan ser resueltos en este nivel de atención primaria, sobre todo aquellos en los que existen dudas diagnósticas, recidiva precoz de las CE o efectos adver-

sos de los FAE utilizados, deben remitirse al segundo nivel de asistencia (ver figura 10.1), constituido por el neurólogo o neuropediatra con especial capacitación en epilepsia.

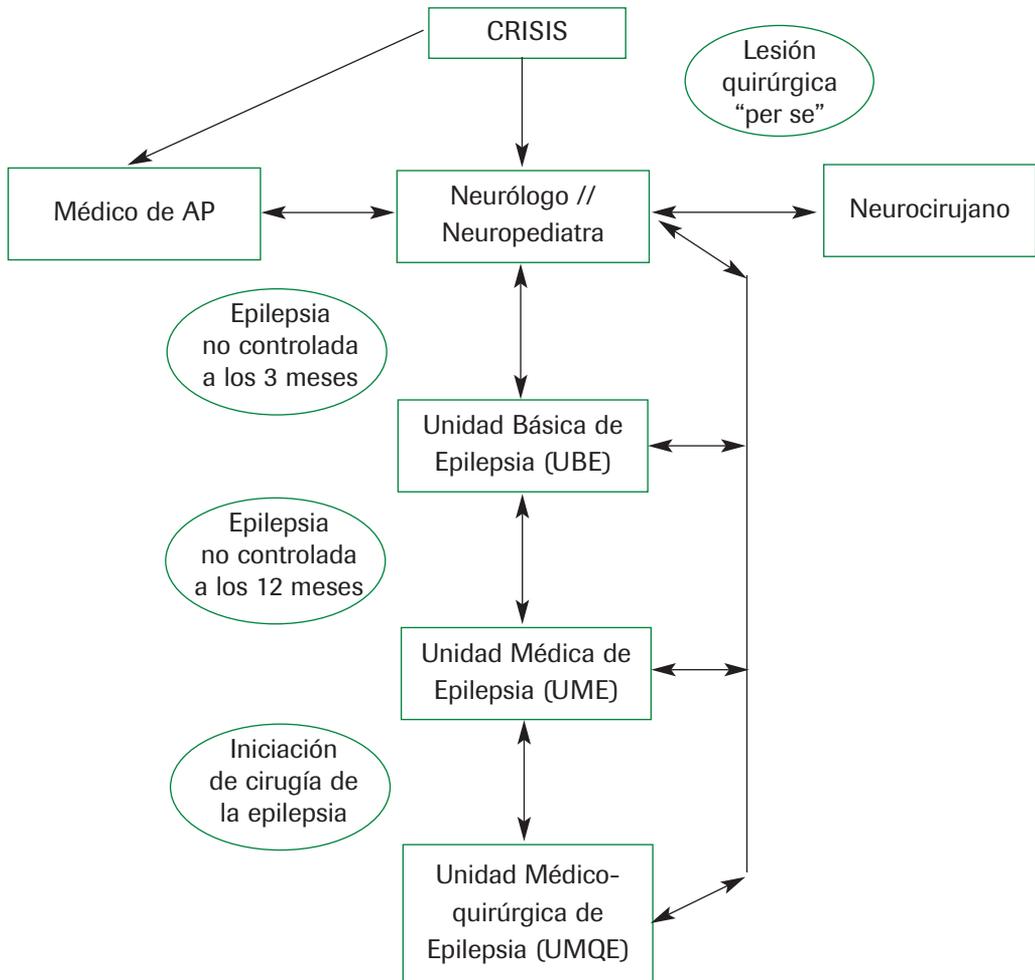
El tercer nivel está constituido por las Unidades Médicas de Epilepsia. La diferencia entre este tercer nivel y el segundo vendría marcada por la disponibilidad una Unidad de MVEEG [64, 140, 145, 146], lo que permite el diagnóstico de certeza de epilepsia y, en conjunción con otros medios diagnósticos de neuroimagen estructural o funcional, el diagnóstico definitivo.

El cuarto nivel se lleva a cabo en las Unidades Médico-Quirúrgicas de Epilepsia, donde los pacientes epilépticos que no han respondido al tratamiento farmacológico se evalúan e intervienen si existe indicación quirúrgica.

El flujo de pacientes entre los diferentes niveles debería realizarse en base a protocolos establecidos y consensuados entre los diferentes niveles. Esta estratificación de los niveles de asistencia al epiléptico permitirá obtener una mayor efectividad y eficiencia de los recursos asistenciales diagnósticos y terapéuticos existentes.

EVIDENCIAS	Nivel
Se recomienda la adopción de un sistema estratificado de asistencia al enfermo epiléptico, con clasificación en niveles asistenciales similar al representado en la figura 10.1	IV
Las herramientas de evaluación del paciente epiléptico en el primer nivel asistencial son la historia clínica, la neurofisiología y la neuroimagen básicas	IV
Los casos que no puedan ser resueltos en el primer nivel, sobre todo aquellos en los que existen dudas diagnósticas, recidiva precoz de las CE o efectos adversos de los FAE utilizados, deben remitirse al segundo nivel de asistencia, constituido por el neurólogo o neuropediatra con especial capacitación en epilepsia	IV
El tercer nivel está constituido por las Unidades Médicas de Epilepsia. La diferencia entre el segundo y tercer nivel vendría marcada por la disponibilidad una Unidad de MVEEG	IV
El cuarto nivel se lleva a cabo en las Unidades Médico-Quirúrgicas de Epilepsia, en donde los pacientes epilépticos que no han respondido al tratamiento farmacológico se evalúan e intervienen si existe indicación quirúrgica	IV
El flujo de pacientes entre los diferentes niveles debería realizarse en base a protocolos establecidos y consensuados	IV
La estratificación de niveles en la asistencia al paciente epiléptico permite obtener una mayor eficiencia de los recursos asistenciales diagnósticos y terapéuticos existentes	IV

Figura 10.1. Flujo de pacientes entre niveles asistenciales. Modificado de Ref. 139 y 140.



► **Pregunta 54. ¿Qué son las Unidades Clínicas de Epilepsia?**

Se denomina Unidad Clínica de Epilepsia a un equipo multidisciplinario de personas dedicado al estudio y asistencia al enfermo epiléptico desde sus distintas perspectivas con el objetivo de conseguir el grado de excelencia en la calidad asistencial.

A pesar de ello, el análisis de la evidencia científica, no respalda de manera inequívoca su implementación. De hecho, la misma revisión sistemática antes mencionada [144] también fracasa en el intento de demostrar beneficios palpables en resultados de salud de dichas Unidades frente a las Unidades generales de neurología. A pesar de ello, creemos que la creación de Unidades Clínicas de Epilepsia en nuestro medio constituye una forma racional de organización de la asistencia sanitaria a la epilepsia, permitiendo aglutinar esfuerzos y rentabilizar los recursos existentes.

Los colectivos sanitarios que deberían estar integrados en las Unidades Clínicas de Epilepsia son: Neurólogos con especial competencia en epilepsia y técnicas neurofisiológicas, Neurofisiólogos con especial competencia en epilepsia, Neurocirujanos con especial capacitación en cirugía de la epilepsia, Neuropsicólogos, Psiquiatras, Trabajadores sociales, Terapeutas ocupacionales, Neurorradiólogos y Enfermería especializada [140, 147]. No todos los colectivos se integrarían en todos los tipos de Unidades, sino que ello dependería del tipo de la Unidad.

EVIDENCIAS	Nivel
Las Unidades Clínicas de epilepsia no han demostrado beneficios palpables en Resultados de Salud frente a las Unidades de Neurología o Neuropediatría generales	IV
Las Unidades Clínicas de Epilepsia en nuestro medio constituye una forma racional de organización de la asistencia sanitaria a la epilepsia, permitiendo aglutinar esfuerzos y rentabilizar los recursos existentes	IV

► **Pregunta 55. ¿Qué tipos de Unidades de Epilepsia existen?**

Nuevamente, no existen altos niveles de evidencia acerca de los tipos, el modo organizativo y las dotaciones técnicas y de personal de las diferentes unidades clínicas posibles. Tras el análisis de la literatura, hemos seleccionado tres guías de recomendaciones realizadas en entornos sanitarios diferentes y que, de alguna manera, pueden ofrecer una visión complementaria [139, 140, 149]. Los 3 tipos de Unidades de Epilepsia recogidas por estas recomendaciones son los siguientes:

- **Unidad Básica de Epilepsia:** Corresponde al segundo nivel de asistencia al enfermo epiléptico. En este nivel se debe contar con medios diagnósticos neurofisiológicos y de neuroimagen más desarrollados en el estudio de la epilepsia, como la EEG prolongada, EEG en privación de sueño y RM con protocolos específicos de epilepsia así como de terapéuticas farmacológicas convencionales o no, para conseguir un mejor control de las CE. La dotación mínima de este tipo de Unidad sería: Neurólogo con especial competencia en epilepsia y técnicas neurofisiológicas, Neurofisiólogo con especial competencia en epilepsia, Neurorradiólogo y Enfermería especializada para realización de técnicas electrofisiológicas básicas. En este nivel puede incorporarse eventualmente también Neuropsicólogos y Trabajadores sociales.
- **Unidad Médica de Epilepsia:** Corresponde al tercer nivel de asistencia al enfermo epiléptico. Como se ha dicho previamente, la diferencia con el nivel previo es el acceso a procedimientos de MVEEG. Su dotación mínima sería: Neurólogo con especial competencia en epilepsia y técnicas neurofisiológicas, Neurofisiólogo con especial competencia en epilepsia, Neurorradiólogos, Neuropsicólogos, Trabajadores sociales así como enfermería especializada con capacidad formativa así como organizativa para asistir a la MVEEG prolongadas.

- **Unidad Médico-Quirúrgica de Epilepsia:** Son las unidades capaces de dar respuesta asistencial al enfermo epiléptico que, tras haber tomado dos FAE apropiados en dosis al límite de la tolerancia y una asociación de dos FAE de primera línea, tras un tiempo aproximado de dos años de tratamiento, no se haya conseguido control efectivo de sus CE.

A su vez, estas últimas también pueden estratificarse en dos niveles:

- **Unidad Médico-Quirúrgica de Epilepsia ‘básica’.** Son unidades que cuentan con recursos suficientes para cirugía de la epilepsia, y en la que pueda realizarse el estudio prequirúrgico con medios no invasivos. Este tipo de unidad debe proporcionar al paciente con epilepsia todo tipo de tratamiento médico, psicológico y de apoyo social y, si está indicada, una cirugía básica de la epilepsia, incluyéndose en ésta la lobectomía temporal anteromedial, la lesionectomía temporal y extratemporal en zonas alejadas de áreas funcionales elocuentes y algunas técnicas de desconexión y ENV [139, 140, 147]. Es muy importante que los médicos de dichas unidades conozcan todas las opciones quirúrgicas posibles y estén en estrecho contacto con las Unidades ‘de referencia’ [148].
- **Unidad Médico-Quirúrgica de Epilepsia ‘de referencia’.** En éstas debe practicarse, además de cualquier tipo de actuación médica, psicológica y psicosocial, todas las técnicas quirúrgicas posibles incluyendo las que precisen de estudio prequirúrgico invasivo, así como estimulación eléctrica cortical, lo que permitirá practicar cirugía de resección adyacente o incluida en zonas funcionales elocuentes, y la cirugía de la epilepsia infantil [79, 149].

► **Pregunta 56. ¿Cuál debe ser el número, actividad y distribución geográfica eficiente de las Unidades de Epilepsia?**

No existen recomendaciones taxativas al respecto. Utilizamos las mismas referencias bibliográficas que en la pregunta anterior para intentar sistematizar esta pregunta [139, 140, 149]. Los principales datos extraídos de dichos informes son los siguientes:

- **Unidad Básica de Epilepsia:** Debería existir en todos los hospitales de especialidades.
- **Unidad Médica de Epilepsia:** Debería existir en cada hospital de referencia.
- **Unidad Médico-Quirúrgica de Epilepsia ‘básica’:** Con objeto de optimizar los recursos sanitarios y mantener un nivel adecuado de entrenamiento y experiencia, una Unidad de estas características debería mantener una actividad quirúrgica mínima de 20 pacientes por año [139] y existir una por cada dos millones de habitantes aproximadamente [140, 149].
- **Unidad Médico-Quirúrgica de Epilepsia ‘de referencia’:** Este tipo de unidades deberían mantener una actividad mínima de al menos 25 pacientes por año y practicarse como mínimo cinco evaluaciones con electrodos intracraneales en el mismo periodo de tiempo [139]. Dependiendo del grado de requerimiento de cirugía de la epilepsia y desarrollo sanitario, debería existir una unidad de este tipo para una población comprendida entre 4 y 10 millones de habitantes [140, 149].

EVIDENCIAS	Nivel
La Unidad Básica de Epilepsia supone el sistema mínimo de asistencia al enfermo epiléptico en todos los hospitales de especialidades	IV
La Unidad Médica de Epilepsia supone el sistema mínimo de asistencia al enfermo epiléptico en los hospitales de referencia	IV
Debe existir una Unidad Medico-Quirúrgica de Epilepsia 'básica' por cada 2 millones de habitantes. Dicha unidad debería acreditar una actividad mínima de 20 cirugías al año	IV
Debe existir una Unidad Medico-Quirúrgica de Epilepsia 'de referencia' por cada 4-10 millones de habitantes. Dicha unidad debería acreditar una actividad mínima de 25 cirugías y 5 evaluaciones con electrodos intracraneales al año	IV

► **Pregunta 57. ¿Cómo debe ser la estructura general de las Unidades de Monitorización Video-EEG?**

Las unidades de MVEEG se conciben como unidades de diagnóstico de fenómenos paroxísticos con capacidad técnica y de recursos personales para realizar estudios prolongados en el tiempo. La unidad de MVEEG debe situarse en un área de hospitalización y su dotación mínima debe incluir equipos de registro vídeo-EEG sincronizado de, al menos, 32 canales para registros con electrodos de superficie y 64 canales para registros con electrodos invasivos [48], con cámara de vídeo de color e infrarrojos y micrófono. Estos equipos deberían disponer de capacidad de almacenamiento de al menos 24 horas de registro así como la posibilidad de analizar los registros de forma simultánea, en línea o fuera de línea.

El paciente debe disponer de un espacio amplio y en la misma habitación se debe de disponer de equipo de reanimación cardio-pulmonar así como toma de vacío y de oxígeno. El personal técnico o de enfermería debe de estar entrenado para atender CE y poder realizar una exploración neurológica durante los eventos así como resolver los problemas técnicos inherentes de un registro EEG de larga duración. Es altamente recomendable una vigilancia continua durante toda la duración del registro [79], sobre todo en casos de registro con electrodos invasivos. Se aconseja que el paciente este acompañado de una persona en todo momento de la MVEEG, para ayudar a la detección de fenómenos habituales en el paciente, así como la disponibilidad de un pulsador en la cabecera que permita marcar las horas de los eventos.

El personal de enfermería será el encargado de la instalación del paciente, montaje de los electrodos (salvo en caso de electrodos invasivos), registro de la MVEEG con anotación de todos los eventos incluido los fenómenos paroxísticos, así como comprobar el correcto funcionamiento de los equipos. El análisis EEG y semiológico se realizara por el facultativo responsable de la unidad y del informe final de la MVEEG [69].

EVIDENCIAS	Nivel
La unidad de MVEEG debe situarse en un área de hospitalización y su dotación mínima debe incluir equipos de registro Video EEG sincronizado de, al menos, 32 canales para superficie y 64 para registros invasivos con cámara de color e infrarrojos y micrófono	IV

Recomendaciones // Estratificación diagnóstica y terapéutica. Las Unidades Clínicas de Epilepsia	Grado de recomendación
Es recomendable la estratificación de la asistencia al enfermo epiléptico en niveles asistenciales, desde la Atención Primaria a las Unidades de referencia, garantizando el flujo ágil de pacientes y la comunicación internivel	RS
En nuestro entorno sanitario se recomienda la estratificación de la atención en 4 niveles asistenciales: Primer nivel (Atención primaria-Neurólogo-Neuropediatra); Segundo nivel (Unidad Básica de Epilepsia); Tercer nivel (Unidad Médica de Epilepsia); Cuarto Nivel (Unidad Médico-Quirúrgica de Epilepsia)	RS
Se recomienda la creación de Unidades de Epilepsia como estructuras nucleares en la organización de la asistencia sanitaria a la epilepsia, capaces de rentabilizar los recursos existentes	RS
Debe existir una Unidad básica de epilepsia en todos los Hospitales de Especialidades	RS
La Unidad Médica de epilepsia debe ser capaz de ofertar MVEEG prolongada	RS
Debe existir una Unidad Médica de epilepsia en todos los Hospitales de referencia	RS
La Unidad Médico-Quirúrgica de epilepsia debe ser capaz de ofertar tratamientos quirúrgicos en caso de ER y pueden ser divididas en dos tipos, en función de su capacidad para realizar registros invasivos y cirugía infantil o no	RS
Debe existir una Unidad Médico-Quirúrgica de epilepsia básica por cada 2 millones de habitantes	RS
Debe existir una Unidad Médico-Quirúrgica de epilepsia de referencia por cada 4-10 millones de habitantes	RS
La unidad de MVEEG, imprescindible en toda Unidad Médica y Médico-Quirúrgica de epilepsia, debe situarse en un área de hospitalización y su dotación debe incluir equipos de registro video-EEG sincronizado con, al menos, 32 canales para registros con electrodos de superficie y 64 para registros con electrodos invasivos	RS

Bibliografía de la Introducción general y 1ª Sección

1. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. I. Recent developments. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1811-8.
2. Liberati A, Barro G. Clinical guidelines: social and cultural dimensions and juridical and medico-legal implications. *Epidemiol Prev* 1998; 22: 72-3.
3. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1-8.
4. Moreno-Alegre V, Rufo-Campos M, Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ (eds). Recomendaciones terapéuticas en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia - 2004. Grupo Ars XXI SL. Barcelona 2004. ISBN: 84-9751-069-0. DL: M-52017-2004.
5. Serrano-Castro PJ, Ramos-Lizana J, Pita-Calandre E, et al. Guía Terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia - 2005. Parte I: Criterios de inicio y cese de tratamiento, bases farmacológicas y principios del tratamiento con fármacos a largo plazo. *Rev Neurol* 2005; 40: 563-71.
6. Sánchez-Álvarez JC, Galán-Barranco JM, Camino-León R, et al. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: II. Terapéutica antiepiléptica crónica en el adulto y en el niño. *Rev Neurol* 2005; 40: 619-25.
7. Serrano-Castro PJ, Casado-Chocán JL, Mercadé-Cerdá J, et al. Guía Terapéutica en Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia - 2005. Parte III: Tratamiento antiepiléptico en situaciones especiales. *Rev Neurol* 2005; 40: 683-95.
8. Sánchez-Álvarez JC, Altuzarra-Corral A, Mercadé-Cerdá JM, et al. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: IV. Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria. *Rev Neurol* 2005; 40: 743-50.
9. Instrumento AGREE: Manual de Formación. The AGREE collaboration. www.agreecollaboration.org. 01/2003. [20-12-2008].
10. <http://www.guiasalud.es/newCatalogo.asp>. [20-12-2008].
11. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS. Nº 2006/01. Accesible on-line: <http://www.guiasalud.es/manual/index.html>. [20-12-2008].
12. Brainin M, Barnesb M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-81.
13. Fisher RS, Ende-Boas WV, Blume W, et al. Epileptic seizures and Epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against-Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
15. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-8.
16. Lüders HO, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure clasification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-13.

17. Commission on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy: Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
18. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
19. Uldall P, Alving J, Hansen LK, et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child* 2006; 91: 219-21.
20. van Donselaar CA, Stroink H, Arts WF; Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood. How confident are we of the diagnosis of epilepsy? *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 1): 9-13.
21. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998; 7: 403-6.
22. Leach JP, Lauder R, Nicolson A, et al. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure* 2005; 14: 514-20.
23. Henkel A, Noachtar S, Pfänder M, et al. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology* 2002; 58: 271-6.
24. Deacon C, Wiebe S, Blume WT, et al. Seizure identification by clinical description in temporal lobe epilepsy: how accurate are we? *Neurology* 2003; 61: 1686-9.
25. So EL. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 353-7.
26. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): S8-12.
27. Perrig S, Jallon P. Is the first seizure truly epileptic? *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): S2-7.
28. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207-20.
29. Téllez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336-44.
30. Téllez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia* 2005; 46: 1955-62.
31. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004; 45: 1613-22.
32. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD002029.
33. Kotchoubey B, Strehl U, Uhlmann C, et al. Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia* 2001; 42: 406-16.
34. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36: 327-33.
35. Schondorf R, Shen W-K. Syncope: Case studies. *Neurol Clinic* 2006; 24: 215-31.
36. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878-85.
37. Iriarte J, Parra J, Urrestarazu E, et al. Controversies in the diagnosis and management of psychogenic pseudoseizures. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 354-9.
38. Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. Paroxysmal Motor Disorders of Sleep: The Clinical Spectrum and Differentiation from Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1775-91.
39. Tinuper P, Provini F, Bisulli F, et al. Movement disorders in sleep: Guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. *Sleep Med Re* 2007; 11: 255-67.
40. Mahowald MW, Schenck CH. Non-rapid Eye Movement Sleep Parasomnias. *Neurol Clin* 2005; 23: 1077-106.

41. Schenck CH, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep parasomnias. *Neurol Clin* 2005; 23: 1107-26.
42. Winawer M. New evidence for a genetic link between epilepsy and migraine. *Neurology* 2007; 68: 1969-70.
43. Faught E. Epilepsy Case Studies. *Neurol Clin* 2006; 24: 291-307.
44. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review). *Neurology* 2007; 69: 1996-2007.
45. Angus-Leppan H. Diagnosing epilepsy in neurology clinics: A prospective study. *Seizure* 2008; 17: 431-36.
46. King MA, Newton MR, Jackson MD. Epileptology of the first seizure presentation. *Lancet* 1998; 352: 1007-11.
47. Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizure. *Neurology* 2005; 65: 668-75.
48. American Electroencephalographic Society Guidelines in Electroencephalographic, Evoked Potentials, and Polysomnography. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 1-147.
49. Nuwer MR, Comi G, Emerson R, et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 11-4.
50. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, et al. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology* 2006; 67: 1018-22.
51. Adans DJ, Lüders H. Hyperventilation and 6-hour EEG recording in evaluation of absence seizures. *Neurology* 1981; 31: 1175-7.
52. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Binnie C, Harding GF, et al. Photic stimulation: standardization of screening methods. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 4): S75-9.
53. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 69-75.
54. Drury I, Beydoun A. Pitfalls of EEG interpretation in epilepsy. *Neurol Clin* 1993; 11: 657-81.
55. Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the Diagnosis of Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 1): 14-22.
56. Worrell GA, Lagerlund TD, Buchhalter JR. Role and Limitations of Routine and Ambulatory Scalp Electroencephalography in Diagnosing and Managing Seizures. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 991-8.
57. Salinsky N, Kanter R, Dasheif R. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28: 331-4.
58. Goodin DS, Aminoff MJ, Laxer KD. Detection of epileptiform activity by different noninvasive EEG methods in complex partial epilepsy. *Ann Neurol* 1990; 27: 330-4.
59. van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, et al. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992; 49: 231-7.
60. Park HM, Nakasato N, Iwasaki M, et al. Comparison of magnetoencephalographic spikes with and without concurrent electroencephalographic spikes in extratemporal epilepsy. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203: 165-74.
61. Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, et al. Magnetocephalography: A noninvasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg* 2004; 100: 867-86.
62. Ramantani G, Boor R, Paetau R, et al. MEG Versus EEG: Influence of Background Activity on Interictal Spike Detection. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 498-508.
63. Modena I, Ricci GB, Barbanera S, et al. Biomagnetic measurements of spontaneous brain activity in epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 54: 622-8.
64. American Electroencephalographic Society. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 88-110.
65. International League Against Epilepsy. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 379-84.

66. Cuthill FM, Espie CA. Sensitivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures: a systematic review. *Seizure* 2005; 14: 293-303.
67. Whiting P, Gupta R, Burch J, et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. *Health Technology Assessment* 2006; 10(4). In: <http://www.hta.ac.uk/exec-summ/summ1004.htm> . [15.07.2008]
68. Kanner AM, Parra J, Gil-Nagel A, et al. The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study. *Epilepsia* 2002 43: 1189-96.
69. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 1-7.
70. Blume WT. The necessity for sphenoidal electrodes in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy: con position. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 305-10.
71. Pastor J, Sola RG, Hernando-Requejo V, et al. Morbidity associated with the use of foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2008; 49: 464-9.
72. Lobello JC, Morgenlander A, Radtke CD. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioural events: Duration, effectiveness, and limitations. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 261-6.
73. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.
74. Johnston JM, Mangano FT, Ojemann JG, et al. Complications of invasive subdural electrode monitoring at St. Louis Children's Hospital, 1994-2005. *J Neurosurg* 2006; 105 (Suppl 5): S343-7.
75. Barry JJ, Atzman O, Morrell MJ. Discriminating between epileptic and non-epileptic events: the utility of hypnotic seizure induction. *Epilepsia* 2000; 41: 81-4.
76. McGonigal A, Oto M, Russell AJ, et al. Outpatient video EEG recording in the diagnosis of non-epileptic seizures: a randomised controlled trial of simple suggestion techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 549-51.
77. Asano E, Pawlak C, Shah A. The diagnostic value of initial video-EEG monitoring in children-Review of 1000 cases. *Epilepsy Res* 2005; 66: 129-35.
78. Uijl SG, Leijten FS, Parra J, et al. What is the current evidence on decision-making after referral for temporal lobe epilepsy surgery? A review of the literature. *Seizure* 2005; 14: 534-40.
79. Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery: European Standards. *Eur J Neurol* 2000; 7: 119-22.
80. Tonini C, Beghi E, Berg AT, et al. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 2004; 62: 75-87.
81. Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 2-7.
82. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E. Ambulatory EEG monitoring. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 111-5.
83. Vattipalli VR, Bronen RA. MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Neuroimag Clin N Am* 2004; 14: 349-72.
84. Kuzniecky RI. Neuroimaging of epilepsy: Therapeutic implications. *NeuroRx* 2005; 2: 384-93.
85. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, et al. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ* 2006; 332: 339-42.
86. Murtagh J, Foerster V, Warburton R N, et al. Clinical and cost effectiveness of CT and MRI for selected clinical disorders: results of two systematic reviews. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2006; 15. Accesible on-line: http://cadth.ca/media/pdf/409_CTMRI_OV_FINAL_Web.pdf. [20-12-2008].
87. Pohlmann-Eden B, Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): S19-25.

88. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, et al. Reassessment: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review). *Neurology* 2007; 69: 1772-80.
89. Greenberg MK, Barsan WG, Starkman S. Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. *Neurology* 1996; 47: 26-32.
90. Dunn MJ, Breen DP, Davenport RJ, et al. Early management of adults with an uncomplicated first generalized seizure. *Emerg Med J* 2005; 22: 237-42.
91. Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, et al. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics* 2003; 111: 1-5.
92. ILAE Commission Report. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1255-6.
93. Camacho D, Castillo M. MR imaging of temporal lobe epilepsy. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007; 28: 424-36.
94. Saiz RA, Martinez A, Gomez J. Diagnosis of epilepsy over the course of the disease. *Neurologist* 2007; 13: S11-9.
95. Álvarez-Linera J. 3-Tesla MRI and temporal lobe epilepsy. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007; 28: 451-61.
96. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-7.
97. Barkovich AJ, Raybaud CA. Malformations of cortical development. *Neuroimag Clin N Am* 2004; 14: 401-23.
98. Van Paeschen W. Qualitative and quantitative imaging of the hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimag Clin N Am* 2004; 14: 373-400.
99. Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008; 49: 741-57.
100. Grant PE. Structural MR Imaging. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 4): S4-16.
101. Kwock L. Localized MR Spectroscopy. Basic principles. *Neuroimag Clin N Am* 1998; 8: 713-31.
102. Kuzniecky R. Clinical applications of MR Spectroscopy in epilepsy. *Neuroimag Clin N Am* 2004; 14: 507-16.
103. Mullins ME. MR Spectroscopy: Truly molecular imaging; past, present and future. *Neuroimag Clin N Am* 2006; 16: 605-18.
104. Achten E. Aspects of proton MR Spectroscopy in the seizure patient. *Neuroimag Clin N Am* 1998; 8: 849-62.
105. Kuzniecky R, Hugg JW, Hetherington H, et al. Relative utility of 1H spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 66-71.
106. Kantarci K, Shin C, Britton JW, et al. Comparative diagnostic utility of 1H MRS and DWI in evaluation of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002; 58: 1745-53.
107. Willmann O, Wennberg R, May T, et al. The role of 1H magnetic resonance spectroscopy in pre-operative evaluation for epilepsy surgery. A meta-analysis. *Epilepsy Res* 2006; 71: 149-58.
108. Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, et al. Functional magnetic resonance imaging of language in epilepsy. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 491-504.
109. Medina LS, Bernal B, Ruiz J. Role of functional MR in determining language dominance in epilepsy and nonepilepsy populations: a Bayesian analysis. *Radiology* 2007; 242: 94-100.
110. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Resonancia Magnética Funcional para patología cerebral. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 50. Buenos Aires, Argentina. Julio 2005. Accesible on-line: www.iecs.org.ar. [20-12-2008].
111. Powell HW, Koepp MJ, Richardson MP, et al. The application of functional MRI of memory in temporal lobe epilepsy: a clinical review. *Epilepsia* 2004; 45: 855-63.

112. Frings L, Wagner K, Halsband U, et al. Lateralization of hippocampal activation differs between left and right temporal lobe epilepsy patients and correlates with postsurgical verbal learning decrement. *Epilepsy Res* 2008; 78: 161-70.
113. Ahnslide JA, Rosen I, Mickelson PL, et al. Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia* 2007; 48: 579-88.
114. Lee SK, Lee SY, Yun CH, et al. Ictal SPECT in neocortical epilepsies: clinical usefulness and factors affecting the pattern of hyperperfusion. *Neuroradiology* 2006; 48: 678-84.
115. Colantonio L, Augustovski F, Pichon-Riviere A. Usefulness of SPECT in epilepsy. Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS) Documentos de evaluación de Tecnologías Sanitarias. Report ITB No.32. Buenos Aires, 2007. Accesible on-line: www.iecs.org.ar. [20-12-2008].
116. Zaknun JJ, Bal C, Maes A, et al. Comparative analysis of MR imaging, ictal SPECT and EEG in temporal lobe epilepsy: a prospective IAEA multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 107-15.
117. Medical Services Advisory Comité MSAC. Positron emission tomography (PET) for epilepsy. MSAC Reference 26. Medical Services Advisory Committee. Canberra, 2004. Accesible on-line: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ref26-2>. [20-12-2008].
118. Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, et al. The use of SPECT and PET in routine clinical practice. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 194-202.
119. O'Brien TJ, Miles K, Ware R, et al. The cost-effective use of 18F-FDG PET in the presurgical evaluation of medically refractory focal epilepsy. *J Nucl Med* 2008; 49: 931-7.
120. Willmann O, Wennberg R, May T, et al. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy. A meta-analysis. *Seizure* 2007; 16: 509-20.
121. Uijl SG, Leijten FS, Arends JB, et al. The added value of [18F]-Fluoro-D-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Screening for temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2007; 48: 2121-9.
122. Ollenberger GP, Byrne AJ, Berlangieri SU, et al. Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1311-6.
123. Macallister WS, Schaffer SG. Neuropsychological Deficits in Childhood Epilepsy Síndromes. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 427-44.
124. National Collaborating Centre for Primary Care. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London (UK): Royal College of General Practitioners; 2004 Oct. Accesible on-line: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG020fullguideline.pdf> [20-12-2008].
125. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: Identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 2): S31-41.
126. Pelletier I, Sauerwein HC, Lepore F, et al. Non-Invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disord* 2007; 9: 111-26.
127. Gutiérrez-Delgado E, Serratosa JM. Genetics of the epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2004, 17: 147-53.
128. Greenberg DA, Deb K. The State of the Art in the Genetic Analysis of the Epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7: 320-8.
129. Lagae L. What's new in: "Genetics in childhood epilepsy". *Eur J Pediatr* 2008; 167: 715-22.
130. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348: 1442-8.
131. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Sys Rev* 2007; (2): CD002216
132. ACEP Clinical Policies Committee; Clinical Policies Subcommittee on Seizures. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 605-25.
133. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55: 616-23.

134. American College of Emergency Physicians. Practice parameter: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (Summary statement). *Ann Emerg Med* 1996; 27: 114-8.
135. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review). *Neurology* 2007; 69: 1172-80.
136. Gilbert DL, Buncher R. An EEG should not be obtained routinely after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 2000; 54: 635-41.
137. Shinnar S, O'Dell C, Mitnick R. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 2001; 43: 261-9.
138. Berg AT, Testa FM, Levy SR, et al. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community-based study. *Pediatrics* 2000; 106: 527-32.
139. Gumnit RJ, Walczak TS. Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. *Epilepsia* 2001; 42: 804-14.
140. Sánchez-Álvarez JC, en representación del Grupo Andaluz Interdisciplinario contra la Epilepsia. Unidades clínicas de epilepsia. *Rev Neurol* 2003; 37: 790-6.
141. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 1-7.
142. ILAE Neuroimaging Commission recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 10): S1-2.
143. Ridsdale L, Robins D, Cryer C, et al. Feasibility and effects of nurse run clinics for patients with epilepsy in general practice: randomized controlled trial. *Epilepsy Care Evaluation Group. BMJ* 1997; 314: 120-2.
144. Meads C, Burls A, Bradley P. Systematic review of specialist epilepsy services. *Seizure* 2002; 11: 90-8.
145. Scott CA, Fish TR, Allen PJ. Design of an intensive epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 5): S3-8.
146. Fitzsimons M, Browne G, Kirker J, et al. An international survey of long-term video/EEG services. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 59-67.
147. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 20. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London, October 2004. En: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG20/niceguidance> .[20-12-2008].
148. Álvarez LA, Dunoyer C, Jayakar P, et al. Centros especializados en epilepsia: clasificación y requisitos básicos. *Rev Neurol* 1998; 27: 305-8.
149. Binnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-9.
150. Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery: European Standards. *Eur J Neurol* 2007; 7: 119-22.





Tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas y de la epilepsia

► Autores de la 2ª Sección

Olga Alonso Luengo
Rafael Camino León
Francisco Cañadillas Hidalgo
Juan Galán Barranco
Francisco Gascón Jiménez
Eduardo López Laso
Jacinto Martínez Antón
Juan Mercadé Cerdá
Vicente Moreno Alegre
Elena Pita Calandre
Julio Ramos Lizana
Concha Robles Vizcaíno
Susana Roldán Aparicio
Miguel Rufo Campos
Juan Carlos Sánchez Álvarez
Pedro Serrano Castro
Francisco Villalobos Chaves

► Revisores de la 2ª Sección

Juan Mercadé Cerdá
Julio Ramos Lizana
Juan Carlos Sánchez Álvarez
Pedro Serrano Castro

Capítulo 11

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

Introducción

Las CE suponen un 0.3-1% de las consultas médicas en los servicios de urgencias hospitalarias [1]. El médico que atiende a estos pacientes puede encontrarse con CE breves aisladas, CE en salvas, CE prolongadas o estados epilépticos (EE).

Los EE presentan una incidencia de 20-50 casos/100.000 habitantes-año. Son más frecuentes en la infancia (< 2 años) y en los ancianos, y provocan una mortalidad que oscila entre 2-40% de los casos, en función de factores como la etiología, la edad del paciente y la duración del EE. En más de la mitad de los pacientes no hay historia previa de epilepsia. El tratamiento precoz de los EE aumenta las posibilidades de lograr el control sin secuelas [2, 3].

► **Pregunta 58. ¿A partir de qué duración es poco probable que las CE remitan espontáneamente y se recomienda su tratamiento inmediato?**

Existen diversos estudios basados en registros prolongados de MVEEG que analizan la duración de las CE y su pronóstico. Entre ellos el más amplio es un estudio de nivel III en el que se analizaron un total de 579 CE en 159 pacientes [4]. En general estos estudios muestran que las CE con una duración mayor de 5 minutos en adultos o de 10-15 minutos en niños menores de 5 años tienen pocas probabilidades de remitir espontáneamente y pueden generar un EE por fallo de los mecanismos que finalizan las CE [2, 4, 5].

Por ello suele recomendarse el inicio del tratamiento en las siguientes situaciones:

- CE de duración mayor a 5 minutos, por la escasa probabilidad de que remitan de forma espontánea.
- Dos ó más CE convulsivas repetidas sin recuperación de la conciencia entre ellas, por constituir probablemente un EE convulsivo.
- Una CE a la llegada al servicio de urgencias, asumiendo que su duración probablemente supere los 5 minutos.
- CE recurrentes o en salvas en un corto espacio de tiempo, con recuperación de la conciencia entre ellas, por considerarlas premonitorias de un posible EE.

EVIDENCIAS	Nivel
Las CE que se prolongan más de 5 minutos en adultos y 10 minutos en niños, tienen poca probabilidad de ceder de forma espontánea	III

► Pregunta 59. ¿En qué circunstancias se recomienda iniciar de forma aguda un tratamiento preventivo ante una CE aislada y cuál es el FAE de elección?

Existen circunstancias en que tras la recuperación de una CE la probabilidad de una recurrencia precoz es alta. En ausencia de evidencias de alto nivel, la SAde aconseja realizar un tratamiento preventivo agudo en aquellos pacientes en que, tras una primera CE sintomática aguda o remota, se de alguno de los siguientes supuestos:

- Presencia de lesión estructural en las pruebas de imagen cerebral con capacidad epileptógena (tumoración cerebral con afectación de áreas corticales, isquemia territorial, trombosis venosas corticales, hemorragia cerebral intraparenquimatosas y otras).
- Presencia de infección del SNC.
- Traumatismos craneoencefálicos graves.

Se puede plantear un tratamiento preventivo en fase aguda en determinados casos no incluidos en los supuestos anteriores, pero en los que la recurrencia de las CE pudiera afectar vitalmente al enfermo. Por ejemplo, podrían encuadrarse en este grupo las CE aisladas tónico clónicas en una paciente gestante durante la fase final del embarazo o las acontecidas en pacientes con una hemorragia subaracnoidea.

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

- Vía intravenosa: la acción se inicia más rápidamente por la liberación directa del fármaco al torrente sanguíneo y se alcanzan de inmediato buenas concentraciones plasmáticas. En la actualidad, cuatro de los antiepilépticos comercializados pueden usarse por vía parenteral: LEV, PB, PHT y VPA. En la práctica, el empleo de PB parece restringido a situaciones de EE.
- Vía enteral: la mayoría de los FAE disponibles precisan una escalada lenta de dosis cuando se usan por vía enteral para evitar efectos secundarios dosis dependientes. Sin embargo, algunos FAE, sobre todo los que tienen alta biodisponibilidad y bajo perfil de reacciones adversas dosis dependientes, pueden ser utilizados mediante la administración de una dosis de carga por vía oral suficiente para garantizar una adquisición relativamente rápida de niveles terapéuticos. Los antiepilépticos que cumplen estas condiciones son: CBZ, LEV, PHT y VPA.

Debido a la carencia de evidencias científicas que contesten a la pregunta de cuál es el FAE más eficaz en estas situaciones, la decisión final de usar uno u otro debe individualizarse en cada caso en función del perfil de efectos adversos, la comorbilidad del paciente, las posibles interacciones farmacológicas, las previsiones de uso a largo plazo y la velocidad con la que se desee alcanzar un nivel sérico terapéutico (Tabla 11. 1) [6].

EVIDENCIAS	Nivel
El tratamiento de las CE en fase aguda es beneficioso en las siguientes circunstancias: Presencia de una lesión estructural con alta capacidad epileptógena, o de una infección del SNC y en los casos de traumatismos craneoencefálicos graves	IV

Tabla 11.1. Pautas recomendadas para el uso de PHT, VPA y LEV en situaciones de urgencia.

PHT (10-20 mcg/ml)

Tiempo para alcanzar rango terapéutico	Modo de administración (dosis-velocidad)	Vía de administración
20 min	15-20 mg/kg en 20 min mínimo (50 mg/min)	Intravenosa Monitorización cardio-circulatoria y respiratoria
4-6 h	Adultos: 1.000 mg en una dosis, seguidos de 300 mg/día	Oral
	Niños: 15 mg/kg en una dosis, seguidos de 5 mg/kg/día	
24-30 h	Adultos: 300 mg/8 h, seguidos de 300 mg/24 h	Oral
	Niños: 5 mg/kg/8h, seguidos de 5 mg/kg/día	
5-15 días	Adultos: 200-400 mg/día	Oral
	Niños: 5 mg/kg/día	

VPA (50-100 mcg/ml)

Tiempo para alcanzar rango terapéutico	Modo de administración (dosis-velocidad)	Vía de administración
5 min	30 mg/kg 7-10 mg/kg/min	Intravenosa
< 1 h	Adultos: 20 mg/kg en bolo (6 mg/kg/min), seguido dentro de 1 h por 20 mg/kg en formulación oral de liberación retardada cada 24 h	Intravenosa, diluido en 50 ml de suero salino, seguida de oral
< 1 h	Adultos: 25 m/kg en 30 min, seguido de infusión continua de 100 mg/h/24 h, seguido de dosis oral de 20-30 mg/kg	Intravenosa en carga e infusión continua, seguida de oral
≈ 1 h	Niños: 25 mg/kg 3 mg/kg/min	Intravenosa

LEV

Tiempo para alcanzar rango terapéutico	Modo de administración (dosis-velocidad)	Vía de administración
15 min	500-1.500 mg/12 h, en infusión continua de 15 min Dosis máxima: 3.000 mg/día	Intravenosa Dilución de la dosis correspondiente en 100 ml de suero salino

► **Pregunta 60. ¿Cuál es la definición y tipos del EE?**

La ILAE en 1993, añadió el límite temporal de 30 minutos de actividad epiléptica continua [7], a su definición previa de EE como CE prolongadas o que se repiten con una frecuencia que impide la recuperación de la conciencia entre ellas. Este límite temporal se basó en los hallazgos en estudios experimentales que demostraron que se produce un daño neuronal irreversible en estructuras límbicas, sobre todo en el hipocampo, si se supera este periodo de tiempo.

La mayoría de estudios y autores clasifican los EE en convulsivos y no convulsivos en función de si se observan o no contracciones rítmicas de las extremidades (Tabla 11.2) [8-11].

Tabla 11.2. Clasificación de los EE

	Convulsivos	No Convulsivos
Generalizados	CE tónico-clónicas CE tónicas CE mioclónicas	CE de ausencia (típicas y atípicas) EE sutiles
Parciales	CE parciales motoras	CE parciales complejas

Los EE convulsivos generalizados son la forma clínica más habitual de presentación y las CE tónico-clónicas las más frecuentes. Más de la mitad de estos EE convulsivos aparecen en pacientes sin antecedentes de epilepsia y con un peor pronóstico que los no convulsivos [9]. La fiebre y las infecciones del SNC son la causa más común en los niños menores de 2 años. En los jóvenes y adultos la causa más frecuente es la epilepsia previa con abandono del tratamiento, objetivándose unos niveles bajos de FAE como causa del EE; esto último constituye un factor de riesgo controlable [12].

Los EE no convulsivos representan un 20-25 % de todos los EE en los estudios poblacionales y su duración es mayor de 24 horas en la mitad de los casos [13]. Se manifiestan con alteraciones permanentes o fluctuantes del nivel de conciencia, agitación, desviaciones oculares o nistagmus, afasia, automatismos o posturas anormales en extremidades. Desde el punto de vista clínico debe sospecharse su presencia en pacientes con cuadros de confusión prolongada, de causa desconocida y se deben confirmar mediante registro EEG o respuesta terapéutica inmediata a las BZD. Hay dificultades en diferenciar los EE de ausencias de los EE parciales complejos, incluso con registro EEG.

Los EE no convulsivos, especialmente el EE sutil deben entrar en el diagnóstico diferencial de las pacientes en coma [13].

EVIDENCIAS	Nivel
Los EE convulsivos de duración superior a 30 min. provocan lesiones neuronales irreversibles en modelos animales y en mayor cuantía en las estructuras límbicas	II
Los EE convulsivos generalizados son los más frecuentes y tienen un peor pronóstico	III
La causa más frecuente de EE en pacientes adultos con epilepsia previa es el abandono del tratamiento	III

► **Pregunta 61. ¿Cuál debe ser la actuación médica general ante un EE?**

El tratamiento inicial del EE convulsivo debe dirigirse a mantener el soporte vital básico cardiorrespiratorio, y en cuanto sea posible, controlar las CE, identificar y tratar la causa, y prevenir su recurrencia. Debe iniciarse a ser posible al primer contacto de los servicios sanitarios con el paciente, lo cual ocurre generalmente en el medio extrahospitalario.

Se debe actuar de forma sistematizada (Figura 11.1) [14]:

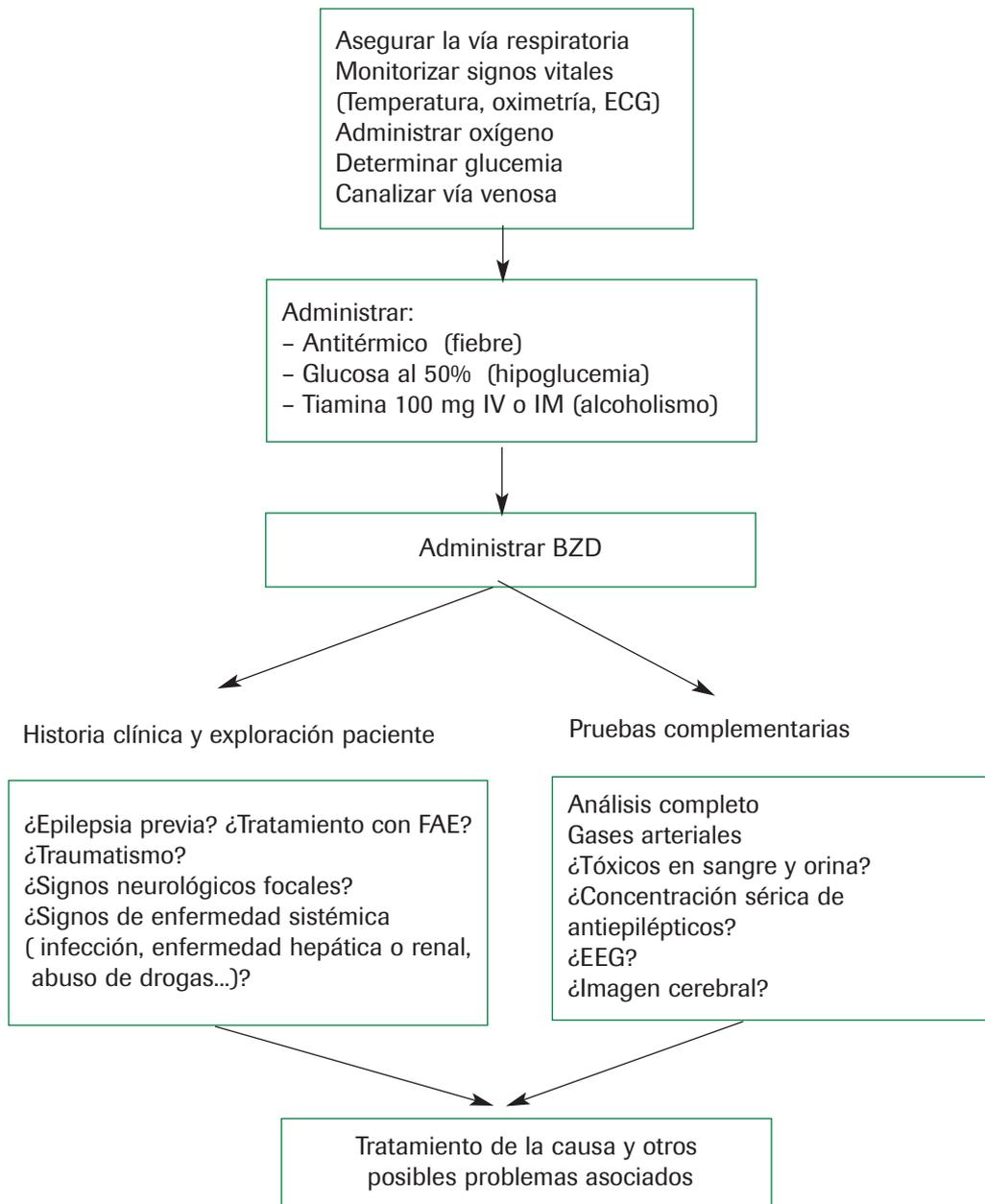
- A. Asegurar permeabilidad de vía aérea y administrar oxígeno.
- B. Control de constantes vitales (temperatura, respiración, frecuencia cardiaca, tensión arterial) y estado metabólico.
- C. Administrar BZD.
- D. En cuanto sea posible identificar y tratar la causa.

Las pruebas complementarias a realizar deben adecuarse a la sospecha etiológica. Una revisión sistemática de la American Academy of Neurology y la Child Neurology Society ha demostrado beneficio en la realización de un EEG (programado), una prueba de imagen cerebral si hay indicaciones clínicas o la etiología es desconocida (una vez estabilizado el paciente), niveles de medicación en los pacientes en tratamiento antiepiléptico y examen toxicológico cuando no se encuentra una etiología del EE. Los autores concluyen además que los datos son insuficientes para recomendar o desaconsejar la realización rutinaria de hemocultivo o punción lumbar en los niños con EE en los que no hay sospecha de infección [15].

El EE no convulsivo no representa en la mayoría de casos ningún riesgo vital por lo que la actuación médica es menos urgente o agresiva.

EVIDENCIAS	Nivel
El tratamiento inicial del EE convulsivo debe dirigirse a mantener el soporte vital básico cardiorrespiratorio, y en cuanto sea posible, controlar las CE, identificar y tratar la causa, y prevenir su recurrencia	III
En niños puede ser útil realizar un EEG, una prueba de imagen cerebral si hay indicaciones clínicas o la etiología es desconocida (una vez estabilizado el paciente) y niveles de medicación en los pacientes en tratamiento antiepiléptico. No hay evidencias que muestren la utilidad de la realización rutinaria de hemocultivo o punción lumbar	IV

Figura 11.1. Algoritmo de actuación médica en el EE convulsivo



► **Pregunta 62. ¿Cuál debe ser el tratamiento farmacológico inicial del EE convulsivo generalizado?**

Los fármacos de elección iniciales son las BZD por su rapidez de acción y eficacia [16]. Consiguen el control de las CE en un 60-80% de los casos (Tabla 11.3) [9, 10, 14]. DZP (0,3 mg/Kg. en niños y 10-20 mg en adultos) y LZP (4-8 mg) han demostrado similar eficacia clínica y magnitud de efectos adversos, pero la duración del control crítico es mucho más prolongada con LZP [16].

Tabla 11.3. Pautas de administración de BZD en los EE

BZD	Vía de Administración	Niños Dosis	Adultos Dosis inicial	Velocidad máxima de administración	Tiempo de control de las CE
CZP	Bolo IV	0,03 mg/Kg. (máximo 1-2 mg)	1 -2 mg	2 mg/min	3 - 10 min
DZP	Bolo IV	0.3 mg/Kg.	5 - 10 mg	2-5 mg/min	1 - 3 min
	Rectal	0,5 mg/Kg. (máximo 10 mg)	10-30 mg	–	
LZP *	Bolo IV	0.1 mg/Kg. IV	2 - 4 mg IV	2 mg/min	6 - 10 min
MDZ	Bolo IV o IM	0.2 mg/Kg. (máximo 10 mg)	10 mg IV	2- 4 mg/min	1 - 1,5 min
	Nasal Bucal	0.2 mg/Kg. 0.5 mg/Kg. (máximo 10 mg)	5-10 mg	–	

Puede repetirse la dosis inicial de cualquier BZD a los 10-15 min de su administración, si no ha sido efectiva.

* LZP: no comercializada en España la presentación parenteral

Con frecuencia el EE convulsivo se presenta fuera del hospital, en situaciones en las cuales el tratamiento con BZD por vía intravenosa presenta dificultades técnicas o riesgo potencial de depresión cardiorrespiratoria. Las vías rectal o por otras mucosas (bucal y nasal) pueden ser adecuadas y son fáciles para el personal no sanitario. DZP rectal o MDZ por vía bucal o intranasal presentan similar eficacia que DZP IV [67]. Dos ECA, uno de ellos con cegamiento (clase I), compararon MDZ bucal con DZP rectal, ambos fármacos a una dosis de 0,5 mg/Kg., encontrando una mayor eficacia de MDZ, con igual tolerabilidad [65, 66]. En otro ECA sin cegamiento (clase III) se comparó MDZ intranasal a 0,2 mg/Kg. con DZP rectal a 0,3 mg/kg. Se encontró una eficacia ligeramente mayor de MDZ intranasal [68]. No obstante, la experiencia con MDZ en el medio extrahospitalario es limitada.

Los ECA que han comparado DZP, LZP, PB y PHT entre ellos o frente a placebo concluyen que todos son más eficaces que placebo y presentan una tolerabilidad similar. En particular, LZP es igual de efectivo que PHT + DZP y que PB [17, 18].

En tres ECA, PHT y VPA han mostrado eficacia similar cuando fracasan las BZD [19-21]. El uso de VPA asociado a BZD en el EE, se está consolidando como alternativa a PHT asociado a BZD [22].

La secuencia y el modo de administración de los fármacos en los EE convulsivos generalizados están ampliamente reflejados en las GPC y aceptada en la práctica médica (Figura 11.2) [6,10,11].

Tras el fracaso de una BZD y PHT o VPA no hay estudios que comparen el empleo de otro fármaco de segunda línea con la anestesia general. El empleo de un fármaco de segunda línea diferente al empleado en primer lugar (por ejemplo PB o VPA si se ha empleado PHT) puede ser eficaz en algunos casos. Unos autores son partidarios de intentar un segundo fármaco mientras que otros se inclinan por proceder directamente a la anestesia general. De los fármacos de segunda generación, sólo LEV está disponible para administración intravenosa, pero es escasa la experiencia con su empleo en los EE convulsivos.

Simultáneamente, se deben tratar las complicaciones sistémicas, que aumentan el daño neuronal del EE convulsivo, producidas por la hiperactividad simpática y motora. Los más importantes son la fiebre, la rabdomiolisis, la acidosis, las arritmias cardíacas, y las alteraciones respiratorias [12]. No hay que olvidar, que más de la mitad de los EE se deben a causas sintomáticas agudas, que tan pronto hayamos identificado deberemos tratar para facilitar el control y evitar la recidiva del EE.

Los pacientes con epilepsia deben continuar el tratamiento crónico durante el EE, ya sea porque éste se haya producido al abandonarlo o por los riesgos que una retirada brusca podría comportar. Una vez conseguido el cese de la actividad electroclínica y siempre que no sea posible el control inmediato de la causa, deberemos continuar con una perfusión de mantenimiento del FAE empleado (Tabla 11.4), y deberemos valorar la introducción de un tratamiento antiepiléptico prolongado.

EVIDENCIAS	Nivel
Las BZD, por su eficacia y rapidez de acción son los fármacos de elección en la fase inicial de los EE	I
LZP y DZP han demostrado similar eficacia clínica en el control de las CE y similares efectos adversos pero la duración del control crítico es mucho más prolongada con LZP	I
DZP por vía rectal es eficaz para el tratamiento de una CE en curso	I
MDZ bucal es más efectivo que DZP rectal para el tratamiento de una CE en curso	III
MDZ intranasal es más efectivo que DZP rectal para el tratamiento de una CE en curso	III
MDZ intranasal es igual de efectivo que DZP iv para el tratamiento abortivo de las CE	IV
No se ha demostrado la seguridad del empleo de MDZ por vía bucal o intranasal en el medio extrahospitalario	I
LZP es igual de efectivo que PHT + DZP y que PB en el tratamiento del EE	I
VPA presenta similar eficacia y tolerabilidad que PHT en el tratamiento del EE	III

Figura 11.2. Cronograma del tratamiento farmacológico en los EE convulsivos

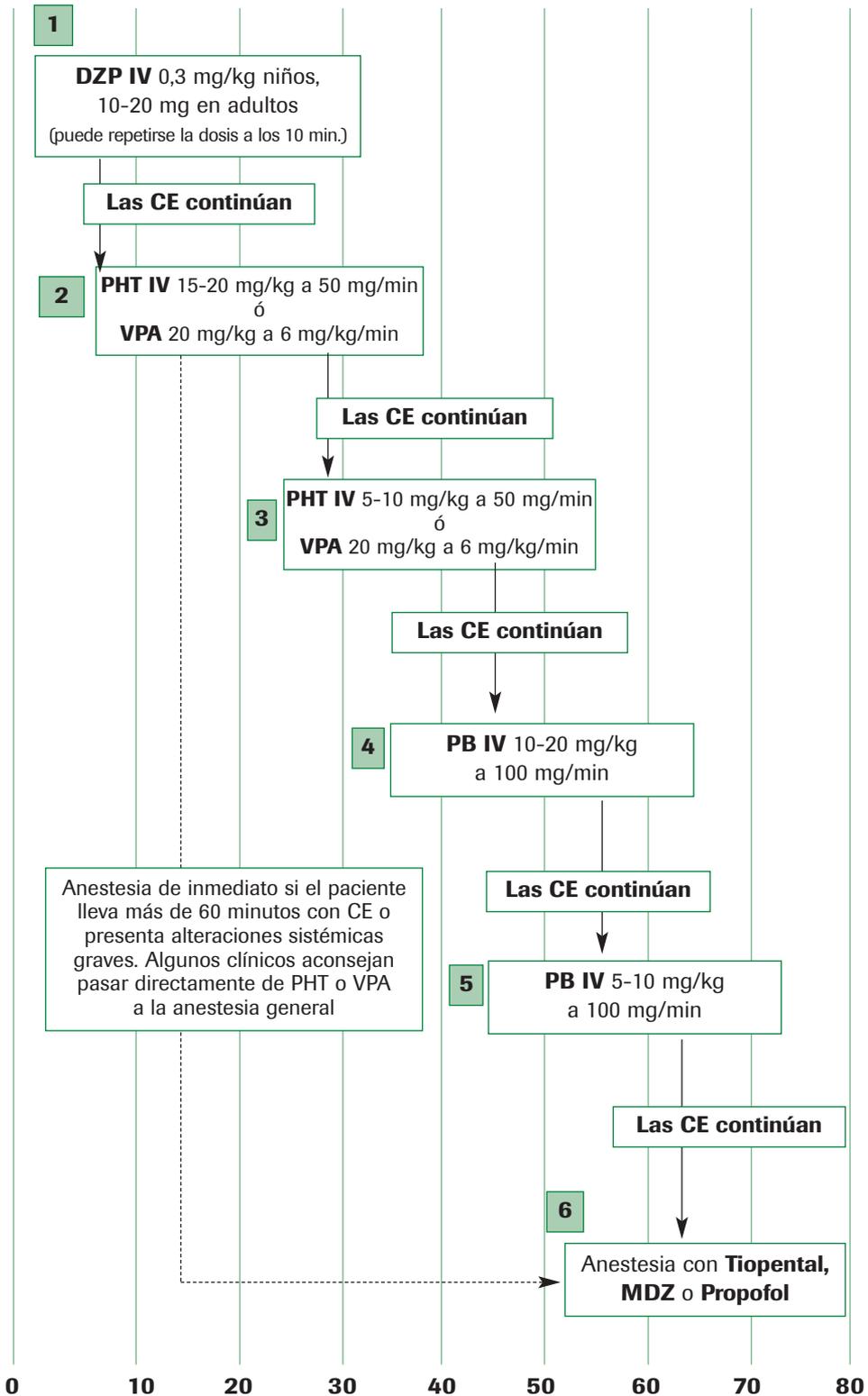


Tabla 11.4. Dosis de mantenimiento de los FAE en el EE

FAE	Dosis de mantenimiento	Concentración sérica del FAE
PHT	4-6 mg/kg/día (a las 12 horas de la dosis inicial)	25-40 mcg/ml
VPA	1 mg/kg/hora (a la media hora de la dosis inicial)	50-150 mcg/ml
PB	2-4 mg/kg/día	15-40 mcg/ml

► **Pregunta 63. ¿Cuál debe ser el tratamiento farmacológico inicial de otros EE (focales y no convulsivos)?**

No existen ECA respecto al tratamiento de los EE focales y no convulsivos. Las GPC suelen aconsejar el tratamiento inicial con BZD, de acción rápida y duración corta (DZP y MDZ), por vía mucosa o intravenosa [6, 10, 11]. En el caso de que las BZD no sean eficaces, aconsejan emplear otros FAE (Tabla 11.5), algunos de los cuales han demostrado su eficacia en ensayos clínicos abiertos (LEV, VPA) [11].

En el EE no convulsivo generalizado sutil, por su peor pronóstico, debe instaurarse de entrada un tratamiento más enérgico, siguiendo las pautas de los EE convulsivos [10].

Tabla 11.5. Tratamiento de los EE no convulsivos

Tipo de EE	Tratamiento de elección	Otras opciones
Ausencias típicas	DZP o MDZ iv o por mucosas	VPA iv u oral, LTG
Ausencias atípicas	DZP o MDZ iv o por mucosas VPA IV u oral	LTG, TPM
Parcial complejo	DZP + PHT o PB	CLB, LEV
No-convulsivo generalizado sutil (paciente en coma)	PB	MDZ, Tiopental, Propofol

EVIDENCIAS	Nivel
Las BZD (DZP, MDZ) constituyen el tratamiento inicial de los EE no convulsivos	III

► **Pregunta 64. ¿Qué actitud terapéutica seguiremos cuando un EE no responda a las medidas terapéuticas anteriores y/o presente alguna complicación frente a las mismas?**

Cuando no se consigue el control del EE con dos o tres anticonvulsivos de primera línea combinados, se denomina EE refractario.

Apenas existen estudios controlados o de consenso entre autores que apoyen la superioridad de alguna opción o secuencia terapéutica entre los fármacos anestésicos empleados en esta situación. El coma farmacológico se induce con barbitúricos (tiopental o pentobarbital) o no barbitúricos (MDZ o propofol) [10].

Algunos autores aconsejan el coma no barbitúrico inicialmente por su menor duración de acción y por tener menos efectos hipotensores, hipotérmicos e inmunosupresores, reservando el empleo de los barbitúricos si este fracasa [9]. Las GPC se limitan a sugerir la titulación adecuada del fármaco sedante para obtener un EEG plano o con brote-supresión durante 24 horas, manteniendo la perfusión del fármaco previo (PB, PHT o VPA) para evitar la recurrencia, y comenzar a suministrar el FAE crónico con el que el paciente será tratado en el futuro y reducir paulatinamente el agente anestésico (Tabla 11.6) [10].

Un ECA en niños no encontró diferencias entre el empleo en infusión continua de DZP y MDZ en EE refractarios [23].

Las CE dependientes de un déficit de piridoxina (vitamina B₆), constituyen una rara alteración genética autosómica recesiva, que precisa tratamiento sustitutivo a lo largo de la vida. Suelen debutar entre el periodo neonatal y los 18 meses de vida, aunque se han descrito casos de inicio durante el embarazo por el aumento de las necesidades de vitamina B₆ en el transcurso del mismo. Las CE habitualmente son generalizadas tónico-clónicas, aunque se han descrito CE mioclónicas, espasmos infantiles e incluso EE convulsivos que son

Tabla 11.6. Tratamiento farmacológico de los EE refractarios (Dosis para niños y adultos)

Fármaco	Dosis inicial	Ritmo de infusión	Dosis de mantenimiento	Nivel en EE
MDZ	0.2-0.3 mg/Kg. en bolo	2-4 mg/min	0.1-0.5 mg/kg/hora	0.2-1 mcg/ml
Propofol	1-2 mg/Kg. en bolo	Lento	5-10 mg/Kg/hora	–
Tiopental	100-200 mg en bolo, seguido de 50 mg cada 2-3 minutos hasta control de CE	30 seg.	3-5 mg/Kg/hora	25-50 mcg/ml
Pentobarbital*	10-20 mg/Kg en bolo	1-2 min.	0.5-3 mg/Kg/hora	11-21 mcg/ml

* No comercializado en España

refractarios a los FAE administrados en la forma secuencial descrita y cuya respuesta a la administración intravenosa de 100-200 mg de piridoxina iv es inmediata [24].

El tratamiento de los EE refractarios debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos dado que el coma anestésico condiciona la necesidad de respiración asistida. Debe monitorizarse el trazado EEG para constatar la ausencia de actividad crítica eléctrica y de las constantes vitales y situación metabólica y proceder a su corrección si es necesario.

EVIDENCIAS	Nivel
No existen evidencias que apoyen la superioridad de alguna opción o secuencia terapéutica entre los fármacos anestésicos empleados en los EE refractarios	III
No existen diferencias entre el empleo en infusión de DZP y MDZ en el control de los EE refractarios en niños	I

Recomendaciones // Tratamiento de las CE en la fase aguda y del EE convulsivo y no convulsivo	Grado de recomendación
<p>Debe iniciarse el tratamiento farmacológico inmediato de las CE en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CE convulsiva de duración superior a 10 minutos en niños y de 5 minutos en adultos • Dos o más CE convulsivas repetidas en breve tiempo sin recuperación de la conciencia entre ellas • Una CE convulsiva a la llegada al Servicio de Urgencias • CE convulsivas recurrentes o en salvas en un corto espacio de tiempo, con recuperación de la conciencia entre ellas, por considerarlas premonitorias de un posible EE 	C
<p>Debe iniciarse el tratamiento preventivo de forma precoz tras una primera CE convulsiva debida a lesiones estructurales, traumatismo craneoencefálico grave ó infección del SNC</p>	RS
<p>Los FAE a utilizar en el tratamiento preventivo precoz de CE son preferentemente los disponibles para vía venosa y su elección dependerá de las características del paciente</p>	RS
<p>En un paciente con una CE convulsiva la primera actuación médica debe dirigirse a garantizar las funciones cardiorrespiratorias</p>	C
<p>El tratamiento farmacológico inicial de cualquier CE prolongada y del EE debe realizarse con BZD por vía endovenosa</p>	A
<p>En el medio extrahospitalario puede emplearse DZP rectal. MDZ bucal o intranasal constituye una opción pero la experiencia es menor</p>	B
<p>Siempre que empleemos DZP en el tratamiento inicial del EE convulsivo y su causa no sea corregible de inmediato, debemos asociar PHT o VPA para mantener el control de las CE</p>	RS
<p>En el tratamiento del EE convulsivo, si las BZD fracasan, puede emplearse PHT</p>	A
<p>La asociación de BZD+VPA es una alternativa a BZD+PHT en el tratamiento del EE</p>	C
<p>Deben corregirse las causas del EE simultáneamente al tratamiento anticonvulsivo y las consecuencias metabólicas que pueda originar</p>	RS
<p>Los pacientes con epilepsia previa deben continuar su tratamiento antiepiléptico habitual durante los EE</p>	RS
<p>En los EE no convulsivos el tratamiento inicial indicado son las BZD</p>	C
<p>Los pacientes con EE refractarios deben recibir el tratamiento inductor del coma anestésico en las unidades de cuidados críticos con ventilación mecánica y monitorización EEG</p>	RS

Recomendaciones // Tratamiento de las CE en la fase aguda y del EE convulsivo y no convulsivo	Grado de recomendación
Debe administrarse piridoxina a los niños menores de 18 meses, o a los pacientes con déficit conocido de vitamina B ₆ , con un EE refractario que no responden a las medidas terapéuticas habituales	RS
En niños se recomienda realizar un EEG, una prueba de imagen cerebral si hay indicaciones clínicas o la etiología es desconocida y nivel de medicación en los pacientes en tratamiento antiepiléptico. No se recomienda la realización de rutina de hemocultivo o punción lumbar	RS
En adultos las pruebas complementarias a realizar en un EE deben adecuarse a la sospecha etiológica	B
Los niveles séricos de FAE pueden ser de utilidad en pacientes con epilepsia en tratamiento que presenten un EE	B

Capítulo 12

Aspectos farmacológicos generales de los fármacos antiepilépticos

► **Pregunta 65. ¿Qué es un fármaco antiepiléptico (FAE)?**

Se define como FAE aquel medicamento eficaz en el tratamiento de las CE asociadas a distintos síndromes epilépticos. Debido a que son también efectivos en el tratamiento de otras patologías, existe en la actualidad cierta tendencia a etiquetar a estos fármacos como agentes neuromoduladores, dejando de lado el hecho de que, mientras todos ellos poseen actividad antiepiléptica, solo algunos han demostrado ser útiles en el tratamiento del trastorno bipolar, el dolor neuropático y/o la profilaxis de algunas cefaleas primarias.

► **Pregunta 66. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los distintos FAE?**

La finalidad de los FAE es reducir la hiperexcitabilidad neuronal, objetivo que alcanzan a través de diversos mecanismos de acción y solo parcialmente conocidos (Tabla 12.1). Es importante destacar que un FAE puede actuar a través de un único mecanismo de acción relevante o de varios simultáneamente y que puede compartir con otros FAE [25, 26].

Los mejor conocidos e investigados son los siguientes:

- 1. Modulación de canales iónicos:** tanto el Na^+ como el Ca^{++} intracelulares reducen el potencial transmembrana y facilitan la despolarización de la célula, por lo que el bloqueo de los canales iónicos de estos cationes es un mecanismo importante en la reducción de la excitabilidad neuronal. Numerosos antiepilépticos, tanto de primera como de segunda generación, actúan como bloqueantes de los canales de Na^+ o de Ca^{++} . Un mecanismo menos frecuente es la activación de los canales de K^+ que también potencia la hiperpolarización de la membrana neuronal. A este respecto, es importante resaltar que existen diversos subtipos de canales iónicos para cada ión, lo que explica que distintos antiepilépticos con acción bloqueante sobre un canal iónico puedan exhibir distinto espectro de acción antiepiléptica.
- 2. Modulación de la neurotransmisión inhibitoria y excitadora:** dado que el GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio, este es también un mecanismo de acción importante para reducir la excitabilidad neuronal. La facilitación gabaérgica puede alcanzarse a través de diversas vías de actuación, entre las que se incluyen la acción agonista sobre receptores postsinápticos GABA_A , la inhibición de la degradación metabólica del GABA, inhibición de la recaptación presináptica del GABA y el aumento de la velocidad de recambio del GABA en la sinapsis. Muchos antiepilépticos utilizan alguno de estos mecanismos de actuación. Otro mecanismo potencial de acción de gran importancia

Tabla 12.1. Principales mecanismos de acción de los FAE (ver también tabla 24.2)

FAE	Bloqueo canales Na+	Bloqueo canales Ca	Modulación canales K+	Potenciación GABA	Inhibición glutámico	Inhibición anhidrasa carbónica
Clásicos						
BZD				X		
CBZ	X					
ESM		X				
PB/PRM				X	X	
PHT	X					
VPA	X	X		X		
Segunda generación						
FBM	X	X		X	X	
GBP		X		X		
LEV*		X				
LTG	X					
OXC	X	X	X			
PGB		X				
RFM	X					
TGB				X		
TPM	X	X	X	X	X	X
VGB				X		
ZNS	X	X		X		X

* Modulación de la proteína 2 A de la vesícula sináptica

teórica es la inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica; no obstante, son pocos los FAE actualmente disponibles que lo poseen.

La reducción de la hiperexcitabilidad neuronal como efecto neurobiológico básico de los FAE probablemente constituya también la base de su utilización en otros tipos de patologías en las que con frecuencia se utilizan también estos fármacos, como es el caso de la migraña y del dolor neuropático.

En términos generales, cabe afirmar que aquellos FAE que poseen más de un mecanismo de acción muestran un espectro de acción antiepiléptica más amplio, pero tienden también a presentar mayor número de reacciones adversas. El conocimiento de las dianas terapéuticas básicas de los FAE es importante por cuanto permite diseñar combinaciones de FAE racionales desde el punto de vista farmacodinámico (ver capítulo 24).

EVIDENCIAS	Nivel
Cuanto más amplio es el mecanismo de acción de un FAE mayor es su espectro de acción antiepiléptica y posibilidad de reacciones adversas	II

► **Pregunta 67. ¿Cuáles son las reacciones adversas más habituales de los distintos FAE?**

Dado que los FAE no constituyen un grupo de fármacos homogéneo, su espectro de reacciones adversas es amplio y exhibe una gran variabilidad interindividual [27]. Considerando que existe un notable grado de solapamiento entre los distintos FAE en lo que a su eficacia se refiere, el espectro de efectos indeseables, cuyo impacto clínico y frecuencia de presentación puede variar en función de las características del sujeto (edad, sexo, medicación concomitante y patología asociada entre otros), a menudo es un factor determinante en la elección del fármaco.

En términos generales, los efectos indeseables de los medicamentos pueden clasificarse en las siguientes categorías (Tabla 12.2):

1. Reacciones de tipo A: están directamente relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco por lo que son dosis-dependientes. Son frecuentes y predecibles y, en consecuencia, parcialmente minimizables. Aparecen desde el inicio del tratamiento y con frecuencia se desarrolla tolerancia parcial a las mismas. Aunque rara vez son graves, si son causa de reducción en la calidad de vida y, a menudo, de incumplimiento terapéutico. Dentro de este grupo son comunes a todos los FAE las reacciones que afectan al SNC (neurotoxicidad), si bien su intensidad varía mucho de un FAE a otro. Aunque no puede establecerse con precisión el grado de toxicidad de cada FAE, si es posible, a grandes rasgos, establecer varios grupos en función de su mayor o menor grado de neurotoxicidad, fundamentalmente en la somnolencia o afectación cognitiva y/o conductual. En este aspecto destacan las BZD y los barbitúricos. En términos generales, una de las mayores

Tabla 12.2. Reacciones adversas causadas por los FAE

Tipo A (dosis dependiente)	Tipo B (idiosincrásicas)	Tipo C (crónicas)	Tipo D (diferidas)
afectación cognitiva fatiga sedación somnolencia insomnio mareo vértigo nistagmo diplopia ataxia disartria temblor ansiedad depresión hiponatremia	reacciones cutáneas: - leves: rash cutáneo - severas: Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidad, ... hepatitis pancreatitis anemia aplásica agranulocitosis lupus eritematoso sistémico	déficit cognitivos hiperplasia gingival aumento de peso pérdida de peso alopecia hirsutismo reducción campo visual déficit de vitamina D déficit de ácido fólico trastornos endocrinos litiasis renal	teratogénesis carcinogénesis

ventajas de los FAE de segunda generación radica en la menor capacidad neurotóxica que los clásicos. En un metaanálisis reciente, se constató que la frecuencia de: somnolencia, mareo, ataxia, fatiga y diplopía en los pacientes que recibieron un FAE de segunda generación en terapia añadida frente a placebo, fue solo discretamente más elevada en el grupo tratado [28].

2. Reacciones de tipo B o idiosincrásicas: no guardan relación directa con el mecanismo de acción del fármaco y dependen también de las características biológicas del sujeto que lo recibe. Son poco frecuentes e impredecibles pero pueden ser muy graves en cuyo caso se requiere la suspensión del tratamiento. A menudo no son causadas directamente por el fármaco sino por alguno de sus metabolitos intermediarios altamente reactivos y en su génesis suelen estar implicados mecanismos de carácter inmunológico o citotóxico o por la interacción con órganos diana erróneos que pueden aumentar determinados factores de riesgo individual como son la predisposición genética, la edad (extremos de la vida), la comorbilidad, y la dosis de inicio y titulación. Los FAE son, en conjunto, uno de los grupos de fármacos con alto riesgo de efectos indeseables de este tipo y que afectan a la piel o a las mucosas (rash, exantemas maculo papulosos, o síndrome por hipersensibilidad), la médula ósea (anemia, pseudolinfoma, agranulocitosis, trombocitopenia), órganos internos (hígado, páncreas, tiroides), visión, glándulas sudoríparas [29].

El síndrome de hipersensibilidad a los FAE, que ocurre entre 1/1000 a 1/10.000 de las exposiciones a distintos FAE (CBZ, LTG, OXC, PB y PHT) con tasas de sensibilidad cruzada que alcanzan hasta un 80%, es la reacción cutánea idiosincrásica más grave que se presenta clínicamente con la triada de fiebre alta, rash y linfadenopatías y en el que se puede alcanzar el fracaso multisistémico (hepático en un 50% de casos, esplénico, renal, cardíaco,...) de graves consecuencias alcanzando tasas de mortalidad con la afectación hepática de hasta un 50% de casos. Además de la retirada inmediata del fármaco precisan tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas intravenosas [29].

3. Reacciones de tipo C o crónicas: requieren un período de exposición al fármaco prolongado. Entre las causas por las que se producen se incluyen fenómenos adaptativos de hiper o hiposensibilización de receptores, acúmulo del medicamento en un órgano o tejido y el aumento o depleción paulatina de productos endógenos por acción del fármaco. Aunque guardan relación con la dosis administrada, rara vez se establece tolerancia a este tipo de efectos, por lo que su impacto negativo sobre la vida del paciente es mayor que el de las reacciones de tipo A. Algunas de las alteraciones más preocupantes en el tratamiento crónico son las alteraciones cognitivas, que afectan tanto al desarrollo psicomotor como a la actividad profesional o de la vida diaria en adultos o ancianos, las antiestéticas (alopecia, hiperplasia gingival, hirsutismo) o las alteraciones del peso pueden afectar o agravar patologías cardiovasculares [27].

4. Reacciones de tipo D o diferidas: se caracterizan por presentarse meses o años después de iniciarse la terapia - típicamente efectos carcinógenos - o por afectar al feto, es decir la teratogénesis. En esta última área es donde los FAE pueden ser motivo de preocupación aunque ninguno de ellos se halla incluido en la categoría X de la FDA que incluye a los fármacos con acción teratogénica demostrada claramente contraindicados

durante el embarazo, y únicamente VPA se encuentra en la categoría D, que incluye a aquellos fármacos con evidencia positiva de aumento del riesgo pero que no presentan una contraindicación absoluta. Hay en marcha distintos estudios prospectivos que valoran el potencial teratogénico de los distintos FAE, pero se requiere aumentar el número de embarazos incluidos para poder precisar con certeza el grado de riesgo atribuible a la mayoría de los FAE [30].

EVIDENCIAS	Nivel
Los efectos adversos dependen no solo del FAE sino también de las características individuales del paciente	III
Los FAE de segunda generación presentan menos efectos adversos que los clásicos	II
La teratogénesis es mejor conocida y probablemente más alta para los FAE clásicos que para los de segunda generación	III

► **Pregunta 68. ¿Cuáles son las características farmacocinéticas de los FAE?**

El perfil farmacocinético de un medicamento es básico para establecer las dosis requeridas del mismo por distintas vías de administración y el intervalo de tiempo de administración adecuado entre cada dosis. No obstante, estos son aspectos farmacológicos básicos de escasa importancia en la clínica práctica puesto que la posología del medicamento queda claramente establecida en la ficha técnica del mismo (Tabla 12.3). Desde el punto de vista clínico, lo que reviste una importancia fundamental, es conocer los aspectos farmacocinéticos que pueden condicionar una alteración de las pautas de dosificación del fármaco en caso de patología asociada, fundamentalmente la insuficiencia hepática y renal, o las interacciones farmacológicas entre fármacos. Aquellos FAE, y en este caso se encuentra la gran mayoría de ellos, que son objeto de metabolización hepática necesitarán pautas específicas de dosificación en pacientes con afectación hepática y serán probablemente susceptibles de interacciones por aquellos medicamentos con capacidad de inducción o inhibición enzimática. Aquellos FAE que se eliminen preferentemente por la orina requerirán ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y podrán presentar interacciones con fármacos que compitan por mecanismos de excreción activa; este último mecanismo de interacción puede también presentarse con los fármacos que se excreten por vía biliar [31-34].

► **Pregunta 69. ¿Cuáles son las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los FAE, y de los FAE con otros fármacos?**

Los FAE constituyen un grupo de fármacos con altas posibilidades de establecer interacciones entre sí, y con otros medicamentos [31-34]. Actualmente se considera que algunas de las interacciones producidas por los FAE cuyo mecanismo no ha quedado claramente esta-

Tabla 12.3. Farmacocinética de los FAE en adultos

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

blecido podrían ser debidas a su acción sobre transportadores celulares [32], si bien solo ZNS ha sido estudiada con cierto detalle a este respecto (Tablas 12.4 y 12.5).

Siendo importantes las interacciones farmacocinéticas que pueden darse tanto respecto a otros tipos de fármacos como entre distintos FAE, no deben de olvidarse las interacciones farmacodinámicas que, con cierta frecuencia, tienden a subestimarse. Las interacciones farmacodinámicas ocurren cuando dos fármacos actúan en el mismo receptor. Pueden

Tabla 12.4. Interacciones de los FAE y efectos de otros fármacos sobre su concentración sérica

FAE	Su nivel en suero es reducido por:	Su nivel en suero es incrementado por:
CBZ	<ul style="list-style-type: none"> • PB/PRM • PHT • Rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> • Cimetidina • Diltiazem • Eritromicina • Fluconazol • Fluoxetina <ul style="list-style-type: none"> • Fluvoxamina • Isoniacida • Ketoconazol • Sertralina • Verapamilo
CLB / CZP	<ul style="list-style-type: none"> CBZ PB/PRM PHT 	—
ESM	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ • PB/PRM • PHT • Rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> • VPA
GBP	—	—
LEV	—	—
LTG	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • CBZ • PB/PRM • PHT • Rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> • Sertralina • VPA
OXC	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ • PB/PRM • PHT 	—
PB / PRM	<ul style="list-style-type: none"> • PHT 	<ul style="list-style-type: none"> • VPA
PGB	—	—
PHT	<ul style="list-style-type: none"> • Antineoplásicos • CBZ • PB/PRM • Rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> • Alopurinol • Amiodarona • Dicumarínicos • Fluconazol • Fluoxetina <ul style="list-style-type: none"> • Fluvoxamina • Isoniacida • Omeprazol • TPM • Trimetoprim • VPA
TGB	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ • PB/PRM • PHT 	—
TPM	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ • PB/PRM • PHT 	—
VPA	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ • PHT <ul style="list-style-type: none"> • PB/PRM • Salicilatos 	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniacida • Sertralina
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ • PHT <ul style="list-style-type: none"> • PB/PRM • Rifampicina 	—

Tabla 12.5. Interacciones de los FAE y efectos sobre la concentración sérica de otros fármacos

FAE	Reduce la CP de:	Incrementa la CP de:	
CBZ	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • Antidepresivos tricíclicos • Antipsicóticos • Ciclosporina • CLB/CZP • Corticoides • Dicumarínicos 	<ul style="list-style-type: none"> • LTG • Rifampicina • Teofilina • TGB • TPM • VPA • ZNS 	<ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem • Fluoxetina • Fluvoxamina • Furosemida • Verapamilo
CLB / CZP	—	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ • PHT • VPA 	
ESM	<ul style="list-style-type: none"> • PHT 	—	
GBP	—	—	
LEV	—	—	
LTG	—	—	
OXC	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales 	—	
PB / PRM	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • Antidepresivos tricíclicos • Antipsicóticos • CBZ • Ciclosporina • CLB/CZP • Corticoides • Dicumarínicos 	<ul style="list-style-type: none"> • LTG • PHT • Rifampicina • Teofilina • TGB • TPM • VPA • ZNS 	—
PGB	—	—	
PHT	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • Antidepresivos tricíclicos • Antipsicóticos • CBZ • Ciclosporina • CLB/CZP • Corticoides • Digoxina 	<ul style="list-style-type: none"> • LTG • Rifampicina • Teofilina • TGB • TPM • VPA • ZNS 	<ul style="list-style-type: none"> • Dicumarínicos
TGB	—	—	
TPM	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • Dicumarínicos 	<ul style="list-style-type: none"> • PHT 	
VPA	—	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos tricíclicos • CBZ • LTG • PB/PRM 	
ZNS	—	—	

ser aditivas, sinérgicas o antagónicas y pueden ser beneficiosas o provocar una mayor toxicidad. Se dispone de escasa información en cuanto a la presencia y magnitud de estas interacciones en los humanos. Además en ocasiones, las manifestaciones clínicas son debidas a la suma de ambas interacciones. Teóricamente los FAE clásicos con mayor número de diferentes mecanismos de acción tienen un mayor riesgo de interacciones farmacodinámicas respecto a la mayoría de los FAE de segunda generación que tienen mecanismos de acción más limitados. Las mejor conocidas de las interacciones farmacodinámicas son las neurotóxicas; hay múltiples ejemplos, como es el exceso de sedación o afectación cognitiva debido a la asociación de CBZ o VPA con barbitúricos o con otros fármacos de acción depresora del SNC como son; ansiolíticos, antidepressivos tricíclicos y antipsicóticos, o de la presencia o exacerbación del temblor por la asociación de LTG con VPA [32, 33].

EVIDENCIAS	Nivel
Los FAE clásicos presentan un mayor número de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que los FAE de segunda generación	III

► **Pregunta 70. ¿Cuáles son y cómo se alcanzan las dosis habituales de mantenimiento y cuáles son las presentaciones galénicas de los FAE en el Estado Español?**

La dosificación media recomendada y las dosis de inicio de cada fármaco, así como las presentaciones disponibles en el mercado español se adjuntan en la tabla 12.6 [35].

En todos los casos deben mantenerse los principios generales de instauración siempre progresiva aunque, dependiendo del fármaco, el ritmo de ascenso será diferente.

En general, la mayoría de FAE precisa alrededor de 4 semanas para alcanzar dosis de mantenimiento habitual. Algunos FAE permiten un ajuste más rápido que podrá realizarse en unas 2 semanas, mientras que en el extremo opuesto, otros precisan una instauración más lenta, de entre 8 y 10 semanas.

Siempre que se proceda a la retirada de un FAE ésta debe ser, así mismo, individualizada, pero siempre lenta y progresiva. Como principio general si retiramos monoterapia para dejar libre de medicación al paciente, el tiempo medio necesario para completarla oscila entre 4 semanas y 6 meses, mientras que en los casos de politerapia para reducir número de fármacos o para cambiar uno por otro, el descenso progresivo es más rápido oscilando el tiempo medio entre 2 semanas y 2 meses.

EVIDENCIAS	Nivel
La titulación y dosis de mantenimiento así como su retirada depende de cada FAE y está expuesta en su ficha técnica	II

Tabla 12.6. Pautas de dosificación y presentaciones comerciales de FAE

FAE	Dosis de inicio	Dosis mantenimiento	Ritmo de escalada	Nº tomas día	Presentaciones
CBZ	Niños: 4 mg/kg/día Adultos: 100-200 mg/día	Niños: habitual 15-20 mg/kg/día, máximo 30 mg/kg/día Adultos: 600-1200 mg. / día	Niños: 4 mg/kg/día cada semana Adultos: 200 mg/ semana	2-3	- Comp.: 200 y 400 mg
CLB	Niños: 0,25 mg/kg/día Adultos: 10-15 mg/día	Niños: 0,5-2 mg/kg/día Adultos: 20-40 mg / día	Niños: 0,25 mg/kg/día cada semana Adultos: 10 mg / semana	1-2	- Comp.: 10 y 20 mg
CZP	Oral: - Niños: 0,025 mg/kg/día - Adultos: 1 mg/día Iv: a) dosis única: - lactantes/Niños: 0,03 mg/kg. - Adultos: 1-2 mg b) infusión: 0,25-0,5 mg/min	Oral: Niños: 0,1- 0,3 mg /kg/día Adultos: 1 -4 mg/ día	Niños: 0,025 mg/kg/día cada 3 a 5 días Adultos: 0,5-1mg./semana	1-3	- Comp.: 0,5 y 2 mg - Sol.: 2,5 mg/ml (0,1 mg/gota) - lny.: 1 mg/ml
ESM	- Niños: 10 mg/kg/día - Adultos: 500 mg/día	- Niños: 20-40 mg/ kg/ día - Adultos: 500-2000 mg/ día	Niños: 10/mg/kg/día cada semana Adultos: 250 mg./ semana	2-3	- Cáp.: 250 mg - Sol.: 250mg./ 5ml
GBP	- Niños: 10 mg/kg/día - 300-900 mg/día	- Niños: 30-45 mg/kg/ día - Adultos: 1200-3600 mg/día	- Niños: 10 mg/kg/día cada 3 días - Adultos: 300mg / 1-3 días	3	- Cáp.: 100, 300 y 400 mg - Comp.: 600 y 800 mg
LEV	Oral: - Niños: 10-20 mg/kg/día - Adultos: 500 mg/día Iv: - 500-1500 mg/15 min./12h.	Oral: - Niños: 30-60 mg/kg/día - Adultos: 1000-3000 mg/día	Niños: 10-20 mg/kg/día cada 1-2 semanas	2	- Comp.: 250, 500 y 1000 mg - Sol.: 100 mg/ml - lny.: 100 mg/ml

FAE	Dosis de inicio	Dosis mantenimiento	Ritmo de escalada	N° tomas día	Presentaciones
LTG	<ul style="list-style-type: none"> - Niños: a) monoterapia: 0,7 mg/kg/día b) asociada a VPA: 0,15 mg/kg/día c) asociada a inductores: 0,6 mg/kg/día - Adultos: a) monoterapia: 25 mg/día b) asociada a VPA: 12,5 mg/día c) asociada a inductores: 50 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> - Niños: a) monoterapia: habitual 3-6 mg/kg/día (máximo 10 mg/kg/día) b) asociado a VPA: 1-5 mg/kg/día c) asociado a inductores: 5-15 mg/kg/día - Adultos: a) monoterapia o asociado a VPA: 100-200 mg/día b) asociado a inductores: 100-500 mg /día 	<ul style="list-style-type: none"> - Niños: a) Monoterapia: 0,7 m/kg/día cada semana b) Asociada a VPA: semanas 1 y 2: 0,15 mg/kg/día, semanas 3 y 4: 0,3 mg/kg/día, luego incrementos de 0,3 mg/kg/día cada 1-2 semanas c) Asociado a inductores: semanas 1 y 2: 0,6 mg/kg/día, semanas 3 y 4: 1,2 mg/kg/día, luego aumentar 1,2 mg/kg/día cada 1-2 semanas Adultos: a) Monoterapia + Inductores: 50 mg/semana b) Asociado VPA: 25 mg/ semana 	2-3	<ul style="list-style-type: none"> - Comp.: 25, 50, 100 y 200 mg - Comp. dispersables: 2,5, 25, 50, 100 y 200 mg
OXC	<ul style="list-style-type: none"> - Niños: 8-10 mg/kg/día - Adultos: 600 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> - Niños: habitual 20-30 mg/kg/día, máximo 60 mg/kg/día - Adultos: 900-2400 mg /día 	<ul style="list-style-type: none"> Niños: 8-10 mg/kg/día cada semana Adultos: 600mg/semana 	2	<ul style="list-style-type: none"> - Comp.: 300 y 600 mg - Suspensión: 60 mg/ml
PB	<ul style="list-style-type: none"> Oral: - Niños: 3-5 mg/kg/día - Adultos: 50 mg/día Iv: a) dosis de carga: 10-20 mg/kg b) dosis mantenimiento: 50-100 mg/min. 	<ul style="list-style-type: none"> Oral: Niños: 3-5 mg/kg/ día Adultos: 50-200 mg/ día 	<ul style="list-style-type: none"> Niños: puede empezarse directamente con la dosis de mantenimiento Adultos: 30-50mg/ semana 	1-2	<ul style="list-style-type: none"> - Comp.: 15, 50 y 100 mg - Ivy.: 200 mg/ml
PGB	<ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 150 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 300-600 mg /día 	<ul style="list-style-type: none"> Adultos: 150mg/semana 	2	<ul style="list-style-type: none"> - Cáp.: 25, 75, 150 y 300 mg
PHT	<ul style="list-style-type: none"> Oral: - Niños: 5mg/ Kg/ día - Adultos: 100-300 mg/ día Iv: a) dosis de carga: 15-20 mg/kg (50 mg/ min.) b) dosis de mantenimiento: 4-6 mg/kg/día 	<ul style="list-style-type: none"> Oral: - Niños: 5-6 mg/ kg/ día - Adultos: 200-500 mg./ día 	<ul style="list-style-type: none"> Niños: 1-2 mg/kg/día cada semana Adultos: 50-100mg/semana 	1-3	<ul style="list-style-type: none"> - Cáp.: 100 mg - Comp.: 100 mg - Ivy.: 100 mg, y 250 mg/ vial

Tabla 12.6. (Cont.) Pautas de dosificación y presentaciones comerciales de FAE

FAE	Dosis de inicio	Dosis mantenimiento	Ritmo de escalada	Nº tomas día	Presentaciones
PRM	- Niños: 2,5 mg/kg/día - Adultos: 125 mg/día	- Niños: 10-25 mg/kg/día - Adultos: 500-1500 mg/día	Niños: 2,5 mg/kg/día cada 3-4 días Adultos: 125mg./ semana	2-3	- Comp.: 250 mg
RFM	Niños: < 30 kg: 200 mg/día, > 30 kg: 400 mg/día Adultos: 400 mg/día	Niños: < 30 kg: asociado a VPA: 600 mg/día no asociado a VPA: 1000 mg/día 30-50 kg: 1800 mg/día 50-70 kg: 2400 mg/día Adultos: 1800-3200 mg/día (límite dosis inferior asociado a VPA)	< 30 kg: 200 mg/día cada 2 días > 30 kg: 400 mg/día cada 2 días	2	- Comp.: 100, 200 y 400 mg
TGB	- Adultos: 5-10 mg/ día	- Adultos: a) no asociada a inductores: 15-30 mg / día b) asociada a inductores: 30-50 mg / día	Adultos: 5-10 mg/semana	3	- Comp.: 2,5, 5, 10 y 15 mg
TPM	- Niños: 1 mg/kg/día - Adultos: 25-50 mg/día	- Niños: habitual 3-6 mg/kg /día, máximo 10 mg/kg/día - Adultos: 200-500 mg /día	Niños: 1 mg/kg/día cada semana Adultos: 25-50 mg/semana	2	- Comp.: 25, 50, 100 y 200 mg - Cáps. dispersables: 15, 25 y 50 mg.
VGB	- Niños: 40 mg/kg/día - Adultos: 1000 mg/día	- Niños: 50-200 mg/kg/día - Adultos: 1000-3000 mg/ día	Niños: 10 mg/kg/día a la semana Adultos: 500 mg/ semana	2	- Comp.: 500 mg - Sobres: 500 mg
VPA	Oral: Niños: 10 mg/kg/día Adultos: 500 mg/ día lv (Niños y Adultos): a) dosis de carga - 15- 45 mg / kg.(6mg/kg/min) b) dosis mantenimiento - 1mg/kg./h.	Oral: Niños: habitual: 20 -30 mg/ kg/día, máximo 60 mg/kg/día Adultos: 1000-3000 mg/ día	Niños: 10 mg/kg/día cada 3-4 días Adultos: 250-500 mg/ semana	2-3 1-2 (crono)	- Comp.: 200 y 500 mg - Comp. Crono: 300 y 500 mg - Sol.: 200 mg/ml - Granulado: sobres 500 y 1000 mg - Cáps. (liberación prolongada) 150 y 300 mg - Iny.: 400 mg/vial
ZNS	Niños: 2 mg/kg/día - Adultos: 50-100 mg/día	- Niños: 4-8 mg/kg/día - Adultos: 300-500 mg/ día	Niños: 2 mg/kg/día cada semana Adultos: 100 mg/ semana	1-2	- Cáps.: 25, 50 y 100 mg

Recomendaciones // Aspectos farmacológicos generales de los FAE	Grado de recomendación
En la elección de un FAE se debe tener en cuenta su mecanismo de acción, farmacocinética y potencial de reacciones adversas	B
Emplear FAE de segunda generación cuando exista el riesgo de interacciones farmacocinéticas, comorbilidad o elevado potencial de reacciones adversas dosis dependiente o idiosincrásicas	B
Las reacciones adversas de tipo idiosincrásico grave requieren la retirada del FAE causante	B
Las reacciones adversas graves de cualquier tipo deben ser comunicadas al organismo oficial competente	RS
La titulación y dosis de mantenimiento o pauta de retirada de los FAE debe ajustarse a la ficha técnica del medicamento	B

Capítulo 13

Profilaxis y tratamiento de las CE sintomáticas agudas

Introducción

Los FAE se utilizan con base empírica más que científica para prevenir la presentación de CE en pacientes con afecciones cerebrales agudas durante la fase precoz o tardía. Los FAE no están exentos de efectos adversos, incluso graves, ni de la posibilidad de interactuar con otros fármacos asociados en el paciente, por lo que su empleo debe sustentarse en bases racionales y científicas. Múltiples ensayos clínicos se han efectuado en pacientes con trastornos cerebrales agudos para establecer cuando está indicado el tratamiento profiláctico con FAE y su duración.

► **Pregunta 71. ¿Cuáles son las peculiaridades que diferencian a las CE provocadas sintomáticas agudas de las CE no provocadas sintomáticas remotas?**

Las CE sintomáticas son aquellas que se presentan en el curso de una agresión cerebral. Dentro de ellas se distinguen dos tipos: las CE sintomáticas agudas y las CE sintomáticas remotas. Las CE sintomáticas agudas, también denominadas provocadas, son aquellas que acontecen como consecuencia directa o en estrecha relación temporal con un factor precipitante que causa una afectación aguda cerebral. En cambio, las CE sintomáticas remotas o más precisamente, CE no provocadas sintomáticas remotas, son aquellas producidas por lesiones cerebrales estáticas o progresivas, preexistentes [36]. Pueden presentarse de forma aislada o recurrir (epilepsia). Las CE sintomáticas agudas se encuadran en las condiciones que cursan con CE pero que no conllevan un diagnóstico de epilepsia según la actual Clasificación Internacional de los Síndromes Epilépticos [37] (ver capítulo 1).

La incidencia de las CE sintomáticas agudas oscila entre 29-39 x 100.000 personas-año. Representan el 40% de todas las CE afebriles en los países desarrollados y predominan en las edades extremas de la vida. La incidencia de una CE sintomática aguda aislada es generalmente inferior a la de la epilepsia [38].

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

1. En las CE sintomáticas agudas la secuencia temporal entre el factor desencadenante y la CE es muy estrecha. Se acepta su presentación durante la primera semana del daño cerebral (traumatismo craneoencefálico, ictus, craneotomía) o durante el mismo (meningoencefalitis, trastorno metabólico o tóxico, fiebre) (Tabla 13.1) [38].
2. Aunque la tendencia general de las CE sintomáticas agudas es la de no recurrir, representan un factor de riesgo para el desarrollo de una epilepsia posterior [38].

Tabla 13.1. CE sintomáticas agudas.

Etiología	Relación temporal
Traumatismo craneal	Durante la primera semana
Enfermedad cerebrovascular	Durante la primera semana
Infección neuromeningea	Durante el curso de la infección
Tumor cerebral	CE como síntoma de presentación
Poscirugía craneal	Postoperatorio inmediato
Toxica	Durante el tiempo de exposición
Abstinencia	En el periodo inmediato de suspensión
Metabólica	Durante el curso del trastorno
Fiebre	Durante la fiebre en niños y sin infección neuromeningea
Otras	Durante el curso de la afectación cerebral aguda

3. En las CE sintomáticas agudas no suele ser necesario el tratamiento antiepiléptico a largo plazo, aunque en ocasiones puede ser necesario un tratamiento a corto plazo, hasta que la situación aguda se resuelve.

Las causas inmediatas con mayor frecuencia relacionadas con las CE sintomáticas agudas son: las lesiones agudas cerebrales por traumatismos craneoencefálicos, vasculares e infecciosas, o funcionales por alteraciones electrolíticas, metabólicas o tóxicas. Las CF se consideran también CE sintomáticas agudas pero son consideradas en el capítulo 14.

► Pregunta 72. ¿Previenen los FAE instaurados después de un daño cerebral agudo la aparición de CE sintomáticas agudas (precoces), o de CE sintomáticas remotas (tardías)?

Un amplio metaanálisis evaluó el efecto de los FAE en la prevención de CE sintomáticas agudas o CE sintomáticas remotas debidas a diferentes causas de daño cerebral. Existe eficacia demostrada para la prevención de CE sintomáticas agudas, de PB para las CF y la malaria cerebral; de DZP para las CE provocadas por medios de contraste; de la PHT para las CE por traumatismos craneoencefálicos o craneotomías; de CBZ para los traumatismos craneoencefálicos y de LZP para las CE relacionadas con el alcohol. Por el contrario, ninguno de estos FAE demostró acción preventiva sobre las CE sintomáticas remotas, por estas causas [39].

EVIDENCIAS	Nivel
Los FAE clásicos son eficaces para la prevención de las CE sintomáticas agudas por determinadas causas, pero no previenen las CE sintomáticas remotas ni la epilepsia futura por estas mismas causas	I

Traumatismos craneoencefálicos

Las CE sintomáticas agudas en el periodo postraumático pueden aumentar el daño cerebral como resultado de un aumento de las demandas metabólicas, de la hipertensión intracraneal y de un exceso de liberación de neurotransmisores y por esta razón se ha recomendado el uso profiláctico de FAE en el manejo de lesiones cerebrales por traumatismos craneoencefálicos. Los ensayos clínicos están restringidos a pacientes adultos considerados de alto riesgo para CE post-traumáticas por sufrir traumatismos craneoencefálicos severos (Tabla 13.2). Varios metaanálisis de ECA con FAE clásicos demostraron [39, 40, 41]:

- PHT es eficaz para la prevención primaria de CE sintomáticas agudas en la primera semana de un traumatismo craneoencefálico grave o poscraneotomía.
- CBZ, PB y VPA son eficaces para la prevención primaria de las CE sintomáticas agudas en la primera semana de un traumatismo craneoencefálico grave.
- CBZ, PHT y VPA no son eficaces para la prevención de las CE sintomáticas remotas, después de la primera semana de un traumatismo craneoencefálico grave.

Las CE por impacto (convulsiones concusivas) que suceden inmediatamente al traumatismo, no suelen repetirse si no van unidas a lesiones craneales importantes, por lo que no es necesario el tratamiento profiláctico [42].

Estudios experimentales en animales demostraron que el magnesio cerebral y el sérico disminuyen después de un traumatismo craneoencefálico y que su suplemento mejora el pronóstico si se administra antes o inmediatamente después del traumatismo. Estos datos no han podido corroborarse en los humanos que sufrieron un traumatismo craneoencefálico moderado o grave, ni que la administración de sulfato de magnesio, prevenga las CE sintomáticas remotas [43].

Tabla 13.2. Gravedad de los traumatismos craneoencefálicos

Leve: Pérdida de conciencia o amnesia de duración < 30 minutos

Moderado: Pérdida de conciencia de 30 minutos- 24 horas y/o fractura craneal

Grave: Pérdida de conciencia > 24 horas y/o hemorragia intracerebral, hematoma subdural o contusión cerebral.

EVIDENCIAS	Nivel
CBZ, PB, PHT y VPA son efectivos en la reducción de las CE sintomáticas agudas por traumatismos craneoencefálicos graves, pero no previenen la aparición de CE sintomáticas remotas, ni se ha demostrado que tengan efecto sobre la mortalidad o discapacidad neurológica	I
PHT es eficaz para la prevención de CE sintomáticas agudas por craneotomía	I
Las convulsiones concusivas (CE por impacto) no suelen repetirse	IV
El sulfato de magnesio no previene las CE sintomáticas agudas ni las CE sintomáticas remotas por traumatismo craneoencefálico	I

Enfermedad cerebrovascular

Las CE sintomáticas agudas se presentan con mayor frecuencia en las trombosis de venas y senos cerebrales, en los ictus hemorrágicos (hemorragias intracerebrales y subaracnoideas) y en menor frecuencia en los ictus isquémicos [44].

No hay estudios sobre el empleo profiláctico de FAE en pacientes con ictus agudo que no han sufrido CE. Dos recientes revisiones Cochrane no han encontrado ECA para apoyar o refutar el uso de FAE para la prevención primaria de las CE después de trombosis venosas intracraneales o hematomas subdurales crónicos [45, 46].

En opinión de algunos autores su empleo podría indicarse durante las primeras 24 horas, cuando se producen el 90% de estas CE y con la finalidad de evitar un evento mortal que podría ocurrir por un nuevo sangrado aneurismático en las hemorragias subaracnoideas o la herniación cerebral por una hemorragia intracerebral [44].

EVIDENCIAS	Nivel
Los FAE pueden ser útiles en la prevención de CE agudas sintomáticas en las primeras horas tras una hemorragia cerebral subaracnoidea o intracerebral	IV

Tumores cerebrales

Dos revisiones sistemáticas demuestran que el uso profiláctico de PB, PHT o VPA en pacientes con tumores gliales primarios y distintas metástasis cerebrales que no han presentado CE no son eficaces para la prevención de CE posteriores [47, 48].

Algunos protocolos recomiendan prolongar la profilaxis con FAE poscraneotomía tumoral durante la radioterapia craneal, para la profilaxis de CE sintomáticas agudas [49].

Los FAE clásicos (PHT, CBZ y PB) interactúan con los corticoides y fármacos antineoplásicos o provocan reacciones cutáneas severas durante la radioterapia, por lo que los FAE de segunda generación, que no tienen metabolismo hepático como GBP y LEV y PGB, constituyen una buena alternativa, que deberán confirmar los ensayos clínicos oportunos en pacientes con tumores cerebrales y CE [49].

EVIDENCIAS	Nivel
Los FAE no son eficaces para la prevención de las CE en pacientes con tumores cerebrales que no han presentado CE	I
La profilaxis poscraneotomía tumoral puede ser útil durante la fase de radioterapia	IV
Los FAE clásicos pueden provocar reacciones cutáneas severas durante la radioterapia	IV
Los FAE de segunda generación sin metabolismo hepático, presentan menos interacciones con los corticoides y antineoplásicos	IV

Intoxicaciones por fármacos y tóxicos

Un amplio número de fármacos y tóxicos pueden precipitar CE en pacientes con o sin epilepsia previa. Los mecanismos que pueden estar implicados son: descenso del umbral crítico, interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, como efecto secundario del propio fármaco o tóxico, por intoxicación aguda o abstinencia, y también algunos FAE pueden agravar algunos tipos de CE [50].

En los pacientes toxicómanos, las CE pueden ser por mecanismos directos (intoxicación o abstinencia) o indirectos (infección SNC, traumatismo craneoencefálico, ictus, alteraciones metabólicas). Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes y exige el averiguar la causa de la CE sintomáticas agudas entre estas amplias posibilidades en todo paciente toxicómano [50].

Respecto de los fármacos capaces de provocar la precipitación de CE, nos remitimos al capítulo 29, donde se hace un análisis más pormenorizado de este tema.

Las anomalías electrolíticas capaces de producir alteraciones de concentraciones iónicas en los compartimentos intracerebrales y las alteraciones del metabolismo cerebral dependiente sobre todo de la glucosa y el oxígeno pueden ocasionar bruscas alteraciones de la función cerebral que pueden originar CE sintomáticas agudas y constituir la única manifestación del trastorno metabólico [51].

EVIDENCIAS	Nivel
Las CE en pacientes con intoxicaciones, abstinencia de fármacos o tóxicos y trastornos metabólicos, puede tener un origen multifactorial	IV

► **Pregunta 73. ¿En qué situaciones clínicas otros fármacos han demostrado una superior eficacia a los FAE en la prevención de CE sintomáticas agudas?**

Existen situaciones que predisponen al padecimiento de CE sintomáticas agudas en las que es recomendable la utilización de tratamientos diferentes de los FAE habituales y que han demostrado eficacia en la prevención de dichas CE. Entre estas situaciones, se encuentran:

CE por abstinencia de alcohol

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

La interrupción brusca del consumo de alcohol, disminuye el umbral crítico, y como resultado, entre las 6-48 h. del abandono, ocurren el 90% de las CE sintomáticas agudas, la mitad de ellas en el primer día de la suspensión del alcohol. Metaanálisis de ensayos controlados para la prevención de los síntomas de abstinencia alcohólica, incluidas las convulsiones, frente a placebo concluyen que las BZD son eficaces a diferencia de otros FAE (CBZ, PHT y VPA) [52, 53].

La guía de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) [54] y otros autores, recomiendan para pacientes con probables síntomas de abstinencia y convulsiones por alcohol confirmar el diagnóstico descartando otras causas y una secuencia de medidas terapéuticas. (Tabla 13.3)

Tabla 13.3. Medidas terapéuticas ante una CE por abstinencia de alcohol

- Monitorizar y estabilizar los signos vitales.
- El empleo profiláctico de tiamina (50-100 mg. IM o IV) antes de instaurar la administración de glucosa para evitar la encefalopatía de Wernicke.
- La corrección de los posibles trastornos electrolíticos.
- El empleo de BDZ (DZP o LZP), para la prevención o tratamiento tanto de las CE sintomáticas agudas, como de los otros síntomas del síndrome de abstinencia alcohólica.
- Dosis de DZP: bolo IV de 5-20 mg (velocidad de infusión: 2.5 -5 mg/min) hasta que la convulsión ceda y puede continuarse con 5-10 mg/6-8 h por convulsiones o síntomas por abstinencia, recurrentes.
- En los pacientes sin historia de CE por abstinencia o con leves o moderados síntomas de abstinencia, no es recomendable el tratamiento profiláctico.

EVIDENCIAS	Nivel
Las BZD son eficaces para la prevención de las CE sintomáticas agudas relacionadas con la abstinencia de alcohol a diferencia de otros FAE clásicos	I

Eclampsia

La eclampsia, se define como la presentación de una o más CE convulsivas en una gestante sin antecedentes de epilepsia, entre la 20ª semana de gestación y menos de 48 horas del post-parto. En más del 85% de los casos previamente existe el diagnóstico de preeclampsia, que es una afectación multisistémica asociada a hipertensión arterial y proteinuria; con una alta morbilidad y mortalidad materno-fetal [55].

La búsqueda del mejor tratamiento de la eclampsia ha sido objeto de múltiples ECA, y de metaanálisis de estos ensayos en los que se comparaba sulfato de magnesio con BDZ

o PHT, y que confirman la mayor eficacia del sulfato de magnesio para la prevención y control de las convulsiones asociadas a la eclampsia [55, 56].

No existen pautas de administración estandarizadas del sulfato de magnesio. Suelen combinarse la vía intravenosa con la intramuscular (Tabla 13.4) y durante su administración se debe extremar la vigilancia de la función cardiorrespiratoria y de la fuerza muscular con el fin de evitar una parálisis respiratoria [57].

Tabla 13.4. Tratamiento y profilaxis de las convulsiones en la eclampsia

Sulfato de magnesio: presentación en ampollas de 1,5 g/10 ml)

Dosis inicial habitual: bolo IV de 4-6 g lento > 3 min.

Dosis de mantenimiento: 1-3 g/1 h IV ó 5 g/4 h. IM

No se recomienda superar 30-40 g/día

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

► **Pregunta 74. ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento de las CE sintomáticas agudas en caso de utilizarlo?**

En la prevención primaria de CE sintomáticas agudas, solo en el caso de traumatismos craneoencefálicos severos el tratamiento con FAE clásicos ha demostrado su eficacia y no debe sobrepasar en general la primera semana [40].

En otras situaciones el tratamiento solo debe instaurarse tras la presentación de CE sintomáticas agudas. No existen estudios epidemiológicos sobre la duración adecuada del tratamiento de las CE sintomáticas agudas. Como norma general no debe sobrepasar el tiempo que requiere la resolución de la causa que las provoca. Fundamentalmente este tiempo depende de la etiología. En las causas tóxicas o metabólicas de rápida resolución, el tratamiento será breve [50, 52-54]. En las CE sintomáticas agudas, debidas a traumatismos craneoencefálicos graves, ictus, o procesos inflamatorios del SNC [40, 44-47] puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

► **Pregunta 75. ¿Cuál es la posible evolución de las CE sintomáticas agudas y aumenta el riesgo de CE sintomáticas remotas o epilepsia en un paciente que ha sufrido CE sintomáticas agudas?**

Estudios observacionales a largo plazo han demostrado que las CE sintomáticas agudas aumentan el riesgo del desarrollo posterior de CE sintomáticas remotas o epilepsia [58].

Estudios observacionales prospectivos y retrospectivos objetivan el desarrollo de CE sintomáticas remotas o una epilepsia posterior en el 26% de los pacientes que sufrieron CE sintomáticas agudas durante un traumatismo craneoencefálico [59]; en el 35% de pacientes que sufrieron CE sintomáticas agudas durante un ictus; en el 70% que las tuvieron durante una hemorragia subaracnoidea [60] y en el 41% de los pacientes que las presentaron durante una infección del SNC [61].

Aproximadamente el 30-50% de pacientes con tumores cerebrales debutan como síntoma inicial con una CE, y la recurrencia de las mismas es mayor en los gliomas de bajo grado y lento crecimiento, que en los de mayor malignidad o de estirpe benigna o en las metástasis [58].

Las CE sintomáticas agudas prolongadas o EE agudos también incrementan el riesgo de una epilepsia tardía comparada con las CE sintomáticas agudas de menor duración [58].

EVIDENCIAS	Nivel
Las CE sintomáticas agudas aumentan el riesgo de CE sintomáticas remotas o epilepsia posterior	III

Recomendaciones // Profilaxis y tratamiento de las CE sintomáticas agudas	Grado de recomendación
Está indicado el tratamiento con PHT para la prevención primaria y de la recurrencia de las CE sintomáticas agudas por traumatismos craneoencefálicos severos o craneotomías	A
CBZ, PB o VPA también pueden emplearse como prevención primaria o de las recurrencias de las CE sintomáticas agudas durante la fase aguda de los traumatismos craneoencefálicos graves	A
El tratamiento preventivo primario y secundario de las CE sintomáticas agudas durante la fase aguda de los traumatismos craneoencefálicos se suspenderá cuando desde un punto de vista clínico se considere que ha pasado dicha fase	RS
No está indicado el tratamiento con FAE a largo plazo, como profilaxis primaria de las CE sintomáticas remotas, después de traumatismos craneoencefálicos graves	A
No deben emplearse FAE durante la fase aguda de los ictus, excepto en el caso de que la ocurrencia de una CE sintomática aguda, empeore el pronóstico	C
No hay evidencias para apoyar o refutar el uso de FAE en la prevención primaria de CE después de trombosis venosas intracraneales o hematomas subdurales crónicos	A
Pueden ser utilizados FAE como prevención primaria de CE en las primeras horas tras una hemorragia cerebral subaracnoidea o parenquimatosa	RS
No emplear FAE en pacientes con tumores cerebrales que no han presentado CE	A
Se aconseja usar FAE de segunda generación sin metabolismo hepático en pacientes con CE sintomáticas agudas por tumores cerebrales durante la radioterapia, o el tratamiento con corticoides o antineoplásicos	RS
No emplear FAE en pacientes con infecciones del SNC ni trastornos tóxicos o metabólicos, agudos, que no han presentado CE	C
Administrar BZD en los pacientes con síntomas graves de abstinencia alcohólica, con o sin CE sintomáticas agudas	A
El sulfato de magnesio es el tratamiento de elección para la prevención y tratamiento de la eclampsia	A
La duración del tratamiento profiláctico con FAE de las CE sintomáticas agudas dependerá de la causa que las provoca. Como norma general no debe superar el tiempo de resolución de la misma	RS

Capítulo 14

Evaluación y tratamiento de las convulsiones febriles

► **Pregunta 76. ¿Qué es una convulsión febril (CF) y cuál es su incidencia?**

Las CF se consideran CE provocadas o sintomáticas agudas. Afectan a un 2-5% de los niños. La edad media de comienzo es de 18 meses, en la mitad de los casos se inician entre los 12 y los 30 meses. En 1980 un grupo de consenso esponsorizado por los National Institutes of Health de Estados Unidos las definió como “una CE en la lactancia o la niñez, que ocurre generalmente entre los 3 meses y los 5 años de edad, asociada con fiebre, pero sin evidencia de una infección intracraneal u otra causa definida. Se excluyen las CE con fiebre en niños que han sufrido una CE afebril previa”. La presencia de un déficit neurológico previo no excluye el diagnóstico de CF. Esta definición ha sido la empleada en la mayoría de los estudios disponibles sobre CF [62].

► **Pregunta 77. ¿Cuál es la definición más aceptada de CF típica o simple y atípica o compleja?**

En la literatura médica pueden encontrarse definiciones algo diferentes de CF simples y complejas. Sin embargo, para poder sacar partido de los estudios disponibles sobre el tema es importante utilizar las definiciones empleadas en la mayoría de ellos. En estos estudios se consideran CF complejas o atípicas aquellas que cumplen alguno de los siguientes criterios: CE parciales (incluyendo como tales las CE con parálisis de Todd), duración mayor de 10-15 minutos, recurrencia en el mismo proceso febril o en 24 horas. En cambio, se consideran CF simples o típicas aquellas que no cumplen ninguno de estos criterios [63, 64].

En dos metaanálisis, las CF complejas constituyeron el 20 % del total [63, 64]. En uno de ellos el 6% de las CF duraron más de 15 minutos, el 4% fueron focales y el 12% múltiples [64].

EVIDENCIAS	Nivel
Las CF complejas, definidas como aquellas que son parciales, prolongadas (más de 10-15 minutos de duración) o múltiples (más de una en 24 horas o en el mismo proceso febril) suponen un 20% del total y las CF simples, definidas como aquellas que no cumplen ninguno de estos criterios un 80%	I

► **Pregunta 78. ¿Qué fármacos pueden emplearse para el tratamiento de una CF en curso?**

DZP ha sido hasta ahora el fármaco más ampliamente utilizado para el tratamiento urgente de todos los tipos de CE tanto en niños como en adultos. Puede emplearse por vía endovenosa (0,3 mg/kg, máximo 10 mg) o si no es posible disponer inmediatamente de ella, por vía rectal (0,5 mg/kg, máximo 10 mg). Hay una amplia experiencia en el empleo de este fármaco por los propios cuidadores del niño en el ámbito extrahospitalario.

Dos ECA, uno de ellos con cegamiento (clase I), compararon MDZ por mucosa bucal con DZP rectal, ambos fármacos a una dosis de 0,5 mg/kg, encontrando una mayor eficacia de MDZ con igual tolerabilidad [65, 66]. En un ECA sin cegamiento (clase III) se comparó el tratamiento con MDZ intranasal a 0,2 mg/kg con DZP iv a 0,3 mg/kg y ambos fármacos fueron igualmente efectivos [67]. En otro ECA sin cegamiento (clase III), se comparó MDZ intranasal a 0,2 mg/kg con DZP rectal a 0,3 mg/kg y se encontró una eficacia ligeramente mayor de MDZ intranasal [68].

La experiencia con el empleo de MDZ bucal o intranasal en el medio extrahospitalario por personal no sanitario es muy limitada.

EVIDENCIAS	Nivel
DZP por vía rectal o endovenosa es eficaz para el tratamiento de una CE en curso	I
MDZ bucal es más efectivo que DZP rectal para el tratamiento de una CE en curso	I
MDZ intranasal es más efectivo que DZP rectal para el tratamiento de una CE en curso	III
MDZ intranasal es igual de efectivo que DZP iv para el tratamiento abortivo de las CE	III
No se ha demostrado la seguridad del empleo de MDZ por mucosa bucal o intranasal en el medio extrahospitalario	IV

► **Pregunta 79. ¿Está indicado realizar analíticas, punción lumbar, pruebas de imagen cerebral o EEG en el niño con una CF?**

El objetivo de las analíticas, punción lumbar y estudios de imagen cerebral es descartar otras causas de CE agudas sintomáticas, en especial una infección del SNC.

Punción lumbar. Para valorar la necesidad de realizar una punción lumbar es preciso conocer cuántos de los niños que se presentan con una CE con fiebre tienen meningitis y si una CE con fiebre puede ser la manifestación exclusiva de una meningitis. En una revisión sistemática se encontraron varios estudios de clase III/IV que muestran que la incidencia de meningitis bacteriana en niños con CE con fiebre se encuentra entre 1,8 y 7%. En la mayoría o en todos los casos estaba presente algún otro signo de meningitis [69].

Existe un estudio realizado con 309 niños valorados por una primera CE asociada con fiebre en dos servicios de urgencias hospitalarios con el objetivo de determinar si podía descartarse meningitis exclusivamente a través de la información clínica (exploración física y anamnesis). De los 309, se diagnosticó a 23 niños de meningitis (7% del total). La presencia de uno o más de los siguientes datos en la información clínica discriminaron a 21 de los 23 identificados: petequias, rigidez de nuca, coma, somnolencia persistente, CE repetidas, paresia en la exploración. Los otros dos niños tenían en la historia otros datos que suscitaban sospecha de meningitis [70].

En un estudio retrospectivo de clase IV de 115 casos de meningitis con CE, el 93% presentaban disminución del nivel de conciencia y el resto de los casos de meningitis bacteriana otros signos o síntomas sospechosos (rigidez de nuca, CE focales prolongadas, CE múltiples o petequias). En el 79% de los casos las CE fueron complejas [71].

En un estudio prospectivo multicéntrico de clase III se encontró que la incidencia de meningitis en niños con EE febril fue del 17%. Ninguno de los niños presentaba exantema ni signos meníngeos al ingreso [72].

Determinaciones analíticas. En una revisión sistemática se encontraron varios estudios de clase III/IV que muestran que la determinación rutinaria de electrolitos, calcio, fósforo, magnesio, glucemia o hemograma no aportaron datos útiles para dirigir el tratamiento del paciente que no hubiesen sido sospechados clínicamente [69].

Estudios de imagen cerebral. Una revisión sistemática no encontró estudios sobre la realización de pruebas de imagen cerebral en niños con CF simples [69]. En un estudio de clase IV, retrospectivo con 71 pacientes que habían presentado una primera CF compleja, ninguno de ellos tuvo una patología intracraneal que requiriera una intervención médica o quirúrgica de urgencia, por lo que los autores concluyeron que la realización de estudios de imagen cerebral de rutina en estos pacientes es innecesaria [73].

EEG. En una revisión sistemática no se encontró ninguna evidencia de que el EEG ayude a predecir el riesgo de recurrencia de las CF o el riesgo de desarrollar epilepsia posteriormente, ni siquiera en el caso de las CF complejas. No obstante, no se ha realizado ningún estudio prospectivo con una muestra del tamaño suficiente como para responder definitivamente a esta cuestión [69].

EVIDENCIAS	Nivel
En los niños con una CF simple sin datos clínicos asociados que susciten sospecha de meningitis, el riesgo de meningitis bacteriana es probablemente muy bajo. El riesgo es mayor en los pacientes con CF complejas y EE	III/IV
La realización rutinaria de analíticas (hemograma, glucemia, electrolitos, calcio, magnesio) no es útil para el manejo de los niños con CF	IV
La probabilidad de encontrar alteraciones en las pruebas de imagen cerebral capaces de modificar el tratamiento del paciente es probablemente nula en los niños con CF simples o complejas que se encuentran bien después de la CF	IV
El EEG no es útil para predecir el riesgo de recurrencia ni el riesgo de epilepsia posterior en las CF simples o complejas	IV

► Pregunta 80. ¿Cuál es el riesgo de recurrencia de las CF y existen factores predictivos?

En dos metaanálisis y varios estudios de cohortes prospectivos de clase I posteriores, se encontró que el 64% de los pacientes tienen una sola CF, el 13% dos y sólo 4-8% tres o más. La probabilidad media de recurrencia es del 30 al 40 % tras una primera CF y del 50% tras una segunda CF. Tras una primera CF, la mitad de las recurrencias se producen en los primeros 6 meses, tres de cada cuatro en el primer año y el 90% en los primeros dos años [63, 64, 74, 75].

En los citados estudios se han encontrado varios factores de riesgo de recurrencia que se muestran en la tabla 14.1 junto a un modelo aproximado para calcular el riesgo de recurrencia extraído de los estudios más significativos [63, 64, 74-76].

Tabla 14.1. Riesgo de recurrencia tras una primera CF en niños sin tratamiento preventivo

Factores de riesgo:
- edad inferior a 12-18 meses *
- antecedentes de CF en familiar de primer grado *
- menor temperatura (cercana a 38°C) **
- menor duración de la fiebre antes de la CE (< 1h) **
- epilepsia en familiar de primer grado **
- frecuentes episodios febriles subsiguientes (asistencia a guardería)**
- una primera CF múltiple **
Cálculo aproximado de probabilidad de recurrencia a los 2 años:
Niños sin factores de riesgo: menos del 15%
Con un factor de riesgo: alrededor del 25%
Con dos: del 30 al 50%.
Con tres o más factores de riesgo: más del 60%

* Factores de riesgo más claramente asociados a la recurrencia de CF

** Factores de riesgo con una asociación menos clara

EVIDENCIAS	Nivel
El riesgo de recurrencia tras una primera CF es del 30-40% y tras una segunda CF del 50%	I
Los factores más claramente relacionados con un aumento del riesgo de recurrencia son una edad menor de 18 meses y una historia de CF en familiares de primer grado	I

► **Pregunta 81. ¿Cuál es el riesgo de epilepsia posterior en las CF y existen factores predictivos?**

En un gran estudio de cohortes prospectivo (National Collaborative Perinatal Project) se encontró una incidencia de epilepsia del 2% a los 7 años de edad. Un 1% más de los casos habían tenido una única CE no provocada. Se encontraron tres factores de riesgo para el desarrollo posterior de epilepsia: historia familiar de CE sin fiebre en familiares de primer grado, presencia de un déficit neurológico previo y primera CF compleja. El riesgo de epilepsia fue del 0,5% en los niños sin CF, del 0,9% en los niños con CF y ningún factor de riesgo, del 2% en aquellos con CF y un factor de riesgo y del 9,6% en aquellos con CF y dos factores de riesgo [77].

Un estudio de cohortes con 428 niños seguidos durante más de dos años desde la primera CF encontró que el 6% presentaron una o más CE no provocadas en el seguimiento. Los factores predictivos de un mayor riesgo fueron los siguientes: anomalías del desarrollo o neurológicas previas, CF complejas, historia familiar de epilepsia, CF recurrentes en diferentes procesos febriles y breve duración de la fiebre antes de la CF inicial [78].

Otro estudio de cohortes prospectivo mostró que el riesgo de epilepsia en los niños con CF fue del 7% a los 25 años: 1.4% para la población general, 2.4 % si el niño había presentado únicamente CF simples, 6,8 % si había presentado CE con 1 criterio de CF compleja, 17 - 22 % si había presentado CE con 2 criterios de CF compleja y 49 % si había presentado CE que cumplieran 3 criterios de CF compleja [79].

Un estudio reciente de 23 años de seguimiento ha mostrado una incidencia acumulada de epilepsia en personas con antecedentes de CF de 6.9% en comparación con el 1.8% en personas sin estos antecedentes. Este estudio ha revelado un mayor riesgo de epilepsia en niños con un test de Apgar inferior a 7 a los 5 minutos de vida y en aquellos con un diagnóstico previo de parálisis cerebral. El tipo de CF no fue investigado en este estudio [80].

En otro estudio de cohortes prospectivo con un seguimiento de 10 años el riesgo de epilepsia posterior fue del 2% (un 1% más de los casos tuvieron una única CE no provocada). El riesgo fue del 1% para las CF simples, 4% para las CF múltiples, 6% para las CF prolongadas y 29% para las focales [81]. Otros estudios también han mostrado que dentro de las CF complejas el riesgo es especialmente elevado para las CE focales [79, 82].

Un estudio ha encontrado un mayor riesgo de epilepsia asociado a la persistencia de las CF por encima de los 5 años de edad [83].

EVIDENCIAS	Nivel
En los niños con CF, el riesgo de epilepsia posterior es del 2% a los 7-10 años y del 7% a los 23-25 años	I
Son factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia un déficit neurológico previo, antecedentes de CE no provocadas en familiares de primer grado y las CF complejas (en especial focales). En pacientes sin ningún factor de riesgo el incremento del riesgo de epilepsia es pequeño	I

► Pregunta 82. ¿Pueden las CF provocar daño cerebral y cuál es la relación entre CF y epilepsia del lóbulo temporal?

En tres estudios de cohortes prospectivos no se encontró ninguna diferencia en inteligencia o rendimiento académico entre los niños con CF (simples o complejas) y los controles [84, 85]. Incluso en los casos de EE el pronóstico fue excelente [84, 86, 87].

Una de las cuestiones más controvertidas dentro de la epileptología es si las CF prolongadas dañan el hipocampo y son causa de epilepsia del lóbulo temporal. Es conocido que los antecedentes de CF prolongadas son frecuentes en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Un estudio retrospectivo con RM encontró una asociación entre atrofia hipocampal y antecedentes de CF prolongadas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal [88]. Dos estudios con RM han encontrado lesiones agudas en el lóbulo temporal tras CF prolongadas [89,90]. En un estudio de ligamiento genético de CF se encontró que pacientes con CF seleccionados de familias con varios miembros con CF tenían mayor riesgo de epilepsia del lóbulo temporal que aquellos miembros de la familia sin antecedentes de CF. También encontraron una fuerte asociación entre CF, epilepsia del lóbulo temporal y esclerosis temporal medial, siendo el determinante más importante de ésta asociación la presencia de CF prolongadas [91].

No obstante, varios estudios de cohortes prospectivos poblacionales no han encontrado una asociación entre las CF y la epilepsia del lóbulo temporal. Sin embargo, el tamaño de los estudios realizados no permite excluir la asociación, si bien indica que en caso de existir el riesgo es muy bajo [77, 78, 92].

EVIDENCIAS	Nivel
No hay evidencia de que las CF originen ningún tipo de daño en el SNC que de lugar a déficit cognitivos o motores	I

► Pregunta 83. ¿Es eficaz y efectivo el tratamiento antiepiléptico continuo o intermitente para prevenir la recurrencia de las CF?

Tratamiento continuo

En un metaanálisis publicado en 1988, se encontró que la probabilidad de recurrencia fue menor en los pacientes tratados con PB (OR 0,8; IC 95%: 0.53-1.20), pero no para los tratados con VPA (OR 1,42; IC 95%: 0.85-2.36) en comparación con los tratados con placebo. Ninguno de estos resultados fue significativo estadísticamente [93].

En un metaanálisis más reciente, publicado en 1997, se encontró que el riesgo de recurrencia fue significativamente inferior en los niños que recibieron tratamiento con PB en comparación con los que recibieron placebo (OR 0.54; CI 95%: 0.33-0.90; p 0.017; NNT 8). El riesgo de recurrencia también fue significativamente inferior en los niños tratados con VPA en comparación con los que recibieron placebo (OR 0.09; CI 95%: 0.01-0.78; p 0.011; NNT 4) [94].

Otro metaanálisis publicado en 2003 [95], encontró que el riesgo de recurrencia fue significativamente inferior en los pacientes tratados con PB que en aquellos tratados con placebo (OR 0,54; 95% CI: 0,38-0,76); $p < 0,01$; NNT 8).

EVIDENCIAS	Nivel
La profilaxis continua con PB es eficaz para prevenir la recurrencia de las CF	I
La profilaxis continua con VPA es probablemente eficaz para prevenir la recurrencia de las CF	I

Tratamiento intermitente

Se han realizado tres ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego (clase I) que comparan la profilaxis intermitente con DZP oral o rectal con placebo, que han arrojado resultados contradictorios. Dos concluyeron que la profilaxis es ineficaz [96, 97] y uno que es eficaz [98]. Un metaanálisis que incluyó estos tres estudios encontró un menor riesgo de recurrencia en los pacientes tratados pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR 0.81; CI 95%: 0.54-1.22; $p = 0.31$) [94]. Sin embargo, los dos estudios en los que la profilaxis no fue efectiva han sido objeto de crítica, el primero de ellos porque hubo una alta tasa de incumplimiento terapéutico en los niños con recurrencia [96], y el segundo porque la dosis empleada fue muy baja [97]. En el estudio que mostró eficacia de la profilaxis intermitente se encontró que la profilaxis con DZP era efectiva en niños con alto riesgo de recurrencia e inefectiva en niños con bajo riesgo. El 39% de los niños que recibieron al menos una dosis presentaron como mínimo un efecto adverso moderado, los más frecuentes fueron ataxia, somnolencia e irritabilidad.

Un buen número de otros estudios de menor calidad metodológica han encontrado que la profilaxis intermitente con DZP es eficaz. DZP se ha empleado generalmente a dosis de 0,5 mg/kg/dosis (máximo 10 mg) por vía oral o rectal cada 8-12 horas, durante las primeras 48 horas de los procesos febriles, que es cuando se producen la mayoría de las CF.

EVIDENCIAS	Nivel
La profilaxis intermitente con DZP para prevenir la recurrencia de las CF puede ser eficaz	III

► **Pregunta 84. ¿Es eficaz y efectivo el tratamiento antiepiléptico continuo o intermitente para prevenir el desarrollo de epilepsia posterior?**

En un estudio aleatorizado para valorar la eficacia de PB tras una primera CF con 400 niños, los autores dividieron a los pacientes en tres grupos [99]. El primer grupo de pacientes (grupo I) recibió PB a diario, el segundo recibió PB intermitente al comienzo de la fiebre y

el tercero no recibió PB. La incidencia de CF recurrentes fue significativamente inferior en el primer grupo (8%) comparado a los otros dos grupos (30%). Los niños fueron seguidos una media de 6.3 años [100]. El 3.5% de los niños (14 niños) presentaron CE afebriles. No se pudo demostrar un beneficio del tratamiento con PB para disminuir el riesgo de CE afebriles subsiguientes. Sin embargo los autores señalaron las limitaciones del estudio: el pequeño volumen de pacientes con CE afebriles y el inadecuado cumplimiento del tratamiento con PB en la mayoría de los niños del grupo I que presentaron las CE afebriles.

En un estudio prospectivo se realizó un seguimiento de 12 años, hasta los 14 años de edad, de una cohorte de 289 niños con CF que habían sido aleatorizados a profilaxis intermitente (DZP en los procesos febriles) o no profilaxis (DZP durante la CE). Encontraron que el pronóstico a largo plazo respecto al desarrollo de epilepsia posterior, estado neurológico, desarrollo motor, cociente intelectual, capacidades cognitivas y desempeño escolar no estuvo influenciado por el tipo de tratamiento en la infancia. Tanto los niños con CF simples como aquellos con CF complejas tuvieron el mismo pronóstico favorable [85].

EVIDENCIAS	Nivel
No hay evidencias de que la prevención de la recurrencia de las CF disminuya el riesgo de epilepsia posterior o mejore el pronóstico neurológico	I

► **Pregunta 85. ¿Existen evidencias que justifiquen un manejo diferente de las CF simples y complejas?**

Como se ha comentado previamente, el riesgo de meningitis bacteriana es mayor en el paciente con CF complejas que en aquel con CF simples. Por tanto, es aconsejable un mayor nivel de vigilancia en estos casos. No se ha demostrado la utilidad de las pruebas de imagen cerebral en los niños con CF simples o complejas. No se ha demostrado la utilidad del EEG para la predicción del riesgo de recurrencia o de epilepsia posterior en los niños con CF simples o complejas.

El riesgo de epilepsia posterior es mayor en los niños con CF complejas que en aquellos con CF simples. Sin embargo no se ha demostrado la eficacia de la profilaxis continua o intermitente para prevenir el desarrollo de epilepsia posterior.

EVIDENCIAS
Las únicas diferencias bien establecidas entre las CF simples y complejas son: mayor probabilidad de meningitis bacteriana (Nivel III) y mayor riesgo de epilepsia posterior (Nivel I) en las CF complejas, que no puede ser prevenido con el tratamiento antiepiléptico (Nivel I)

Recomendaciones // Evaluación y tratamiento de las CF	Grado de recomendación
<p>Para el tratamiento de una CF en curso, en medio hospitalario, pueden emplearse tanto DZP rectal o endovenoso como MDZ bucal. En el medio extrahospitalario debe preferirse DZP rectal en tanto no se disponga de más experiencia</p>	<p>A</p>
<p>Si el paciente llega a la urgencia en estado poscrítico no debe administrarse antiepilépticos para evitar efectos iatrogénicos y facilitar la valoración posterior</p>	<p>RS</p>
<p>En la mayoría de los casos, la posibilidad de una meningitis bacteriana en niños con CF puede descartarse clínicamente. Por tanto, no se recomienda la realización rutinaria de punción lumbar. La punción lumbar debe realizarse cuando después de la CE persista una disminución del nivel de conciencia más de 1 hora, en presencia de otros signos o síntomas de meningitis o en caso de duda. Se aconseja mantener un mayor nivel de sospecha en los casos de CF complejas y EE</p>	<p>RS</p>
<p>No se recomienda la realización rutinaria de analítica (hemograma, glucemia, electrolitos, calcio, magnesio), en niños con CF simples o complejas. En el niño con fiebre y una CF debe actuarse como ante cualquier otro niño con fiebre</p>	<p>RS</p>
<p>No se recomienda la realización rutinaria de pruebas de imagen cerebral en los niños con CF simples o complejas. Se recomienda realizar una prueba de imagen cerebral urgente en los pacientes que no recuperan la conciencia por completo en unas horas, con parálisis de Todd (hemiparesia poscrítica) prolongada o con otras alteraciones focales en la exploración neurológica</p>	<p>RS</p>
<p>No se recomienda la realización de un EEG en niños con CF simples o complejas</p>	<p>RS</p>
<p>Puesto que el pronóstico de las CF es excelente y la profilaxis continua o intermitente con FAE no está exenta de efectos adversos, no se recomienda tratamiento preventivo en los pacientes con CF simples o complejas. Puede considerarse su empleo en niños con recurrencia frecuente, si bien no se ha demostrado la utilidad de esta práctica</p>	<p>RS</p>
<p>El único tratamiento recomendado para las CF es DZP rectal para abortar la CE en caso de que ésta dure más de 5 minutos</p>	<p>RS</p>
<p>A excepción de un mayor nivel de vigilancia para descartar la posibilidad de una meningitis bacteriana, se recomienda el mismo manejo para los niños con CF simples y complejas</p>	<p>RS</p>

Capítulo 15

Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos

► **Pregunta 86. ¿Cuáles son los riesgos derivados de la recurrencia de las CE?**

Lesión física: En un estudio prospectivo multicéntrico en pacientes con epilepsia activa, el riesgo de tener un accidente (contusión, herida, abrasión, fractura, torcedura, conmoción cerebral o quemadura) fue del 17 y 27% a los 1 y 2 años en los pacientes con epilepsia en comparación con 12 y 17% en los controles. La mayoría de los accidentes fueron leves [101]. No hemos encontrado estudios sobre el riesgo de lesión física que implica la recurrencia de una única CE, pero en base a estos datos parece razonable asumir que el riesgo es muy pequeño.

Muerte: La mortalidad en pacientes epilépticos es 2-3 veces mayor que en la población general, pero sólo una parte de estas muertes son directamente atribuibles a las CE en sí mismas (accidentes, EE y SUDEP) (ver capítulo 19). No se dispone de estudios sobre el riesgo de muerte atribuible a una única CE, pero de acuerdo con estas cifras parece razonable admitir que es muy bajo.

EE: En un estudio prospectivo con 407 niños menores de 18 años con una primera CE no provocada, el riesgo de tener una recurrencia y que ésta fuese un EE fue del 1,7% [102].

Calidad de vida, problemas sociales y psicológicos: En un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo se demostró que, en adultos, la recurrencia de las CE en pacientes con una primera CE o epilepsia de inicio reciente tiene un impacto negativo sobre varias medidas de calidad de vida: salud general, función cognitiva, ansiedad, depresión, autoestima, estigmatización, preocupación por la recurrencia de las CE, restricciones sociales, empleo y licencia para conducir [103]. Se desconoce la repercusión atribuible a una única CE.

EVIDENCIAS	Nivel
Los riesgos de muerte, lesión física o EE atribuibles a una CE son muy bajos	I
Las CE tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida pero se desconoce la repercusión atribuible a una única CE	I

► **Pregunta 87. ¿Cuál es el riesgo de recurrencia tras una o varias CE no provocadas y no tratadas?**

Una única CE:

En un metaanálisis, el riesgo de recurrencia tras una primera CE no provocada en los estudios prospectivos con niños y adultos fue del 36% a los 2 años (IC 95%: 32% a 39%). No obstante en algunos de estos estudios la proporción de pacientes tratados es inadmisiblemente alta [104].

En el estudio MESS (Multicenter epilepsy and single seizures), un ECA, en el que se incluyeron niños y adultos con todo tipo de CE, el riesgo de recurrencia tras una primera CE no tratada fue del 39% y 51% a los 2 y 5 años [105].

En tres estudios de cohortes prospectivos en niños con una baja proporción de pacientes tratados (0-16%), el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 37% (IC 95%: 32 a 42%) [102], 54% (IC 95%: 46 a 62%) [106] y 57% (IC 95%: 48 a 66%) [107]. El riesgo de recurrencia a los 5 años fue del 42% (IC 95%: 37 a 47%) [102] y 64% (IC 95%: 54 a 74%) [107].

Dos o más CE:

Varios estudios muestran que el riesgo de recurrencia es más elevado tras dos o más CE no tratadas. En el estudio MESS con niños y adultos, el riesgo de recurrencia tras dos o más CE no tratadas fue del 61 y 69% a los 2 y 5 años, significativamente más elevado que en los pacientes con una única CE [105]. El riesgo de recurrencia aumentó con el número de CE.

En un estudio en niños y adultos con una elevada proporción de pacientes tratados, el riesgo de recurrencia tras dos CE fue del 57% y 73% a los 1 y 4 años y el riesgo de recurrencia tras tres CE del 61% y 76% a los 1 y 3 años [108]. En un tercer estudio en niños, también con una elevada proporción de casos tratados, el riesgo de recurrencia fue del 63% y 72% a los 2 y 5 años tras dos CE y del 70% y 81% a los 2 y 5 años tras tres CE [109].

Puesto que en estos últimos estudios, una proporción importante de pacientes habían recibido tratamiento antiepiléptico, los riesgos de recurrencia obtenidos deben valorarse como estimaciones mínimas.

EVIDENCIAS	Nivel
El riesgo de recurrencia de una primera CE no tratada es del 40% a los dos años en estudios con niños y adultos y del 40-60% a los dos años en estudios en niños	I
El riesgo de recurrencia tras dos o más CE en niños y adultos es más elevado, al menos del 60% a los dos años	I

► **Pregunta 88.** ¿Existen factores pronósticos que permitan predecir con mayor exactitud el riesgo de recurrencia tras una o varias CE no provocadas en un paciente concreto?

Una única CE:

Un metaanálisis [104], tres estudios prospectivos más recientes en niños [102, 106, 107] y un ECA [110], muestran un mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con CE sintomáticas remotas y en aquellos con un EEG anormal. Además, los efectos de ambos factores son aditivos. Las pruebas son menos concluyentes con respecto a otros factores de riesgo.

En el estudio MESS, con niños y adultos, el riesgo de recurrencia a los 3 años fue del 28% para los pacientes con CE idiopáticas o criptogénicas y un EEG normal, del 67% para los pacientes con CE sintomáticas remotas y un EEG anormal y del 50% para aquellos con un solo factor de riesgo (CE sintomáticas remotas o EEG anormal) (Tabla 15.1) [110].

Tabla 15.1. Sistema de puntuación para la estimación del riesgo de recurrencia tras una o varias CE con o sin tratamiento en adultos [110].

	Índice pronóstico
Puntuación de inicio	
Una CE antes de la primera consulta	0
2 o 3 CE antes de la primera consulta	1
≥ 4 CE antes de la primera consulta	2
Sumar si está presente	
Trastorno o déficit neurológico, trastorno del aprendizaje o retraso en el desarrollo	1
EEG anormal (alteraciones epileptiformes u ondas lentas)	1
Clasificación por grupos del riesgo de recurrencia de las CE	Puntuación final
Bajo riesgo	0
Riesgo medio	1
Riesgo alto	2-4

	Tratamiento	Probabilidad de recurrencia a 1 año	Probabilidad de recurrencia a 3 años	Probabilidad de recurrencia a 5 años
Bajo riesgo	inicio	26%	35%	39%
	demora	19%	28%	30%
Riesgo medio	inicio	24%	35%	39%
	demora	35%	50%	56%
Riesgo alto	Inicio	36%	46%	50%
	demora	59%	67%	73%

En tres estudios prospectivos en niños, el riesgo de recurrencia es relativamente homogéneo para los pacientes con CE idiopáticas o criptogénicas (33%, 46% y 50% a los 2 años) pero muestra una mayor variabilidad para los pacientes con CE sintomáticas remotas (52%, 74% y 96% a los 2 años) [102, 106, 107]. En otro estudio de cohortes prospectivo en niños con CE sintomáticas remotas el riesgo de recurrencia fue de 87% (IC 95%: 78 a 96%) a los 2 años [111]. Por tanto, el riesgo de recurrencia en niños con CE sintomáticas remotas parece ser considerablemente mayor que en adultos.

En niños, un EEG anormal también aumenta el riesgo de recurrencia [102, 104, 106, 107], pero el efecto es considerablemente mayor para las alteraciones epileptiformes que para las no epileptiformes [104, 106, 107]. En adultos no se ha investigado este aspecto. En niños, dos estudios de cohortes prospectivos han investigado el efecto simultáneo de la etiología y el EEG [102, 107]. Ambos han encontrado un aumento del riesgo en pacientes con un EEG anormal (DEI u ondas lentas) únicamente en aquellos con CE idiopáticas o criptogénicas. El riesgo de recurrencia en los pacientes con CE idiopáticas o criptogénicas y un EEG con DEI fue del 52-65% a los 2 años en comparación con 24-42% para aquellos con un EEG normal [102, 107].

En comparación con los resultados de los mencionados estudios en niños, el modelo para la predicción de las recurrencias del MESS (Tabla 15.1), probablemente subestima el riesgo de recurrencias en todas las situaciones, pero especialmente en los pacientes con CE sintomáticas y un EEG anormal.

Dos o más CE:

En el estudio MESS un EEG anormal y una etiología sintomática remota también aumentaron el riesgo de recurrencia en los pacientes con dos o más CE [110].

En un estudio de cohortes prospectivo en niños con una elevada proporción de pacientes tratados [109], una etiología sintomática remota y un intervalo menor de 6 meses entre la primera y la segunda CE, pero no un EEG anormal, aumentaron el riesgo de recurrencia tras dos CE.

EVIDENCIAS	Nivel
Una etiología sintomática remota y un EEG anormal aumentan el riesgo de recurrencia tras una primera CE en niños y adultos. Los efectos de ambos factores son aditivos	I
En adultos se dispone de un modelo para la predicción del riesgo de recurrencia en pacientes con una o varias CE, tratados o no tratados (Tabla 15.1)	II
En niños el riesgo de recurrencia para las CE sintomáticas remotas es más elevado que en los adultos y el EEG sólo es útil para la predicción de las recurrencias en pacientes con CE idiopáticas o criptogénicas (Tabla 15.2)	I

Tabla 15.2. Riesgo de recurrencia tras una o varias CE no tratadas en niños

	Probabilidad de recurrencia a los 2 años
Una CE	
• Idiopática o criptogénica	
– EEG normal	24-42%
– EEG anormal	52-65%
• CE sintomática remota	52-96%
Dos CE	> 63%
Tres CE	> 70%

Tabla 15.3. Riesgo de recurrencia tras una o varias CE no tratadas en niños (esquema simplificado) (RS).

	Probabilidad de recurrencia a 2 años
Una CE	
• Idiopática o criptogénica	
– EEG normal	Riesgo bajo
– EEG anormal	Riesgo medio
• CE sintomática remota con EEG normal o anormal	Riesgo elevado
Más de una CE	Riesgo elevado
Riesgo bajo: 20-40% Riesgo medio: 50-60% Riesgo elevado: mayor del 60%	

► **Pregunta 89. ¿Son eficaces los FAE para prevenir la recurrencia de las CE?**

En un ECA [112] se comparó el tratamiento inmediato con la abstención terapéutica en 397 niños y adultos con una primera CE parcial secundariamente generalizada o tónico-clónica generalizada. Se encontró que el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 25% en los pacientes que iniciaron un tratamiento antiepiléptico en comparación con el 51% en los que permanecieron sin tratamiento.

Varios ECA más pequeños han encontrado un riesgo de recurrencia entre 4 y 22% en los pacientes tratados en comparación con 46-71% en los no tratados, con una diferencia de riesgos entre pacientes no tratados y tratados de 35-49% [113-116].

En el estudio MESS, un gran ECA pragmático (que refleja la práctica clínica habitual) en el que participaron 1443 niños y adultos se aleatorizó a los pacientes a recibir tratamiento inmediato o a diferir el tratamiento en espera de la posible aparición de una nueva CE. A diferencia del estudio del First Seizure Trial Group se incluyeron pacientes con todo tipo de CE. Se demostró que el tratamiento es eficaz para prevenir las recurrencias, si bien el efecto fue menor de lo observado en otros estudios. Para los pacientes con una única CE, el riesgo de recurrencia a los 2 y 5 años fue del 39% y 51% en aquellos que no recibieron tratamiento en comparación con el 32% y 42% para aquellos que lo recibieron. Para los pacientes con más de una CE, el riesgo de recurrencia a los 2 y 5 años fue del 61% y 69% en los que no recibieron tratamiento en comparación con el 43% y 57% en los que lo recibieron [105]. Se encontró además que no se obtiene ningún beneficio con el tratamiento en los pacientes con una primera CE, un EEG normal y ausencia de déficit neurológicos previos. Las diferencias entre este estudio y los estudios previos podrían reflejar la diferencia entre la eficacia en las condiciones de un ensayo clínico y la efectividad real en la práctica clínica.

EVIDENCIAS	Nivel
Los FAE reducen el riesgo de recurrencia tras una o varias CE. En los dos estudios principales la diferencia de riesgos a los 2 años entre pacientes tratados y no tratados fue del 7 y 26%	I
No se obtiene ningún beneficio con el tratamiento con FAE en los pacientes con bajo riesgo de recurrencia	I

► **Pregunta 90. ¿Qué otros beneficios pueden esperarse de los FAE?**

Riesgo de lesión física: En el estudio MESS se encontró que el tratamiento antiepiléptico no disminuyó el riesgo de lesiones y quemaduras [105].

Calidad de vida, problemas sociales y psicológicos: En el estudio MESS, con algunas deficiencias metodológicas en este aspecto, se encontró que en adultos, tanto la prevención de las CE como el tratamiento antiepiléptico tienen un claro impacto sobre la calidad de vida. Ambos efectos se contrarrestan y como consecuencia, a los 2 años del inicio del estudio, no se encontró ninguna diferencia en las medidas de calidad de vida (salud general, función cognitiva, bienestar psicológico y funcionamiento social) entre los pacientes aleatorizados a iniciar un tratamiento antiepiléptico y aquellos en los que se adoptó una actitud expectante. No obstante, la proporción de pacientes que habían perdido su licencia para conducir fue mayor en el grupo de actitud expectante (17%) que en el de tratamiento inmediato (10%) [103].

EVIDENCIAS	Nivel
No se ha demostrado que la medicación antiepiléptica disminuya el riesgo de lesión física o mejore la calidad de vida del paciente, salvo en que el inicio del tratamiento antiepiléptico disminuye la probabilidad de que el paciente pierda su licencia para conducir	I

► **Pregunta 91. ¿Cuáles son los riesgos de los FAE?**

En ensayos clínicos que comparan entre sí varios FAE de uso común, entre un 37 y un 53% de los pacientes informaron de algún efecto adverso [117, 118] y un 10-30% tuvieron que suspender la medicación debido a efectos adversos inaceptables [119-121]. Puesto que no hubo grupo con placebo, no todos los efectos adversos declarados pueden achacarse a la medicación antiepiléptica. Además, debe tenerse en cuenta que la tasa de efectos adversos observados suele ser mayor en los ensayos clínicos que en la práctica clínica cotidiana.

También debe tenerse en cuenta el riesgo de efectos adversos graves, teratogenia, efectos cognitivos y del comportamiento e interacciones farmacológicas.

EVIDENCIAS	Nivel
Hasta un 50% de los pacientes tratados con FAE pueden sufrir efectos adversos relacionados con la medicación y al menos un 10% tienen que suspender la medicación debido a efectos adversos inaceptables	I

► **Pregunta 92. ¿Puede la demora en el inicio del tratamiento con FAE empeorar el pronóstico de la epilepsia?**

Dos ECA en los que se comparó el tratamiento inmediato con una actitud expectante en espera de posibles recurrencias, en pacientes con una o varias CE, no han encontrado ninguna diferencia en la probabilidad de alcanzar una remisión a largo plazo entre las dos opciones [105, 122]. Por tanto, el inicio precoz del tratamiento no modifica el pronóstico a largo plazo de la epilepsia.

EVIDENCIAS	Nivel
La demora en el inicio del tratamiento antiepiléptico en niños y adultos con una o varias CE no disminuye la probabilidad de lograr una remisión a largo plazo	I

► **Pregunta 93. ¿Qué otros factores deben ser tenidos en cuenta en la decisión de iniciar tratamiento con FAE?**

Grado de certeza en el diagnóstico: El diagnóstico de CE es clínico y con frecuencia se producen dudas respecto al mismo. Esta situación queda bien reflejada en un estudio prospectivo observacional en el que se constató que el diagnóstico fue dudoso en un 25% de los casos y únicamente en un 10% de ellos se confirmó posteriormente el diagnóstico de epilepsia [106].

Síndrome epiléptico: Las series de casos y la experiencia clínica sugieren que los niños con epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales entran en remisión sin tratamiento antiepiléptico.

EE: Dos estudios de cohortes prospectivos han investigado el riesgo de recurrencia tras una primera CE no provocada en forma de EE. Ambos han encontrado un mayor riesgo de recurrencia únicamente en el grupo sintomático, si bien la diferencia fue estadísticamente significativa sólo en uno de los dos estudios [102, 123].

Tres estudios prospectivos en niños [124-126] y un estudio retrospectivo poblacional en niños y adultos [127] muestran que en pacientes con un episodio de EE, el riesgo de recurrencia como EE es del 21 al 32%. En el estudio retrospectivo [127] no se encontró ninguna diferencia en el riesgo de recurrencia entre los pacientes con EE idiopáticos/criptogénicos y aquellos con EE sintomáticos remotos. En cambio en uno de los estudios prospectivos el riesgo fue de tan sólo el 4% para los EE idiopáticos /criptogénicos en comparación con el 44% en el grupo de etiología sintomática remota [124] y en el otro, el riesgo fue del 15% para los criptogénicos, del 37% para los idiopáticos y del 52 % para los sintomáticos remotos [124]. Para los pacientes con EE sintomáticos progresivos el riesgo de recurrencia fue del 67% [124] y 100% [127] en dos estudios.

CE múltiples: Tres estudios de cohortes prospectivos, uno en adultos [128] y dos en niños [102, 107] no han encontrado un aumento del riesgo de recurrencia en pacientes con una primera CE múltiple (dos o más CE en 24 horas con recuperación completa entre ellas). Un estudio retrospectivo de menor calidad metodológica, encontró lo contrario [129].

Tiempo transcurrido desde la CE: Un factor importante es el intervalo de tiempo que ha transcurrido entre que el paciente tuvo la CE y es valorado por primera vez. En un meta-análisis se observó que el riesgo de recurrencia es mucho mayor en los primeros meses después de la CE inicial y luego va disminuyendo progresivamente, de modo que a los 2 años se han producido ya el 80% de las recurrencias [104]. Como ejemplo, en un estudio prospectivo el riesgo de recurrencia después de una primera CE tónico-clónica generalizada fue del 52% entre los pacientes incluidos en el estudio en las 4 semanas siguientes a la primera CE en comparación con el 15% entre los pacientes incluidos en el estudio 8 semanas después de la primera CE. [130].

EVIDENCIAS	Nivel
Las dudas en el diagnóstico de epilepsia son frecuentes	I
La epilepsia rolándica benigna puede remitir espontáneamente sin tratamiento con FAE	IV
El riesgo de que un niño o adulto con una primera CE en forma de EE sufra un nuevo EE es del 20-30%. Todos los estudios indican que los pacientes con CE sintomáticas remotas afrontan este riesgo, o incluso mayor, pero no está claro si el riesgo es tan elevado para los pacientes con CE idiopáticas o criptogénicas	I
No se ha demostrado que las CE múltiples (más de una en 24 horas) aumenten el riesgo de recurrencia	I
El riesgo de recurrencia disminuye tanto más cuanto más tiempo ha transcurrido desde la primera CE	I

Recomendaciones // Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos	Grado de recomendación
No debe iniciarse un tratamiento antiepiléptico sin una certeza razonable en el diagnóstico	RS
El inicio del tratamiento debe ser una decisión consensuada entre médico y paciente o sus familiares, después de proporcionarles información sobre los riesgos y beneficios del mismo	RS
En adultos se recomienda emplear el modelo del estudio MESS para informar sobre los riesgos de recurrencia estimados con y sin tratamiento (Tabla 15.1). No se recomienda el empleo de este sistema en niños	B
En niños, se recomienda emplear los riesgos de recurrencia observados en los estudios prospectivos disponibles (Tabla 15.2), aunque para informar a los padres puede ser preferible un esquema más sencillo como el que se muestra en la tabla 15.3 (RS). En ausencia de datos comparativos sobre el riesgo de recurrencia en niños tratados y no tratados, se debe al menos advertir a los padres que el inicio del tratamiento no garantiza la ausencia de recurrencias	B
Se desaconseja tratar a los pacientes con bajo riesgo de recurrencia (CE idiopáticas o criptogénicas con un EEG normal) porque no se ha demostrado su eficacia	A
Además del riesgo de recurrencia, debe tenerse en cuenta otros factores: efectos adversos de FAE, riesgo de lesión física o muerte, calidad de vida, problemas sociales y psicológicos	RS
En opinión de la SAdE, el balance entre riesgos y beneficios del tratamiento con FAE ante una primera CE, se inclina más hacia el tratamiento en los adultos (tanto más cuanto mayor sea la edad) y hacia la abstención terapéutica en niños	RS
Como estrategia general, no se aconseja el tratamiento después de una primera CE. No obstante, y siempre teniendo en cuenta la opinión del paciente y/o sus familiares, se considerará el inicio de tratamiento en adultos con una primera CE sintomática remota o con EEG con DEI. Se considerará el inicio del tratamiento en los niños con una primera CE sintomática remota	RS
Siempre teniendo en cuenta la opinión del paciente y/o sus familiares se considerará iniciar tratamiento en los niños y adultos con dos o más CE	RS
Las CE múltiples (más de una en 24 horas) a efectos de tratamiento crónico con FAE, deben ser consideradas igual que las CE únicas	A
En los pacientes con epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales, si las CE son bien toleradas, puede discutirse con los padres la posibilidad de no iniciar el tratamiento	RS

Capítulo 16

Bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico crónico

El tratamiento médico de las epilepsias tiene como finalidad principal eliminar las CE sin efectos adversos derivados de la medicación y permitir una adecuada inserción laboral y social del paciente. Por otra parte, las CE pueden debutar a cualquier edad y precisan un tratamiento prolongado que se deberá adaptar a las condiciones personales del paciente.

► **Pregunta 94. ¿De qué factores depende la forma de iniciar un tratamiento antiepiléptico crónico?**

La decisión de iniciar el tratamiento, por sus implicaciones sociales y personales, no se puede someter a unas reglas estrictas, sino que debe considerarse de forma individual, teniendo en cuenta la multitud de factores asociados a las CE y su tratamiento, tanto sociales, como médicos o económicos. En última instancia, debe ser el propio paciente o sus familiares, quienes después de haber recibido información sobre los riesgos y beneficios del tratamiento antiepiléptico, tomen la decisión acerca de la conveniencia de iniciar el tratamiento (ver capítulo 15) [131, 132].

Por otra parte, es necesario evitar el sobretratamiento, por lo que será necesario realizar una evaluación lo más completa posible del paciente, evitando tratamientos que podrían ser precipitados, sin estar seguros del diagnóstico, lo que podría tener importantes implicaciones médicas y sociales que mermarían la calidad de vida del sujeto.

Como se concluye en otros apartados de esta Guía, existe un consenso generalizado en iniciar el tratamiento antiepiléptico con un sólo FAE, empleado en dosis que controlen las CE, o bien llegando de forma paulatina a sus dosis máximas

En cuanto a la elección del FAE inicial, ésta va a depender del tipo de epilepsia, de determinadas características del paciente (edad, sexo, profesión, comorbilidad etc.), del perfil farmacocinético, de los efectos adversos de los distintos fármacos y de la accesibilidad a la medicación (Tabla 16.1).

Tabla 16.1. Variables determinantes de la elección del FAE en pacientes con una epilepsia de comienzo.

Variables del FAE	Variables del paciente	Variables nacionales
<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia sobre el tipo de CE y síndrome epiléptico • Efectos adversos dosis dependiente • Reacciones idiosincrásicas • Toxicidad crónica • Teratogenia • Farmacocinética • Interacciones • Formas de presentación 	<ul style="list-style-type: none"> • Base genética • Género • Edad • Co-medicaciones • Comorbilidad • Capacidad de cumplimiento terapéutico • Cobertura sanitaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad del FAE • Coste del FAE

► **Pregunta 95. ¿Cuáles son los factores dependientes del FAE?**

La primera consideración para la elección de un FAE es su eficacia demostrada sobre un tipo de CE o síndrome epiléptico. Para la mayoría de FAE clásicos, su eficacia en clínica humana se dedujo de modelos animales o incluso fue descubierta por azar. Para los FAE de segunda generación disponemos de ECA que demuestran su eficacia comparativa con placebo, si bien muchos de ellos se realizaron para cumplir las normas de Organismos Reguladores con vistas a su comercialización. En estos ensayos se han excluido inicialmente niños, pacientes con otras patologías, mujeres en edad fértil y la mayoría de pacientes con epilepsias generalizadas, lo que constituye un importante sesgo a la hora de indicar preferencias de FAE frente a CE o síndromes epilépticos. Más recientemente se han establecido estudios comparativos entre FAE y para determinados tipos de CE. Por otro lado, en la elección de un FAE, es necesario ser muy cuidadoso, ya que puede ocurrir que un tipo de epilepsia determinado empeore por un FAE que no solo no es efectivo, sino que además puede aumentar la frecuencia de CE del paciente. Esta circunstancia, conocida desde hace tiempo, se pone en evidencia de forma clara, cuando se administra un determinado fármaco con indicación para una epilepsia parcial a un paciente con epilepsia generalizada.

En cuanto a los efectos adversos, algunos de los FAE de segunda generación han demostrado un menor potencial de toxicidad, fundamentalmente del tipo neurotóxico e idiosincrásico, aunque aún no se conoce totalmente la toxicidad crónica y la teratogenia de algunos de ellos.

Las interacciones farmacológicas son otro factor a tener en cuenta. La adición o retirada de un fármaco concomitante puede originar una pérdida inesperada del control de las CE, o la aparición de toxicidad. Además, es frecuente que los distintos FAE influyan en los efectos terapéuticos o tóxicos de otros fármacos, por lo que es importante prevenir y minimizar los riesgos de interacciones que pueden producirse con otros medicamentos. Conocemos que existen interacciones farmacocinéticas, en las que un fármaco modifica la

concentración sérica de otro, e interacciones farmacodinámicas, en las que el fármaco modifica la eficacia y/o la toxicidad de otro sin afectar su nivel sérico. Pueden producirse interacciones farmacocinéticas entre los propios FAE, que son frecuentes y muy relevantes desde el punto de vista clínico, especialmente entre los FAE clásicos. Por regla general, los FAE de segunda generación no influyen sobre el metabolismo de otros fármacos, ya que o bien se eliminan por vía renal (GBP, LEV, PGB) o se metabolizan por vías diferentes del citocromo P-450 (LTG, OXC) [133]. En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, se conoce que la politerapia con varios FAE puede aumentar la eficacia como consecuencia de la adición de diferentes mecanismos de acción, o la toxicidad como consecuencia de la adición de efectos secundarios similares. Las interacciones farmacodinámicas son beneficiosas cuando aumentan la eficacia sin aumentar la toxicidad, y perjudiciales si aumentan la toxicidad más que la eficacia. Las interacciones farmacodinámicas más problemáticas y frecuentes aparecen en terapias concomitantes con agentes que poseen perfiles de neurotoxicidad parecidos [134].

► **Pregunta 96. ¿Hay FAE que hayan demostrado una mayor eficacia y efectividad en determinados tipos de CE o síndromes epilépticos?**

Para iniciar el tratamiento, además de los FAE denominados clásicos, han sido aprobados para su uso en monoterapia GBP, LEV, LTG, OXC y TPM. La eficacia de los diferentes FAE frente a los distintos tipos de CE y síndromes epilépticos se revisa en profundidad en los capítulos 6 y 7. Para valorarlas disponemos en la actualidad de ensayos clínicos, metaanálisis y varias revisiones sistemáticas de calidad [132, 135] Más recientemente se ha publicado además un gran ECA sin cegamiento (estudio SANAD) para comparar entre sí varios de los FAE de uso común en las CE parciales y generalizadas [117, 118] Para el tratamiento de las CE parciales se han mostrado eficaces CBZ, GBP, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA [132, 135]. En el estudio SANAD se concluyó que, considerando eficacia y tolerabilidad, LTG es significativamente mejor que CBZ, GBP y TPM [117]. Para el tratamiento de las CE tónico-clónicas generalizadas se ha demostrado la eficacia de CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA [132] En las CE de ausencia son eficaces ESM, LTG y VPA [132]. En el estudio SANAD, se encontró que para las epilepsias generalizadas consideradas en conjunto, VPA es más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM. Por otra parte, hay evidencias que sugieren que CBZ, OXC, PB, PHT, TGB y VGB pueden agravar las CE de ausencia y mioclónicas [132]. Esto es importante al considerar el tratamiento de las epilepsias generalizadas, ya que a menudo coexisten las ausencias o las CE mioclónicas con las CE tónico-clónicas generalizadas.

► **Pregunta 97. ¿Cuáles son los factores dependientes del paciente?**

La velocidad de metabolismo de los FAE varía mucho de unos pacientes a otros, y es influida por múltiples factores, siendo una de las causas principales de la variabilidad de la respuesta al tratamiento. Entre los diversos factores que influyen en el metabolismo de los FAE se encuentran la variabilidad genética, su tipo de cinética, la edad, y las interacciones con otros fármacos. Todos estos factores influyen sobre la semivida y es necesario tenerlos en cuenta, tanto al evaluar el nivel estable, como la fluctuación de los niveles séricos [136]. No

obstante, esta no es la única razón por la que estos factores son importantes en el momento de elegir un FAE (Tabla 16.2).

Tabla 16.2. Factores que alteran la respuesta a los FAE

Factor	Consecuencias y FAE afectados
Ingesta de alimentos	Aumenta la absorción: OXC y PHT Retrasa la absorción: TGB, TPM y VPA (cubierta entérica)
Nutrición enteral	Reduce nivel de PHT administrado por sonda nasogástrica
Recién Nacido	Menor absorción oral de PB y PHT Menor unión a proteínas de PHT Menor eliminación de BZD, PB, PHT y VPA
Niño	Menor absorción de VGB Mayor eliminación de CBZ, ESM, LEV, PB, PHT, TGB, TPM y VPA
Pubertad	Disminuye la eliminación en niñas de PHT
Anciano	Menor unión a proteínas de CBZ, PHT y VPA Menor excreción renal de GBP, LEV, TPM y VGB Menor metabolismo de CBZ, CLB, LTG, PHT y VPA Mayor frecuencia de errores en la toma
Menstruación	Aumenta la eliminación de PHT
Embarazo	Disminución de los niveles séricos de los FAE por incumplimiento Disminución de la unión a proteínas de PHT y VPA Aumento del metabolismo de CBZ, LTG y PHT Aumento de la excreción renal de PB y PRM Cambios acusados en el 3 ^{er} trimestre y revierten tras el parto
Enfermedad renal	Menor eliminación de GBP, LEV, LTG, PB, PRM, TPM y VGB Menor nivel total con igual nivel libre de PHT, TGB y VPA La diálisis elimina ESM, GBP, LEV, OXC, PB, PRM, TPM y VGB La diálisis no elimina BZD, CBZ, LTG, PHT, TGB y VPA
Enfermedad hepática	Menor unión a proteínas de PHT Menor eliminación de BZD, PHT y TGB Mayor concentración libre de PHT , especialmente en el anciano
Sínd. de Gilbert	Menor eliminación de LTG y VPA
Fiebre	Aumenta la eliminación de CBZ, PB y PHT

Edad

El inicio de un tratamiento antiepiléptico suele ser problemático en el periodo de recién nacido, y mucho más en los pretérminos, ya que a estas edades el paciente es muy sensi-

ble a los distintos FAE, tanto desde el punto de vista farmacocinético, como farmacodinámico, siendo por lo tanto necesario ajustar la dosis de la medicación con la máxima cautela. Una dificultad añadida es la vía de administración del fármaco, ya que debe recurrirse obligatoriamente a preparados líquidos por vía enteral, o utilizar la vía rectal o parenteral.

Los lactantes y niños pequeños, tienen unas características farmacológicas especiales, que vienen definidas por una mayor rapidez en la eliminación de los fármacos, algo que ocurre tanto en lo que se refiere a las distintas vías metabólicas, como a la excreción renal. Por este motivo, las dosis que deben administrarse, hay que establecerlas en función del peso o la superficie corporal, y han de ser mayores comparativamente a las administradas en la edad adulta, lo que a su vez condiciona la existencia de una mayor facilidad de presentar efectos adversos idiosincrásicos, cuya causa es la producción de metabolitos intermedios, como destaca el hecho de que tanto la hepatotoxicidad de VPA como las reacciones cutáneas inducidas por LTG, sean mucho más frecuentes en la infancia. Como ocurre en el periodo neonatal, en ocasiones se plantean dificultades terapéuticas, al no existir formulaciones para uso pediátrico. En un trabajo aleatorizado y multicéntrico, se ha probado que la forma en suspensión oral de OXC, reduce los efectos adversos de la medicación en los niños y es mucho mejor aceptado por los pacientes y sus familiares [137].

La incidencia de epilepsia en los ancianos es 2-3 veces mayor que en la población adulta. Prácticamente las dos terceras partes de las epilepsias de inicio en el anciano son sintomáticas, y el otro tercio criptogénicas. La causa más frecuente de epilepsia en las personas mayores es la patología cerebrovascular, relacionada con cerca del 50% de las epilepsias de los ancianos [138]. Los pacientes ancianos presentan alteraciones en su metabolismo que modifican la farmacocinética de los FAE, que se traducen fundamentalmente en una disminución de la velocidad de eliminación y el consiguiente aumento de su vida media, lo que comporta una mayor susceptibilidad a padecer efectos adversos. La comorbilidad asociada en muchas ocasiones aumenta el riesgo de interacciones con otros posibles fármacos concomitantes. Además, determinados efectos secundarios frecuentemente relacionados con los FAE, tienen una relevancia especial en los ancianos, por la posibilidad de inducir trastornos cognitivos, osteoporosis o el aumento de peso, que incrementa la morbilidad cardiovascular, y que se asocian fundamentalmente a los FAE clásicos. La respuesta a los FAE es buena en este grupo de edad y la tolerancia a los mismos es el principal factor para su elección [139]. Los FAE de segunda generación presentan en general una mejor tolerabilidad en el anciano. En un ensayo clínico para comparar CBZ, LTG y GBP se demostró una peor tolerabilidad de CBZ por lo que parece preferible utilizar LTG o GBP [140].

Sexo

Aunque la mayoría de las mujeres con epilepsia tienen un embarazo y un parto normales, el riesgo de complicaciones es más alto que para las mujeres sin epilepsia. El riesgo de un control inadecuado de las CE, puede ser más perjudicial para el feto que el uso de FAE.

Ocasionalmente, una mujer embarazada puede tener una primera CE no provocada. Su tratamiento debe valorar tanto el bienestar del feto como la salud de la madre. Se ha demostrado, que tras una CE tónico-clónica generalizada se produce una alteración del ritmo cardíaco compatible con una acidosis, aunque de forma reciente se ha comprobado

con el estudio EURAP [141], que, incluso cuando la madre sufre un EE, el pronóstico es menos grave del esperado. Dado su potencial teratogénico, muchos clínicos prefieren retrasar en lo posible el tratamiento con FAE, hasta bien pasado gran parte del segundo trimestre [142].

Hay otros muchos factores a tener en cuenta en cuanto al sexo del paciente que va a iniciar un nuevo tratamiento antiepiléptico. Se conoce que las reacciones adversas son más frecuentes en la mujer que en el hombre, ya que existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, que aunque en ocasiones puedan no ser significativas, en otras son un factor determinante a la hora de iniciar el tratamiento [143] como la mayor frecuencia en la mujer del exantema grave por LTG, la miopía y el glaucoma inducidos por TPM. Otro factor que debe ser tenido en cuenta en la mujer en edad fértil es el potencial de interacción de los FAE con los anticonceptivos orales (ver capítulo 21).

Comorbilidad

Se conoce que alrededor del 1–2.5% de personas van a sufrir una discapacidad intelectual [144] y de éstos, el 14–44% tendrán epilepsia, con un porcentaje mucho más elevado en los pacientes con un mayor grado de discapacidad. A la inversa, un 20–30% de los epilépticos tienen retraso mental y un porcentaje adicional, déficit cognitivos más sutiles. En este grupo de pacientes, la epilepsia tiene un peor pronóstico y los efectos adversos cognitivos de los FAE son especialmente preocupantes. Sin embargo, existen escasos ECA en estos pacientes, posiblemente por la dificultad de obtener un consentimiento informado, por la presencia de medicaciones concomitantes y por la complejidad en el seguimiento de los pacientes.

La comorbilidad psiquiátrica es muy frecuente en las personas que padecen epilepsia, con tasas de incidencia muy por encima de la existente en el resto de la población, que llega a ser hasta 2,6 veces mayor. De hecho, las tasas de suicidio son 10 veces más elevadas en los epilépticos que padecen trastornos psiquiátricos [145]. La mayoría de los psicofármacos y FAE, son metabolizados por el hígado, por lo que al administrarlos de forma simultánea puede producirse un riesgo de interacciones que aumenten la frecuencia crítica o provoquen efectos adversos. Además, es necesario considerar que existen múltiples factores que determinan la susceptibilidad de los psicofármacos para producir CE [146] como la susceptibilidad individual genéticamente determinada, los factores adquiridos individuales y los factores relacionados con el psicofármaco.

Se conoce que el 4% de los pacientes con CE van a tener un proceso neofornativo cerebral, y que entre los sujetos con tumores cerebrales, la frecuencia de epilepsia es del 30%, siendo los gliomas de bajo grado, los más epileptógenos. La mayoría de los antiepilépticos clásicos son inductores enzimáticos del citocromo P450, con lo que van a competir con una gran cantidad de fármacos que se usan en oncología, y muchas veces van a disminuir su eficacia. VPA, que es inhibidor, va a provocar una disminución del metabolismo de los anti-neoplásicos, y por lo tanto pueden aumentar su toxicidad. De la misma forma, los FAE clásicos pueden igualmente reducir la eficacia de otros tratamientos que el enfermo oncológico, va a necesitar en algún momento de su evolución, como ocurre con los corticoides, los antidepresivos, los analgésicos o los antibióticos. En las CE provocadas en pacientes con

tumores cerebrales, el control de las manifestaciones críticas es difícil, y en ocasiones impredecible, necesitando muchas veces de asociación de FAE, sin buenos resultados [147].

Los órganos principales en la eliminación de los distintos FAE, son el hígado y el riñón, por lo que cuando un paciente tiene además cualquier proceso que afecte a estos dos órganos, como una insuficiencia renal o hepática, se puede afectar de forma importante la farmacocinética de los FAE. El sistema oxidativo del microsoma hepático es el responsable del metabolismo de la mayor parte de los fármacos. Conociendo estos hechos, si nos encontramos ante un paciente con una insuficiencia hepática que sufre CE, sería deseable elegir un FAE que se elimine mayoritaria o totalmente por vía renal, como GBP, LEV, PGB, mientras que si la enfermedad que sufre el paciente es una insuficiencia renal, es aconsejable buscar un fármaco que se elimine fundamentalmente por biotransformación, como CBZ, CLB, LTG, PHT, VPA o ZNS.

► **Pregunta 98. ¿Cuáles son los factores dependientes de la accesibilidad al FAE?**

La disponibilidad de FAE con sus distintas fórmulas galénicas, en los países ricos es prácticamente similar. En los países pobres los estudios epidemiológicos han demostrado que entre el 60-90 % de los pacientes no tienen acceso a FAE o sólo a un muy reducido número de ellos [148].

Aunque el coste de los FAE es relativamente modesto comparado con los nuevos tratamientos de otras patologías neurológicas, la alta prevalencia y cronicidad de la epilepsia, hacen que en términos de salud pública, la carga económica de la enfermedad sea alta. En estudios europeos poblacionales de prevalencia, el coste sanitario varía de 100 a 2.000 euros para los casos inactivos, y de 900 a 3.000 euros para los casos activos. En las epilepsias con resistencia a FAE, el coste se multiplica hasta 7 veces el de estos valores.

El coste de la epilepsia se imputa principalmente a los ingresos hospitalarios y la medicación, teniendo un peso superior los FAE en las epilepsias mejor controladas y siendo similar el impacto de la hospitalización y los FAE en las epilepsias peor controladas. El principal factor asociado con reducción del coste es el control de las CE, de tal forma que los pacientes que están libres de CE tras el inicio del tratamiento son los que tienen un coste inferior. El tratamiento de los efectos adversos de la medicación tiene en cambio una menor influencia sobre el coste total del tratamiento.

Los FAE de segunda generación son más caros que los clásicos, lo que ha generado cierta preocupación entre los profesionales y los organismos públicos, mas aún si tenemos en consideración que el coste de los distintos FAE representa una gran parte del coste total del tratamiento de los pacientes con epilepsia. Los ECA que comparan los FAE de segunda generación con los clásicos sugieren que algunos de los primeros, pero no todos, tienen una eficacia similar a los clásicos con una menor proporción de efectos adversos [135], si bien muchos de estos estudios son de corta duración y podrían haber subestimado la incidencia de efectos adversos [149, 150]. Por lo tanto, con alguna excepción, el tratamiento con FAE de segunda generación suele ser coste efectivo en pacientes que no se controlan o sufren efectos adversos con FAE clásicos, cuando los FAE clásicos están contraindicados y cuando hay un riesgo de interacciones farmacocinéticas.

Recomendaciones // Bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico crónico	Grado de recomendación
La elección del FAE inicial debe basarse en el tipo de epilepsia y características del paciente (edad, sexo, comorbilidad), en el perfil farmacocinético, de interacciones y de efectos adversos de los distintos FAE y de la accesibilidad a la medicación (Tabla 16.1)	C
La escalada y dosis de mantenimiento del FAE debe ajustarse a la edad del paciente	C
El empleo de FAE debe ajustarse a la función hepática o renal de un paciente dado, según su vía de metabolismo o eliminación	C
En la mujer en edad fértil deben tenerse en cuenta las interacciones de los FAE con los anticonceptivos y su posible teratogenia	RS
En general, deben emplearse FAE de segunda generación en pacientes en los que los FAE clásicos están contraindicados, no controlen las CE o la probabilidad de producir efectos adversos o interacciones de cualquier tipo sea elevada	RS

Capítulo 17

Tratamiento farmacológico crónico de las CE focales y generalizadas

Una vez establecida la indicación de comenzar un tratamiento antiepiléptico crónico debemos seleccionar el FAE más adecuado, según el tipo de epilepsia y las características del paciente. Es muy importante la elección del primer FAE, porque tendrá que ser tomado habitualmente durante años. El objetivo del tratamiento es mantener la mejor calidad de vida, mediante el control completo de las CE, sin efectos adversos. Aunque existen muy pocos estudios comparativos entre monoterapia y politerapia, la experiencia clínica muestra que el tratamiento con un solo FAE es efectivo para controlar las CE en la mayoría de los pacientes, facilita el cumplimiento y disminuye la posibilidad de efectos adversos. En el capítulo de asociaciones de FAE, se analiza cuándo y cómo debe utilizarse la politerapia con FAE. En este capítulo se considera el tratamiento de inicio en monoterapia, para los distintos tipos de CE.

► **Pregunta 99. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento en las CE de comienzo focal en niños y adultos?**

Lo ideal sería disponer de un ensayo comparativo entre los numerosos FAE disponibles para el tratamiento en monoterapia de las epilepsias parciales, analizando su efectividad (eficacia más tolerabilidad) a largo plazo. Sin embargo la mayoría de los ensayos clínicos están financiados por la industria farmacéutica, con fines reguladores y comparan el FAE probando con un FAE clásico, la mayor parte de las veces con CBZ. Estos estudios tienen otros problemas metodológicos, sobre todo el esquema rígido de ajuste de dosis, que no se adapta a la práctica clínica y su duración demasiado breve para valorar la eficacia a largo plazo. Existen algunos ensayos controlados que comparan entre sí varios FAE clásicos o algunos de segunda generación con los clásicos, pero la información que nos proporcionan es insuficiente para tomar una decisión bien fundada. Recientemente la ILAE ha publicado una revisión sistemática muy rigurosa sobre el tratamiento antiepiléptico en la epilepsia de reciente comienzo. En este análisis se llega a la conclusión de que el diseño de la mayoría de los estudios no es adecuado para fundamentar la práctica clínica y que esta falta de ensayos clínicos bien diseñados es especialmente alarmante para los pacientes con epilepsias generalizadas y sobre todo en los niños [132].

Con posterioridad a la revisión de la ILAE se ha publicado un gran ECA, patrocinado por el Instituto Ingles para la Salud, con el objetivo de establecer el tratamiento de elección en monoterapia para las CE parciales y generalizadas en niños y adultos (estudio SANAD: Standard and New Antiepileptic Drugs). Consta de dos sub-estudios: en el primero se com-

paran LTG, TPM y VPA para el tratamiento de las CE generalizadas y en el segundo CBZ, GBP, LTG, OXC y TPM para el tratamiento de las CE parciales [117, 118].

Este ensayo clínico tiene tres grandes ventajas. La primera es que emplea una muestra de gran tamaño (716 pacientes para las CE generalizadas y 1721 para las CE parciales) lo cual permite detectar pequeñas diferencias entre los FAE. La segunda es que intenta reproducir las condiciones reales de empleo de los FAE en la clínica diaria (buena validez externa). La tercera es que el seguimiento es muy prolongado. Sin embargo, ha sido objeto de crítica porque no se ha realizado de forma cegada y porque los pacientes no se aleatorizaron en función de que presentaran CE parciales o generalizadas, sino en función de que su médico estimó que el tratamiento de elección era CBZ o VPA, de modo que en el grupo de pacientes con CE parciales había algunos con CE generalizadas y en el de CE generalizadas algunos con CE parciales. No obstante, en cada rama del estudio, los autores hacen un sub-análisis de los pacientes con CE parciales o generalizadas. Finalmente, ha sido también criticado porque se debería haber incluido VPA entre los fármacos a comparar en el tratamiento de las CE parciales y porque otros FAE de segunda generación, como LEV y ZNS, o nuevas formulaciones de fármacos clásicos, como CBZ de liberación controlada, que llevan ya varios años en el mercado, quedaron fuera del estudio. Aunque en términos estrictos, este estudio debe ser considerado como de clase III por la ausencia de cegamiento, sus resultados merecen una consideración especial por las razones comentadas.

Análisis de las evidencias

Una revisión sistemática de la American Academy of Neurology concluyó que hay evidencias de clase I de la eficacia de CBZ, GBP, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA para el tratamiento inicial en monoterapia en CE parciales [135].

Diversos metaanálisis concluyeron que CBZ y PHT tienen la misma eficacia que PB pero son mejor tolerados [151, 152] y que no hay diferencias en eficacia o tolerabilidad entre PHT y VPA [153] ni entre PHT y CBZ [154]. Aunque no se ha demostrado la superioridad de CBZ o VPA sobre PHT, las series de casos y la experiencia clínica sugieren que los efectos adversos cosméticos, tales como hirsutismo o hipertrofia gingival a largo plazo, son frecuentes con PHT y además su manejo clínico es más complejo, dada su cinética no lineal y a las numerosas interacciones.

Un metaanálisis y un ensayo posterior han comparado CBZ y VPA y no se ha podido demostrar ninguna diferencia en tolerabilidad, pero CBZ parece ser algo más eficaz en CE parciales [155, 156].

Un metaanálisis que incluyó 5 ensayos de clase I, en niños y adultos, encontró que LTG es mejor tolerada que CBZ pero no se pudo descartar una mayor eficacia de CBZ. No obstante, el tiempo de seguimiento de los estudios analizados fue demasiado corto para valorar resultados de eficacia a largo plazo, como el tiempo hasta remisión de 12 meses [157].

Un ECA y cegado [158] y una revisión sistemática [159] mostraron que OXC también presenta eficacia similar, con mejor tolerabilidad que CBZ y PHT en niños y adultos.

Un ensayo de clase I, que comparó CBZ a 600 mg/día con GBP a dosis de 1800 mg/día y GBP a 900 mg/día mostró un tiempo de retención (que mide efectividad) similar para la dosis más alta de GBP pero mayor para la dosis más baja [160]. Otro ensayo de clase I en

ancianos, mostró que GBP tienen una eficacia similar a LTG y CBZ. Por otro lado la tolerabilidad de GBP fue mejor que la de CBZ, pero peor que la de LTG [140].

En la revisión sistemática de la ILAE se concluyó que los FAE que han mostrado mayor nivel de evidencia para la monoterapia de inicio en CE parciales son CBZ, PHT y VPA en adultos, OXC en niños y GBP y LTG en ancianos [132].

Con posterioridad a todos estos estudios y revisiones, se ha publicado el estudio SANAD. En este ensayo clínico, para el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (que mide efectividad, es decir eficacia más tolerabilidad), LTG fue significativamente mejor que CBZ, GBP y TPM. LTG mostró también una ligera ventaja no significativa con respecto a OXC. Para el tiempo hasta lograr una remisión de 12 meses (que mide la eficacia), CBZ fue significativamente mejor que GBP y mostró una ventaja no significativa sobre LTG, TPM y OXC. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los dos parámetros entre LTG y OXC, si bien OXC entró más tarde en el estudio y el número de pacientes tratados con este FAE fue menor, lo cual disminuye el poder del estudio para demostrar pequeñas diferencias. El estudio coste-efectividad en adultos, también favorece a LTG y OXC sobre CBZ, GBP y TPM [117].

En el estudio SANAD, TPM fue el fármaco peor tolerado. No obstante, un ensayo clínico de clase I, realizado en niños y adultos con epilepsia mostró que dosis fijas de TPM de 100 mg/día fueron tan efectivas como dosis fijas de CBZ de 600 mg/día [161]. Esto sugiere que con introducción gradual y dosis bajas de mantenimiento la tolerabilidad de TPM es similar a la de CBZ y que la mayoría de los pacientes con buena respuesta lo hacen a dosis bajas de cualquier FAE. Aparte del SANAD, no hay otros estudios comparativos entre LTG, OXC y TPM.

Con respecto a otros FAE no incluidos en el estudio SANAD, un ensayo clínico con evidencia de clase I demostró que CBZ de liberación sostenida y LEV tienen igual efectividad con similares resultados en eficacia y en tolerabilidad, en pacientes adultos con CE parciales o tónico-clónicas generalizadas [162]. El ensayo cumplía las recomendaciones dadas por la ILAE en su revisión sistemática. No hay ensayos comparando LEV con LTG u OXC. En niños, aunque con LEV ha sido demostrada su eficacia y buena tolerabilidad como terapia añadida en epilepsia parcial refractaria, no existen estudios en monoterapia.

En el estudio SANAD se empleó CBZ estándar, que parece ser peor tolerada que CBZ de liberación sostenida. En un ensayo reciente de clase I en el que se comparó LTG con CBZ de liberación sostenida en ancianos, no se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos, si bien LTG mostró una tendencia a una mayor efectividad y tolerabilidad y CBZ a una mayor eficacia [163].

CLB, PGB y ZNS han mostrado eficacia en ER focal [164-166].

EVIDENCIAS EN CE PARCIALES	Nivel
CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA son eficaces para el tratamiento inicial en monoterapia	I
CBZ y PHT tienen la misma eficacia que PB pero son mejor toleradas	I
No hay diferencias en eficacia o tolerabilidad entre PHT y CBZ o VPA	I
CBZ es algo más eficaz que VPA y similar en tolerabilidad	I
OXC es igual de eficaz pero mejor tolerada que CBZ y PHT	I
LTG es igual de eficaz pero mejor tolerada que CBZ estándar	I
LTG Y OXC son más efectivas que CBZ, GBP y TPM	(III-SANAD)
LTG y OXC tienen mejor relación coste-efectividad que CBZ, GBP y TPM	(III-SANAD)
LEV presenta igual efectividad que CBZ de liberación retardada	I
CLB, PGB, y ZNS son eficaces en la epilepsia parcial refractaria	I

► **Pregunta 100. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento en las CE tónico-clónicas generalizadas en niños y adultos?**

No se dispone de ensayos clínicos de óptima calidad metodológica sobre el tratamiento de las CE tónico-clónicas generalizadas. Además, existe una fuerte sospecha de que en los ensayos realizados no se clasificó adecuadamente a los pacientes según el tipo de CE que presentaban (parciales o generalizadas) y que no se tuvo en cuenta si los pacientes sufrían también CE de ausencia o CE mioclónicas que frecuentemente se asocian a las CE tónico-clónicas generalizadas. Esto es importante porque, como se discute más adelante, algunos FAE pueden agravar estos tipos de CE asociadas. Los metaanálisis disponibles no han encontrado diferencias en eficacia o tolerabilidad entre CBZ y VPA [156, 167], PHT y VPA [153], CBZ y PHT [154] y OXC y PHT [159]. Otro metaanálisis encontró una tendencia, no estadísticamente significativa, a una mayor eficacia y tolerabilidad de CBZ frente a PB [152].

TPM mostró similar efectividad que VPA en niños y adultos en un ensayo clínico de clase I con dosis terapéuticas fijas [161]. No existen ensayos publicados de LEV o ZNS comparados con VPA en monoterapia en CE tónico-clónicas generalizadas.

La revisión de la ILAE concluyó que, con un bajo nivel de evidencia, pueden considerarse eficaces CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA en adultos y CBZ, PB, PHT, TPM y VPA en niños [132]. En el estudio SANAD se consideraron todas las CE generalizadas como un único grupo. En este estudio, para el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (que mide efectividad, es decir eficacia más tolerabilidad), VPA fue significativamente mejor que LTG y TPM. Para el tiempo hasta una remisión de 12 meses (que mide eficacia), VPA fue significativamente mejor que LTG pero no hubo diferencia entre VPA y TPM. Es decir, VPA es más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM [118].

► **Pregunta 101. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento en las CE de ausencia en niños y adultos?**

Dos revisiones sistemáticas encontraron varios estudios de baja calidad metodológica y concluyeron que ESM, LTG y VPA, son posiblemente efectivos para el tratamiento de las ausencias en niños [132], pero que no hay evidencias para decidir cuál de ellos es el FAE de elección [168].

Clásicamente, en base a series de casos y a la experiencia clínica (evidencia de clase IV), se ha sostenido que ESM no es eficaz para el tratamiento de las CE tónico-clónicas generalizadas. En el estudio SANAD, para el tratamiento de las CE generalizadas en su conjunto, VPA fue más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM [118]

► **Pregunta 102. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento en las CE mioclónicas en niños y adultos?**

Sobre la base de estudios de clase IV, suele considerarse que VPA es el tratamiento de elección de las CE mioclónicas. A partir de evidencias de clase IV, se piensa que CZP y ESM son eficaces para las CE mioclónicas pero no previenen las CE tónico-clónicas generalizadas.

Un ensayo clínico de clase I mostró que LEV es eficaz en politerapia para el tratamiento de las CE mioclónicas refractarias en la EGI [169]. Varios estudios de clase IV han mostrado eficacia de LTG, TPM y ZNS en el tratamiento de las CE mioclónicas en la EGI [132, 170].

En el estudio SANAD, para el tratamiento de las CE generalizadas en su conjunto, VPA fue más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM [118]

EVIDENCIAS EN CE GENERALIZADAS	Nivel
CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA son eficaces para el tratamiento de las CE tónico-clónicas generalizadas	I-II
ESM, LTG y VPA, son eficaces para el tratamiento de las CE de ausencia. Se desconoce cuál de ellos es más eficaz	II
ESM no es eficaz contra las CE tónico-clónicas generalizadas	IV
Para el tratamiento de las CE mioclónicas pueden ser eficaces CZP (IV), ESM (IV), LEV (I en terapia añadida), LTG (IV), TPM (IV), VPA (IV) y ZNS (IV)	-
Para el tratamiento de la EGI (con varios tipos de CE generalizadas asociadas), VPA es más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM	(III-SANAD)
CLB ha mostrado eficacia como terapia añadida en la ER generalizada	I

► **Pregunta 103. ¿Hay FAE que pueden empeorar determinados tipos de CE y que por lo tanto no deban ser utilizados en esos tipos de CE?**

Una revisión sistemática promovida por la ILAE [132] encontró solamente evidencias de clase IV (series de casos) de que CBZ, OXC, PB, PHT, TGB, VGB pueden precipitar o agravar las CE de ausencias. Estudios también de clase IV indican que CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, TGB y VGB pueden agravar las CE mioclónicas [132].

Por esta razón, si bien varios de estos FAE han demostrado eficacia frente a CE tónico-clónicas generalizadas, muchos clínicos son reacios a emplearlos, porque podrían agravar CE de ausencia o mioclónicas que a menudo se asocian a las CE tónico-clónicas generalizadas.

EVIDENCIAS	Nivel
CBZ, OXC, PB, PHT, TGB y VGB pueden empeorar las CE de ausencias	IV
CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, TGB y VGB pueden exacerbar las CE mioclónicas	IV

► **Pregunta 104. ¿Debe recibir tratamiento con FAE un paciente con CE exclusivamente reflejas y en caso de utilizarse, cuál es la evidencia sobre su tratamiento?**

En aquellos casos en que sea posible y eficaz, sería suficiente evitar el estímulo desencadenante para el manejo de este tipo de CE, y por lo tanto no sería necesario el empleo de los FAE de forma profiláctica. Su uso estaría indicado solamente en aquellos pacientes epilépticos en los que junto a las CE desencadenadas por estímulo, coexistieran otras de aparición espontánea, y en aquellas situaciones en que fuera difícil evitar el estímulo desencadenante. En otros casos, como en determinadas epilepsias fotosensibles, puede ser suficiente el empleo de medidas protectoras.

No existen evidencias sobre el tratamiento profiláctico con FAE en las CE reflejas. No obstante parece ser que las desencadenadas por estímulo lumínico, que son las más frecuentes, pueden ser inhibidas en orden de eficacia por VPA, LEV, LTG y CLB [171]. Las epilepsias reflejas complejas y las inducidas por agua caliente, parecen responder mejor a dosis bajas de CZP.

Recomendaciones // Tratamiento farmacológico crónico de la epilepsia parcial y generalizada	Grado de recomendación
CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, TPM Y VPA son eficaces y está indicados en el tratamiento en monoterapia de las CE de comienzo parcial	A
LTG y OXC son la opción preferente en CE parciales en niños y adultos	B
LTG es la opción preferente en CE parciales en mujeres en edad fértil	C
VPA es el FAE de elección en todos los tipos de CE generalizadas. VPA no es la opción preferente en mujeres en edad fértil	C

► **Pregunta 105. ¿Cuáles son las recomendaciones de la SAdE en el tratamiento de las CE parciales y generalizadas?**

Comentarios

En las siguientes tablas se exponen los FAE que se consideran indicados en cada tipo de CE obtenidas según las evidencias científicas disponibles o por consenso de los autores de esta Guía cuando las evidencias son insuficientes. Entre los FAE indicados para cada tipo de CE (Tablas 17.1 y 17.2), se han considerado como opción preferente aquellos que presentan mayor efectividad (eficacia mas tolerabilidad), si bien la efectividad no ha sido el único aspecto de los FAE que se ha tenido en cuenta. También se han considerado los efectos adversos de toda índole, la farmacocinética y facilidad de uso, así como las interacciones farmacológicas, la experiencia a largo plazo, la aprobación administrativa para su uso en monoterapia y otros aspectos. Por este motivo, a título de ejemplo, no se ha considerado FAE de primera línea a PHT, a pesar de su eficacia contrastada, debido a sus efectos adversos crónicos, mala farmacocinética y múltiples interacciones, dado que hay otros muchos FAE con la misma indicación, que tienen mejor tolerabilidad y fácil manejo y al menos, igual eficacia. O ZNS, que cuenta con una amplia experiencia en países orientales, pero que en países de nuestro entorno es relativamente nuevo y no dispone de la aprobación administrativa para su uso en monoterapia, a pesar de su efectividad ampliamente demostrada.

No obstante, la elección de un FAE entre los agentes de primera línea necesita ser individualizada, según el perfil del paciente, por lo que los FAE incluidos en la opción alternativa o para ER, pueden ser la primera opción en determinados sujetos. Para facilitar la elección del FAE más adecuado en cada paciente con CE, se han separado las indicaciones con los FAE más convenientes cuando están presentes ciertos factores individuales (Tabla 17.3) y también las ventajas e inconvenientes de cada FAE (Tabla 17.4).

Tabla 17.1. Recomendaciones de la SAdE acerca del FAE de inicio en CE de comienzo focal (CE parciales y CE parciales secundariamente generalizadas).

Grupo de pacientes	Opción preferente	Opción alternativa	Epilepsia refractaria
Adultos en general	LTG OXC	CBZ GBP LEV TPM VPA	CLB PGB ZNS
Niños	LTG OXC	CBZ GBP LEV TPM VPA	CLB PGB ZNS
Ancianos	LEV LTG	GBP	OXC PGB TPM VPA ZNS
Mujer en edad fértil	LTG	CBZ LEV OXC TPM	CLB GBP PGB VPA ZNS

Tabla 17.2. Recomendaciones de la SAdE acerca del FAE de inicio en CE generalizadas

Tipo de CE	Opción preferente	Opción alternativa	Epilepsia refractaria
CE tónico-clónicas generalizadas	VPA LTG ⁽¹⁾	LEV TPM	CLB ZNS
CE de ausencia	VPA LTG ⁽¹⁾	ESM ⁽²⁾	LEV TPM ZNS
CE mioclónicas	VPA	LEV LTG ⁽¹⁾ TPM	CZP ZNS

(1) valorar en mujer en edad fértil. (2) no es eficaz frente a CE tónico-clónicas generalizadas

Tabla 17.3. Factores determinantes en la elección del FAE de inicio

Factores	Preferibles	No aconsejables
Obesidad	LEV, LTG y OXC (neutros), TPM y ZNS (pérdida de peso)	CBZ, CLB, GBP, PGB, VPA
Depresión	CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB, VPA	PB, PHT, PRM, TPM
Ansiedad	CLB, GBP, PGB, VPA	LEV
Psicosis	LTG, OXC, VPA	ESM, LEV, TPM
Déficit cognitivo y retraso mental	GBP, LEV, LTG, OXC, VPA	BZD, CBZ, PB, PHT, PRM, TPM
Reacción de hipersensibilidad a un FAE	GBP, LEV, PGB, TPM, VPA	CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, PRM, ZNS
Tratamiento con anticonceptivos	BZD, ESM, GBP, LEV, PGB, VPA, ZNS	CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, PRM TPM > 200 mg
Migraña asociada	GBP, TPM, VPA, ZNS	—
Osteoporosis	BZD, GBP, LEV, LTG, PGB, ZNS	CBZ, PB, PHT, PRM, VPA

Tabla 17.4. Ventajas y desventajas de los FAE

FAE	Ventajas	Desventajas
CBZ	Amplia experiencia Eficacia de referencia en CE parciales Económico	Inductor enzimático. Autoinducción Múltiples interacciones Reacción de hipersensibilidad Hiponatremia Osteopenia
GBP	Sin interacciones Sin reacción de hipersensibilidad Rápida introducción Buena tolerabilidad y farmacocinética	Aumento de peso Tres dosis diarias Puede agravar CE mioclónicas
LEV	Amplio espectro Rápida introducción Buena tolerabilidad y farmacocinética Preparado iv	Irritabilidad Efectos adversos psiquiátricos Precaución en pacientes con antecedentes psiquiátricos
LTG	Una-dos dosis diarias Mejor tolerada que CBZ Amplio espectro Escasas interacciones Efecto psicotropo positivo	Lenta instauración Reacción de hipersensibilidad Disminuye nivel en gestación / anticonceptivos Ocasionalmente puede agravar CE mioclónicas
OXC	Escasas interacciones Efecto psicotropo positivo	Hiponatremia Reacción de hipersensibilidad
PGB	Sin interacciones Sin reacción de hipersensibilidad Buena tolerabilidad y farmacocinética Efecto psicotropo positivo	Obesidad Edemas distales
PHT	Amplia experiencia Preparado iv Titulación rápida Referente en EE Económico	Reacción de hipersensibilidad Efectos adversos cosméticos Efectos adversos crónicos Osteoporosis Múltiples interacciones Farmacocinética no lineal
TPM	Amplio espectro Escasas interacciones Pérdida de peso en obesos	Peor tolerabilidad que CBZ o VPA Afectación cognitiva y del lenguaje Titulación lenta Litiasis renal Acidosis metabólica Interacción con anticonceptivos hormonales con TPM >200mg
VPA	Referencia en EGI Amplio espectro Una-dos dosis diarias Preparado iv Titulación muy rápida Económico Efecto psicotropo positivo	Inhibición enzimática Obesidad Alopecia Teratogenia Ovario poliquístico Reacciones idiosincrásicas potencialmente graves

Tabla 17.4. (Cont.) Ventajas y desventajas de los FAE

FAE	Ventajas	Desventajas
ZNS	Amplio espectro Escasas interacciones Pérdida de peso en obesos Eficaz a baja dosis Una dosis diaria	Reacción de hipersensibilidad Litiasis renal Titulación lenta

Capítulo 18

Tratamiento farmacológico crónico de los síndromes epilépticos

► **Pregunta 106.** ¿Debe basarse la elección del tratamiento en el diagnóstico de síndrome epiléptico?

El diagnóstico de síndrome epiléptico proporciona más información que el diagnóstico del tipo de CE para el tratamiento y pronóstico de la epilepsia. Por ejemplo, muchos niños con epilepsia rolándica benigna pueden no precisar ningún tratamiento, pero el simple diagnóstico de CE parciales no permite llegar a esta conclusión. Por otra parte, en algunos síndromes epilépticos coexisten varios tipos de CE que pueden tener diferentes respuestas e incluso resultar agravadas algunas de ellas por un determinado FAE. En estos casos debe usarse un FAE que muestre eficacia para todos los tipos de CE. Así pues, es preferible basar la elección del tratamiento en el síndrome epiléptico y no en el tipo de CE. No obstante, hay dos problemas que dificultan la elección de un FAE sobre la base del diagnóstico sindrómico. El primero es que con frecuencia en el momento de tomar la decisión de iniciar tratamiento con un FAE, se cuenta exclusivamente con el diagnóstico de CE y su tipo. El segundo es que la gran mayoría de ensayos clínicos con FAE se han centrado en el tipo de CE y no en el diagnóstico de síndrome epiléptico. Por este motivo, a menudo no hay otra alternativa que seleccionar el FAE más idóneo para cada síndrome a partir de su eficacia sobre los distintos tipos de CE. En este capítulo se revisa la evidencia existente del tratamiento más apropiado para cada tipo de síndrome epiléptico (Tabla 18.1).

Tabla 18.1. Tratamiento recomendado en los síndromes epilépticos más frecuentes

Síndrome Epiléptico	FAE de primera línea	Otros FAE	FAE a evitar
S. de West en esclerosis tuberosa	VGB	ACTH	—
Resto de S. de West (criptogénicos o sintomáticos)	ACTH	VGB, corticoides	—
S. de Lennox-Gastaut	VPA	LTG, RFM, TPM, BZD	PHT, CBZ
Epilepsia-ausencia infantil y juvenil	VPA LTG ⁽¹⁾	ESM	CBZ, OXC, PB, PHT, TGB, VGB
Epilepsia mioclónica juvenil	VPA	CZP, LTG ⁽¹⁾ , LEV, TPM, ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB, VGB
Epilepsia rolándica benigna	CBZ, VPA, LTG, OXC ⁽²⁾	—	—

(1) considerar en mujer en edad fértil

(2) la experiencia es mayor con CBZ y VPA, aunque LTG y OXC tienen más nivel de evidencia en el tratamiento de las CE parciales

► Pregunta 107. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de West?

Se han realizado dos revisiones sistemáticas y ambas coinciden en que se desconoce cuál es el tratamiento más efectivo para los espasmos infantiles y sugieren que ACTH, corticoides orales y VGB pueden ser eficaces [172, 173]. En una de ellas, se estimó que la evidencia es más sólida para ACTH (estudios de clase II y III) que para VGB (estudios de clase III y IV) y que no hay suficientes datos para determinar la eficacia de los corticoides orales [172].

Las dosis y la duración del tratamiento con ACTH fueron muy variables en los diferentes estudios, de modo que no está bien determinada la dosis óptima de este fármaco. Con respecto a la comparación entre ACTH y corticoides orales, en un estudio de clase I, ACTH a dosis altas (150 UI/m²/día) fue más eficaz que prednisona a 2 mg/kg/día. En otro estudio de clase II no se pudieron demostrar diferencias entre dosis más bajas de ACTH (20 UI/día) y prednisona a 2 mg/kg/día.

Varios estudios de clase III y IV muestran que VGB es eficaz en el tratamiento de los espasmos infantiles en pacientes con esclerosis tuberosa. Un pequeño estudio de clase III encontró que VGB (150 mg/kg/día) fue más eficaz que hidrocortisona oral (15 mg/kg/día) en estos pacientes. Basándose en esto, muchos expertos consideran que VGB es el tratamiento de elección para el S. de West en los niños con esclerosis tuberosa.

No hay suficientes datos para determinar si otros tratamientos (TPM, VPA, ZNS, piridoxina, inmunoglobulinas, DC o TRH) son eficaces para el tratamiento del síndrome de West.

Con posterioridad a estas dos revisiones, se ha publicado un estudio prospectivo multicéntrico de clase III, controlado y aleatorizado, con 107 pacientes, que ha comparado el tratamiento hormonal (ACTH o prednisolona) con el tratamiento con VGB. Se excluyeron los pacientes con esclerosis tuberosa. La ACTH fue empleada a dosis de 40-60 UI/ a días alternos durante 2 semanas, con reducción progresiva en 15 días, la prednisolona a dosis de 40-60 mg/día durante 2 semanas con reducción progresiva en 15 días y VGB a dosis de 100-150 mg/Kg/día. En los niños que respondieron a VGB el tratamiento se mantuvo hasta los 14 meses. El trabajo concluye que el cese de los espasmos y la resolución de la hiparritmia es más probable con la terapia hormonal a los 14 días de iniciado el tratamiento (73% comparado con 54% respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre la terapia con ACTH o prednisolona, pero el pequeño tamaño de la muestra no permite excluir la existencia de alguna diferencia clínicamente significativa [174]. Además, el desarrollo psicomotor valorado a los 14 meses de edad fue mejor en los lactantes con síndrome de West criptogénico tratados inicialmente con terapia hormonal que en aquellos tratados con VGB [175]. No se observaron diferencias en la respuesta a los fármacos según la etiología (sintomática o criptogénica).

En la mayoría de los estudios, VGB se inicia a 50-100 mg/Kg/d en dos tomas, con aumentos de 50 mg/Kg/d hasta alcanzar una dosis de 150-200 mg/Kg/d en 4-10 días. Posteriormente se continúa con el tratamiento a una dosis más baja durante unos meses.

Las dosis de ACTH empleadas con más frecuencia son 20-40 UI/día durante dos semanas con reducción progresiva en otras dos semanas. El porcentaje de respuesta en los diferentes estudios oscila entre el 42 y el 87% con mejor respuesta en los casos criptogénicos.

La respuesta al tratamiento con ACTH suele producirse antes de 14 días y es más lenta con VGB [174]. Los efectos adversos del tratamiento hormonal son potencialmente más graves a corto plazo que con VGB, pero ésta se ha asociado a un defecto en el campo visual en una proporción importante de adultos.

EVIDENCIAS	Nivel
La ACTH es eficaz para el tratamiento de los espasmos infantiles	II
Los corticoides orales y VGB son eficaces en el tratamiento de los espasmos infantiles	III
VGB es más efectiva que el tratamiento hormonal para el tratamiento de los espasmos infantiles en pacientes con esclerosis tuberosa	IV
El tratamiento hormonal es más eficaz que VGB en los pacientes con síndrome de West criptogénico o sintomático (excluidos los pacientes con esclerosis tuberosa)	III

► **Pregunta 108. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut?**

La respuesta del síndrome de Lennox-Gastaut a los antiepilépticos no es buena. Se desconoce el tratamiento óptimo pero muchos expertos consideran que el tratamiento inicial de elección es VPA [176]. Dos revisiones sistemáticas concluyen, basándose en varios estudios de clase I y II, que FBM, LTG y TPM, como terapia añadida, pueden reducir el número total de CE y el número de CE tónicas y atónicas (“*drop-attacks*”) [177, 178]. No obstante, la utilización de FBM se ha visto limitada por el riesgo de anemia aplásica.

En un ECA y cegado, controlado con placebo (clase I) se encontró que RFM como tratamiento añadido disminuyó el número total de CE (33 vs. 12%) y de forma muy significativa el número de CE tónico-atónicas (42% vs. incremento del 1% con placebo) [179].

Basándose en evidencias de clase IV muchos expertos aconsejan el empleo de BZD, particularmente CLB [180]. CBZ, PB y PHT pueden ser útiles para las CE tónicas pero CBZ y PHT pueden agravar otros tipos de CE. Otros fármacos para los que únicamente hay evidencias de clase IV son ESM, VGB, ZNS, ACTH/corticoides, e inmunoglobulinas.

EVIDENCIAS	Nivel
VPA es considerado el tratamiento de elección del Síndrome de Lennox-Gastaut	IV
FBM, LTG, RFM y TPM son eficaces como terapia añadida para el tratamiento de las CE del Síndrome de Lennox-Gastaut	I/II
RFM es eficaz en el tratamiento de las CE tónico-atónicas asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut	I

► **Pregunta 109. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas?**

En el estudio SANAD se consideraron todos los pacientes con EGI como un único grupo. No se proporcionan datos sobre los síndromes individuales. Para el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (que mide efectividad, es decir eficacia más tolerabilidad), VPA fue significativamente mejor que LTG y TPM. Para el tiempo hasta una remisión de 12 meses (que mide eficacia) VPA fue significativamente mejor que LTG pero no hubo diferencia entre VPA y TPM. Es decir, VPA es más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM [118].

EVIDENCIAS	Nivel
VPA es el tratamiento de elección para la EGI	III-SANAD

► **Pregunta 110. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia de ausencias infantil y juvenil?**

Dos revisiones sistemáticas [132, 168], encontraron únicamente estudios de baja calidad metodológica (clase II o menor) y concluyeron, basándose en ellos, que ESM, LTG y VPA son efectivos para el tratamiento de las ausencias en niños [132] pero que no hay evidencias para decidir cuál de los tres es el FAE de elección. En cambio GBP no es eficaz [168]. Un pequeño estudio de clase III muestra que LTG tiene un efecto más tardío que VPA por el escalado lento de la dosis [181]. Evidencias de clase IV sugieren que las BZD y ZNS pueden ser eficaces [182].

Clásicamente, basándose en series de casos y en la experiencia clínica (evidencia de clase IV), se ha sostenido que ESM no es eficaz para el tratamiento de las CE tónico-clónicas generalizadas. Un reciente estudio retrospectivo de una serie de casos (por tanto también de clase IV) no ha encontrado diferencias entre los dos fármacos para la prevención de CE tónico-clónicas generalizadas [183]. No obstante, la opinión más extendida es que ESM no es eficaz para el tratamiento de las CE tónico-clónico generalizadas.

Evidencias de clase IV sugieren que CBZ, OXC, PB, PHT, TGB y VGB pueden precipitar o agravar las CE de ausencia [132].

EVIDENCIAS	Nivel
ESM, LTG y VPA son eficaces para el tratamiento de las CE de ausencia. Se desconoce cuál de ellos es más eficaz	II
Es controvertido si ESM es eficaz contra las CE tónico-clónicas generalizadas pero la opinión más extendida es que no lo es	IV
CBZ, OXC, PB, PHT, TGB y VGB pueden agravar las CE de ausencias	IV

► **Pregunta 111. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil?**

En una revisión sistemática, únicamente se encontraron estudios de clase IV que sugieren que CZP, LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS pueden tener alguna eficacia en el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil. No se encontraron suficientes datos para decidir cuál es el tratamiento de elección. No obstante, muchos expertos consideran que el tratamiento de elección es VPA [132, 176].

Un reciente ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (clase I) con 122 pacientes adolescentes y adultos con EGI que recibieron terapia adyuvante con LEV (3.000 mg/día) mostró una reducción de más del 50% de los días con CE en el 58,3% del grupo de LEV frente al 23,3% del grupo placebo ($p=0,002$) [169].

Un reciente estudio abierto aleatorizado para comparar la eficacia de TPM y VPA en 28 pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, encontró una eficacia similar de ambos fármacos (evidencia de nivel III) [184].

Varios estudios de clase IV sugieren que CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB y VGB pueden precipitar o agravar las CE mioclónicas. En una serie de casos se observó que LTG puede de forma muy ocasional exacerbar las CE mioclónicas [132].

EVIDENCIAS	Nivel
CZP, LTG, TPM, VPA y ZNS pueden ser eficaces para el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil	IV
LEV es eficaz como terapia asociada en la epilepsia mioclónica juvenil	I
CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, TGB y VGB pueden precipitar o agravar las CE mioclónicas	IV

► **Pregunta 112. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales?**

En una revisión sistemática, no se encontraron estudios de clase I o II para el tratamiento de la epilepsia rolándica. Tan sólo se encontraron dos ensayos clínicos de clase III con GBP y sulthiame que mostraron efectividad para ambos FAE. No obstante la experiencia clínica con ellos es muy limitada. CBZ y VPA han mostrado eficacia/efectividad en estudios de clase IV para el tratamiento de la epilepsia rolándica benigna. Puesto que también hay evidencia de la eficacia/efectividad de estos FAE en el tratamiento de las CE parciales en niños, los autores de la revisión consideran que estos dos FAE son el tratamiento inicial de elección en monoterapia [132]. Otros fármacos que han demostrado eficacia en el tratamiento de las CE parciales como LTG u OXC pueden ser igualmente recomendables. Se han descrito algunos casos anecdóticos de agravamiento de la epilepsia rolándica benigna con CBZ, LTG y OXC (evidencia de clase IV). Por esta razón algunos expertos prefieren VPA como tratamiento inicial [176].

Algunas series de casos muestran que la epilepsia rolándica benigna puede remitir espontáneamente sin tratamiento antiepiléptico [185] (evidencia de clase IV). Basándose en esto, muchos expertos consideran que las CE pueden no ser tratadas si son bien toleradas por el niño y su familia (por ejemplo si las CE son poco frecuentes, sólo focales o sólo nocturnas).

EVIDENCIAS	Nivel
CBZ y VPA son eficaces en el tratamiento de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	IV
LTG y OXC son los FAE de elección para el tratamiento de las CE parciales que suceden en la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	III-SANAD

► **Pregunta 113. ¿Cuáles son las evidencias sobre el tratamiento de otros síndromes epilépticos?**

Las evidencias disponibles sobre el tratamiento de otros síndromes epilépticos son muy limitadas.

Epilepsia parcial benigna con paroxismos occipitales

Algunas series de casos muestran que la variante Panayiotopoulos puede remitir espontáneamente sin tratamiento y por ello muchos expertos consideran que las CE pueden no ser tratadas si son bien toleradas por el niño y su familia (evidencia de clase IV). La variante Gastaut que con frecuencia tiene CE recurrentes y mayor severidad, habitualmente sí requiere tratamiento. No existen ensayos clínicos de alta evidencia sobre el tratamiento en este síndrome y por tanto suelen emplearse los FAE eficaces en el tratamiento de CE parciales al igual que en la epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales, o sea, CBZ, LTG, OXC o VPA (Nivel de evidencia IV).

Convulsiones neonatales benignas familiares y no familiares (idiopáticas)

Únicamente disponemos de evidencias de nivel IV. Es aconsejable no emplear FAE por ser cuadros autolimitados, pero si es necesario por frecuencia alta de CE, pueden emplearse FAE para su control. Se aconseja inicialmente PB y si es ineficaz BZD, PHT o VPA [180]. El tratamiento a largo plazo no se considera necesario.

Encefalopatía epiléptica neonatal con brote-supresión

La clasificación de la ILAE incluye bajo este epígrafe dos síndromes epilépticos muy poco frecuentes, de mal pronóstico y con CE muy refractarias: la encefalopatía epiléptica infantil precoz de Ohtahara y la encefalopatía mioclónica neonatal de Aicardi.

Únicamente se dispone de evidencias de nivel IV. En el S. de Ohtahara los mejores resultados se han conseguido con ACTH y ZNS [186]. También se han utilizado, con beneficio parcial o transitorio BZD, CBZ, LEV, PB, PHT, TPM, VGB y VPA [180]. Para el tratamiento de la encefalopatía mioclónica neonatal se han empleado ACTH, corticoides, BZD, PB, VPA y piridoxina.

Epilepsia mioclónica benigna de la infancia

Únicamente se dispone de evidencias de nivel IV. VPA en monoterapia parece ser muy efectivo, pero debe iniciarse lo más precozmente posible y a veces se necesitan dosis altas. En raras ocasiones es preciso asociar BZD o ESM [187].

Epilepsia mioclónica severa o síndrome de Dravet

Las CE son extremadamente difíciles de controlar. En un metaanálisis sobre dos pequeños ECA y cegados previos, se encontró que Estiripentol como terapia añadida redujo el número de CE en un 70% [188]. Dicho FAE está disponible en pocos países.

Sobre la base de evidencias de clase IV, los FAE más utilizados y supuestamente más eficaces son VPA a altas dosis (100 mg/Kg) y las BZD, preferentemente CLB. Se ha destacado como una buena asociación VPA más TPM, con mejoría sobre todo de las CE parciales y CE tónico-clónicas generalizadas. En algunos casos ESM, LEV, ZNS, ACTH, corticoides orales y las inmunoglobulinas a altas dosis han dado resultados satisfactorios. No deben emplearse CBZ, LTG, OXC, PHT ni VGB por empeorar las CE mioclónicas [189].

Epilepsia mioclónico-astática de Doose

Basándose en evidencias de nivel IV, VPA se considera el FAE de primera elección, dado su amplio espectro de acción. Si fracasa puede asociarse BZD, ESM, LEV, LTG o TPM [190]. Deben evitarse CBZ, OXC, PHT y VGB, por incrementar las CE mioclónicas.

CE infantiles benignas

Sobre la base de evidencias de clase IV se aconsejan CBZ, OXC, PB y VPA. Algunos autores aconsejan la supresión del tratamiento tras un año sin CE [180].

Síndromes epilépticos con punta-onda continua durante el sueño lento.

Tan sólo se dispone de evidencias de nivel IV. Hay tres síndromes poco frecuentes que constituyen este grupo y que representan diferentes espectros de gravedad de un síndrome común. La epilepsia parcial benigna atípica de Aicardi es la forma de curso más benigno pero con frecuencia las CE son muy rebeldes. Algunos expertos recomiendan CBZ, CZP y VPA, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Otros recomiendan ESM en monoterapia o asociada a CLB, VGB o VPA. Hay casos refractarios que han mejorado con corticoides, ACTH o inmunoglobulinas [180].

En el síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento, las CE clínicas habitualmente tienen un fácil control, pero sin embargo los FAE

tienen poco efecto sobre las descargas paroxísticas del EEG responsables del deterioro del paciente. Se han usado muchos FAE, en monoterapia o en combinación. VPA, solo o asociado a BZD o ESM, es para algunos el tratamiento de elección [176]. Otros autores recomiendan, como tratamiento inicial, o en caso de fracaso de los FAE convencionales, el tratamiento hormonal (ACTH o corticoides) especialmente en pacientes de corta edad y cuando la primera manifestación crítica es en forma de EE. Se ha publicado un pequeño estudio observacional con buenos resultados de LEV en terapia añadida [191]. Algunos autores consideran que CBZ, PB y PHT pueden empeorar las descargas en el EEG y el déficit cognitivo.

Recomendaciones // Tratamiento farmacológico de los síndromes epilépticos	Grado de recomendación
La elección del tratamiento con FAE debe basarse en el diagnóstico del síndrome epiléptico y en su defecto en el tipo o tipos de CE	RS
El tratamiento de elección del síndrome de West secundario a esclerosis tuberosa es VGB	RS
El tratamiento de elección del síndrome de West no asociado a esclerosis tuberosa es ACTH	C
El tratamiento de elección en el síndrome de Lennox-Gastaut es VPA	RS
LTG, RFM y TPM son los FAE de elección en terapia añadida en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut. RFM es muy eficaz en las CE tónico-atónicas asociadas a este síndrome	A/B
El tratamiento de elección en la EGI globalmente considerada es VPA	C
El tratamiento de elección para la epilepsia-absencia infantil y juvenil es VPA. Una buena alternativa, en especial en mujer en edad fértil es LTG	B
El tratamiento de elección para la epilepsia mioclónica juvenil es VPA	C
Como tratamiento inicial de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales pueden emplearse CBZ, LTG, OXC y VPA	RS
Las epilepsias parciales benignas de la infancia, particularmente la epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales y la variante Panayiotopoulos de la epilepsia parcial benigna infantil con puntas occipitales pueden no ser tratadas, si las CE son bien toleradas por el paciente y su familia	RS
En otros síndromes epilépticos de la infancia, la experiencia es muy limitada y en la mayoría de las ocasiones, el tratamiento se basa en series de casos o recomendaciones de expertos	RS

Capítulo 19

Pronóstico de la epilepsia

Introducción

Es conveniente para los clínicos conocer la historia natural de una enfermedad y los factores que afectan al pronóstico, así como los cambios en dicha historia natural motivados por la introducción del tratamiento. Para algunas enfermedades, como la epilepsia, el tratamiento es tan común que su evolución natural puede ser difícil de observar. Además, la heterogeneidad clínica de la epilepsia es tan variada, que engloba desde la CE aislada hasta los síndromes epilépticos denominados catastróficos de la infancia, que es imposible abarcar en una sola descripción la evolución natural o con tratamiento de todas las entidades incluidas dentro del concepto epilepsia.

No obstante, en términos generales, el pronóstico en la epilepsia una vez diagnosticada, implica la probabilidad de alcanzar la remisión de las CE bajo tratamiento con FAE, y la probabilidad de mantener esta remisión de manera prolongada con fármacos o tras la retirada de los mismos. Otros aspectos acerca del pronóstico de la epilepsia son el riesgo de comorbilidad o fallecimiento relacionado con dicha enfermedad.

► **Pregunta 114. ¿Cuál es la probabilidad de alcanzar una remisión inicial con el tratamiento con FAE?**

La remisión de las CE en un paciente concreto puede ser a la par inicial y duradera, o por el contrario, después de controlarse inicialmente, la epilepsia puede hacerse progresiva y refractaria como ocurre en algunos pacientes con epilepsia de lóbulo temporal medial. En otras ocasiones, las CE son refractarias desde el principio y no se controlan nunca o solamente al cabo de años de tratamiento.

El parámetro que mejor refleja el curso inicial de la epilepsia en tratamiento es la remisión inicial. Se entiende por tal un periodo de remisión con o sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de estudio.

Se han realizado dos grandes estudios de cohortes prospectivos multicéntricos en los que se incluyeron niños y adultos con todo tipo de CE. La probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años, fue del 78% y 91% a los 5 años y del 88% y 94% a los 8 años del inicio del tratamiento respectivamente [105, 192].

En niños, dos estudios de cohortes prospectivos encontraron una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años, del 50% y 77% a los 3 años y 73% y 96% respectivamente, a los 5 años [193, 194]. En un estudio prospectivo hospitalario, en adolescentes y adultos, con epilepsia de reciente comienzo, la mitad de los pacientes se controlaron con el primer FAE [195, 196].

EVIDENCIAS	Nivel
En estudios con niños y adultos, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años, es del 78-91% a los 5 años y del 88-94% a los 8 años	I
En estudios con niños, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años, es del 73-96% a los 5 años	I

► Pregunta 115. ¿Cuál es la probabilidad de que un paciente alcance una remisión prolongada a largo plazo con o sin tratamiento?

Los mejores parámetros para estudiar el pronóstico a largo plazo son la remisión terminal (sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de estudio) y la remisión sin tratamiento.

En un estudio poblacional retrospectivo en el que se incluyeron 457 pacientes de todas las edades, con todo tipo de CE, se encontró una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 5 años del 61% y 70% a los 10 y 20 años y una probabilidad de alcanzar una remisión terminal sin tratamiento de 5 años del 30% y 50% a los 10 y 20 años [197].

Un estudio prospectivo poblacional con 144 pacientes menores de 16 años seguidos durante una media de 37 años [198] encontró que al final del periodo de estudio el 67% de los pacientes habían alcanzado una remisión terminal de 5 años. Otros estudios en niños han encontrado una probabilidad de alcanzar una remisión prolongada sin tratamiento de 61% a los 7 años [199], del 64% a los 5 años [200] y del 58% tras un seguimiento medio de 37 años [198].

La incidencia de ER en los diferentes estudios varía según la definición adoptada. En dos estudios poblacionales de cohortes prospectivos en niños, un 6% [200] y un 11% [201] de los pacientes se clasificaron como ER, definida en el primer caso como una remisión al final del periodo de estudio menor de 1 año, con la remisión más larga durante el último año de observación menor de 3 meses, a pesar de la utilización óptima de al menos dos FAE, y en el segundo como fracaso de dos o más FAE y una o más CE al mes durante 18 o más meses. Un reciente estudio poblacional de prevalencia de epilepsia en pacientes mayores de 16 años encontró un 16% de ER definidas con este último criterio [202]. Con un criterio más amplio (ausencia de una remisión terminal de 1 año al final del periodo de estudio) la proporción de ER aumenta al 41% en una reciente serie hospitalaria de adolescentes y adultos [196]. No obstante, debe destacarse que en esta última serie el pronóstico global es peor que el observado en los estudios poblacionales [105, 192].

EVIDENCIAS	Nivel
A largo plazo (al menos 5-7 años), un 50-60% de niños y adultos con epilepsia alcanzan remisiones prolongadas sin tratamiento antiepiléptico	I
Entre un 6 y 11% de los niños y un 16% de los adultos con epilepsia desarrollan ER. Estas cifras son variables, dependiendo del concepto que se aplique de ER y del grupo de población analizado	I

► **Pregunta 116. ¿Existen factores pronósticos que ayuden a predecir el curso de la epilepsia en un paciente determinado?**

Todos los estudios disponibles muestran alguna influencia de la etiología en el pronóstico de la epilepsia [192, 193, 194, 197, 199, 203, 204]. Esta asociación es clara en lo referente a las CE asociadas a déficit neurológicos presentes al nacimiento (principalmente retraso mental y parálisis cerebral), pero no lo es tanto cuando se consideran otras causas de CE sintomáticas remotas. En un estudio poblacional retrospectivo con niños y adultos [197], la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 5 años sin tratamiento a los 20 años fue del 46% para el grupo de pacientes con anomalías neurológicas presentes al nacimiento, del 74% para el grupo con epilepsia idiopática o criptogénica y similar a ésta última para el grupo con otras epilepsias sintomáticas remotas. En otro estudio poblacional prospectivo con niños y adultos [192], la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 5 años a los 9 años fue del 75% en el grupo con epilepsia idiopática/criptogénica, del 61% en el grupo con epilepsia sintomática remota y del 35% en el grupo con anomalías neurológicas presentes al nacimiento.

Varios estudios en niños y adultos han encontrado un peor pronóstico en los pacientes con recurrencia de las CE en los primeros 6 meses [192, 203, 205]. Además, el pronóstico es tanto peor cuanto mayor es el número de CE [200, 203, 205]. La respuesta inicial al primer FAE también tiene valor pronóstico [195].

Con respecto a la edad de comienzo de la epilepsia, los estudios de supresión de la medicación muestran un discreto aumento del riesgo de recurrencia en la epilepsia de comienzo después de los 10-12 años [206-209]. En la misma línea, algunos estudios de remisión de la epilepsia que incluyen niños y adultos han mostrado un mejor pronóstico en la epilepsia infantil [197, 204], pero otros no [192].

El número de CE antes del inicio del tratamiento también se ha asociado con un peor pronóstico [192, 205]. No obstante, puesto que se ha demostrado que el inicio del tratamiento tras la primera CE no mejora el pronóstico, probablemente un gran número de CE es la consecuencia y no la causa de una epilepsia difícil de tratar,

Otros factores que se han asociado de modo más inconstante con el pronóstico de la epilepsia son el sexo [200], la presencia de anomalías en el EEG [193, 194, 200, 203, 204] (si bien el momento de realización del EEG y el tipo de alteraciones con valor pronóstico son variables), los antecedentes de CF [200, 203], los antecedentes de CE en familiares de primer grado [194], los antecedentes de convulsiones neonatales [203] y la aparición de CE en salvas después de iniciado el tratamiento. Los resultados en cuanto a la influencia del tipo de CE son discordantes [192, 197, 201, 204, 205].

EVIDENCIAS	Nivel
En niños la etiología sintomática remota implica un pronóstico considerablemente peor. En cambio, en los adultos con CE sintomáticas remotas el pronóstico es igual o sólo ligeramente peor que en aquellos con CE idiopáticas o criptogénicas	I
En niños y adultos, la recurrencia de las CE en los primeros 6 meses de tratamiento implica un peor pronóstico	I

► **Pregunta 117. ¿Cuál es el valor pronóstico del diagnóstico de síndrome epiléptico?**

La evolución en los síndromes epilépticos es muy heterogénea, desde aquellos que alcanzan la remisión sin medicación hasta los que progresan a una ER y se asocian a deterioro mental. Por otra parte, aunque comúnmente se sostiene que el diagnóstico sindrómico es importante para establecer el pronóstico de un paciente epiléptico, las series disponibles sobre síndromes epilépticos individuales a menudo adolecen de graves deficiencias metodológicas, en especial escaso número de pacientes, procedencia de las muestras de centros especializados, diseño retrospectivo y criterios dispares para el diagnóstico de un determinado síndrome. Además, apenas hay datos comparativos del pronóstico a largo plazo de los diferentes síndromes epilépticos, ni del valor que tal diagnóstico puede tener en una fase precoz de la evolución de la epilepsia. Por otra parte, en más de la mitad de los casos no es posible un diagnóstico sindrómico bien definido.

Las EGI tienen un buen pronóstico para el control de las CE [194]. En las epilepsias de ausencias consideradas en su conjunto, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años es mayor del 80% [194]. El pronóstico es peor cuando se asocian CE tónico-clónicas generalizadas, lo cual es tanto más frecuente cuanto más tardía es la edad de inicio. En la epilepsia de ausencias infantil el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación es del 16-29% [208, 210, 211, 212]. Para la epilepsia de ausencias juvenil este riesgo no se conoce con precisión, pero parece ser mayor. La epilepsia mioclónica juvenil es el tipo más característico de las EGI que comienzan en la adolescencia o poco después. En un estudio de evolución a largo plazo de esta entidad nosológica [213], se encontraron cuatro grupos: **1º:** Forma clásica (72%), con mioclonías predominantemente al despertar, que en el 58% quedan libres de CE. **2º:** Epilepsia de ausencias infantil que evoluciona a mioclónica juvenil (18%), de los que solo el 7% quedan libres de CE. **3º:** Forma con más ausencias que mioclonías de debut en la adolescencia (7%), con un 56% libre de CE. **4º:** Forma con CE astáticas (3%), con un 62% libre de CE. El riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación en la epilepsia mioclónica juvenil es del 70-95% según diversos estudios [213-216].

En la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, el tipo más frecuente de epilepsia focal idiopática, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años es del 88% [194] y el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación es del 0-10% [208, 210-212].

Las encefalopatías epilépticas, que afectan a lactantes y niños pequeños, tienen un curso maligno en una alta proporción de pacientes, con mal control de las CE y deterioro neurológico asociado [194]. En este grupo de pacientes la refractariedad suele aparecer precozmente.

Finalmente, las epilepsias focales sintomáticas o criptogénicas tienen un pronóstico intermedio. Son un grupo de epilepsias diverso y mal diferenciado. Aunque son la principal causa de la ER quirúrgica en adultos, los estudios poblacionales sugieren que el pronóstico no es tan malo como se deduce de las series quirúrgicas [192, 197, 203]. En niños con epilepsia focal criptogénica la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue en un estudio prospectivo del 83% y la probabilidad de tener una recurrencia posterior (espontánea o tras la supresión de la medicación) del 24%. Para las epilepsias focales sin-

tomáticas estas cifras fueron 72% y 30% respectivamente. En este grupo de pacientes la resistencia a FAE puede aparecer en ocasiones tardíamente. En adultos, la etiología es un factor pronóstico adicional; la respuesta al tratamiento es mejor en las epilepsias focales adquiridas tardíamente en adultos, como las debidas a un ictus, que en aquellas causadas por displasia cortical o esclerosis del hipocampo. En la tabla 19.1 se muestra una clasificación de los síndromes según su pronóstico.

Tabla 19.1. Clasificación de los síndromes epilépticos según el pronóstico

Generalmente benignos, limitados en el tiempo
Convulsiones neonatales familiares benignas
Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
Epilepsia benigna con puntas centro temporales
Epilepsia benigna con paroxismos occipitales
Epilepsia de ausencias de la infancia
Generalmente persistentes, dependientes de los FAE
EGL con fenotipo variable
Epilepsia de ausencias juvenil
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia con CE tónico-clónicas generalizadas solamente
Generalmente mal pronóstico
Síndrome de Ohtahara
Síndrome de West
Síndrome de Dravet
Síndrome de Lennox Gastaut
Epilepsias focales sintomáticas a grave lesión cerebral perinatal.
Encefalopatías epilépticas
De evolución variable
Epilepsia mioclónica-astática
Síndrome de punta-onda continua durante el sueño
Epilepsia del lóbulo temporal

EVIDENCIAS	Nivel
El diagnóstico de epilepsia rolándica benigna supone un buen pronóstico para el control de las CE (88% en un estudio prospectivo) con una baja tasa de recurrencias al suspender la medicación (0-10% según varios estudios prospectivos)	I
El diagnóstico de epilepsia de ausencias infantil implica un buen pronóstico para el control de las CE (82% en un estudio prospectivo) con una tasa media de recurrencia tras la supresión de la medicación (16-29% según varios estudios prospectivos)	I
En la epilepsia mioclónica juvenil, el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación es muy elevado	IV

► **Pregunta 118. ¿Cuál es el riesgo de muerte asociado a la epilepsia?**

Según una revisión reciente, la tasa de mortalidad estandarizada (cociente entre el número de muertes observadas y el número de muertes esperadas) en cinco estudios de cohortes poblacionales de clase I y II de pacientes epilépticos de reciente diagnóstico (casos incidentes) fue del 1,6 al 4,1. Cuatro de estos estudios investigaron población general y uno de ellos se limitó a la edad adulta. En un estudio de cohortes prospectivo en niños, la tasa de mortalidad estandarizada fue de 5,3 en la década de los 80 y de 8,8 en la década de los 90. En otros dos estudios en niños la mortalidad fue de 4,8 y 3,1/1000/año [217].

En cuanto a los factores pronósticos, la mortalidad no aumentó o lo hizo ligeramente en los pacientes con epilepsias idiopáticas o criptogénicas pero fue 2 a 5 veces mayor que en la población general en los pacientes con epilepsia sintomática remota. Dentro de este último grupo, la mortalidad fue especialmente elevada en los niños con déficit neurológicos presentes al nacimiento (7-50 veces mayor que en la población general). Estos datos sugieren que la mortalidad en la epilepsia se debe principalmente a la causa subyacente de la misma. La tasa de mortalidad estandarizada fue más elevada en niños y disminuyó progresivamente con la edad. También fue más elevada en los primeros años tras el diagnóstico [217]. Otro factor asociado a un aumento de la mortalidad en los pacientes con epilepsia, es el incumplimiento terapéutico. Un extenso estudio retrospectivo de cohortes en pacientes adultos detectó una tasa de mortalidad tres veces superior en los pacientes con incumplimiento terapéutico respecto a aquellos con buen cumplimiento [218].

Las muertes en pacientes con epilepsia pueden no tener relación con la epilepsia, estar relacionadas con la causa subyacente de la epilepsia o estar relacionadas con las propias CE. En los mencionados estudios, la mortalidad por ictus, neoplasias y neumonía fue mayor en los epilépticos que en la población general. La mortalidad por neoplasias fue mayor incluso después de excluir las del SNC. Con respecto a la causa de la epilepsia, ya se ha comentado la mayor mortalidad en pacientes con CE sintomáticas remotas y en especial con déficit neurológicos presentes al nacimiento. Las muertes relacionadas con las CE

incluyen las muertes durante un EE, los accidentes y ahogamientos causados por las CE y por SUDEP (“*sudden unexpected death in epilepsy*”). Un estudio prospectivo mostró un mayor riesgo de ahogamiento y accidentes en pacientes epilépticos, pero la mayoría de los accidentes fueron leves [219]. La causa más frecuente de mortalidad relacionada con las propias CE es por SUDEP. Aunque no existe un consenso, la definición más empleada es la de muerte repentina, inesperada, observada o no por un testigo, no debida a traumatismo o ahogamiento, en pacientes con epilepsia, con o sin evidencia de una CE, excluido el EE documentado, en la cual el examen posmortem no revela una causa toxicológica o anatómica de la muerte. En un estudio poblacional la tasa de SUDEP fue de 0,35/1000/año y supuso el 1,7% de todas las muertes por epilepsia, 8,6% en el grupo de 15-44 años de edad [220]. En una revisión sistemática los principales factores de riesgo para SUDEP fueron una CE precediendo a la muerte, nivel de FAE subterapéuticos, edad entre 15 y 30 años, alta frecuencia de CE (más de 15 al mes), alto número de FAE (más de dos) y una larga duración de la epilepsia (más de 15 años) [221]. En otra revisión sistemática más reciente los principales factores de riesgo fueron la juventud, el comienzo precoz de las CE, la presencia de CE tónico-clónicas generalizadas, el sexo masculino y el estar en la cama. En cambio, en contra de la opinión dominante, la alta frecuencia de CE y la epilepsia crónica fueron menos importantes [222]. En cualquier caso, la muerte por SUDEP parece ser muy rara en pacientes en remisión.

EVIDENCIAS	Nivel
La mortalidad en epilépticos es 1,6 a 4,1 veces mayor que en la población general	I
La mayor mortalidad se observa principalmente en pacientes con epilepsia sintomática remota y sobre todo en aquellos con déficit neurológicos presentes al nacimiento	I
La pobre adherencia al tratamiento también incrementa la mortalidad	III
La principal causa de mortalidad relacionada con las propias CE es por SUDEP. La tasa de SUDEP en la población general de epilépticos es del 0,35/1000/año	I
No están claros los factores de riesgo para la muerte por SUDEP pero la opinión dominante es que el principal factor es el mal control de las CE	IV

► **Pregunta 119. ¿Cuál es la incidencia de morbilidad asociada a la epilepsia?**

En un gran estudio poblacional de casos-control, empleando los criterios diagnósticos del DSM-IV, se encontró una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en los pacientes epilépticos (35%) que en los controles (21%). En particular, fueron más frecuentes el trastorno depresivo mayor, los trastornos del humor, el trastorno de ansiedad y las ideas suicidas [223].

Un estudio casos-control mostró un mayor riesgo de suicidio en pacientes epilépticos incluso después de ajustar según la presencia de trastornos psiquiátricos y factores demográficos y socioeconómicos [224].

En cuanto a la morbilidad somática igualmente ha sido demostrada una mayor prevalencia en los pacientes con epilepsia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, neumonía, enfermedad pulmonar crónica y otras, con respecto a la población general [219].

Por estos motivos, se debe adoptar una vigilancia activa tanto en el seguimiento del paciente epiléptico en la búsqueda de datos orientadores a patología psiquiátrica o somática asociada, e instaurar el tratamiento adecuado cuando sea necesario. Los estudios poblacionales casos-control muestran que los pacientes con epilepsia tienen mayores tasas de desempleo, sueldos más bajos, inferior nivel educativo y mayor incidencia de soltería en comparación con las personas sin epilepsia [225].

Con respecto a la población infantil, varios estudios de cohortes y casos-control muestran una mayor incidencia de retraso mental (20-30%), trastornos del lenguaje (27%) y trastornos específicos del aprendizaje (23%). Se han descrito déficit cognitivos más sutiles en áreas como la atención, tiempo de reacción, memoria visual, funciones ejecutivas o lenguaje. Estos trastornos son frecuentes incluso en los niños con epilepsia idiopática o criptogénica (sin retraso mental) y en muchos casos están ya presentes al inicio de la epilepsia o incluso antes. Como consecuencia de todo ello entre el 30 y el 60% de los niños con epilepsia tienen necesidades educativas especiales [226-228].

En un metaanálisis de estudios en niños y adolescentes de 4-21 años sin retraso mental grave comparando la incidencia de trastornos del comportamiento en niños con epilepsia con la población general, niños con otras enfermedades crónicas o sus hermanos, se encontró una mayor incidencia de trastornos del comportamiento que incluyen retraimiento social, quejas somáticas, ansiedad/depresión, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, agresividad y delincuencia. En muchos casos los problemas estaban ya presentes poco después del diagnóstico de la epilepsia [229].

Un estudio de casos-control con niños de 8-18 años con epilepsia idiopática, encontró que en los epilépticos fueron más frecuentes que en los controles los trastornos depresivos (23 vs. 4%), trastornos de ansiedad (36 vs. 22%) y el trastorno por déficit de atención-hiperactividad (26 vs. 10%). En muchos casos los problemas estaban ya presentes antes de la primera CE [230].

En una reciente revisión se encontró una mayor incidencia de problemas sociales a largo plazo en niños con epilepsia: menor nivel educativo, menores tasas de empleo y matrimonio y mayores tasas de aislamiento social y embarazos involuntarios. En algunos estudios los problemas estaban limitados a los niños con déficit neurológico o cognitivo asociados, pero en otros se observaron también en pacientes sin estos déficit [231].

EVIDENCIAS	Nivel
Los trastornos psiquiátricos, en especial el trastorno depresivo y el trastorno por ansiedad son más frecuentes en los adultos epilépticos	III
La comorbilidad somática en enfermos epilépticos es frecuente	III
21-31% de los niños con epilepsia sufren retraso mental. Déficit cognitivos más sutiles son también frecuentes, incluso en niños sin retraso mental	I
Los niños con epilepsia tienen una mayor necesidad de servicios de educación especial, incluso aquellos sin retraso mental asociado	III
Los niños con epilepsia tienen una mayor incidencia de trastornos del comportamiento, incluyendo ansiedad, depresión y trastorno por déficit de atención-hiperactividad	III
Los niños y adultos con epilepsia sufren desajustes sociales, incluyendo un menor nivel educativo y mayores tasas de desempleo y soltería	III

Recomendaciones //Pronóstico de la epilepsia	Grado de recomendación
Es importante que el médico que atiende pacientes epilépticos tenga una idea precisa del pronóstico de la enfermedad en la población general, que le permitirá informar adecuadamente a sus pacientes y le facilitará la toma de decisiones terapéuticas	RS
Con objeto de intentar minimizar las repercusiones psíquicas y sociales del diagnóstico de epilepsia, los pacientes deben ser informados del buen pronóstico general de la enfermedad en cuanto al control de las CE	RS
Es conveniente proporcionar a los pacientes epilépticos unos consejos básicos para prevenir accidentes y ahogamiento	RS
La necesidad de informar sobre el aumento de la mortalidad en pacientes epilépticos debe valorarse en cada caso individual. Probablemente no es conveniente en los pacientes con epilepsia idiopática o criptogénica pero puede serlo al menos en algunos casos de epilepsias sintomáticas remotas, especialmente en niños con retraso mental o parálisis cerebral	RS
Aunque no está claro el papel del control de la epilepsia en la prevención de la muerte por SUDEP, éste es el único factor que puede ser modificado	RS
En adultos con epilepsia es aconsejable vigilar la posible asociación de trastornos psiquiátricos y de comorbilidad somática e instaurar el tratamiento apropiado cuando sea necesario	C
En adultos con epilepsia es aconsejable vigilar las repercusiones sociales de la enfermedad, recabando la colaboración de los servicios sociales cuando sea necesario	RS
En niños con epilepsia debe vigilarse la posible asociación de déficit cognitivos, trastornos del comportamiento (en especial trastorno por déficit de atención) y problemas escolares, estableciendo, en caso necesario, contactos con los equipos de orientación escolar y personal docente	RS

Capítulo 20

Cese del tratamiento farmacológico crónico

► **Pregunta 120. ¿Puede la supresión de la medicación alterar el pronóstico a largo plazo de la epilepsia?**

En un gran ensayo clínico con 1013 adultos y niños que habían alcanzado una remisión de al menos dos años, se aleatorizó a los pacientes a suspender el tratamiento o continuarlo. No se pudo demostrar ninguna diferencia significativa en la probabilidad de alcanzar una nueva remisión de 2 años entre los pacientes que tuvieron una recurrencia tras haber suspendido el tratamiento y los que la tuvieron a pesar de haberlo continuado [232].

EVIDENCIAS	Nivel
La supresión de la medicación antiepiléptica no modifica el pronóstico a largo plazo de la epilepsia	I

► **Pregunta 121. ¿Cuál es el riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento con FAE?**

Un metaanálisis de estudios realizados en niños y adultos, muchos de ellos con deficiencias metodológicas, encontró un riesgo de recurrencia del 29% a los dos años (IC 95%: 24% a 34%) [207].

El gran ECA multicéntrico del Medical Research Council, llevado a cabo con 1013 niños y adultos que habían permanecido sin CE durante al menos los dos últimos años, mostró que el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 22% en los pacientes que continuaron con el tratamiento en comparación con el 41% en los que lo suspendieron [209].

En niños, se han publicado varios estudios que muestran un riesgo de recurrencia del 16 al 40% [208, 210-212, 233-241]. No obstante, la mayoría de ellos tienen deficiencias metodológicas: diseño retrospectivo [233, 234, 240, 241], no informan del número de pacientes perdidos en el seguimiento [208, 210, 235-239], inclusión de pacientes con CF [212, 234], inclusión de casos con una única CE no provocada [210], criterios restringidos para el diagnóstico de epilepsia [235], exclusión de los pacientes con un EEG anormal [211, 241], exclusión de determinados síndromes epilépticos [235, 237] y características de la muestra muy diferentes de lo que cabría esperar en un estudio poblacional [233, 234, 236, 241]. En los dos estudios mejor diseñados, el riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación en pacientes libres de CE durante al menos los dos últimos años fue del 32% (IC 95% 26 a 38%) [208] y 23% (IC 95% 17 a 29%) [242] a los 2 años. El tiempo medio que

los pacientes habían permanecido sin CE antes de la supresión de la medicación fue de 3 años en el primer estudio [208] y de 2,2 años en el segundo [242].

EVIDENCIAS	Nivel
El riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación en pacientes libres de CE durante dos o más años es del 30-40% en estudios con niños y adultos y del 20-30% en estudios con niños	I
La continuación del tratamiento antiepiléptico no garantiza la ausencia de recurrencias. En un gran ECA con niños y adultos, el riesgo de recurrencia fue del 41% en los pacientes que suspendieron el tratamiento y del 22% en los que lo continuaron	I

► **Pregunta 122. ¿Hay factores pronósticos que ayuden a predecir el riesgo de recurrencia?**

Un metaanálisis de estudios en niños y adultos encontró un mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con CE sintomáticas remotas (RR 1,55; IC 95%: 1,21 a 1,98), en aquellos con un EEG anormal (alteraciones epileptiformes o enlentecimiento) (RR 1,45 IC 95% 1,18 a 1,79) y en los pacientes cuya epilepsia comenzó en la edad adulta (más de 20 años) (RR 1,34 IC 95% 1 a 1,81) o en la adolescencia (10 a 20 años) (RR 1,79 IC 95% 1,46 a 2,19) en comparación con el inicio en la infancia (menos de 12 años) [207].

En el gran ensayo clínico del Medical Research Council, en el que participaron niños y adultos, se encontraron varios factores de riesgo y se elaboró un sistema de puntuación para predecir el riesgo de recurrencia (Tabla 20.1). Según este modelo el riesgo de recurrencia es más elevado en los pacientes con una edad mayor de 16 años en el momento de suspender la medicación, en los que están siendo tratados con más de un fármaco al suspender la medicación, en los que han tenido alguna CE después del inicio del tratamiento y en los que han tenido CE tónico-clónicas primaria o secundariamente generalizadas o mioclónicas. El EEG fue el factor con un menor valor predictivo: RR: 1.3 (95% CI 1.0 a 1.7) [206, 209]. Conviene resaltar que no se encontró un mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con CE sintomáticas remotas. En la tabla 20.2 se muestran los riesgos de recurrencia calculados en las situaciones más frecuentes. Como puede verse, la presencia de uno o dos factores de riesgo y en particular un EEG anormal, no aumenta mucho el riesgo de recurrencia.

En los estudios realizados en niños, de variable calidad metodológica [208, 210-212, 233-241], el factor más constantemente asociado con un aumento del riesgo de recurrencia es una etiología sintomática remota. En los dos estudios mejor diseñados, el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 17 y 26% en niños con CE idiopáticas o criptogénicas y del 41 y 42% en aquellos con CE sintomáticas remotas [208, 242]. La asociación entre un EEG anormal y un mayor riesgo de recurrencia no es tan consistente. En varios estudios la asociación no es significativa o sólo hay asociación con determinado tipo de alteraciones, lo

Tabla 20.1. Sistema de puntuación para calcular los riesgos de recurrencia a los 2 años en caso de continuación o supresión del tratamiento en pacientes libres de CE durante al menos 2 años.

Puntuación de inicio (todos los pacientes)	- 175
Edad 16 años o mayor en el momento de la supresión	Sumar 45
El paciente está siendo tratado con más de un FAE	Sumar 50
CE después del inicio del tratamiento antiepiléptico	Sumar 35
Historia de CE tónico-clónicas primaria o secundariamente generalizadas	Sumar 35
Historia de CE mioclónicas	Sumar 50
EEG en el pasado año	
No disponible	Sumar 15
Anormal (alteraciones epileptiformes o enlentecimiento)	Sumar 20
Periodo libre de CE (Nº de años)	Sumar 200/t
Puntuación total	T
Dividir la puntuación total por 100 y exponenciar	$z=e^{T/100}$
Probabilidad de recurrencia de las CE	
Si se continúa el tratamiento	
Al 1 año	$1 - 0,89^z$
A los 2 años	$1 - 0,79^z$
Si se suspende lentamente el tratamiento	
Al 1 año	$1 - 0,69^z$
A los 2 años	$1 - 0,60^z$

cual limita su utilidad [208, 212, 239, 240, 242]. Además, el incremento de riesgo en niños con un EEG anormal es muy variable en los diferentes estudios. En cinco estudios en los que se informa del riesgo de recurrencia, éste fue del 16-28% en los pacientes con un EEG normal y del 23-59% en aquellos con un EEG anormal [208, 233, 235-237]. No se dispone de datos sobre los riesgos de recurrencia en pacientes con diferentes combinaciones de etiología y resultados del EEG.

Las pruebas respecto a otros factores de riesgo son considerablemente menos sólidas.

Hay pocos datos sobre el riesgo de recurrencia en los diferentes síndromes epilépticos. En cinco pequeños estudios prospectivos de supresión de la medicación, el riesgo de recurrencia fue del 0-10% para la epilepsia rolándica benigna y del 16 al 29% para la epilepsia de ausencias infantil [208, 210-212, 242]. Varios estudios de baja calidad sugieren un riesgo de recurrencia del 70-95% para la epilepsia mioclónica juvenil [194, 213-216].

EVIDENCIAS	Nivel
El riesgo de recurrencia es mayor en adultos y adolescentes en comparación con niños	I
En adultos se dispone de un sistema de puntuación para valorar el riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación o la continuación del tratamiento en pacientes libres de CE durante dos o más años en función de varios factores pronósticos. El riesgo de recurrencia es mayor en los pacientes que toman más de un FAE al iniciar la supresión, en aquellos con recurrencias tras el inicio del tratamiento, en los que han tenido CE tónico-clónicas generalizadas, parciales secundariamente generalizadas o mioclónicas, cuando el EEG antes de la supresión es anormal y tanto más alto cuanto menor es el periodo libre de CE. La diferencia en el riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento entre 2 y 4 años sin CE oscila entre el 10 y el 15% y entre un EEG normal o anormal entre el 5 y el 10%. El riesgo de recurrencia no es mayor en pacientes con CE sintomáticas remotas (Tablas 20.1 y 20.2)	II
En niños el principal factor pronóstico del riesgo de recurrencia es la etiología de las CE. El riesgo de recurrencia es del 17-26% en las CE idiopáticas/criptogénicas y del 41-42% en las CE sintomáticas remotas. Otros posibles factores de riesgo son el inicio de la epilepsia en la adolescencia y un EEG anormal. No se dispone de estimaciones aceptables del riesgo de recurrencia en función de la etiología combinada con estos otros factores de riesgo	I

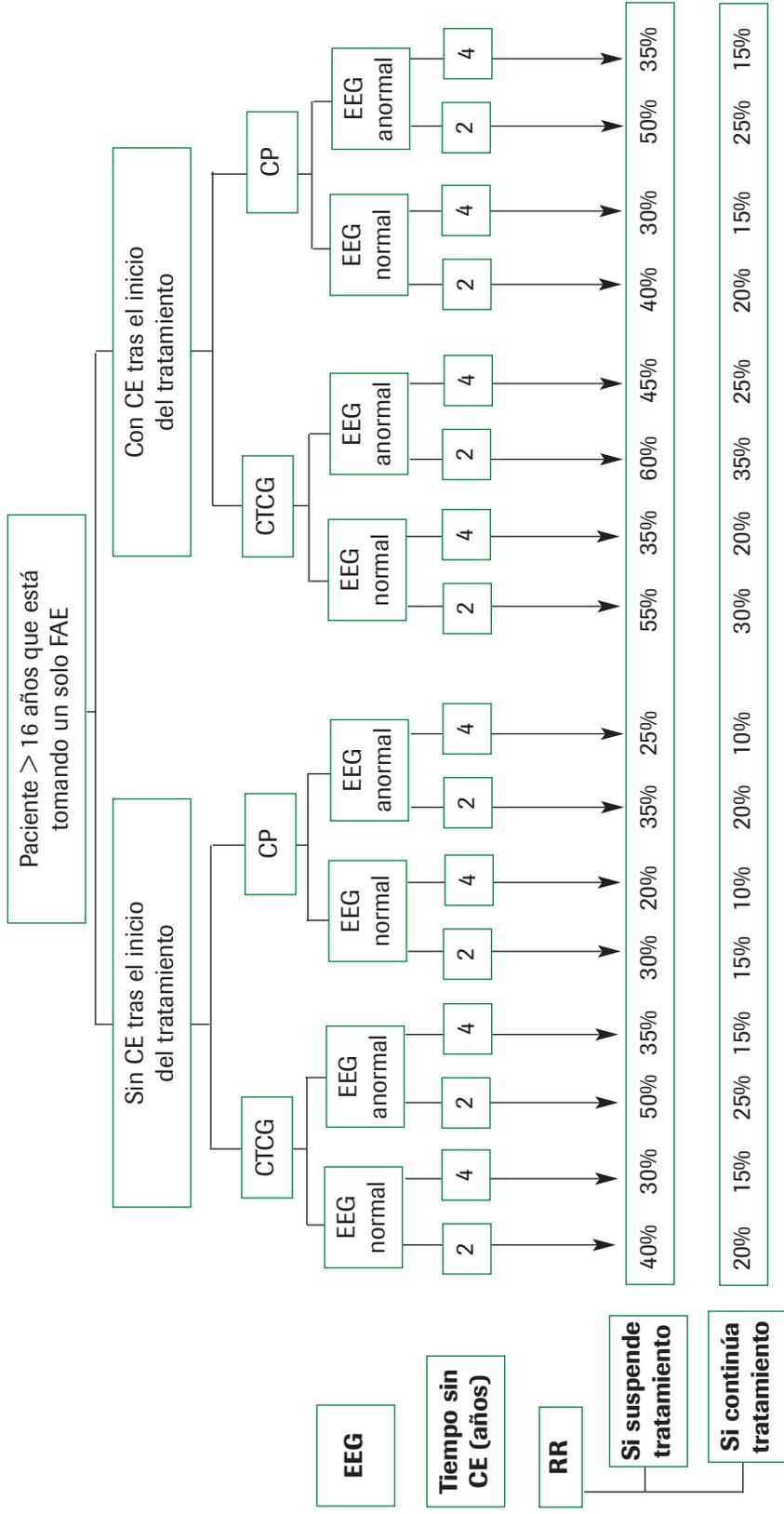
► **Pregunta 123. ¿Disminuye la prolongación del tratamiento con FAE el riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación?**

Una revisión sistemática acerca del riesgo de recurrencia en niños libres de CE durante un tiempo menor o mayor de 2 años concluyó que el riesgo de recurrencia aumenta en los pacientes con un periodo de remisión menor de dos años. El NNT fue de 10, lo cual quiere decir que es necesario tratar 10 pacientes durante dos o más años para evitar una recurrencia [243]. No existen estudios en adultos sobre esta cuestión.

En el ensayo clínico del Medical Research Council con niños y adultos se encontró que cuando un paciente ha permanecido al menos 2 años en remisión, el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación disminuye progresivamente conforme aumenta el número de años de duración de la remisión. No obstante, la disminución del riesgo es pequeña y los pacientes no fueron aleatorizados según el periodo de tiempo libre de CE [206, 209].

En un estudio en el que se aleatorizó a 149 niños a suspender la medicación tras un periodo de remisión de 2 ó 4 años, se encontró un mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con un periodo de remisión de 2 años, pero la diferencia no fue estadísticamente

Tabla 20.2. Riesgo de recurrencia a los 2 años tras la supresión del tratamiento en pacientes mayores de 16 años calculado con el sistema de puntuación de la tabla 20.1. Se muestran varias situaciones frecuentes. CTCG: CE tónico-clónicas primarias o secundariamente generalizadas. CP: CE parciales sin generalización. RR: riesgo de recurrencia. Nota: para pacientes libres de CE durante más de 4 años antes de la supresión el riesgo de recurrencia disminuye muy poco.



te significativa. No obstante, este tamaño de muestra no permite detectar pequeñas diferencias [238].

EVIDENCIAS	Nivel
El riesgo de recurrencia es mayor cuando el periodo libre de CE es menor de dos años que cuando es superior a este tiempo	I
En pacientes libres de CE durante 2 o más años, algunos estudios sugieren que el riesgo de recurrencia es tanto menor cuanto mayor es el periodo libre de CE antes de suspender la medicación, pero no hay pruebas concluyentes al respecto	IV

► **Pregunta 124. ¿En cuánto tiempo debe suspenderse el tratamiento con FAE?**

Este aspecto no ha sido adecuadamente estudiado. Los tiempos empleados en los diferentes estudios son muy variables (4 semanas a 12 meses). Un ECA con 149 niños encontró un riesgo de recurrencia ligeramente mayor en los pacientes en los que el tratamiento se suspendió en un periodo de 6 semanas en comparación con aquellos en los que se suspendió en 9 meses. No obstante, la diferencia no fue estadísticamente significativa [238]. En otro estudio en 216 niños con un diseño antes-después, se comparó la retirada en un periodo de 4-6 semanas con la retirada en 4-6 meses. El riesgo de recurrencia fue un 8% mayor con la retirada rápida pero la diferencia no fue estadísticamente significativa [242]. No obstante, el tamaño de muestra en ambos estudios no permite detectar pequeñas diferencias.

Como orientación, pueden tenerse en cuenta los datos de los estudios mejor diseñados. En el ensayo clínico del Medical Research Council la medicación se suspendió en un tiempo mínimo de 6 meses y el riesgo de recurrencia a los dos años fue del 41% [209]. En un estudio en niños la medicación se retiró en un 85% de los casos en menos de 3 meses y el riesgo de recurrencia fue del 32% a los dos años [208]. En otro estudio en niños el riesgo de recurrencia a los dos años en los pacientes en los que el tratamiento se suspendió en 4-6 semanas fue del 28% [242].

Muchos clínicos opinan que la retirada de PB y las BZD debe ser más lenta (al menos 6 meses) porque podrían producirse CE por privación, si bien esto no ha sido demostrado [244].

EVIDENCIAS	Nivel
Se desconoce la duración óptima del periodo de supresión. Algunos estudios sugieren un riesgo de recurrencia ligeramente más elevado cuando se emplean retiradas más rápidas, pero esto no se ha demostrado claramente	IV

Recomendaciones // Cese del tratamiento farmacológico crónico	Grado de recomendación
<p>La decisión de suspender el tratamiento debe consensuarse entre el médico y el paciente o familiares después de proporcionar información sobre los riesgos y beneficios de la supresión del tratamiento</p>	<p>RS</p>
<p>Debe considerarse la supresión del tratamiento con FAE en pacientes libres de CE durante dos años, ya que el riesgo de recurrencia es razonablemente bajo para muchos de ellos y la disminución del riesgo de recurrencia que se logra prolongando el tratamiento es pequeña (ver tablas 20.1 y 20.2)</p>	<p>A</p>
<p>En adultos puede emplearse el sistema de puntuación del Medical Research Council para informar del riesgo de recurrencia en caso de suspender o continuar el tratamiento (Tablas 20.1 y 20.2). La diferencia en el riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento entre 2 y 4 años sin CE oscila entre el 10 y el 15% y entre un EEG normal o anormal entre el 5 y el 10%. El riesgo de recurrencia no es mayor en pacientes con CE sintomáticas remotas. No se recomienda el empleo de este sistema en niños</p>	<p>B</p>
<p>En niños el principal factor de riesgo para la recurrencia de las CE es la etiología. Puesto que no se dispone de estimaciones aceptables del riesgo de recurrencia de este factor asociado a otros posibles factores de riesgo, se aconseja valorar únicamente si las CE son CE sintomáticas remotas (riesgo de recurrencia de 41-42%) o idiopáticas/criptogénicas (riesgo de recurrencia de 17-22%). La continuación del tratamiento no garantiza la ausencia de recurrencias</p>	<p>A</p>
<p>Además de los riesgos de recurrencia, deben tenerse en cuenta otros factores: efectos adversos de los FAE, riesgo de lesión física o muerte, calidad de vida, problemas sociales y psicológicos. En particular, el riesgo de perder la licencia de conducir o el empleo pueden ser determinantes en algunos adultos</p>	<p>RS</p>
<p>Se desconoce cuál debe ser la duración óptima del periodo de retirada de FAE. Periodos comprendidos entre 4 semanas y 6 meses son razonables. Periodos de tiempo más prolongados se desaconsejan</p>	<p>RS</p>

Bibliografía de la 2ª Sección

1. Huff JS, Morris DL, Kothari RU, et al; Emergency Medicine Seizure Study Group. Emergency department management of patients with seizures: a multicenter study. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 622-8.
2. Pellock JM. Overview: Definitions and Classifications of Seizure Emergencies. *J Child Neurol* 2007; 22: 9-13.
3. Rosenow F, Hamer HM, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 8): S82-4.
4. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120-2.
5. Jenssen S, Gracely E, Sperling M. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006; 47: 1499-503.
6. Serrano Castro PJ, Cañadillas Hidalgo F, Sánchez Álvarez JC, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las crisis epilépticas y de la epilepsia en situaciones de urgencia. Sociedad Andaluza de Epilepsia 2008. Barcelona, 2008. ISBN: 978-84-85424-82-5.
7. ILAE 1993. Commission on Epidemiology and prognosis, ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
8. Chapman MG, Smith M, Hirsch NP. Status epilepticus. *Anaesthesia* 2001; 56: 648-59.
9. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ* 2005; 331: 673-7.
10. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006; 13: 445-50.
11. Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus The drug treatment of status epilepticus in Europe: *Epilepsia* 2008; 49: 1277-85.
12. Fountain NB. Status epilepticus: Risk factors and complications. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 2): S23-30.
13. Tay SK, Hirsch LJ, Leary L, et al. Nonconvulsive Status Epilepticus in Children: Clinical and EEG Characteristics. *Epilepsia* 2006; 47: 1504-9.
14. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338: 970-6.
15. Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review). *Neurology* 2006; 67: 1542-50.
16. Alldredge BK, Gelb AM, Marshal Isaacs S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital, status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631- 7.
17. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, et al. Tratamiento anticonvulsivante para el estado de mal epiléptico. Revisión Cochrane traducida. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 número 4, Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: [http:// www. update-software.com](http://www.update-software.com).
18. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A Comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 792-8.
19. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006; 67: 340-2.
20. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007; 16: 527-32.

21. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 296-300.
22. Trinka E. The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 8): S49-51.
23. Singhi S, Murthy A, Singhi P, et al. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002; 17: 106-10.
24. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: Literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 377-90.
25. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics* 2007; 4:18-61.
26. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 85-100.
27. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 (Suppl 181): S30-5.
28. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008; 17: 405-21.
29. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1223-44.
30. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of art. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 135-40.
31. Bazil CW, Pedley TA. Clinical Pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 38-52.
32. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61: 246-55.
33. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-81.
34. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 17: 141-4.
35. AMPS. Medicamentos autorizados en España (uso humano). URL: <https://sinaem4.agemed.es/con-saem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [23 07.08].
36. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
37. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE: Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
38. Hauser WA, Beghi E. First seizure definition and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): S8-12.
39. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515-24.
40. Schierhout G, Roberts I. Fármacos Antiepilepticos para la prevención de convulsiones después de una lesión cerebral traumática aguda. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
41. Chang B S, Lowenstein D H. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology* 2003; 60: 10-6.
42. Chadwick D. Seizures and epilepsy after traumatic brain injury. *Lancet* 2000; 355: 334-5.
43. Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, et al. Magnesium sulphate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 29-38.
44. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006; 67: S3-9.

45. Kwan J, Guenther A. Fármacos antiepilépticos para la prevención primaria y secundaria de las convulsiones después de la trombosis venosa intracraneal (revisión Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane Plus 2007; 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
46. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Anticonvulsivantes para la prevención de convulsiones en pacientes con hematoma subdural crónico. Biblioteca Cochrane Plus 2008, número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
47. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, et al. Seizure Prophylaxis in Patients with Brain Tumors: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1489-94.
48. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice Parameter: Anticonvulsant Prophylaxis in Patients with Newly Diagnosed Brain Tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886-93.
49. Michelucci R. Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S14-8.
50. Brust JCM. Seizures and substance abuse. *Neurology* 2006; 67(Suppl 4): S45-8.
51. Fisher RS. The aetiology and mechanisms of symptomatic acute seizures. *Neurologia* 2001; 16: 27-42.
52. Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JPA, et al. Anticonvulsivantes para el Síndrome de Abstinencia Alcohólica. La biblioteca Cochrane Plus 2008; Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>.
53. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, et al. Benzodiacepinas para el Síndrome de Abstinencia Alcohólica. La biblioteca Cochrane Plus 2008; Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>.
54. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12: 575-81.
55. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-63.
56. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
57. Von Dadelszen P, Menzies J, Gilgoff S, et al. Evidence-based management for preeclampsia. *Frontiers Bioscience* 2007; 12: 2876-89.
58. Herman ST. Epilepsy after brain insult. Targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002; 59: S21-6.
59. Wang HC, Chang WN, Chang HW, et al. Factors Predictive of Outcome in Posttraumatic Seizures. *J Trauma* 2008; 64: 883-8.
60. Misirli H, Özge A, Somay G, et al. Seizure development after stroke. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1536-41.
61. Kim MA, Park KM, Kim SE, et al. Acute symptomatic seizures in CNS infection. *Eur J Neurol* 2008; 15: 38-41.
62. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. Summary of a NIH consensus statement. *BMJ* 1980; 281: 277-9.
63. Berg AT, Shinnar S, Hauser A, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review. *J Pediatr* 1990; 116: 329-37.
64. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizures recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994; 124: 574-84.
65. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205-10.
66. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008; 121: e58-64.

67. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000; 321:83-6.
68. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 355-9.
69. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice Parameter: The neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996; 97: 769-75.
70. Offringa M, Beishuizen A, Derksen-Lubsen G, et al. Seizures and fever: can we rule out meningitis on clinical grounds alone? *Clin Pediatr* 1992; 31: 514-22.
71. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, et al. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children. *Pediatrics* 1993; 92: 527-34.
72. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005; 90:66-9.
73. Teng D, Dayan P, Tyler S, et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics* 2006; 117: 304-8.
74. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 371-8.
75. Pavlidou E, Tzitivridou M, Kontopoulos E, et al. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev* 2008; 30: 7-13.
76. Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1045-9.
77. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976; 295:1029-33.
78. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996; 47: 562-8.
79. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-8.
80. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, et al. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 911-8.
81. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991; 303: 1373-6.
82. Sapir D, Leitner Y, Harel S, et al. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev* 2000; 22: 484-6.
83. Verrotti A, Giuva T, Cutarella R, et al. Febrile convulsions after 5 years of age: long-term follow-up. *J Child Neurol* 2000; 15: 811-3.
84. Ellenberg JH, Nelson KB. Febrile seizures and later intellectual performance. *Arch Neurol* 1978; 35: 17-21.
85. Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, et al. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1996; 74: 13-8.
86. Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 47-53.
87. Verity CM, Ross EM, Golding J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study. *BMJ* 1993; 307: 225-8.
88. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993; 43: 1083-7.
89. VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, et al. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 1998; 43: 413-26.

90. Scott RC, King MD, Gadian DG, et al. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsions: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003; 126: 2551-7.
91. Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain* 1995; 118: 1521-8.
92. Tarka R, Paakko E, Pyhtinen J, et al. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003; 60: 215-8.
93. Newton RW. Randomised controlled trials of phenobarbitone and valproate in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1189-91.
94. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1997; 131: 922-5.
95. Masuko AH, Castro AA, Santos GR, et al. Intermittent diazepam and continuous phenobarbital to treat recurrence of febrile seizures: a systematic review with meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 897-901.
96. Autret E, Billard C, Bertrand P, et al. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990; 117: 490-4.
97. Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, et al. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 126: 991-5.
98. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329: 79-84.
99. Wolf SM, Carr A, Davis DC, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics* 1977; 59: 378-85.
100. Wolf SM, Forsythe A. Epilepsy and mental retardation following febrile seizures in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 291-5.
101. Van den Broek M, Beghi E. Accidents in patients with epilepsy: types, circumstances, and complications: a European cohort study. *Epilepsia* 2004; 45: 667-72.
102. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216-25.
103. Jacoby A, Gamble C, Doughty J, et al. Quality of Life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures. *Neurology* 2007; 68: 1188-96.
104. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-72.
105. Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2007-13.
106. Stroink H, Brouwer OF, Arts WA, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 595-600.
107. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Carrasco Marina LL, et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000; 41: 1005-13.
108. Hauser WA, Rich SS, Lee JRJ, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Eng J Med* 1998; 338: 429-34.
109. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, et al. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol* 2000; 48: 140-7.
110. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 317-22.
111. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, et al. Recurrence risk after a first remote symptomatic unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 68-73.

112. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43: 478-83.
113. Chandra B. First seizure in adults: to treat or not to treat. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 (Suppl): S61-3.
114. Das CP, Sawhney IMS, Lal V, et al. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India* 2000; 48: 357-60.
115. Camfield P, Camfield C, Dooley J, et al. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989; 39: 851-2.
116. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, et al. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996; 53: 1149-52.
117. Marson A, Al-Kharusi M, Alwaidh R, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000-15.
118. Marson AG, Al Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-1026.
119. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 44-50.
120. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Eng J Med* 1985; 313: 145-51.
121. da Silva M, MacArdle B, McGowan M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996; 347: 709-13.
122. Leone MA, Solari A, Beghi E. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 2227-9.
123. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990; 40: 1163-70.
124. Shinnar S, Maytal J, Krasnoff L, et al. Recurrent status epilepticus in children. *Ann Neurol* 1992; 31: 598-604.
125. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* 2004; 63: 1027-34.
126. Stroink H, Geerts AT, van Donselaar CA, et al. Status epilepticus in children with epilepsy: Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2007; 48: 1708-15.
127. Hesdorffer DC, Logroscino GMD, Cascino GD, et al. Recurrence of afebrile status epilepticus in a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 2007; 69: 73-8.
128. Kho LK, Lawn ND, Dunne JW, et al. First seizure presentation: Do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology* 2006; 67: 1047-9.
129. Camfield P, Camfield C. Epilepsy can be diagnosed when the first two seizures occur on the same day. *Epilepsia* 2000; 41: 1230-3.
130. Hopkins A, Garman A, Clarke C. the first seizure in adult life: value of clinical features, electroencephalography and computerized tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1988; 1; 721-6.
131. Hirtz D, Berg A, Bettis D, et al. Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 166-75.
132. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-120.

133. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 91-103.
134. Fisher JH. Drugs interaction with antiepileptic agents. *CNS News* 2004; 6: 85-95.
135. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-60.
136. Armijo JA, Adin J, Herranz JL. Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos. Armijo, Adin, Herranz ed. Molins de Rei (Barcelona), 2005. B-15654/05.
137. Rufo-Campos M, Casas-Fernández C, Martínez-Bermejo A. Long-Term Use of Oxcarbazepine Oral Suspension in Childhood Epilepsy: Open-Label Study. *J Child Neurol* 2006; 21: 480-5.
138. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor F. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 24-9.
139. Stephen LJ, Brodie MJ. Special problems: Adults and elderly. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): S45-9.
140. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-73.
141. Pennell PB. EURAP Outcomes for Seizure Control during Pregnancy: Useful and Encouraging Data. *Epilepsy Curr* 2006; 6: 186-8.
142. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45: 1171-5.
143. Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Sem Neurol* 2002; 22: 27-39.
144. Smith MC. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with developmental disabilities. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S52-5
145. Nilsson L, Ahlborn A, Farahmand BY, et al. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia*. 2002; 43: 644-51.
146. Pisani F, Oteri G, Costa C, et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002; 25: 91-110.
147. Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. *Brain* 2005; 128: 7-17.
148. Reynolds EH. *Epilepsy Atlas*. WHO 2005.
149. Connock M, Frew E, Evans BW, et al. The Clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-118.
150. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-157.
151. Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR, et al. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002217.
152. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001904.
153. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001769.
154. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD001911.
155. Marson A, Williamson P, Clough H, et al. Epilepsy Monotherapy Trial Group. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 505-13.
156. Cowling BJ, Shaw JE, Hutton JL, et al. New statistical method for analyzing time to first seizure: example using data comparing carbamazepine and valproate monotherapy. *Epilepsia* 2007; 48: 1173-8.

157. Gamble C, Williamson PR, Chadwick DW, et al. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy *Neurology* 2006; 66: 1310-7.
158. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 472-6.
159. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003615.
160. Chadwick D, Anhut H, Greiner MJ, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology* 1998; 51: 1282-8.
161. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al, for the EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-75.
162. Brodie MJ, Perucca E, Rylvlin P, et al; for the Levetiracetam Monotherapy Study Group*. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-8.
163. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, et al; LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48: 1292-302.
164. Lozsadi D, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD005612
165. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001416.
166. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD004154.
167. Marson AG, Williamson PR, Clough H, et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 505-13.
168. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure* 2005; 14:1179-22.
169. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al; N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70: 607-16.
170. Bergey GK. Evidence-based Treatment of Idiopathic Generalized Epilepsies with New Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): S161-8.
171. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): S67-72.
172. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62: 1668-81.
173. Hancock E, Osborne JP, Milner P. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD001770
174. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1773-8.
175. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4: 712-7.
176. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 353-412.

177. Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003277.
178. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-73.
179. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950-8.
180. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
181. Coppola G, Auricchio G, Federico R, et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004; 45: 1049-53.
182. Wilfong A, Shultz R. Zonisamide for absence seizures. *Epilepsy Res* 2005; 64: 31-4.
183. Schmitt B, Kovacevic-Preradovic T, Critelli H, et al. Is ethosuximide a risk factor for generalised tonic-clonic seizures in absence epilepsy? *Neuropediatrics* 2007; 38: 83-7.
184. Levisohn PM, Hulihan JF, Fisher AC. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 547-52.
185. Peters JM, Camfield CS, Camfield PR. Population study of benign rolandic epilepsy: is treatment needed? *Neurology* 2001; 57: 537-39.
186. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: With special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res* 2006; 70 (Suppl 1): S58-67.
187. Darra F, Fiorini E, Zoccante L, et al. Benign myoclonic epilepsy in infancy (BMEI): a longitudinal electro-clinical study of 22 cases. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 5): S31-5.
188. Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49: 343-8.
189. Ceulemans B, Boel M, Claes L, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004; 19: 516-21.
190. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703-7.
191. Capovilla G, Beccaria F, Cagdas S, et al. Efficacy of levetiracetam in pharmacoresistant continuous spikes and waves during slow sleep. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 144-7.
192. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997; 38: 31-46.
193. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Carrasco Marina LL, et al. Remisión de la epilepsia tras el comienzo del tratamiento: estudio prospectivo en la infancia. *Rev Neurol* 2001; 1021-6.
194. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1553-62.
195. Kwan P, Brodie M: Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med* 2000; 342: 314-9.
196. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006; 13: 277-82.
197. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, et al. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-37.
198. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective long-term population-based study. *Brain* 2006; 129: 617-24.
199. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Vázquez López M. Remisión a largo plazo de la epilepsia en la infancia: estudio prospectivo. *Rev Neurol* 2002; 34: 824-9.

200. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127: 1774-84.
201. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Early Development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445-52.
202. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49: 1230-8.
203. Camfield C, Camfield P, Gordon K, et al. Outcome of childhood epilepsy: A population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122: 861-8.
204. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JK, et al. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988; 29: 590-600.
205. McDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, et al. factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-41.
206. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group: Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306: 1374-8.
207. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-8.
208. Shinnar S, Berg A, Moshe S. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-45.
209. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175-80.
210. Matricardi M, Brinciotti M, Benedetti P. Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 582-9.
211. Arts WFM, Visser LH, Loonen MCB, et al. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 1988; 29: 244-50.
212. Bouma PAD, Peters ACB, Arts RJHM, et al. Discontinuation of antiepileptic therapy: a prospective study in children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1579-83.
213. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006; 129: 1269-80.
214. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35: 285-96.
215. Siren A, Erikson K, Jalava H, et al. Idiopathic generalized epilepsies with 3 Hz and master spike wave discharges: a population-based study with evaluation and long-term follow-up in 71 patients. *Epileptic Disord* 2002; 3: 209-16.
216. Calleja S, Salas-Puig J, Ribacoba R, et al. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001; 10: 424-7.
217. Forsgren L, Hauser A, Olafsson E, et al. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 11): S18-27.
218. Faught E, Duh MS, Weiner JR, et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. Findings from the RAMSON Study. *Neurology* 2008; 71: 1572-8.
219. Beghi E, Cornaggia C. The RESt-1 Group. Morbidity and accidents in patients with epilepsy: results from a European cohort study. *Epilepsia* 2002; 43: 1076-83.
220. Ficker DM, So EL, Shen WK, et al. A population-based study of the incidents of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 1270-4.
221. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res* 2005; 65: 101-15.
222. Monté CPJA, Arends JBAM, Tan IY, et al. Sudden unexpected death in epilepsy patients: risk factors. A systematic review. *Seizure* 2007; 16: 1-7.

223. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336-44.
224. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 693-8.
225. Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epilepsy surveillance among adults-19 states, Behavioral Risk Factor Surveillance System 2005. *MMWR Surveill Summ* 2008; 57: 1-20.
226. Camfield C, Camfield P. Preventable and unpreventable causes of childhood-onset epilepsy plus mental retardation. *Pediatrics* 2007; 120: e52-5.
227. Berg AT, Smith SN, Frobish D, et al. Special education needs of children with newly diagnosed epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 749-53.
228. Ostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CL, et al; Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood. Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behaviour in children with "epilepsy only" a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics* 2003; 112: 1338-44.
229. Rodenburg R, Stams GJ, Meijer AM, et al. Psychopathology in children with epilepsy: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 453-68.
230. Jones JE, Watson R, Sheth R, et al. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 493-7.
231. Camfield CS, Camfield PR. Long-term social outcomes for children with epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 9): S3-5.
232. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996; 37: 1043-50.
233. Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, et al. Stopping medication in children with epilepsy. Predictors of outcome. *N Eng J Med* 1981; 304: 1125-9.
234. Holowach-Thurston J, Thurston DL, Hixon BB, et al. Additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Eng J Med* 1982; 306: 831-6.
235. Todt H. The late prognosis of epilepsy in childhood: Results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984; 25: 137-44.
236. Gherpelli JLD, Kok F, dal Forno S, et al. Discontinuing medication in epileptic children: a study of risk factor related to recurrence. *Epilepsia* 1992; 33: 681-6.
237. Mastropaolo C, Tondi M, Carboni F, et al. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol* 1992; 32: 141-5.
238. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Eng J Med* 1994; 330: 1407-10.
239. Dooley J, Gordon K, Camfield P, et al. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 1996; 46: 969-74.
240. Caviedes BE, Herranz JL. Seizure recurrence and risk factors after withdrawal of chronic antiepileptic therapy in children. *Seizure* 1988; 7: 107-14.
241. Altunbasak S, Artar O, Burgut R, et al. Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure* 1999; 8: 384-9.
242. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, et al. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study. *Eur J Neurol Ped* 2009; En prensa.
243. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001902.
244. Chadwick D. Does withdrawal of different antiepileptic drugs have different effects on seizure recurrence? Further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study. *Brain* 1999; 122: 441-8.





Otros aspectos diagnósticos y terapéuticos en epilepsia

► Autores de la 3ª Sección

Rafael Camino León
Francisco Cañadillas Hidalgo
Eduardo López Laso
Carlos Martínez Parra
Juan Mercadé Cerdá
Dolores Morales Martínez
Manuel Nieto Barrera
Juan Rodríguez Uranga
Miguel Rufo Campos
Jesús Ruiz Giménez
Juan Carlos Sánchez Álvarez
Pedro Serrano Castro
Francisco Villalobos Chaves

► Revisores de la 3ª Sección

Francisco Cañadillas Hidalgo
Juan Mercadé Cerdá
Juan Carlos Sánchez Álvarez
Pedro Serrano Castro

Capítulo 21

Epilepsia en la mujer y durante el embarazo

Introducción

En la mujer existen una serie de diferencias hormonales y fisiológicas con respecto al hombre, que se van modificando a lo largo de la vida y que interaccionan recíprocamente con la evolución de la epilepsia y su tratamiento. Estas diferencias alcanzan su máxima expresión durante el embarazo, en el que además las CE y el tratamiento con FAE pueden tener efectos nocivos sobre el feto. Por estos motivos, es necesario un conocimiento detallado de los aspectos relacionados con el control de la epilepsia y la comorbilidad asociada específica de la mujer.

► **Pregunta 125. ¿Qué alteraciones produce la epilepsia y los FAE en la función hormonal, sexual y reproductiva en la mujer con epilepsia (MCE)?**

La función del eje hipotálamo-hipofisario puede alterarse en algunas MCE, especialmente en pacientes con epilepsia focal refractaria a FAE, función que puede normalizarse con el control de las CE [1]. También los FAE pueden contribuir a alterar la función hormonal hipofisaria, bien de forma directa, o indirecta por afectación de la síntesis de esteroides ováricos o modificación de la farmacocinética hormonal. Esto conlleva que la MCE tenga un mayor índice de disfunciones menstruales, sexuales y reproductivas que la población general. Se estima, que una de cada tres MCE tiene alteraciones menstruales, en comparación con una de cada siete en la población general. Estas alteraciones son más frecuentes entre las MCE mal controladas y que están en politerapia con FAE [2]. Además, la MCE presenta una mayor prevalencia de alteraciones en la relación sexual, incluyendo dispareunia, vaginismo y excitación sexual deficiente. En estas alteraciones pueden estar implicados también otros factores asociados de tipo psíquico y social [3]. Las MCE tienen más ciclos anovulatorios y la fertilidad se reduce entre un 15-20% en comparación con la población general. Los ciclos anovulatorios son más frecuentes entre las MCE generalizada idiopática que entre las MCE relacionada con la localización (27,1% versus 14,3%) y entre las MCE tratadas con VPA, comparadas con las que no lo toman o no lo hicieron en los tres años previos (38,1% versus 10,7%) [4].

La alteración sexual y reproductora de tipo endocrinológico más frecuente en la mujer en general y en la MCE en particular es el síndrome de ovario poliquístico [2, 3]. Se caracteriza por un estado de hiperandrogenismo, en el que gran parte de los ciclos son anovulatorios y se asocia acné, hirsutismo, trastornos menstruales, quistes foliculares ováricos, dislipemia, aumento de peso y otros, que cuando se deja evolucionar puede favorecer la aparición de diabetes mellitus, amenorrea hipotalámica e incluso ser un factor de riesgo de

enfermedad cardiovascular y de cáncer de endometrio. Tiene una incidencia del 5 al 10% en la población general, se incrementa a un 15-20% en las MCE refractaria por mecanismos no del todo conocidos y alcanza porcentajes superiores al 40%, cuando la paciente es tratada con VPA en mono o politerapia. El síndrome de ovario poliquístico asociado a VPA se produce sobre todo cuando se comienza a tomar antes de los 20 años y suele revertir al sustituirlo por otro FAE en unos meses [2].

EVIDENCIAS	Nivel
Los ciclos anovulatorios son más frecuentes en la mujer con EGI y en las tratadas con VPA	III
El síndrome de ovario poliquístico es más frecuente en la mujer tratada con VPA, sobre todo si se toma desde antes de los 20 años. Suele revertir al sustituirse por otro FAE	III

► **Pregunta 126. ¿Qué es la epilepsia catamenial y cómo debe tratarse?**

Existen varias formas de definir la epilepsia catamenial, aunque lo más aceptado es denominar así al tipo de epilepsia en la que existe un cúmulo de CE en determinados momentos del ciclo menstrual, que se repite de forma cíclica, exigiéndose un aumento al doble del promedio de CE en la fase de exacerbación respecto a la basal. Este fenómeno es atribuido fundamentalmente a las propiedades neuroactivas de las hormonas sexuales femeninas, ya que los estrógenos tienen un efecto excitatorio inductor de CE, mientras que los gestágenos lo tienen inhibitorio y las variaciones cíclicas de sus niveles séricos pueden modificar el umbral crítico y en consecuencia la incidencia de CE [3, 5]. Han sido descritos tres patrones diferentes de epilepsia catamenial, el perimenstrual, el periovulatorio, apareciendo ambos en mujeres con ciclos ovulatorios y el patrón de fase lútea que acontece en mujeres con ciclos anovulatorios. El tipo perimenstrual representa el 70% de los casos, por lo que en la práctica el patrón más conocido y usado de epilepsia catamenial es el de tener el 75% de las CE entre cuatro días antes y seis días después del comienzo de la menstruación, y esto lo presentan alrededor del 10% de las MCE [6], sobre todo en aquellas que padecen epilepsia focal refractaria a FAE. Si son utilizados otros criterios de exacerbación de CE durante el ciclo menstrual, la prevalencia de epilepsia catamenial es algo mayor. Por lo tanto, para su diagnóstico es necesario el uso de un calendario de varios ciclos menstruales, combinado con otro de CE, aunque la multiplicidad de patrones, variaciones del ciclo y posibilidad de ciclos anovulatorios intermitentes complican el análisis exacto [7].

Han sido probadas varias formas de tratamiento en la epilepsia catamenial, pero no existen estudios que avalen el uso preferente de un tratamiento concreto. Se pueden usar suplementos farmacológicos de forma intermitente durante la fase de cúmulo de CE para evitar el desarrollo de tolerancia, añadidos al tratamiento antiepiléptico de base. La toma de CLB intermitente a dosis de 10-30 mg/24 horas, desde 3-4 días antes de la menstruación y man-

tenida durante diez días, es el tratamiento más establecido [6]. El inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida tomado de forma intermitente durante las fases de cúmulo de CE, a dosis comprendidas entre 10-30 mg/Kg./día, sin exceder de 1 g/día puede ser eficaz en la reducción de CE catameniales [6]. El incremento de dosis de los FAE tomados de base, durante la fase de incremento de CE es una opción terapéutica, aunque no ha sido adecuadamente estudiado y además cuenta con el inconveniente de la inducción de efectos adversos dosis-dependiente en las fases de incremento y la posibilidad de errores de dosis [6].

El tratamiento hormonal es otro modelo terapéutico que ha demostrado eficacia en epilepsia catamenial [5, 6]. Dentro de la terapia hormonal se han usado:

1. Suplementos de progesterona natural durante la fase lútea (días 15 al 28 del ciclo menstrual), retirándola durante la fase premenstrual.
2. Terapia supresora del ciclo menstrual con depo-medroxiprogesterona sintética parenteral, administrada cada 6-12 semanas.
3. Antiestrógenos como el citrato de clomifeno en mujeres con disfunción ovulatoria y ciclos menstruales anormales.
4. Análogos sintéticos de la GnRH, que suprimen la secreción hipofisaria de gonadotropinas y por tanto, la esteroidogénesis ovárica.

El uso de una u otra modalidad de tratamiento hormonal en una MCE catamenial, requiere la realización de un estudio y seguimiento ginecológico, para determinar el fármaco más apropiado y los posibles efectos secundarios a medio y largo plazo.

EVIDENCIAS	Nivel
Para el diagnóstico de epilepsia catamenial es necesario el uso de un calendario de varios ciclos menstruales, combinado con otro de CE, aunque a veces es complicado el análisis exacto	II
La toma de CLB intermitente, desde 3-4 días antes de la menstruación y mantenida durante diez días, es el tratamiento mejor establecido en la epilepsia catamenial	II
La acetazolamida durante las fase de CE acumuladas o el tratamiento hormonal con control ginecológico, bien con gestágenos naturales o sintéticos, antiestrógenos o con análogos de la GnRH, pueden ser efectivos en la epilepsia catamenial	III

► Pregunta 127. ¿Qué modificaciones se producen durante la menopausia en la MCE?

La menopausia tiende a adelantarse en la MCE con alta frecuencia de CE [8]. El efecto de la menopausia en la incidencia de CE es variable, aunque algunos estudios han mostrado un empeoramiento en los estadios iniciales por predominio estrogénico, con normalización posterior o incluso mejoría cuando la transición a la menopausia es completa. Esta alteración en

el modelo de CE es más frecuente en aquellas mujeres que presentan previamente una variedad catamenial de CE durante su vida fértil [9]. El tratamiento hormonal sustitutivo con preparados de estrógenos / gestágenos puede asociarse con un empeoramiento en el control de las CE en la MCE menopáusica por lo que habrá que valorarlo individualmente [10].

La MCE durante la menopausia tiene un riesgo incrementado de fracturas, por mayor frecuencia de traumatismos, por las CE y/o por efectos sutiles de los FAE en la coordinación, y por una mayor prevalencia de osteoporosis / osteomalacia inducida por los FAE con propiedades inductoras enzimáticas, que incrementan el metabolismo de la vitamina D [8]. La rarefacción de la densidad ósea también ha sido observada con otros FAE no inductores enzimáticos, como el VPA, estando la alteración inducida por mecanismos diferentes [3]. Está directamente relacionada con la politerapia y con la duración del tratamiento con FAE. Su terapéutica se realiza con las medidas convencionales y si es posible, sustitución de los FAE implicados, pero las medidas más efectivas son las preventivas, evitando en lo posible la politerapia y el uso de FAE con propiedades inductoras enzimáticas, así como el recomendar calcio y vitamina D en la mujer menopáusica con epilepsia tratada de forma crónica con FAE [3, 8, 9].

EVIDENCIAS	Nivel
El tratamiento hormonal sustitutivo puede agravar la epilepsia en la mujer menopáusica	II
La mujer menopáusica tratada con FAE, sobre todo con inductores enzimáticos, tiene un riesgo incrementado de osteoporosis / osteomalacia	III

► **Pregunta 128. ¿Qué métodos anticonceptivos pueden utilizarse en la MCE y qué interacciones tienen los anticonceptivos hormonales con los FAE?**

Los preparados hormonales utilizados en anticoncepción no incrementan la intensidad ni la frecuencia de las CE, si bien pueden tener interacciones recíprocas con algunos FAE, y verse reducida la eficacia de la anticoncepción o del efecto antiepiléptico. No existe contraindicación para el uso de métodos no hormonales de contracepción y por lo tanto, todos los métodos anticonceptivos pueden ser utilizados en la MCE. Los anticonceptivos orales constituyen el método contraceptivo hormonal más utilizado y efectivo, aunque en la MCE tratada con FAE con propiedades de inducción enzimática, puede existir un alto grado de fallo de contracepción, por reducción de los niveles séricos de las hormonas sexuales (Tabla 21.1). Con TPM, la eficacia de los anticonceptivos orales es variable, ya que en monoterapia a una dosis igual o inferior a 200 mg/día no existe interacción, que sí se produce a una dosis superior. En las pacientes tratadas con FAE inductores enzimáticos, la dosis de estrógenos de los anticonceptivos orales debe incrementarse a un mínimo de 50 µg (e incluso así puede haber riesgo de embarazo), o plantearse métodos contraceptivos alternativos. Los FAE sin inducción enzimática no alteran la eficacia de los anticonceptivos orales [3, 11].

Tabla 21.1. Interacciones de los FAE con los anticonceptivos hormonales.

Reducen la eficacia de anticoncepción	No reducen la eficacia de anticoncepción
CBZ	BZD
OXC	ESM
PB	GBP
PHT	LEV
PRM	LTG**
TPM*	PGB
	VPA
	ZNS

* A dosis igual o inferior a 200 mg/día de TPM en monoterapia, no modifica la eficacia

** Los anticonceptivos hormonales reducen la concentración de LTG de forma variable

Las mismas consideraciones de interacción son aplicables a los implantes hormonales subdérmicos o transdérmicos. Como con estos implantes, los niveles hormonales séricos son variables de forma no predecible, no se aconseja su uso en MCE tratadas con FAE inductores enzimáticos por fallos en la eficacia contraceptiva. No existe contraindicación para el anillo hormonal vaginal anticonceptivo, ya que el efecto hormonal se ve menos interferido por esta vía. En las MCE que tomen FAE inductores enzimáticos la primera dosis de levonorgestrel como anticonceptivo de urgencia (“píldora del día siguiente”) debe duplicarse, para tener seguridad en su eficacia. La depo-medroxiprogesterona intramuscular puede ser una alternativa de contracepción efectiva en MCE, aunque su frecuencia de administración debe ser ajustada en pacientes tratadas con FAE inductores enzimáticos [11].

En las mujeres tratadas con LTG, la concentración sérica de éste puede disminuir o aumentar de forma acusada al asociar o retirar anticonceptivos orales respectivamente. La cuantía en que lo hace no es previsible por su variabilidad interpaciente, aunque se produce una disminución significativa de la concentración de LTG al asociar anticonceptivos, produciéndose esta interacción de forma rápida [12].

EVIDENCIAS	Nivel
Todos los métodos contraceptivos pueden ser utilizados en la mujer epiléptica, aunque las tratadas con FAE inductores enzimáticos y con TPM a más de 200 mg/día, pueden inducir un fallo de los anticonceptivos hormonales, excepto los de anillo vaginal	II
Los anticonceptivos hormonales reducen la concentración sérica de LTG en una cuantía no predecible	II

► **Pregunta 129. ¿Qué riesgo de teratogénesis existe con el consumo de FAE?**

La incidencia de malformaciones fetales está incrementada en la MCE en tratamiento con FAE con respecto a la población general. Hay que diferenciar las anomalías menores de las malformaciones congénitas mayores. Las primeras se engloban en el denominado síndrome fetal por antiepilépticos, e incluyen hipoplasia facial y de manos, anomalías esqueléticas menores y otros rasgos dismórficos, que no generan discapacidad, y aparecen con una incidencia entre 3 y 4 veces superior a la población general. Las malformaciones congénitas mayores que aparecen en torno al 2% de la población general, se triplican en las MCE en tratamiento con FAE y en éstas aparecen fundamentalmente malformaciones cardíacas, orofaciales, uro-genitales y defectos de cierre del tubo neural, algunas de las cuales requieren intervención dentro del primer año de vida [3, 9, 13]. La razón para el riesgo incrementado ha sido considerada como multifactorial y no solamente debido a los FAE, puesto que la carga genética asociada a la epilepsia y otros factores, pueden influir en la tasa de malformaciones. El riesgo de malformaciones se incrementa con una historia familiar de malformaciones previas [13]. No obstante, un metaanálisis de varios estudios ha demostrado que las mujeres con historia previa de epilepsia, pero que no están tomando FAE, no tienen un riesgo aumentado de malformaciones congénitas con respecto a la población general [14].

En los últimos años se han desarrollado varios registros internacionales de embarazos en MCE tratadas con FAE, para evaluar la incidencia de malformaciones congénitas y otros aspectos de los embarazos en dichas mujeres. En un reciente metaanálisis de los registros publicados en inglés entre 1966 y mayo de 2007, se encontraron 59 registros con criterios de calidad suficientes para ser incluidos, analizándose un total de 65.533 embarazos de MCE y 1.817.024 embarazos en mujeres sanas. Se evaluaron los embarazos con exposición, en mono o politerapia, a VPA, CBZ, PHT, PB y LTG, y no se analizaron otros FAE, por ser pocos los embarazos registrados con exposición a tales FAE. La incidencia calculada de fetos con malformaciones congénitas en MCE (7.08%; 95% IC 5.62, 8.54) fue mayor que en las mujeres sanas (2.28%; IC 1.46, 3.10). El FAE en monoterapia con mayor incidencia de malformaciones congénitas fue VPA (10.73%; IC 8.16, 13.29) y el de menor incidencia fue LTG (2.91; IC 2.0, 3.82). La mayor tasa de malformaciones congénitas se produjo entre las MCE en politerapia con FAE (16.78%, IC 0.51, 33.05), especialmente cuando en la asociación de FAE estaba incluido PB, PHT y sobre todo VPA, alcanzando este último el 25% (IC 5.97, 44.03) de malformaciones congénitas cuando se tomó asociado a dos o más FAE. Existió significación de riesgo elevado para VPA y para la politerapia de dos o más FAE [15]. Existe relación entre la asociación de defectos de cierre del tubo neural y el consumo de VPA [13]. En la actualidad está en marcha un gran registro prospectivo europeo (EURAP), que proporcionará información de la teratogénesis de todos los FAE de uso habitual y de otros aspectos asociados con el embarazo en la MCE [16].

La LTG se ha ido posicionando de forma paulatina como FAE de bajo riesgo de inducción de malformaciones congénitas, y se ha consolidado en la actualidad como FAE de primera línea en el tratamiento de la epilepsia en la mujer en edad fértil [17]. No obstante, se ha detectado una incidencia elevada selectiva de fisura palatina y labio leporino con su consumo durante el primer trimestre del embarazo (0.25-0.73%) con respecto a la población general (0.07%), lo que demuestra la potencialidad de los FAE en la inducción selectiva de

malformaciones congénitas en mayor o menor cuantía [18]. Además, se ha considerado que las malformaciones congénitas son dosis dependiente, es decir a mayor dosis, mayor riesgo de malformación congénita, en particular para VPA y LTG. Dosis superiores a 1000 mg de VPA o 200 mg de LTG están asociadas con mayor riesgo de malformaciones congénitas [19]. Estos datos no han sido corroborados en otros trabajos, o bien la dosis discriminatória encontrada ha sido diferente [9].

Se han realizado numerosos estudios sobre el desarrollo intelectual a largo plazo, de niños expuestos a FAE durante el embarazo. En algunos de estos estudios se ha encontrado retraso mental o déficit cognitivos específicos, especialmente para los expuestos a VPA, que también ha sido implicado en la génesis de afecciones del espectro autista [20]. Otros no han mostrado diferencias significativas con respecto a la población general. La falta de consistencia entre los trabajos publicados y la existencia de numerosos problemas metodológicos, hace recomendable la necesidad de estudios prospectivos, con un tamaño de muestra amplio y adecuadamente controlados [13, 20].

El ácido fólico asociado o no a otras vitaminas antes y durante el embarazo en la población general, reduce de forma significativa el riesgo de malformaciones congénitas de todo tipo, especialmente los defectos del desarrollo del tubo neural. Se recomienda por numerosos organismos internacionales un suplemento de 5 mg diarios de ácido fólico desde tres meses antes de la concepción hasta 12 semanas posconcepción y después continuar con 0.4-1 mg diarios hasta después del parto [21]. Por extrapolación, es recomendable la misma pauta a MCE, para la prevención de la teratogénesis de los FAE. Aunque se ha confirmado el riesgo incrementado de malformaciones fetales con niveles bajos de folato en MCE tratadas con FAE, no existe evidencia de la efectividad absoluta del ácido fólico en la prevención de la teratogénesis por FAE, por lo que la MCE debe ser informada de este punto, y la toma de ácido fólico no elimina la necesidad de otros consejos preconcepción [3, 9, 13].

EVIDENCIAS	Nivel
Los FAE tienen potencial teratogénico	II
El mayor riesgo de teratogénesis se tiene con la toma de VPA y la politerapia con FAE	II
No es bien conocido el riesgo de teratogénesis con algunos FAE de segunda generación	II
LTG es el FAE con menor incidencia conocida de malformaciones congénitas. No obstante, su consumo durante el embarazo está relacionado con un mayor riesgo de fisura palatina y labio leporino en relación con la población general	III
La toma de ácido fólico durante la embriogénesis reduce el riesgo de malformaciones congénitas en la población general, sobre todo de defectos de cierre del tubo neural	I
No está demostrada la prevención del ácido fólico en la teratogénesis inducida por FAE	II

► **Pregunta 130. ¿Qué medidas preconcepción deben tomarse en la MCE que desea un embarazo? (Tabla 21.2)**

La MCE que desee quedar embarazada debe ser informada de forma apropiada en todo lo concerniente al futuro embarazo, incluyendo ventajas e inconvenientes de la toma de FAE, su teratogénesis, genética de su epilepsia, pruebas de diagnóstico prenatal y sus consecuencias, suplementos de ácido fólico y otras vitaminas, parto y lactancia. El objetivo es asegurar que la mujer inicie la gestación preparada, siendo plenamente consciente de los riesgos y beneficios del tratamiento y esté capacitada en la toma de decisiones acerca de su embarazo. No obstante, un alto porcentaje de embarazos no son planeados y muchas mujeres consultan en las primeras semanas del embarazo, por lo que es conveniente informar de forma paulatina en lo concerniente a la gestación a toda mujer en edad reproductiva [3].

La toma de FAE durante el embarazo es aconsejable, cuando el beneficio potencial sobrepasa los posibles riesgos. Aunque todos los FAE tienen riesgo de teratogénesis, los efectos de las CE sobre la madre y el feto pueden ser más perjudiciales, por lo que es necesario poner énfasis en recomendar la adherencia adecuada al tratamiento. Los posibles cambios de FAE o sus dosis, optimizando el tratamiento se deben realizar antes del embarazo. Cuando las CE estén en remisión entre dos y cinco años, y el riesgo de recaída sea bajo, puede intentarse una retirada de tratamiento como mínimo seis meses antes de la concepción [3]. Si esto no es posible, se tratará de evitar la politerapia y conseguir la dosis mínima eficaz [13]. Debe utilizarse el FAE más apropiado para el control de las CE de la paciente y en caso de estar controlada una MCE con un determinado FAE, es controvertida la sustitución de éste por otro de supuesto menor riesgo teratógeno. No obstante, dada la diversidad actual de FAE, parece prudente limitar el VPA a aquellas mujeres que no se controlen de las CE con otros FAE, especialmente aquellas con EGI, en la que es altamente eficaz. Las MCE deben ser informadas del riesgo elevado de malformaciones congénitas con este FAE y las que deban o bien deseen continuar con el mismo, han de mantener la dosis menor con la que no tengan CE convulsivas generalizadas y es necesario programar un control ginecológico apropiado [20]. Las medidas informativas y la revisión del tratamiento preconcepción son muy aconsejables, aunque no existe evidencia, por no haber sido evaluado adecuadamente, acerca de que estas medidas modifiquen la evolución favorable o desfavorable del feto o de la madre epiléptica tratada con FAE [22].

► **Pregunta 131. ¿Qué medidas deben tomarse y que controles deben realizarse en la MCE durante el embarazo? (Tabla 21.2)**

El control de las CE durante el embarazo en el momento actual, en mujeres con buen seguimiento médico y con buena adherencia al tratamiento con FAE, es bueno. Y así, en el registro europeo antes aludido (EURAP), con información de 1718 embarazos, un 58.3% no tuvo CE durante todo el embarazo y al usar el primer trimestre como referencia, el control de las CE permaneció sin cambios a lo largo de todo el embarazo en el 63.6% de las mujeres y tan solo el 17.3% tuvo incremento de CE. Se produjo status epiléptico en el 1.8% de las pacientes (la tercera parte de tipo convulsivo), casi todos ellos por abandono del tratamiento. La dosis de FAE fue incrementada en torno a la cuarta parte de los pacientes, fundamentalmente por aparición de CE. El tratamiento en régimen de politerapia con FAE y la epilepsia

Tabla 21.2. Recomendaciones y medidas a adoptar relacionadas con el embarazo, a tomar en la MCE

Tiempo del embarazo	Recomendación o medida a adoptar
Vida fértil y al planear el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • Información y asesoramiento del embarazo, riesgo de las CE durante el mismo y teratogénesis
Antes de los 6 meses de la concepción	<ul style="list-style-type: none"> • Modificaciones factibles de tratamiento, tratando de alcanzar la monoterapia, con la menor dosis posible
Desde 3 meses antes y durante todo el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • Suplemento de ácido fólico (dosis de 5 mg diarios)
Antes de la concepción	<ul style="list-style-type: none"> • Dosificación de nivel plasmático si mal control de la epilepsia o tratamiento con LTG u OXC
Durante todo el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • Control obstétrico y neurológico frecuentes • No retirar ni sustituir FAE, salvo cambio significativo • Control trimestral al menos, de niveles plasmáticos si mal control o tratamiento con LTG u OXC • Ajuste de dosis si es necesario
Final del 1 ^{er} trimestre y 2 ^o trimestre del embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía de alta resolución (semanas 10-12) y dosificación de alfa-fetoproteína sérica (semanas 14-16) • La ecografía de alta resolución debe repetirse en torno a la semana 20 de embarazo • Se realizarán otros controles según evolución clínica
Parto	<ul style="list-style-type: none"> • Si CE, tratar con BZD sin/con otro FAE (evitar PHT) • Administrar 1 mg de vitamina K al recién nacido al nacer
Puerperio	<ul style="list-style-type: none"> • Reajuste de dosis si ha habido cambios durante el embarazo, con control de nivel plasmático • Aconsejar lactancia materna

focal tuvieron un riesgo mayor para la aparición de cualquier tipo de CE y la monoterapia con OXC se asoció a un mayor riesgo de CE convulsivas [23]. El embarazo en la MCE debe ser considerado como de alto riesgo por las posibles complicaciones tanto para la madre como para el feto. El control de las CE es de gran trascendencia, sobre todo de las convulsivas generalizadas, dado que pueden aumentar los riesgos de aborto, prematuridad, desprendimiento placentario e intervenciones obstétricas [13]. El desarrollo del feto y la evolución materna deben ser supervisados de forma estrecha en la detección de alteraciones subsanables. Por estos motivos, se debe planificar un control frecuente obstétrico y neurológico simultáneo.

Salvo que se produzca un cambio clínico significativo de las CE o de la toxicidad por FAE, no se debe realizar retirada o sustitución del tratamiento con FAE durante el embarazo. Es

fundamental recordar a la MCE embarazada la necesidad de continuidad del tratamiento. La concentración plasmática de FAE disminuye evolutivamente durante el embarazo, debido a modificaciones en la absorción gastrointestinal, al aumento progresivo del volumen de distribución, hipoalbuminemia, reducción de unión a proteínas y cambios en la capacidad de eliminación. Existe cierta controversia sobre la utilidad de la monitorización continuada intensiva del nivel plasmático de FAE a lo largo del embarazo [24, 25]. Argumentos a favor son la existencia de una gran variabilidad interpersonal en el grado y en el momento en que se produce el descenso plasmático del FAE, aunque se suele producir en la segunda mitad del embarazo. En segundo lugar, el descenso de nivel plasmático puede sobrepasar hasta el 50% de la concentración inicial para determinados FAE y que entre los motivos de la aparición de CE durante el embarazo se encuentra, entre otros, esta reducción del nivel plasmático [24]. Por otro lado, existe también una amplia variación interpersonal en el rango terapéutico de los FAE y la monitorización regular de muchos de los FAE no ha sido efectiva en el control de las CE. También la concentración plasmática libre de los FAE, durante el embarazo disminuye, pero en un grado inferior a la concentración total; dado que la fracción libre es la activa y que su variabilidad interpersonal durante el embarazo es alta e independiente de la fracción total, fundamentalmente para PHT y VPA, la limitación de muchos centros en la determinación de la fracción libre condiciona la utilidad de la monitorización regular de nivel plasmático total de FAE durante la gestación [25]. En este sentido, es importante resaltar que el incremento de dosis de FAE durante el embarazo por aparición de CE, fue más común en las mujeres tratadas con LTG y OXC, por disminución significativa de sus niveles plasmáticos [23]. Se ha demostrado un gran incremento del aclaramiento hepático de LTG durante el embarazo, con una gran disminución del nivel plasmático total y libre, existiendo correlación entre ambos para la predicción de CE [26]. Igualmente, se ha demostrado para OXC un importante descenso de su nivel plasmático [24] y su relación con la aparición de CE convulsivas durante la gestación [23]. Por lo tanto, en mujeres embarazadas en tratamiento con estos dos FAE o en aquellas que no estén controladas de sus CE antes del embarazo con cualquier régimen de FAE, es conveniente, la determinación de su nivel plasmático antes de la concepción y practicar controles, al menos trimestrales durante el embarazo para realizar los ajustes necesarios de dosis. La determinación aislada del nivel plasmático de FAE durante el embarazo, al igual que en la población general, puede ser de utilidad en los casos de sospecha de toxicidad por FAE, agravamiento significativo de las CE y para constatar la adherencia al tratamiento [27]. Datos preliminares sugieren también una caída significativa del nivel plasmático de LEV durante la gestación [24].

A la MCE en tratamiento con FAE se le debe realizar un estudio prenatal como cribado de malformaciones fetales al final del primer trimestre del embarazo [28]. Aunque solo en una pequeña proporción pueda estar indicado un aborto terapéutico, el diagnóstico prenatal de determinadas malformaciones permite establecer un plan de actuación con respecto al parto, cuidado neonatal y posible cirugía pre o perinatal. Se debe realizar un examen ecográfico de alta resolución a partir de las 10-12 semanas de gestación, para identificar defectos graves del desarrollo fetal y repetirse entre las semanas 16 a 20 para la identificación de malformaciones cardíacas, fisuras oro-faciales, alteraciones uro-genitales, defectos del tubo neural y otras alteraciones. Se deben realizar otros controles ecográficos, según la

evolución clínica. Para la detección de defectos del tubo neural, además de la ecografía, interesa realizar una determinación sérica de alfa-fetoproteína entre las semanas 14 a 16 de gestación y si es anormal y no existe otra causa que lo justifique, puede estar indicada una amniocentesis para la cuantificación de alfa-fetoproteína y acetilcolinesterasa, cuya elevación incrementa la sensibilidad al 99% en los defectos de cierre del tubo neural [28].

Los FAE inductores enzimáticos pueden acelerar en el hígado fetal la degradación de la vitamina K causando su deficiencia y consiguiente disminución de los factores de coagulación que dependen de esta vitamina, aumentando el riesgo de aparición de hemorragias neonatales. Por este motivo, se aconseja la profilaxis con 10 mg diarios orales de vitamina K en las 4 últimas semanas del embarazo [3, 28] y aunque esta medida parece prevenir la deficiencia neonatal de vitamina K [28], no existe evidencia contrastada de que su uso reduzca la incidencia o la severidad de hemorragia neonatal [29]. En un estudio prospectivo realizado con 667 recién nacidos de MCE tratadas con FAE inductores enzimáticos comparados con 1334 recién nacidos de mujeres de control sin epilepsia, en el que ambos grupos recibieron exclusivamente las dosis profilácticas convencionales de vitamina K en el feto en el momento de nacer, sin que las mujeres tomaran profilaxis durante el último mes de embarazo, no se encontró diferencia en la aparición de enfermedad hemorrágica del recién nacido entre ambos grupos [30]. Sí se ha comprobado que la administración de una dosis única de 1 mg intramuscular de vitamina K al recién nacido en el momento del alumbramiento, es efectiva en la prevención de la enfermedad hemorrágica del recién nacido que se presenta entre el primer y séptimo día tras el parto [31].

EVIDENCIAS	Nivel
El control de la epilepsia durante el embarazo es bueno en las mujeres que tienen un buen seguimiento médico y buena adherencia al tratamiento	III
El embarazo en la MCE y en tratamiento con FAE es de alto riesgo	IV
Durante el embarazo se modifica la concentración sérica de los FAE. Este cambio es de especial relevancia con LTG y OXC	III
La realización de ecografía de alta resolución y la determinación de alfa-fetoproteína sérica durante las semanas 16 a 20 de embarazo permite el diagnóstico prenatal de numerosas malformaciones congénitas	III
La administración de 1 mg de vitamina K al feto en el momento de nacer, previene la enfermedad hemorrágica del recién nacido	I

► Pregunta 132. ¿Qué medidas deben tomarse durante el parto y en el puerperio? (Tabla 21.2)

La gran mayoría de las MCE tienen un parto vaginal sin problemas. La incidencia de CE durante el parto y en las horas siguientes está comprendida entre el 3 y 5% de las MCE [3, 23, 28]. Las pacientes con epilepsia generalizada primaria y las que han tenido CE no controladas durante el embarazo tienen un mayor riesgo de aparición de CE [23, 28]. La aparición de EE durante el parto es muy infrecuente, apareciendo en menos del 0.1% en el registro europeo [23]. Las CE convulsivas generalizadas deben ser controladas de forma precoz, por el alto riesgo de morbilidad para la madre y el feto. Las BZD por vía intravenosa son los fármacos de elección en el tratamiento inicial de las CE, aunque se debe tener presente que pueden causar depresión respiratoria con dosis elevadas o normales acumuladas, en el feto y en la madre. Una excepción a esta norma la constituye el que se trate de una eclampsia. En caso de necesidad de utilización de mantener FAE por vía intravenosa, es conveniente evitar PHT, dado que inhibe la contractilidad uterina. La cesárea, de indicación por el obstetra, es aconsejable en las mujeres con CE generalizadas repetidas o cuando presenten alteración de conciencia u otro déficit neurológico que dificulte su cooperación durante el parto [28].

El nivel plasmático de FAE se incrementa de forma paulatina durante el puerperio, y alcanza la normalidad en los dos primeros meses tras el parto [3, 28]. Por lo tanto, si la MCE ha modificado la dosis de FAE a lo largo del embarazo, se debe reajustar la dosis de FAE durante el puerperio, preferentemente con dosificación previa del nivel plasmático [24, 25]. Con LTG el ascenso de nivel plasmático es rápido, alcanzando la situación basal en unas 2 a 3 semanas tras el parto y alrededor de la cuarta parte de las mujeres tratadas con LTG presentan alguna toxicidad por la misma durante el puerperio, por lo que el ajuste de dosis debe comenzar en los primeros días posparto [26, 28].

EVIDENCIAS	Nivel
Las CE convulsivas durante el parto responden a los mismos FAE que la población general, salvo que se trate de eclampsia	III
La administración de BZD y/o PHT a dosis altas y/o reiteradas puede interferir con el desarrollo normal del parto	III
El nivel plasmático de FAE se incrementa de forma paulatina durante el puerperio, y alcanza la situación pregestacional durante los dos primeros meses tras el parto	III

► **Pregunta 133. ¿Es aconsejable la lactancia en la MCE en tratamiento con FAE?**

Todos los Organismos de Salud y Sociedades Médicas recomiendan la lactancia materna en ausencia de alguna contraindicación. Probablemente no podrá obtenerse nunca una gran evidencia, obtenida de ensayos controlados y aleatorizados, sobre la relación riesgo/beneficio de la lactancia materna en la mujer en tratamiento con FAE. No obstante, la exposición a FAE del lactante es siempre inferior a la que ha tenido durante su vida fetal. Además, los beneficios psicológicos de la lactancia materna para la madre y el niño, la reducción de la tasa de mortalidad infantil global, el menor índice de infecciones, la disminución de enfermedades inmunológicas a largo plazo y el incremento del desarrollo cognitivo, son factores muy a tener en cuenta, al aconsejar de forma positiva la lactancia materna en la MCE tratada con FAE [3, 13, 28, 32].

Los FAE se excretan por la leche en relación inversa a su grado de unión a proteínas y en relación directa con la tasa plasmática materna. Las concentraciones de los diferentes FAE en la leche son considerablemente menores a las del plasma materno. Por lo tanto, la concentración plasmática en el lactante es baja, aunque la vida media de los FAE es habitualmente más prolongada en el lactante que en la vida adulta y puede acumularse. Se recomienda cierta precaución cuando la madre esté tomando ESM, PB o PRM, por el posible alto nivel de exposición, e inducir sedación en el lactante, succión débil u otros efectos adversos. Por el contrario, los niveles de exposición del lactante a CBZ, GBP, LEV, LTG, PHT, TPM y VPA son habitualmente bajos y no inducen efectos adversos dosis-dependiente. Han sido descritos excepcionalmente reacciones indeseables con alguno de estos FAE en el lactante, como anemia y trombopenia con VPA, disfunción hepática con CBZ y metahemoglobinemia con PHT. En la MCE tratada con FAE que esté amamantando, es aconsejable dividir la dosis total del FAE en varias tomas para evitar picos plasmáticos y dar de lactar inmediatamente antes o después de haber tomado la medicación. Así mismo, debe vigilarse la aparición de efectos depresores del sistema nervioso que pueden aparecer con FAE con propiedades sedantes y con tendencia a acumularse en el lactante [3, 13, 28, 32].

EVIDENCIAS	Nivel
Existen beneficios de la lactancia materna sobre la artificial	III
La concentración plasmática de FAE en el lactante es baja, aunque es variable entre los distintos FAE	III

Recomendaciones // Epilepsia en la mujer y durante el embarazo	Grado de recomendación
La mujer tratada con VPA debe ser vigilada en cuanto a la posibilidad de desarrollar un síndrome de ovario poliquístico. Si se detecta debe sustituirse por otro FAE y si no es posible, instaurar un tratamiento hormonal apropiado	C
Para el diagnóstico de epilepsia catamenial es necesario el uso de un calendario de varios ciclos menstruales, combinado con otro de CE, y demostrar el cúmulo de CE en determinadas fases del ciclo menstrual	B
La toma de CLB desde 3-4 días antes de la menstruación y mantenida durante unos diez días, puede ser efectiva en epilepsia catamenial perimenstrual	B
La acetazolamida durante las fase de CE acumuladas o el tratamiento hormonal con control ginecológico, bien con gestágenos naturales o sintéticos, antiestrógenos o con análogos de la GnRH, pueden ser efectivos en epilepsia catamenial	C
En la mujer menopáusica con epilepsia, la terapia hormonal sustitutiva puede incrementar el riesgo de CE, por lo que habrá que valorar con detalle en cada paciente la relación riesgo / beneficio de su uso	B
En la mujer menopáusica con epilepsia tratada de forma prolongada con FAE, sobre todo si son inductores enzimáticos, se deben adoptar medidas preventivas precoces en la detección y tratamiento de la enfermedad metabólica ósea	C
Todos los métodos anticonceptivos pueden ser utilizados en la MCE, aunque en las tratadas con FAE inductores enzimáticos y TPM a más de 200 mg/día, existe la posibilidad de fallo contraceptivo de los anticonceptivos hormonales, excepto en las presentaciones de anillo vaginal	B
En las mujeres tratadas con LTG, la concentración sérica de este FAE y su eficacia puede disminuir al asociar anticonceptivos hormonales en una cuantía no predecible. Igualmente el nivel de LTG y su posible toxicidad puede incrementarse al suspender la anticoncepción hormonal	B
La MCE tratada con CBZ, LTG, PB, PHT o VPA durante el embarazo, debe ser informada de que tiene un riesgo incrementado de tener un hijo con malformación congénita o anomalía morfológica menor. No está bien determinado el riesgo que se tiene con otros FAE de segunda generación. Por otro lado, también debe ser informada del alto riesgo de morbilidad por tener CE durante el embarazo, si abandona el tratamiento con FAE	RS

Recomendaciones // Epilepsia en la mujer y durante el embarazo	Grado de recomendación
La MCE activa que esté planeando un embarazo, debe tomar ácido fólico desde antes de la concepción y prolongarlo durante todo el embarazo, si bien no ha sido demostrada su eficacia en la prevención de teratogénesis por FAE	B
La modificación del tratamiento con FAE se debe realizar antes del embarazo. No se deben programar sustituciones o ceses de tratamiento con FAE en el embarazo, salvo que se produzca un cambio clínico significativo	C
En la MCE que esté planeando un embarazo, debe recomendarse la dosis mínima eficaz con un FAE apropiado para el síndrome epiléptico	C
En la MCE que esté programando un embarazo debe evitarse el VPA, en especial a dosis altas, y la politerapia con FAE, si existen alternativas terapéuticas efectivas	RS
El embarazo en la MCE y en tratamiento con FAE debe considerarse de alto riesgo por las posibles complicaciones tanto para la madre como para el feto y debe hacerse un seguimiento obstétrico y neurológico frecuentes	RS
Se debe practicar una ecografía obstétrica de alta resolución y determinación de alfa-fetoproteína sérica a la mujer en tratamiento con FAE, al finalizar el primer trimestre de embarazo, como cribado de malformaciones congénitas	C
Todos los recién nacidos deben recibir 1 mg de vitamina K en el momento de nacer, como prevención de la enfermedad hemorrágica del recién nacido	A
Las CE convulsivas durante el parto deben ser tratadas igual que en la población general, salvo que se trate de eclampsia. Se debe tener precaución con las dosis altas y reiteradas de BZD y con PHT	C
Se debe aconsejar la lactancia materna, fragmentando en mayor número de tomas la misma dosis, y dar de lactar inmediatamente antes o después de haber tomado el FAE. Igualmente se debe recomendar vigilar signos de depresión del sistema nervioso en el lactante, especialmente si se toma FAE con propiedades sedantes	RS

Capítulo 22

Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el anciano

Introducción

Tradicionalmente se ha considerado anciano a toda aquella persona que tenga 65 ó más años de edad, pero en realidad no existe una base médica para esta delimitación, que además está modificándose de forma permanente. Dado el aumento en la expectativa de vida tanto en calidad como en cantidad, el espectro “anciano” abarca un amplio abanico que incluye desde sujetos sanos y socio-laboralmente activos a otros incapacitados física o psíquicamente acogidos en instituciones, y en los que las actitudes y consecuencias del diagnóstico y tratamiento de epilepsia serán muy diferentes. Se han propuesto subgrupos de edad combinados con el estado de salud, con la finalidad de utilizar la pauta diagnóstica y terapéutica más adecuada [33, 34]. Las CE y las epilepsias en cualquiera de sus manifestaciones (CE agudas sintomáticas, epilepsia y EE) son más frecuentes a partir de la sexta década que en cualquiera de las anteriores [35-37], como consecuencia de la alta incidencia de ciertas condiciones mórbidas con capacidad epileptogénica íntimamente ligadas al envejecimiento, como la patología cerebrovascular, tumoral y degenerativa cerebral.

► **Pregunta 134. ¿Cuáles son las peculiaridades etiológicas, diagnósticas y pronósticas de las CE y de la epilepsia en el anciano, respecto a otras edades?**

Comparando con otras edades, las CE y la epilepsia en el anciano difieren en la forma de presentación, diagnóstico y pronóstico en los siguientes aspectos [33, 34, 38]:

Etiología. Lo más frecuente son las CE sintomáticas agudas y remotas, destacando la enfermedad cerebrovascular (40-50%), seguida de patología degenerativa cerebral, tumores primarios y metastásicos, traumatismos craneoencefálicos e infecciones del SNC. En torno al 25% al 40% de las CE de inicio en el anciano son criptogénicas al no detectarse una causa objetiva y ser excepcional en este colectivo la epilepsia idiopática.

Tipo de CE. Predominan las CE parciales, especialmente las complejas (38%). La localización más frecuente del foco epiléptico es frontal, acorde con la localización predominante de los ictus. La semiología de la CE varía sobre todo en:

1. Las auras y los automatismos son raros y cuando ocurren son poco específicos.
2. Hay una mayor incidencia de síntomas motores y sensitivos que de síntomas psíquicos. A veces las CE se manifiestan como episodios de confusión prolongados, enlentecimiento mental, lapsus de memoria, conducta extraña, periodos recurrentes de hiporreactividad y otros síntomas poco definidos que pueden ser la única expresión crítica.

3. En ocasiones pueden tener una semiología de características sincopales.
4. La generalización convulsiva secundaria es menos habitual que en adultos.
5. La duración de la postcrisis puede ser muy dilatada. La parálisis de Todd prolongada es muy prevalente en CE de origen vascular.

Diagnóstico. Las CE y la epilepsia en el anciano están infradiagnosticadas ya que su precisión diagnóstica en ocasiones es difícil por la inconcreción de la sintomatología, la dificultad en la recogida de datos y el enmascaramiento de la fenomenología crítica por la enfermedad causal o coincidente. Las pruebas complementarias no facilitan el diagnóstico. Esto es debido a que los EEG estándar de vigilia suelen ser normales o inespecíficos y aunque los estudios de imagen cerebral muestran un porcentaje alto de anomalías (82% en el VACS # 428), no siempre están relacionadas con las CE [39]. El diagnóstico de CE en el anciano exige un alto índice de sospecha y se debe considerar siempre ante episodios estereotipados y autolimitados de disfunción cerebral.

Pronóstico. Varía con respecto a otras edades, con independencia de la etiología, sobre todo en:

1. Las CE tienen un alto índice de recurrencias, cifrado por algunos hasta en el 90%, cuando no son tratadas [38].
2. Existe una mayor morbilidad por las CE, en especial si cursan con actividad convulsiva generalizada o caídas bruscas.
3. La mortalidad por EE es mayor que en adultos más jóvenes, alcanzando el 36% (vs. 26% en adulto). Entre los supervivientes el desenlace funcional también es diferente, y así, en los adultos el 81% se recuperan por completo y en el anciano solo el 64%. Si hay historia previa de epilepsia el resultado es mejor [40].

EVIDENCIAS	Nivel
La etiología más frecuente de la epilepsia en el anciano es la sintomática	III
El diagnóstico de CE en el anciano requiere un alto índice de sospecha	IV
Las CE en el anciano tienen un alto índice de recurrencias	IV
Las CE y el EE en el anciano tienen una mayor morbi-mortalidad que a otras edades	III

► **Pregunta 135. ¿Cuáles son las peculiaridades terapéuticas de las CE y de la epilepsia en el anciano, respecto a otras edades?**

La respuesta a los distintos FAE se ve modificada en el anciano por una serie de cambios, entre los que se incluyen como más importantes:

1. Cambios fisiológicos inherentes a esta edad (Tabla 22.1):

- Farmacocinéticos. En el anciano se producen una serie de modificaciones en la cinética de los FAE, debido fundamentalmente a:
 - Descenso e irregularidad en la absorción (por ejemplo, los niveles de PHT varían hasta 3 veces la normalidad en controles repetidos vs. un 20% en anteriores etapas vitales).
 - Alteración del volumen de distribución debido a aumento del índice tejido adiposo/músculo y menor masa total de agua, de máxima importancia con FAE lipofílicos, por prolongar su vida media.
 - Reducción de la capacidad de unión a proteínas séricas, lo que origina un incremento en la fracción libre que puede llegar a alcanzar un 60% con FAE que se unen ampliamente a ellas, con el consiguiente peligro de toxicidad. Esta reducción ligada a la edad, se ve agravada en diversas afecciones que generan hipoalbuminemia. El nivel plasmático de los FAE en estas situaciones es engañoso, si no se determina la fracción libre.
 - Disminución en la eliminación por reducción de metabolismo hepático y del filtrado glomerular, con la consiguiente tendencia a acumularse.
- Farmacodinámicos: Por disminución de receptores y mayor sensibilidad de éstos en el SNC. Los efectos de los FAE son potenciados o contrarrestados por la acción de otro, sin modificar su concentración sérica, al actuar ambos a nivel de las mismas dianas.

Tabla 22.1. Cambios fisiológicos relacionados con la edad que pueden alterar los efectos del tratamiento con FAE

ABSORCIÓN	↑ PH gástrico ↓ motricidad gastrointestinal ↓ superficie de absorción ↓ flujo sanguíneo esplácnico
DISTRIBUCIÓN	↑ porcentaje de grasa corporal ↓ albúmina sérica ↑ alfa-1-glicoproteína ácida ↓ agua corporal ↓ masa muscular
METABOLISMO	↓ masa hepática ↓ flujo sanguíneo hepático
EXCRECIÓN	↓ flujo sanguíneo renal ↓ secreción tubular ↓ tasa de filtración glomerular

2. Mayor sensibilidad a efectos adversos e intoxicaciones, en especial los relacionados con el SNC, con dosis estándar de FAE. En el anciano la ventana terapéutica se estrecha.
3. Concurrencia de otras enfermedades que pueden alterar aun más la farmacocinética de los FAE o rebajar el umbral crítico.
4. Toma de múltiples medicaciones con posibilidad de interacciones, en especial con FAE inductores enzimáticos. Además, algunos fármacos de uso común en el anciano, son convulsivógenos (teofilina, tramadol, quinolonas, antidepresivos, antipsicóticos, etc.).
5. Escaso índice de adherencia al tratamiento por trastornos cognitivos, polifarmacia y desconfianza.

En consecuencia, los FAE de segunda generación GBP, LEV, LTG, OXC, PGB, TGB, TPM y ZNS, de forma global son más seguros que los clásicos CBZ, CLB, CZP, PB, PRM, PHT y VPA, por su bajo potencial de interacciones, su menor unión a proteínas plasmáticas, farmacocinética lineal y menor capacidad de inducir efectos adversos. Los FAE de segunda generación ofrecen ventajas sobre los clásicos en seguridad, tolerabilidad y perfil farmacológico.

EVIDENCIAS	Nivel
Los FAE de segunda generación tienen ventajas sobre los clásicos en seguridad, tolerabilidad y perfil farmacológico, especialmente en el anciano	II

► Pregunta 136. ¿Cuándo se debe iniciar y cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento con FAE en el anciano, en función de la etiología de las CE?

Debe hacerse una clara distinción entre causas de CE y de epilepsia. Los pacientes con CE agudas sintomáticas debido a alteraciones metabólicas, intoxicaciones, toma de medicaciones o su supresión brusca no requieren tratamiento crónico con FAE. Si se relacionan con la fase aguda de una patología estructural encefálica (traumatismo, ictus u otras) a menudo precisan tratamiento con FAE pocas semanas o meses, hasta la resolución de la causa desencadenante. El tratamiento de las CE sintomáticas remotas, ha de dirigirse si es factible, hacia la causa subyacente, aunque de forma profiláctica, todos los pacientes que han sufrido más de una CE, sintomática remota o criptogénica, se les debe ofertar FAE. Si la medicación se debe iniciar tras una primera CE sin esperar a una segunda a cualquier edad, es motivo de controversia y es evaluado en el capítulo de inicio de tratamiento.

Un estudio prospectivo aleatorizado, controlado y multicéntrico [41] mostró que el tratamiento inmediato tras una primera CE en el anciano no mejoró la tasa de remisión a largo plazo. Ahora bien, teniendo en cuenta las consecuencias físicas y psíquicas de la recurrencia y que estas personas tienen un riesgo alto de recidiva sin tratamiento [38], es aconsejable comenzar tratamiento con FAE ante un único acontecimiento crítico, criptogénico o sintomático remoto, fundamentalmente si ha sido prolongado, convulsivo, el paciente está anticoagulado, se detecta una lesión causal o presenta EEG con típicos grafo-elementos epileptiformes [34, 42].

La respuesta a FAE suele ser excelente quedando libres de CE más del 80% de casos [43, 44]. No se ha concretado el tiempo en el que se puede retirar la medicación con éxito, por lo que la mayoría la mantienen de por vida. Se han propuesto como candidatos al cese de FAE aquellos casos criptogénicos o con lesión fija vascular, EEG normal, que permanecen un mínimo de 2 años asintomáticos, cuenten con un cuidador perspicaz y no son consumidores de drogas o alcohol [45]. No obstante, la discontinuación del tratamiento con FAE en el anciano debe ser individualizada, teniendo en cuenta siempre la opinión del paciente y/o familiares tras una adecuada y precisa información.

EVIDENCIAS	Nivel
La respuesta a FAE en el anciano suele ser excelente	III
La discontinuación del tratamiento con FAE en el anciano debe ser individualizada	IV

► **Pregunta 137. ¿Cuáles son las pautas de inicio y dosificación de los FAE en los ancianos?**

El tratamiento con FAE se debe instaurar tras alcanzar la seguridad diagnóstica y el modo de iniciarse debe ser individualizado en función de las características del paciente y de la severidad inicial de las CE o de la etiología de base. Así, en el caso de CE criptogénica aislada, la pauta de inicio será más conservadora que un debut por CE repetidas y una lesión estructural de base, con alta potencialidad de recidiva precoz. En general, se necesitarán dosis menores que en adultos más jóvenes; la introducción a dosis más bajas, ascenso lento y cantidad total menor, mejora la efectividad. Como norma general, se inicia con el FAE elegido, en monoterapia, a la mitad de la dosis usual, realizando un escalado más lento de lo estipulado, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento total, que en principio se recomienda que esté comprendida entre la mitad y las dos terceras partes de la utilizada en jóvenes y adultos como dosis mínima eficaz (Tabla 22.2) [34, 46]. Es imprescindible una explicación sencilla de las características de la medicación e instrucciones claras de su uso, plasmado por escrito, para mejorar el cumplimiento.

Para el control adecuado, en caso de recidiva de CE a estas dosis, se debe proceder a incrementos paulatinos posteriores, hasta el límite de la tolerabilidad. Si el primer FAE origina una reacción idiosincrásica, se tolera mal, ya a dosis bajas o moderadas o no controla las CE, se retira introduciendo simultáneamente un nuevo FAE. Ante una respuesta subóptima en el control de las CE y ausencia de efectos indeseables con un FAE a la dosis máxima tolerada, se puede considerar asociar un nuevo FAE, siguiendo los criterios expuestos en el capítulo correspondiente, y si se consigue el control total de las CE, se debe intentar la retirada paulatina del FAE inicial tras un periodo prudencial, para intentar regresar a monoterapia. La politerapia en el anciano debe evitarse dentro de lo posible, por incrementar los efectos adversos, en especial los cognitivos y existir una mayor posibilidad de interacciones.

Tabla 22.2. Dosificación y pautas de ascenso de los FAE en el anciano

FAE	Dosis inicial (mg)	Ritmo escalada (mg/día)	Intervalo (días)	Dosis total de mantenimiento en principio (mg/día)	
CBZ	100 mg/12-24 h	100 mg/día	5-7 días	600-900	(2-3 dosis)
CLB	5 mg/24 h	5 mg/día	7 días	20-40 mg	(2 dosis)
CZP	0,25 mg/12-24 h	0,5 mg/día	7 días	1,5-6 mg	(2-3 dosis)
PHT	100/12 h	Control niveles (5-15 mg/L)		200-400 mg	(1-2 dosis)
PB	50 mg/24 h	50 mg/día	14 días	100-200 mg	(1 dosis)
GBP	400 mg/24 h	400 mg/día	3-7 días	900-1800 mg	(3 dosis)
LTG	25 mg/24 h 12,5 mg/24 h con VPA	25 mg/día 12,5 mg/día con VPA	7-14 días 14 días	100-200 mg	(1-2 dosis)
LEV	250 mg/12 h	500-1000 mg/día	3-7 días	1000-2000 mg	(2 dosis)
OXC	150 mg/12 h	150 mg/día	7 días	600-1200 mg	(2 dosis)
PGB	75 mg/24 h	75 mg/día	3-7 días	300-600 mg	(2 dosis)
PRM	62,5 mg/24 h	62,5 mg/día	7 días	500-750 mg	(1-2 dosis)
TGB	2,5-5 mg/24 h	2,5-5 mg/día	7 días	20-30 mg	(3 dosis)
TPM	25 mg/24 h	25 mg/día	7 días	100-200/día	(2 dosis)
VPA	300 mg/24 h	300-500 mg/día	3-7 días	600-1500 mg crono	(2-3 dosis) (1-2 dosis)
ZNS	25 mg/ 12 h	50 mg/día	7 días	100-200 mg	(1-2 dosis)

EVIDENCIAS	Nivel
La introducción de FAE en el anciano a dosis baja, ascenso lento y cantidad total menor, mejora la efectividad	II
La politerapia con FAE en el anciano debe evitarse dentro de lo posible	II

► **Pregunta 138. ¿Cuáles son las reacciones adversas agudas y crónicas más frecuentes de los FAE en los ancianos?**

Los efectos adversos dosis dependientes (tipo A) son comunes, pero no iguales en características e intensidad con todos los FAE, e incluyen confusión, marcha torpe e inestable, sedación, temblor, mareo y disfunción visual. Los ancianos son muy sensibles a efectos adversos dosis-dependientes. Como consecuencia de éstos, las caídas en el anciano tratado con FAE son habituales. Las reacciones tipo B y C más importantes en este grupo de edad son [47] (Tabla 22.3):

- Los trastornos cognitivos, expresión de una reserva funcional cerebral reducida o un deterioro previo, pueden verse agravados por algunos FAE con efectos deletéreos en la esfera cognitiva (BDZ, PB, PRM, y en menor grado, PHT, TPM). Los FAE estimados más seguros ante esta contingencia son GBP, LTG, LEV, OXC y PGB. La politerapia con FAE y las dosis elevadas son factores agravantes. Antes de comenzar tratamiento antiepiléptico debe evaluarse el estado mental del paciente [38]. Por otra parte, no es raro que estos individuos presenten alteraciones psicopatológicas. Han demostrado efectos psicotropos positivos CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB y VPA [48].
- La inducción de osteopenia, más prevalente en la mujer [49], aunque presente también en el hombre [50], se produce por acción de FAE inductores enzimáticos (CBZ, PHT, PB, PRM) acelerando el catabolismo de vitamina D o por interferir la función osteoblástica (VPA). Puede que el problema alcance a otros FAE según estudios en los que no se encuentran diferencias apreciables entre FAE inductores y no inductores en la génesis de la pérdida ósea [50]. Estos pacientes sufren de dolor crónico y el número de fracturas se duplica con relación a controles [49], aunque algunos autores sugieren que la causa de éstas son las caídas inducidas por las CE y los trastornos de la marcha y no el déficit mine-

Tabla 22.3. FAE involucrados en efectos secundarios relevantes en el anciano

Trastorno cognitivo	BDZ, PB, PRM > PHT, TPM
Osteoporosis	CBZ, PB, PHT, PRM, VPA
Aumento de peso	CLB, CLB, GBP, PGB, VPA
Pérdida ponderal	TPM, ZNS
Disfunción conducción cardiaca	CBZ, PHT > OXC
Hiponatremia	CBZ, OXC
Acidosis metabólica, cálculos renales	TPM, ZNS, Acetazolamida
↓ libido y potencia eréctil	CBZ, PHT, PB, PRM
↓ T4 total y libre	CBZ, OXC, PHT
Temblor y parkinsonismo	VPA
↑ colesterol total, LDL y homocisteína	CBZ, PHT, PB, PRM

ral [51]. Se ha comprobado que la toma de vitamina D asociada a calcio aumenta la densidad ósea en pacientes tratados con FAE [47, 52].

- Cambios en el peso corporal:
 - CBZ, CLB y GBP están asociados a un modesto aumento de peso y VPA y PGB a incrementos sustanciales en, al menos, un tercio de pacientes [47]. Este hecho implica el posible desarrollo de diabetes tipo 2, apnea obstructiva del sueño, problemas articulares, caídas e incremento de la mortalidad cardiovascular [53]. Los FAE recomendables en este sentido son: LEV, LTG, OXC.
 - Pérdida ponderal con TPM y ZNS. A veces este efecto secundario puede ser de positivo en pacientes obesos.
- Disfunción de la conducción cardiaca con CBZ, PHT y en menor proporción OXC.
- Hiponatremia con CBZ y OXC (agravada en el anciano por diuréticos, dietas hiposódicas y AINE).
- Acidosis metabólica con TPM, ZNS y acetazolamida y peligro de desarrollar cálculos renales.
- Disminución de la libido y potencia eréctil por sedación y déficit de testosterona con CBZ, PB, PHT y PRM.
- Disminución de T₄ total y libre con CBZ, OXC Y PHT.
- Temblor y parkinsonismo con VPA (se agrava con la asociación de CBZ y LTG).
- Aumento de colesterol total, su fracción LDL y de las tasas de homocisteína con CBZ, PHT, PB y PRM, cuya repercusión clínica es desconocida [54].

EVIDENCIAS	Nivel
Los ancianos son muy sensibles a los efectos adversos dosis-dependientes	III

► **Pregunta 139. ¿Existe evidencia de alto nivel sobre la elección de los FAE en base a su eficacia y tolerabilidad en ancianos con CE de nuevo diagnóstico?**

Se han realizado tres ensayos comparativos, aleatorizados y cegados, dirigidos específicamente a esta población:

1. En un estudio con 150 pacientes mayores de 65 años (media de 77 años) aleatorizados para recibir 75-500 mg/día de LTG o 200-2000 mg/día de CBZ, no se encontraron diferencias significativas en eficacia entre los dos FAE, pero LTG se toleró mejor, con la consiguiente mayor tasa de retención del tratamiento [55].
2. En un segundo estudio se compararon CBZ (600 mg/día), GBP (1500 mg/día) y LTG (150 mg/día) en personas de más de 60 años (media de 72 años) y se concluyó que en el control de las CE no hubo diferencias, pero los efectos adversos en el grupo de CBZ fueron

superiores significativamente al de LTG y GBP, ésta última en menor grado. El estudio, si bien, parece cercano a la realidad diaria, no lo es tanto, si tenemos en cuenta que se excluyeron 765 de 1358 de los reclutados, debido, entre otras razones, a “condiciones que podrían alterar significativamente la respuesta al tratamiento” [56].

- Finalmente, en otro estudio se contrastó la eficacia y tolerabilidad de 25-500 mg/día de LTG (n= 93) con 100-2000 mg/día de CBZ de liberación sostenida (n= 91), en el tratamiento de la epilepsia de nuevo diagnóstico en pacientes de más de 65 años (media 73 años) con una duración de 40 semanas. La efectividad fue comparable, permaneciendo sin CE mayor número de pacientes en el grupo de CBZ y la tolerabilidad fue mejor con LTG, pero sin alcanzar significación estadística [57].

Por lo tanto, existe un Nivel de evidencia I en la demostración de la efectividad de GBP y LTG en el tratamiento crónico de las CE en el anciano. No obstante, a la hora de valorar la potencia de estos ensayos hay que tener en cuenta que en esta población con bajo índice de recurrencia inmediata con el tratamiento, un seguimiento de 6-12 meses es demasiado corto para extraer conclusiones con certeza absoluta [58].

Con la excepción de CBZ, GBP y LTG, los beneficios y los riesgos del tratamiento con otros FAE no han sido investigados selectivamente en el anciano con ensayos aleatorizados y a doble ciego, por lo que su uso en la práctica actual no está acreditado por evidencias científicas de alto nivel [33]. La elección de estos otros FAE se basa en extrapolaciones desde otros segmentos de edad, opiniones de expertos y reflexiones teóricas sobre su eficacia en los tipos de CE o de epilepsia, su tolerabilidad, seguridad, farmacocinética, facilidad de administración (número de dosis y presentación galénica), capacidad para interactuar con otros fármacos, repercusión sobre otras enfermedades concomitantes y coste.

Dado que las CE que debutan en el anciano son de inicio focal por norma, todos los FAE de primera y segunda generación, con excepción de ESM, son eficaces [34]. En el momento actual, todos los FAE gozan de indicación aprobada en monoterapia para CE parciales excepto BZD, ESM, PGB, TGB y ZNS. En una encuesta realizada en 2005 entre 43 epileptólogos americanos sobre el FAE de elección en ancianos sanos de ambos sexos [17], consideran que LTG es el más apropiado seguido de LEV, ambos con tendencia al alza, seguidos de CBZ, GBP y OXC, los tres con tendencia a la baja, en relación a indagaciones anteriores. Si se trata de un anciano de ambos sexos con enfermedad médica asociada, que está siendo tratado con otras medicaciones, la repuesta fue igualmente LTG y LEV como los más idóneos y a continuación GBP, OXC y PGB.

El perfil deseado del FAE ideal en general y en el anciano en particular, debe reunir las siguientes características: Ausencia de interacciones con otros medicamentos ni otros FAE, de rápida introducción a dosis terapéuticas, sin metabolismo hepático ni unión a proteínas plasmáticas, que pueda administrarse una o dos veces al día y que posea un alto índice terapéutico. Además, ha de ser seguro, con escasos o nulos efectos adversos, en especial sobre las funciones cognitivas y que beneficie la psicoactividad, siendo su precio razonable. A excepción del último requisito los FAE de segunda generación se acercan más al FAE ideal que los clásicos. Con LTG, existen pruebas fehacientes sobre su eficacia y buena tolerabilidad en el anciano [55-58]. El perfil farmacocinético de LEV es de los mejores para su uso en el anciano; además, en ensayos abiertos con LEV en mayores de 65 años se ha pro-

Tabla 22.4. Ventajas e inconvenientes relevantes de los FAE en el anciano

FAE	Ventajas	Inconvenientes
CBZ	<ul style="list-style-type: none"> • 2 dosis/día • Económico • Efecto psicotropo + • Amplia experiencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinducción • Interacciones • Exantema (infrecuentemente grave) • Osteopenia • Hiponatremia • Alteraciones de conducción cardíaca • Aumento de peso leve • Disfunción sexual • Disminución de T₄ total y libre
GBP	<ul style="list-style-type: none"> • Titulación rápida • No alteraciones cognitivas • Efecto psicotropo + • Buena farmacocinética • Demostración de efectividad en ensayo de nivel I 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia • Aumento de peso leve • Eficacia limitada • Absorción dosis-limitada • 3 dosis diarias
LEV	<ul style="list-style-type: none"> • Amplio espectro • 2 dosis/día • Posibilidad uso IV • Titulación rápida • No alteraciones cognitivas • Muy buena farmacocinética 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios conducta (irritabilidad) • Psicosis (precaución en pacientes psiquiátricos) • Precaución en insuficiencia renal (ajustar dosis)
LTG	<ul style="list-style-type: none"> • Amplio espectro • 1-2 dosis/día • Eficaz a baja dosis • No alteraciones cognitivas • Efecto psicotropo + • Demostración de efectividad en ensayos de nivel I 	<ul style="list-style-type: none"> • Exantema (infrecuentemente grave) • Insomnio • Titulación de dosis lenta • Inducible
OXC	<ul style="list-style-type: none"> • Interacciones escasas • No alteraciones cognitivas • Efecto psicotropo + 	<ul style="list-style-type: none"> • Exantema (infrecuentemente grave) • Hiponatremia • Alteraciones de conducción cardíaca • Disminución de T₄ total y libre
PB-PRM	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 dosis/día • PB: Posibilidad uso IV, IM • PB: Titulación rápida • Muy económicos • Amplia experiencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Interacciones múltiples • Alteración cognitiva elevada • Caídas • Exantema (infrecuentemente grave) • Osteopenia • Alteraciones de tejido conectivo (Dupuytren, Peyronie, etc.) • Disfunción sexual
PGB	<ul style="list-style-type: none"> • 2 dosis/día • No alteraciones cognitivas • Efecto psicotropo + • Muy buena farmacocinética 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia • Aumento de peso • Edemas distales • Sin indicación en monoterapia

Tabla 22.4. (Cont.) Ventajas e inconvenientes relevantes de los FAE en el anciano

FAE	Ventajas	Inconvenientes
PHT	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 dosis/día • Posibilidad uso IV • Titulación rápida • Económico • Amplia experiencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Absorción muy variable (comida, antiácidos) • Mala farmacocinética (no lineal) • Interacciones múltiples • Hiperplasia gingival, hirsutismo • Exantema (infrecuentemente grave) • Alteraciones cognitivas • Osteopenia • Alteraciones de conducción cardíaca • Síndrome Lupus-like • Disfunción sexual • Disminución de T₄ total y libre
TPM	<ul style="list-style-type: none"> • Amplio espectro • 2 dosis/día • Eficaz a baja dosis • Disminución de peso en obesos 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración cognitiva y del lenguaje • Titulación de dosis lenta • Litiasis renal • Disminución de peso • Glaucoma ángulo cerrado y miopía aguda • Hipohidrosis e hipertermia (raro)
VPA	<ul style="list-style-type: none"> • Amplio espectro • 1-2 dosis/día • Posibilidad uso IV • Titulación rápida • Económico • Efecto psicotropo + • Amplia experiencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición enzimática • Manifestaciones digestivas frecuentes • Aumento de peso • Osteopenia • Inhibe agregación plaquetaria. Plaquetopenia • Temblor, parkinsonismo • Alopecia • Pancreatitis • Encefalopatía con o sin hiperamoniemia
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • Amplio espectro • 1 dosis/día (vida media prolongada) • Eficaz a baja dosis • Disminución de peso en obesos 	<ul style="list-style-type: none"> • Titulación de dosis lenta • Exantema (infrecuentemente grave) • Litiasis renal • Disminución de peso • Hipohidrosis e hipertermia (raro) • Sin indicación en monoterapia

bado su alta eficacia y bajo índice de reacciones adversas [59] y en CE sintomáticas remotas de etiología vascular se ha mostrado muy efectivo en análisis prospectivos [60].

En la Tabla 22.4 figuran las ventajas e inconvenientes resumidos de los FAE disponibles y en base a esto, las recomendaciones de la SAde en cuanto a la elección de FAE para su uso en monoterapia de inicio en el anciano, son:

- Primera elección: LTG y LEV.
- Recomendables: GBP, pero con efectos adversos sobre el peso y necesidad de 3 dosis diarias), OXC, PGB (sin autorización actual en monoterapia), TPM (las dosis de inicio y totales deben ser bajas, y realizar un ascenso lento [61]) y ZNS (sin autorización actual en monoterapia).

- VPA mantiene su indicación en EGI, de excepcional debut en anciano, o sintomática, como en las CE mioclónicas asociadas a enfermedad de Alzheimer.
- El resto de FAE deben evitarse en el anciano, dentro de lo posible.

EVIDENCIAS	Nivel
LTG y GBP son más efectivos que CBZ en el tratamiento de la epilepsia en el anciano	I
LEV tiene un perfil farmacocinético, de eficacia y tolerabilidad muy bueno para el tratamiento crónico de la epilepsia en el anciano	IV

Recomendaciones // Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el anciano	Grado de recomendación
El diagnóstico de CE en el anciano exige un alto índice de sospecha y se debe considerar siempre ante episodios estereotipados y autolimitados de disfunción cerebral	RS
La probabilidad de que una CE en el anciano sea sintomática aguda o remota es elevada, por lo que se debe realizar una evaluación precoz, en la búsqueda del factor etiológico desencadenante	C
En el anciano es aconsejable iniciar tratamiento con FAE tras una 1ª CE sintomática remota o criptogénica, por la alta recurrencia sin tratamiento y por las mayores consecuencias negativas físicas y psíquicas que éstas generan, cuando se compara con otros grupos de población	RS
La introducción de FAE en el anciano debe realizarse a dosis bajas, con ascenso lento y cantidad final menor de FAE que en otros grupos de edad	B
Como en otras edades, el inicio de tratamiento en el anciano se debe realizar siempre con un solo FAE	B
La politerapia con FAE en el anciano debe evitarse dentro de lo posible, por incrementar los efectos adversos, en especial los cognitivos, y existir una mayor posibilidad de interacciones	B
De forma global, los FAE de segunda generación son más recomendables en el anciano que los clásicos por su mejor perfil de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética	B
LTG y GBP son FAE adecuados para el tratamiento crónico de las CE en el anciano	A
LEV por su buen perfil farmacocinético, eficacia y tolerabilidad es un FAE de primera línea en el tratamiento crónico de las CE en el anciano	RS
La mayoría de los ancianos mantienen el tratamiento con FAE de por vida, aunque en algunos pacientes puede ser retirado, tomando la decisión siempre de forma individualizada, conociendo la opinión del paciente y/o familiares tras una adecuada y precisa información	RS

Capítulo 23

Tratamiento antiepiléptico en pacientes con otras enfermedades

Introducción

Un gran porcentaje de los pacientes con epilepsia sufren otros problemas de salud asociados. En estos casos el tratamiento de la epilepsia debe realizarse teniendo en cuenta el impacto que los FAE pueden tener en la enfermedad concomitante. También hay que valorar la influencia que dicha comorbilidad puede tener en la eficacia y seguridad de los FAE y en el control de la epilepsia. No obstante, hasta el momento no ha habido una investigación sistemática que se ocupe de esta eventualidad. La mayor parte de la información disponible proviene de series de casos y análisis retrospectivos y no se han realizado ensayos clínicos controlados y aleatorizados, diseñados específicamente para este tipo de situaciones clínicas. Por lo tanto el nivel de evidencia es bajo para el tratamiento de pacientes epilépticos con otras enfermedades asociadas, aunque es necesario conocer los datos que apoyan el uso de determinados fármacos, antiepilépticos o de otra índole, en patologías concretas (Tabla 23.1).

► **Pregunta 140. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con cardiopatía?**

En el tratamiento de las CE en fase aguda, el uso de PHT por vía parenteral puede producir arritmias e hipotensión arterial. El riesgo de que se provoquen estas complicaciones es mayor si existen antecedentes de enfermedad cardíaca, en pacientes mayores de 50 años y cuando se aplican ritmos de infusión iguales o superiores a 25 mg/min. Si es obligado su uso endovenoso en un paciente con cardiopatía, la rapidez de perfusión no debe superar 10 mg/min, con monitorización electrocardiográfica y de tensión arterial. El uso de PHT o fosfenitoína por vía intravenosa, está contraindicado en pacientes con enfermedad miocárdica grave, bradicardia sinusal y bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado. VPA es una buena alternativa a PHT en estos pacientes ya que no se han observado alteraciones del ritmo cardíaco ni hipotensión arterial, incluso con ritmos de infusión rápidos [62]. LEV también parece un fármaco seguro en esta situación clínica, aunque aún existen pocos estudios sobre su uso en situaciones urgentes, constituyendo una alternativa para pacientes con cardiopatía en los que sea necesario utilizar un FAE por vía intravenosa y en los que el VPA también esté contraindicado por otra causa [63]. Las BZD pueden aplicarse también de forma transitoria, vigilando la función respiratoria (Nivel de evidencia III).

En el tratamiento antiepiléptico crónico, CBZ, OXC y PHT deberían usarse con extrema prudencia en pacientes con cardiopatía y obviarse ante alteraciones de la conducción aurí-

Tabla 23.1. Recomendaciones para el uso de FAE en pacientes con otras enfermedades. (TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad)

	Recomendables	Uso con precaución	No recomendables
Cardiopatías	GBP, LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS	CBZ, OXC, PGB, PHT	–
Neumopatías	GBP, LEV, LTG, OXC, PGB, TPM, VPA, ZNS	CBZ, PHT	BZD, PB, PRM
Insuficiencia Hepática	GBP, LEV, OXC, PGB, TPM	BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PRM, TGB, ZNS	LTG, VPA
Insuficiencia Renal	BZD, CBZ, ESM, PHT, TGB, VPA	GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM, ZNS	–
Porfirias	GBP, LEV, OXC, PGB	BZD	CBZ, LTG, PB, PHT, PRM, TGB, TPM, VPA, ZNS
Trasplante hepático	GBP, LEV, PGB, TPM	Los de metabolismo hepático y los inductores enzimáticos	VPA
Trasplante Renal	BZD, LTG, VPA	Los de excreción renal	–
Trasplante médula ósea	GBP, LEV, LTG, TPM	–	CBZ, OXC, PB, PRM, VPA
Hipotiroidismo	BZD, GBP, LEV, LTG, PGB, ZNS	OXC, TPM, VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Osteoporosis	BZD, GBP, LEV, LTG, PGB, ZNS	VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Obesidad	TPM, ZNS	CBZ, CLB	GBP, PGB, VPA
VIH (con TARGA)	GBP, LEV, PGB, TPM	BZD, LTG, OXC, VPA, ZNS	CBZ, PB, PHT, PRM
Discapacidad mental	GBP, LEV, LTG, OXC, VPA	PGB, ZNS	BZD, CBZ, PB, PHT, PRM, TPM
Deterioro cognitivo	GBP, LEV, LTG, PGB	CBZ, OXC, VPA, ZNS	BDZ, PB, PHT, PRM, TPM

culo-ventricular. La PGB ha de usarse con precaución en casos de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo [64]. En general, deberían evitarse los FAE inductores enzimáticos debido a sus múltiples interacciones con fármacos empleados habitualmente en cardiopatía [65] (Tabla 23.2). Los FAE más recomendables son GBP, LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS (Nivel de evidencia IV).

Tabla 23.2. Precauciones en el manejo de FAE junto con fármacos de uso común en cardiopatías.

Antiagregantes	<ul style="list-style-type: none"> • Salicilatos aumentan la fracción libre de VPA. • Ticlopidina aumenta los niveles de CBZ y PHT.
Antiarrítmicos	<ul style="list-style-type: none"> • Los FAE inductores enzimáticos aumentan el metabolismo de los antiarrítmicos y puede ser necesario aumentar sus dosis. • Diltiazem y Verapamilo aumentan los niveles de CBZ. • Amiodarona aumenta los niveles de PHT.
Anticoagulantes orales	<ul style="list-style-type: none"> • Los FAE inductores enzimáticos disminuyen el efecto anticoagulante de los ACO • Interacción compleja con PHT: PHT aumenta su efecto al inicio y luego lo disminuye. Los anticoagulantes orales pueden aumentar los niveles de PHT. Es necesario ajustar las dosis de ambos si se usan juntos
Antihipertensivos	<ul style="list-style-type: none"> • Los FAE inductores enzimáticos aumentan el metabolismo de beta-bloqueantes y de las dihidropiridinas antagonistas del calcio • PHT reduce hasta un 63% el metabolito activo de losartán. • VPA aumenta un 50 % los niveles de nimodipino.
Digoxina	<ul style="list-style-type: none"> • PHT disminuye los niveles de digoxina de forma significativa.
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> • PHT disminuye la respuesta diurética de furosemida. • Empleo con precaución junto a CBZ y OXC por riesgo de hiponatremia.
Hipolipemiantes	<ul style="list-style-type: none"> • Los FAE inductores enzimáticos en general estimulan el metabolismo de estos fármacos.

► **Pregunta 141. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con neumopatía?**

El uso de barbitúricos, BZD y PHT por vía intravenosa puede producir depresión respiratoria y aumento de secreciones en pacientes con neumopatía. Su empleo en pacientes con insuficiencia respiratoria debería hacerse solo bajo determinadas condiciones de monitorización de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, oximetría y posibilidad de reanimación cardio-pulmonar. VPA por vía intravenosa constituye una alternativa segura y eficaz ya que no se ha asociado a depresión respiratoria [62, 66]. LEV también puede ser efectivo en estas situaciones [63, 67] (Nivel de evidencia III).

En el tratamiento crónico de la epilepsia en pacientes con insuficiencia respiratoria debe evitarse el uso de FAE con efecto sedante como barbitúricos y BZD, ya que pueden producir depresión respiratoria. Además, en niños principalmente, las BZD incrementan la secreción bronquial. Los FAE inductores enzimáticos disminuyen las concentraciones de teofilina y ésta a su vez puede reducir los niveles de CBZ y PHT (Nivel de evidencia III).

► **Pregunta 142. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con insuficiencia hepática?**

En caso de disfunción hepática se encuentra deteriorado el metabolismo hepático de algunos fármacos y puede asociarse hipoalbuminemia. Por eso es muy importante tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas de los FAE en esta situación (Tabla 23.3). En general, si el grado de insuficiencia hepática es leve no es necesario un ajuste de dosis.

En el tratamiento de las CE en fase aguda deben evitarse los barbitúricos porque pueden desencadenar o agravar una encefalopatía hepática. El uso de BZD también puede provocar encefalopatía hepática y además se metabolizan ampliamente en el hígado por lo que deben emplearse de forma puntual y en dosis menores a las habituales [68]. Está contraindicado VPA por su capacidad hepatotóxica, en especial si se conoce enfermedad hepática subyacente, en los menores de 2 años y en los tratados con politerapia [69]. El empleo de PHT debe hacerse con prudencia por su elevada unión a proteínas plasmáticas, por lo que en caso de hipoalbuminemia, su fracción libre estará aumentada y en consecuencia existirá posibilidad de intoxicación. La alternativa más recomendable en el tratamiento de las CE en fase aguda en pacientes con hepatopatía es LEV [63, 67] (Nivel de evidencia IV).

En el tratamiento crónico los FAE más convenientes son aquellos con baja unión a proteínas plasmáticas y con escaso metabolismo hepático: GBP, LEV, OXC, PGB y TPM. No obstante, en caso de insuficiencia hepática severa puede ser necesario ajustar también las dosis de estos FAE debido a la disfunción renal con la que se suele acompañar. Se recomienda una disminución del 50% en la dosis habitual de LEV en caso de hepatopatía severa por este motivo [70]. También se aconseja reducir en un 30% la dosis de TPM en estos casos. OXC tiene un bajo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y menor potencial de inducción enzimática que la CBZ. Se pueden usar con estrecha vigilancia BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PRM, TGB y ZNS. No se recomienda el uso de LTG y VPA [69] (Nivel de evidencia III).

► **Pregunta 143. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con insuficiencia renal?**

En pacientes con insuficiencia renal, los FAE que se eliminan esencialmente por esta vía tienen alargada su vida media y tienden a acumularse en sangre, dada la disminución de filtrado glomerular y de secreción tubular. En base a esto, no es recomendable el uso de LEV en situaciones agudas o ha de hacerse con especial precaución. El tratamiento crónico debe realizarse con precaución con GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM y ZNS por ser FAE que se excretan por vía renal. Su uso no está estrictamente contraindicado, pero van a requerir importantes ajustes de dosis y una vigilancia muy estrecha por el riesgo de toxicidad. Además, tras las sesiones de hemodiálisis, estos FAE sufren cambios significativos en sus niveles plasmáticos y es necesaria la administración de dosis suplementarias. Los FAE más afectados por la hemodiálisis son los más hidrosolubles, con menor unión a proteínas plasmáticas y menor volumen de distribución (Tabla 23.3). Por otra parte, TPM y ZNS deben evitarse en caso de nefrolitiasis o posibilidad de desarrollarla. Los FAE más recomendables en caso de insuficiencia renal y en hemodiálisis son los que se eliminan preferentemente por vía hepática como BZD, CBZ, ESM, PHT, TGB y VPA [71] (Nivel de evidencia III).

Tabla 23.3. Propiedades farmacocinéticas de los FAE de especial interés en caso de insuficiencia hepática e insuficiencia renal y hemodiálisis. (Metabolismo fundamentalmente hepático: ++ // Metabolismo parcialmente hepático: + // Metabolismo extrahepático: - // Crt: aclaramiento de creatinina en ml/min // ¿?: sin datos disponibles, usar con precaución // = no requiere ajuste de dosis // DS: dosis suplementaria)

	Metabolismo hepático	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Ajuste de dosis en Insuficiencia Renal (IR)	Ajuste de dosis en Hemodiálisis (HD)
BZD	++		=	=
CBZ	++	75	=	=
ESM	++	0	• ↓ un 25% la dosis si Crt <10%	• Puede eliminarse el 50% en 6h de HD. • Mejor dar tras HD
GBP	-	0	• Crt>80: = • Crt 50-79: 200-600mg/8h • Crt 30-49: 100-300 mg/8h • Crt15-29: 300/48h a 600/24h • Crt<15: 300/48h a 300/24h	• 200-300 mg tras HD en dosis única o bien 100-150 mg/d + DS de 125-250 tras HD
LEV	+	<10	• Crt 50-79: 0,5-1 g/12h • Crt 30-49: 250/750mg/12h • Crt<30: 250-500mg/12h	• 250-500 mg tras HD
LTG	++	55	• ↓ dosis en caso de IR moderada y severa	• Eliminación del 20% en 4 h de HD. Mejor dar tras HD
OXC	++	40	• ↓ 50% la dosis si Crt < 30%	• ¿? Evitar en HD por datos insuficientes
PB / PRM	++	45	• ↓ la dosis habitual	• DS
PHT	++	90	=	=
PGB	-	0	• Crt >60: = • Crt 30-59: 25-100/8h • Crt 15-30: 25-50/8h • Crt<15: 25-75/d (3 tomas)	• DS única tras HD de 25-100 mg
TGB	++	96	=	=
TPM	+	15	• ↓ 50% en IR moderada y severa.	• 50-100 mg/12h • 50-100 mg tras HD
VPA	++	90	=	• Puede necesitarse DS
ZNS	+	40	• ¿? Ajuste más lento de dosis	• 200-400 mg/d tras HD • DS de 100-200 mg la mañana antes de HD

► **Pregunta 144. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con porfiria?**

Debe prescindirse de los FAE inductores enzimáticos ya que la inducción de la heme-síntesis hepática puede exacerbar los síntomas de porfiria. Debe evitarse el tratamiento con CBZ, PB, PHT, PRM, TPM, VPA, ZNS. También han mostrado capacidad porfirinógena en estudios in vitro LTG y TGB.

Se aconseja el uso de FAE no inductores enzimáticos como GBP, LEV y PGB. Se ha usado con éxito OXC, en un caso aislado de porfiria cutánea tarda y también en otro de porfiria aguda intermitente [72]. Si es necesaria la vía parenteral debe considerarse el uso de LEV [73]. También se han empleado en casos aislados de status epiléptico el sulfato de magnesio y las BZD por vía intravenosa aunque estas últimas pueden empeorar los síntomas de porfiria (Nivel de evidencia III).

► **Pregunta 145. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con trasplante de órganos?**

Para la optimización del tratamiento antiepiléptico en pacientes trasplantados hay que tener en cuenta tres factores fundamentales (Nivel de evidencia IV):

1. La posible existencia de disfunción hepática o renal en trasplantados de estos órganos y su grado (ver recomendaciones del apartado de insuficiencia hepática y renal)
2. Las interacciones farmacológicas entre FAE y fármacos inmunosupresores: Los FAE inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y corticoides por lo que suele ser necesario incrementar las dosis de estos fármacos. VPA produce solo una disminución insignificante de los niveles de ciclosporina y tacrolimus. La ciclosporina se liga de forma marcada a proteínas plasmáticas por lo que puede elevar de forma significativa la fracción libre de FAE con alto porcentaje de unión a proteínas. Azatioprina, micofenolato y muromonab-CD3 (OKT3) no se ven afectados de forma significativa por los FAE [65]. En este sentido las propiedades farmacocinéticas favorables de los FAE de segunda generación hacen que puedan ser muy útiles en pacientes trasplantados [74].
3. Los efectos secundarios de los FAE pueden influir de forma negativa en el injerto: El VPA debe evitarse en el trasplante hepático y en la fase de prendimiento del trasplante de médula ósea (primeras 2 a 6 semanas). CBZ, OXC, PB y PRM no deben indicarse en el trasplante de médula ósea [75].

► **Pregunta 146. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con endocrinopatías?**

FAE en la enfermedad tiroidea. Los FAE inductores enzimáticos tienen un impacto medible en el metabolismo de las hormonas tiroideas, produciendo una disminución de los niveles de tiroxina total y libre. Esta alteración suele ser subclínica y regresa al retirar los FAE, sobre todo en pacientes sanos. Sin embargo puede ser clínicamente significativa en pacientes con disfunción tiroidea de base, en particular en hipotiroidismo con tratamiento sustitutivo [76]. El VPA igualmente puede producir un aumento de TSH subclínico y reversible. Aunque no existen datos suficientes sobre el efecto de los FAE de segunda generación, es

probable que los que tienen un moderado efecto inductor enzimático (OXC, TPM) también afecten a las hormonas tiroideas, mientras que los no inductores no las afecten [77] (Nivel de evidencia IV).

FAE y metabolismo óseo. Los FAE inductores enzimáticos y especialmente la PHT aceleran el catabolismo de la vitamina D, aumentan el recambio óseo y producen osteopenia [78]. El VPA interfiere con la función osteoblástica. Aunque LEV y LTG no parecen tener un efecto significativo en este sentido, un estudio caso-control revela que tanto FAE inductores como no inductores son un factor de riesgo independiente para osteoporosis [50] (Nivel de evidencia IV).

FAE y obesidad. Ciertos FAE se asocian a ganancia de peso (CBZ, CLB, GBP, PGB, VPA) y otros a disminución de peso (TPM, ZNS). La mayoría tienen un efecto neutro en este sentido [79] (Nivel de evidencia IV). Los pacientes en tratamiento con VPA y con ganancia de peso, han mostrado datos de resistencia a la insulina que son reversibles al retirarlo, en un estudio con pocos pacientes [80].

► **Pregunta 147. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades infecciosas?**

Tratamiento antiepiléptico en la infección VIH. En primer lugar hay que considerar si el paciente está recibiendo un tratamiento antirretroviral o no:

1. Si no está recibiendo ningún tratamiento de este tipo puede recomendarse cualquier FAE, teniendo en cuenta que el riesgo de erupción cutánea por PHT es ligeramente superior (13%) entre los pacientes con infección VIH que en la población general (10%). Algunos estudios sugirieron que VPA podría estimular in vitro la replicación viral de VIH latente, pero los resultados más recientes son negativos y no existe evidencia en el momento actual para desaconsejarlo en el tratamiento de la epilepsia en pacientes con infección por VIH [81].
2. Si está recibiendo un tratamiento antirretroviral hay que tener en cuenta las interacciones farmacológicas de los FAE con estos tratamientos (Tabla 23.4). En la terapia antirretroviral de alta actividad se utilizan combinaciones de tres tipos de fármacos. Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) que tienen escasa unión a proteínas plasmáticas y se metabolizan por glucuronización hepática, no presentan interacciones significativas con los FAE. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNNTI) y los inhibidores de la proteasa (IP) se unen en un alto porcentaje a proteínas plasmáticas y se metabolizan a través del citocromo P450. Los FAE inductores enzimáticos inducen el metabolismo de INNNTI e IP dando lugar a pérdida de la supresión viral y aparición de resistencias. A su vez, estos antirretrovirales pueden inhibir el metabolismo de los FAE que se metabolizan por vía hepática y aumentar la fracción libre dando lugar a toxicidad por estos FAE [82]. En este caso son recomendables los FAE no inductores enzimáticos y sin metabolismo hepático.

En la tabla 23.1 se incluyen las recomendaciones del uso de FAE en pacientes con infección VIH si están recibiendo terapia antirretroviral de gran actividad. Los FAE más adecuados en infectados por VIH son GBP, LEV, PGB y TPM [82] (Nivel de evidencia III).

Tabla 23.4. Principales interacciones farmacológicas entre FAE y antiinfecciosos de uso común. Las flechas a la izquierda de los recuadros indican el efecto de la interacción sobre las concentraciones plasmáticas de los antiinfecciosos y las de la derecha el efecto sobre las de los FAE. (↑) Aumento de la concentración plasmática. (↓) Disminución de la concentración plasmática. (=) Sin efecto significativo. INTI: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. INNTI: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. IP: Inhibidores de la proteasa)

	CBZ	LTG	PB	PHT	VPA
Albendazol	↓ =		↓ =	↓ =	
Carbapenems					↓
Ciprofloxacino				↓↑	
Claritromicina	↑				
Doxiciclina	↓		↓	↓	
Eritromicina	↑				
Fluconazol	↑			↑	
INTI	= =	= =	=	= =	= =
INNTI	↓ ↑	= ↑	↓ ↑	↓ ↑	= ↑
IP	↓ ↑	= ↑	↓ ↑	↓ ↑	= ↑
Isoniacida	↑			↑	↑
Ketoconazol	↑				
Metronidazol	↓ ↑		↓	↓	
Praziquantel	↓ =		↓ =	↓ =	
Rifampicina	↓	↓	↓	↓	↓
Sulfonamidas				↑	

Infecciones generales y neuromeningeas. En esos procesos pueden ser utilizados todos los FAE, aunque son más convenientes los que tengan poca capacidad de interacción. En la tabla 23.4 se resumen las interacciones más significativas entre FAE y fármacos antiinfecciosos [65].

► **Pregunta 148. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con discapacidad mental?**

La incidencia de epilepsia en estas personas es mucho mayor que en la población general, aunque la eficacia de los FAE es similar en ambos grupos [83]. No obstante, para optimizar el tratamiento antiepiléptico en estos pacientes se deben tener en cuenta otros factores, entre los que se incluyen que mayoritariamente sufren epilepsias refractarias a FAE y por lo

tanto, casi siempre es necesario mantener el tratamiento a muy largo plazo y el que estos pacientes suelen ser más sensibles a los efectos secundarios de los FAE [84]. Por lo tanto, siempre que sea posible se debe favorecer la monoterapia y si es necesaria la politerapia no asociar más de dos o excepcionalmente tres FAE [85].

Se deben evitar los FAE con efecto sedante y potencial de disminución cognitiva como BZD, CBZ, PB, PHT, PRM y TPM, especialmente en la infancia, y utilizar dentro de lo posible los que habitualmente tienen menor tasa de efectos adversos cognitivos como GBP, LEV, LTG, OXC y VPA [85] (Nivel de evidencia III). También se tendrá en cuenta que otros efectos secundarios de los FAE se potencian en estos pacientes y así, en los que tienen alteración de la coordinación o de la marcha se debe obviar el uso de CBZ, LTG, OXC, PB, PHT y PRM y en pacientes con alteraciones graves del comportamiento se debe igualmente evitar el uso de LEV, TPM y ZNS [84].

► **Pregunta 149. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades psiquiátricas?**

A la hora de prescribir un tratamiento antiepiléptico en los pacientes con enfermedades psiquiátricas asociadas es necesario tener en cuenta los siguientes factores:

1. Posible influencia de los FAE sobre la comorbilidad psiquiátrica: Existen FAE que se han asociado a la aparición o empeoramiento de síntomas de depresión o psicóticos mientras que otros FAE pueden tener un efecto antidepressivo o ansiolítico. Dependiendo del tipo de comorbilidad psiquiátrica se puede favorecer el uso de unos FAE u otros [86] (Tabla 23.5) (Nivel de evidencia III).
2. Interacciones farmacológicas: Los FAE inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de otros fármacos psicotrópicos, como los antidepressivos.

Tabla 23.5. Optimización del tratamiento en pacientes epilépticos con comorbilidad psiquiátrica. ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

	Tratamiento antiepiléptico		Tratamiento psiquiátrico	
	Recomendado	Desaconsejado	Recomendado	Desaconsejado
Depresión	CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB, VPA ENV	PB, PHT, PRM, TGB, TPM	Citalopram Escitalopram Sertralina Trazodona Venlafaxina	Amoxapina Maprotilina Bupropión
Ansiedad	BZD, GBP, PGB, VPA	LEV	BZD ISRS	
Psicosis	LTG, OXC, VPA	ESM, LEV, TPM, VGB	Olanzapina Quetiapina Risperidona	Clorpromacina Clozapina

vos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los neurolépticos, dificultando el control de los síntomas psiquiátricos. También pueden hacer decrecer las concentraciones plasmáticas de las BZD aunque sin producir un efecto clínicamente significativo, excepto con MDZ por vía oral en el que esta interacción sí puede ser de mayor intensidad. La interacción de VPA con amitriptilina y nortriptilina puede producir un aumento de hasta un 60% en los niveles sanguíneos de estos fármacos produciendo graves síntomas por sobredosificación. No existen interacciones importantes entre los FAE y Litio.

Los antidepresivos tricíclicos tienen capacidad para inhibir el metabolismo de los FAE produciendo síntomas de toxicidad. Lo mismo sucede con algunos ISRS como fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina aunque el perfil farmacocinético de estos fármacos es mejor. Otros antidepresivos como citalopram, escitalopram, sertralina, trazodona y venlafaxina no tienen una influencia significativa en el metabolismo de los FAE.

La mayoría de los antipsicóticos puede interferir en el metabolismo hepático de los FAE aunque con distinta intensidad. La clozapina debe evitarse en el paciente epiléptico, mientras que olanzapina, quetiapina y risperidona, no suelen requerir ajustes de dosis incluso cuando se usan en combinación con FAE inductores enzimáticos [87].

También hay que tener en cuenta los efectos secundarios comunes que pueden potenciarse: Los ISRS pueden producir hiponatremia por lo que deben usarse con precaución cuando se combinan con CBZ u OXC. La combinación de clozapina con CBZ tampoco es recomendable por sus efectos adversos hematológicos [86].

3.- Potencial efecto epileptogénico de antidepresivos y antipsicóticos: Como regla general este riesgo es bajo, tanto para los antidepresivos tricíclicos, como para los ISRS y antipsicóticos. Esta eventualidad se minimiza cuando estos fármacos se usan en rango terapéutico, con escalado lento de dosis y obviando asociaciones complejas entre ellos (Nivel de evidencia III). Excepciones por su mayor potencial epileptógeno, lo constituyen algunos antidepresivos como amoxapina, maprotilina y bupropión y algunos neurolépticos como clozapina y clorpromacina [88].

► **Pregunta 150. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con deterioro cognitivo?**

El deterioro cognitivo, como consecuencia de una reserva funcional cerebral reducida o por una enfermedad degenerativa primaria o de otro tipo, puede verse agravado por los FAE, con efectos deletéreos en la esfera cognitiva. Antes de comenzar un tratamiento antiepiléptico con FAE, especialmente en el anciano, se debe evaluar el estado mental del paciente, no solamente con fines diagnósticos, sino para evitar aquellos FAE que pueden agravar un deterioro inicial, a veces desconocido. Entre los FAE más negativos tenemos BDZ, PB y PRM, y en menor grado, PHT y TPM. Los FAE estimados como más positivos en este sentido son GBP, LEV, LTG y PGB [89] (Nivel de evidencia III). En general, la dosis elevadas de todos los FAE y la asociación de FAE son factores perniciosos para la cognición. Por otra parte, no es raro que estos individuos presenten alteraciones psicopatológicas, por lo que también se considerarán las recomendaciones dadas en el apartado anterior.

Recomendaciones // Tratamiento en pacientes con otras enfermedades	Grado de recomendación
En pacientes con enfermedad cardíaca grave, bradicardia sinusal o bloqueo aurículo-ventricular debe evitarse el uso de PHT por vía parenteral. Buenas alternativas son BZD, LEV y VPA	C
En el tratamiento crónico de la epilepsia en pacientes con cardiopatía debe usarse con extrema prudencia CBZ, OXC, PGB y sobre todo PHT. Los FAE más indicados son GBP, LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS	RS
En pacientes con insuficiencia respiratoria, el uso de barbitúricos, BZD y PHT por vía parenteral, debe realizarse bajo vigilancia estrecha. LEV y VPA por vía parenteral constituyen una alternativa segura y eficaz. En el tratamiento crónico de la epilepsia deben evitarse barbitúricos y BZD	C
En pacientes con insuficiencia hepática debe evitarse el uso de PB y VPA por vía parenteral y ser prudentes con el uso de BZD y PHT. La alternativa más recomendable es LEV por vía parenteral	RS
En el tratamiento crónico de la epilepsia en pacientes con insuficiencia hepática, los FAE más indicados son GBP, LEV, OXC, PGB y TPM. No obstante, en caso de disfunción hepática severa puede ser necesario ajustar también las dosis de estos FAE debido a la disfunción renal que suele asociarse. Usar de forma prudente BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PRM, TGB y ZNS. No se recomienda el uso de LTG y VPA	C
En pacientes con insuficiencia renal no es recomendable el uso de LEV en situaciones agudas. El tratamiento crónico debe realizarse con precaución con GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM y ZNS. Los FAE más recomendables en pacientes con insuficiencia renal y en hemodiálisis son BZD, CBZ, ESM, PHT, TGB y VPA	C
GBP, LEV, OXC y PGB son los FAE de elección en la porfiria	C
GBP, LEV, PGB y TPM son los más apropiados en el tratamiento de la epilepsia en pacientes con trasplante hepático. BZD, LTG y VPA son los más apropiados en pacientes con trasplante renal. GBP, LEV, LTG y TPM son los más apropiados en el trasplante de médula ósea	RS
En pacientes con hipotiroidismo y osteopenia deben evitarse los FAE inductores enzimáticos	RS
En los pacientes obesos no se recomiendan CBZ, GBP, PGB y VPA. Los FAE más recomendables son TPM y ZNS	RS
En pacientes con infección VIH en tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad, los FAE más recomendables son GBP, LEV, PGB y TPM	C

Recomendaciones // Tratamiento en pacientes con otras enfermedades	Grado de recomendación
En pacientes con discapacidad mental los FAE más recomendables son GBP, LEV, LTG, OXC y VPA	C
En los pacientes con comorbilidad psiquiátrica se debe optimizar el tratamiento con FAE utilizando los que puedan tener un efecto beneficioso psicotropo, o al menos evitar los que puedan empeorar los síntomas psiquiátricos	C
Los fármacos antidepresivos y antipsicóticos no están contraindicados en el paciente epiléptico, debiendo usarse cuando sean necesarios ya que pueden contribuir a mejorar su calidad de vida. Deben utilizarse a las dosis terapéuticas convencionales y con ascenso lento de dosis, evitando los que pueden descontrolar la epilepsia por interacción con los FAE o por disminución del umbral epileptógeno	C
En los pacientes con deterioro cognitivo deben obviarse FAE con efectos negativos en la esfera cognitiva como BDZ, PB y PRM, y en menor grado, PHT y TPM. Los FAE estimados más apropiados son GBP, LEV, LTG y PGB	C

Capítulo 24

Tratamiento combinado con FAE

Introducción

El comienzo de un tratamiento antiepiléptico de novo hasta hace unos 25 años era habitual comenzarlo con una combinación de FAE, existiendo incluso preparados comerciales con dos FAE asociados a dosis fijas. Esta práctica estaba basada en la creencia empírica de que dosis bajas de dos FAE podían ser más eficaces y tener menos toxicidad que una dosis alta de uno solo. Sin embargo, con la introducción de la monitorización de niveles plasmáticos, fueron realizados varios estudios abiertos en los que se demostró que el uso de un solo FAE mejoraba el control de las CE y el estado neuropsicológico en algunos pacientes. A partir de entonces, la monoterapia de inicio se consagró como la forma terapéutica más idónea. No obstante, la asociación de fármacos se sigue empleando con frecuencia en el tratamiento de la epilepsia y continúa existiendo controversia sobre cuando y como iniciar la politerapia, aunque existe consenso de que debe utilizarse cuando fracase la monoterapia [90].

► **Pregunta 151. ¿El tratamiento antiepiléptico debe iniciarse con un solo FAE o con una combinación de FAE?**

Entre el 65 y el 80 % de los pacientes diagnosticados de epilepsia en países desarrollados, consiguen actualmente la remisión a largo plazo de las CE gracias al tratamiento crónico con FAE, tanto en niños [91], como en adultos [43]. La gran mayoría de estos pacientes permanecen libres de CE con el primer FAE tomado en monoterapia. El inicio del tratamiento con un solo FAE, consagrado ampliamente por el uso durante las dos últimas décadas, se ha basado sobre todo en la idea de que existe un mayor riesgo de efectos adversos y no existen beneficios adicionales con la combinación de FAE, totalmente opuesto a la creencia previa. Esta discordancia fue solventada en un estudio multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego que incluyó a 130 pacientes adultos diagnosticados de CE parciales o generalizadas tónico-clónicas, no tratados previamente. En este estudio, se comparaba la monoterapia con 400 mg/día de CBZ con una asociación de 200 mg/día de CBZ y 300 mg/día de VPA y estaba centrado primariamente en la tolerabilidad. Pues bien, no se encontró diferencia significativa ni en los efectos secundarios neurológicos, ni sistémicos, ni en la evaluación neuropsicológica, demostrándose de esta forma que la toxicidad de la asociación de FAE puede ser reducida con la disminución de las dosis de los FAE asociados. También se demostró que no existía diferencia en la eficacia en el control de las CE, aunque sin suficiente potencia estadística [92].

El tratamiento antiepiléptico con un solo FAE facilita el cumplimiento y adherencia al tratamiento, tiene un menor coste, disminuye la probabilidad de toxicidad idiosincrásica y cró-

nica y las interacciones farmacológicas desfavorables entre sí y con otros fármacos no antiepilépticos, por lo que existe consenso universal de iniciar siempre el tratamiento antiepiléptico en un régimen de monoterapia [90]. El tratamiento con un solo FAE se debe iniciar con la dosis mínima eficaz, alcanzando esta dosis de forma paulatina, siguiendo las recomendaciones para cada FAE en particular. Si persisten las CE a esta dosis, se debe aumentar a la dosis máxima tolerada y si se consigue el control mantener el tratamiento a la dosis alcanzada [93]. En los pacientes en situaciones agudas con riesgo elevado de recidiva precoz de CE, se debe iniciar con dosis elevada por vía enteral o parenteral para alcanzar un nivel plasmático adecuado de forma precoz.

EVIDENCIAS	Nivel
La monoterapia con CBZ es igual de efectiva que la asociación de CBZ a menor dosis y VPA, sin incremento de efectos adversos	II
Los efectos adversos de la politerapia pueden ser reducidos con la disminución de dosis de los FAE asociados	II
El tratamiento con FAE se debe iniciar con la dosis mínima eficaz	III
Si con la dosis mínima eficaz de un FAE persisten las CE se debe incrementar a la dosis máxima tolerada	III

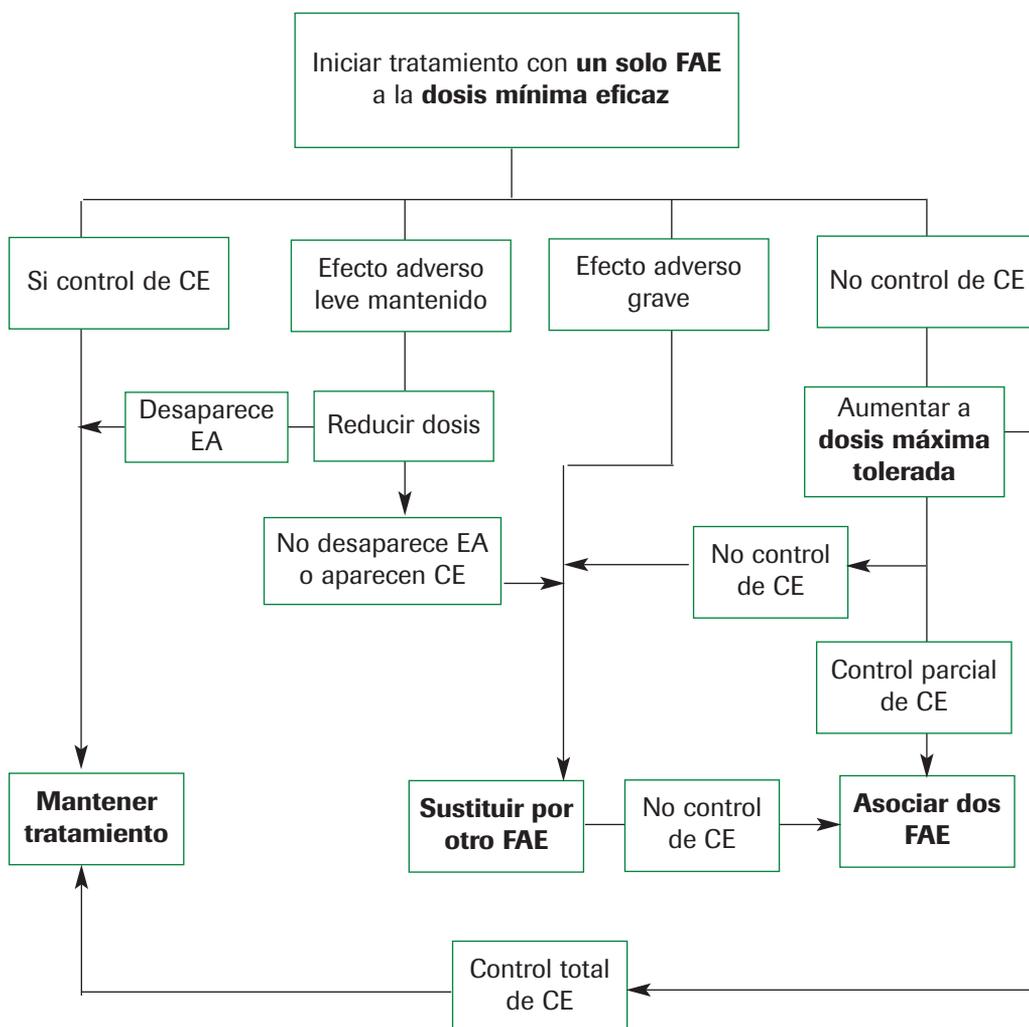
► Pregunta 152. ¿Qué se debe hacer si el tratamiento con el FAE inicial no es efectivo?

Si con el primer FAE en monoterapia a la dosis máxima tolerada, no se consigue el control de las CE o aparecen efectos adversos, existe la opción de sustituirlo progresivamente por un segundo FAE en monoterapia o asociar un FAE al fármaco inicial [90, 93]. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto con 157 pacientes con epilepsia parcial sintomática o criptogénica no controlada, tratados con un solo FAE, en el que se comparaba la monoterapia alternativa con la politerapia con diversos FAE, no se encontraron diferencias significativas ni en la tolerabilidad ni en la eficacia en un periodo de 12 meses [94]. En el supuesto de reacciones adversas idiosincrásicas, la sustitución rápida por otro FAE debe ser la actitud a seguir. Cuando no exista control de las CE, la elección de cambiar por otro FAE o asociar un segundo FAE está repartida, aunque con tendencia al uso de la monoterapia alternativa. Así, en una encuesta realizada a 43 expertos en epilepsia en Estados Unidos, prácticamente la totalidad de ellos sustituyen por un segundo FAE en monoterapia cuando falla el primero, tanto en epilepsia focal como generalizada [17]. Por otro lado, en una encuesta realizada a 42 expertos europeos en epilepsia infantil, la utilización de una segunda monoterapia cuando falla la primera, oscila entre el 90% de pacientes con epilepsia parcial idiopática o criptogénica hasta el 33% de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut [95].

En el supuesto de falta de eficacia al primer FAE, puede recomendarse una actitud intermedia (Figura 24.1). Si el primer FAE es mal tolerado incluso a dosis bajas, produce efectos adversos graves, o bien falla totalmente en el control de las CE, debe intentarse una monoterapia alternativa con otro FAE de primera línea con la misma pauta que con el primero. Si por el contrario, el primer FAE es bien tolerado y existe una mejoría manifiesta, aunque con aparición ocasional de alguna CE, se puede asociar un segundo FAE [90, 93]. En todo caso, cuando la adición de un nuevo FAE consiga dejar al paciente totalmente libre de CE, se debe proponer la retirada paulatina del FAE que tomaba previamente tras un tiempo prudencial, para regresar a monoterapia.

En el caso de que fallen dos intentos de monoterapia secuencial, es recomendable comenzar tratamiento con asociación de dos FAE, dado que la probabilidad de controlar las CE con una tercera monoterapia es muy baja [43].

Figura 24.1. Recomendación SAde de inicio, mantenimiento, sustitución y asociación de FAE.



Cuando se decida asociar dos FAE, existen unas estrategias que van a permitir que los FAE sean bien tolerados: La dosis del primer FAE debe ser ligeramente reducida para disminuir la posibilidad de efectos adversos dosis dependientes [92], e ir introduciendo lentamente el FAE asociado hasta una dosis ligeramente inferior a la que pretendamos alcanzar, para valorar entonces la respuesta. Con aquellos FAE que tengan interacción conocida y sean dosificables, puede ser de utilidad la determinación del nivel plasmático, que nos den una orientación de la siguiente pauta, la de ascender la dosis de los FAE asociados hasta el límite de la tolerabilidad, en caso de ser necesario, dependiendo de la evolución de las CE [90, 93].

EVIDENCIAS	Nivel
La segunda monoterapia cuando ha fallado el primer FAE por ineficacia o por efectos adversos no tolerables es igual de efectiva que la politerapia	III
Cuando con el primer FAE en monoterapia se consiga un control parcial de las CE, la adición de un segundo FAE puede mejorar el grado de control	IV
La probabilidad de remisión de CE con una tercera monoterapia, cuando han fallado dos monoterapias con FAE adecuados, es muy baja	IV

► **Pregunta 153. ¿Qué se debe hacer si la primera asociación de FAE no es efectiva?**

En este supuesto, el paciente tiene una alta probabilidad de padecer resistencia a FAE y por lo tanto debe ser evaluado de forma global, revisando detalladamente el diagnóstico, tratamiento recibido hasta el momento y el cumplimiento terapéutico seguido por el paciente. Si existen dudas, o bien, el diagnóstico y el tratamiento han sido correctos, debe ser evaluado en un centro de epilepsia mediante MVEEG y otras pruebas si están indicadas, para profundizar en el estudio y valorar la conveniencia de posibilidades quirúrgicas, especialmente, si existe una indicación formal por padecer algún tipo de epilepsia relacionado con la localización que tenga una alta probabilidad de control con la cirugía [96].

No obstante, exista o no indicación de cirugía, en estos pacientes se debe cambiar el régimen de tratamiento, sustituyendo el FAE que a priori haya sido menos efectivo, por otro con diferente mecanismo de acción e indicado para el tipo de CE que padezca el paciente. En un estudio que analizaba la respuesta a sucesivos regímenes de tratamiento se comprobó que la probabilidad de remisión de CE era muy baja cuando se aplicaron el tercer y cuarto o más esquemas terapéuticos con FAE, en concreto en el 2,7% y 0,8% respectivamente [43]. Sin embargo, dos estudios recientes han mostrado perspectivas algo mejores. En ellos se analizó la tasa de respuesta a cambios de tratamiento con FAE en pacientes que no habían respondido a diversas pautas posológicas de FAE seguidos hasta el momento. Pues bien, con la introducción secuencial de nuevos FAE, se consiguió la remisión entre 6 y 12 meses entre el 5 y 28% anual. Ningún FAE fue asociado de forma significativa con la remi-

sión de las CE. Los cambios de FAE y de dosis deben ser paulatinos para reducir la incidencia de efectos adversos [97, 98].

EVIDENCIAS	Nivel
Con sucesivas asociaciones de FAE, en pacientes que no respondan a los dos o tres regímenes terapéuticos iniciales, se puede conseguir la remisión de CE en un número indeterminado de pacientes	III

► **Pregunta 154. ¿Qué factores relacionados con el tipo de epilepsia y características del sujeto deben tenerse en cuenta al asociar FAE?**

La elección de un FAE para utilizarlo en terapia añadida a un FAE previo, depende por un lado, de factores relacionados con el tipo de CE y del síndrome epiléptico, así como las características personales del paciente, y por otro de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los FAE que vayan a ser asociados. Entre los factores relacionados con las características de la epilepsia y del paciente, tenemos:

- **Tipo de CE y/o síndrome epiléptico.** La elección de un FAE depende en primer lugar de la efectividad (suma de eficacia y tolerabilidad) en el tipo de CE y/o síndrome epiléptico que padezca un paciente concreto. La eficacia de los FAE de uso habitual en los distintos tipos de CE, queda reflejada en la tabla 24.1. La casi totalidad de los FAE han demostrado eficacia en terapia añadida en CE parciales, secundariamente generalizadas o no. BZD, LEV, LTG, TPM, VPA, y ZNS pueden ser considerados como de amplio espectro, dado que son eficaces en varios tipos de CE. En aquellos pacientes en los que exista duda sobre el tipo de CE o bien existan varios tipos de CE asociadas, es conveniente la utilización de uno de estos FAE de amplio espectro, ya que determinados FAE eficaces en CE generalizadas tónico-clónicas, como CBZ, GBP, OXC y PHT, entre otros, pueden agravar otros tipos de CE asociadas en epilepsia generalizada primaria. LTG, RFM, TPM, VPA, y probablemente BZD y ZNS son eficaces en el tratamiento de las CE atónicas y/o tónicas de la epilepsia generalizada criptogénica o sintomática [17, 58, 93, 95, 99].

Con la excepción de un ensayo aleatorizado y cegado entre GBP y VGB, finalizado precozmente por las alteraciones visuales descritas simultáneamente con VGB, y por lo tanto no significativo [100], no se han realizado otros ensayos controlados entre FAE, en ensayos que analicen la efectividad diferencial en la primera terapia de asociación. En los metaanálisis realizados de ensayos clínicos practicados con los FAE de segunda generación en terapia añadida en epilepsia parcial refractaria, se pudo estratificar el grado de eficacia de éstos, aunque sin diferencias significativas entre ellos [101], si bien estas revisiones sistemáticas son engañosas, dado que fueron analizadas conjuntamente todas las dosis utilizadas para los análisis y se asumió que las poblaciones estudiadas eran similares en todos los ensayos [99]. Globalmente, los FAE de segunda generación tienen un mejor perfil de tolerabilidad que los antiguos, con menos efectos secundarios neurológicos y sistémicos y menor capacidad de interacción [93, 99].

Tabla 24.1. Eficacia de los FAE en los distintos tipos de CE.

FAE	Parciales y secundariamente generalizadas	Generalizadas tónico-clónicas	Ausencias	Mioclónías	Atónicas / Tónicas
CBZ	+	+	-	-	-
CLB / CZP	+	+	¿+?	+	¿+?
ESM	0	0	+	¿+?	0
GBP	+	¿+?	-	-	0
LEV	+	+	¿+?	+	¿
LTG	+	+	+	+ &	+
OXC	+	+	-	-	-
PB / PRM	+	+	0	¿+?	¿+?
PGB	+	¿+?	¿	¿	¿
PHT	+	+	-	-	-
RFM	+	0	¿	¿	+
TGB	+	-	-	-	0
TPM	+	+	¿+?	+	+
VGB	+	¿+?	-	-	¿
VPA	+	+	+	+	+
ZNS	+	+	+	+	¿+?

+ = Eficaz // ¿+? = Probablemente eficaz // 0 = Ineficaz // - = Empeoramiento de CE // ¿ = Desconocido // & = Está descrito empeoramiento en algunos pacientes

- Factores dependientes del sujeto.** La edad y sexo del paciente son condicionantes a la hora de asociar un determinado FAE, dado que algunos efectos secundarios, interacciones, e incluso el nivel de eficacia son diferentes en las distintas edades y algunos efectos secundarios son casi exclusivos de la mujer, debiendo de tenerse en cuenta la posibilidad de gestación en la mujer fértil, por los riesgos de teratogénesis, que se incrementa especialmente con la politerapia y VPA. También, la comorbilidad médica asociada puede modular la elección del FAE a asociar, puesto que determinadas enfermedades sistémicas, neurológicas o psiquiátricas, pueden ser exacerbadas por FAE. Las vías de eliminación del FAE pueden estar alteradas por insuficiencia renal o hepática, siendo más apropiado utilizar FAE cuya eliminación sea diferente al del órgano afecto. El consumo de fármacos para tratar las enfermedades asociadas, constituye también un punto importante al asociar FAE, dado la posibilidad de efectos secundarios neurológicos o generales aditivos y de interacciones con dichos FAE (ver capítulos 12, 16, 17, 18, 21, 22 y 23).

EVIDENCIAS	Nivel
Las características del paciente y de los FAE influyen en la elección de FAE cuando se deba iniciar una politerapia	III
La edad, sexo, comorbilidad y fármacos consumidos por el paciente influyen en la elección de FAE cuando se deba iniciar una politerapia	III

► **Pregunta 155. ¿Qué factores relacionados con las características de los FAE deben tenerse en cuenta al ser asociados?**

Teniendo en cuenta el número de FAE disponibles, en la actualidad serían posibles más de cien asociaciones de FAE tomados de dos en dos. Por dicho motivo se ha introducido en la práctica clínica el concepto de politerapia racional, que agrupa un conjunto de normas básicas y lógicas, no solo de interés académico sino de necesidad práctica, para aplicar la combinación de FAE con la mayor rentabilidad posible, aunque su utilidad real está por demostrar en ensayos clínicos controlados. En general, existe acuerdo en que el FAE elegido para ser asociado, debería cumplir las siguientes características [102-104]:

- **Tener la menor posibilidad teórica de desarrollar interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con el FAE inicial.** Las interacciones farmacocinéticas pueden aumentar o reducir la concentración sérica de los FAE, siendo a veces difícil el predecir la intensidad, y esto es importante, sobre todo si no es predecible y no existe la posibilidad de monitorizar el nivel plasmático. Los FAE inductores enzimáticos tienden a incrementar el metabolismo y acortar la vida media de otros FAE de metabolismo primordialmente hepático, siendo necesario aumentar la dosis de éstos para conseguir el efecto antiepiléptico. El efecto contrario también es posible, siendo el ejemplo clásico la asociación de VPA, un inhibidor enzimático, que incrementa el nivel plasmático de varios FAE. Además, existen interacciones no controlables con la monitorización de niveles plasmáticos, como las que se producen por la unión a proteínas o por incremento de los metabolitos activos o tóxicos. También las interacciones farmacodinámicas, aparte del mecanismo de acción del FAE, deben ser tenidas en cuenta, como por ejemplo la toxicidad neurológica crónica al asociar CBZ y PHT o el gran incremento de teratogénesis al usar VPA en politerapia. En general, en este sentido son más aconsejables los FAE de segunda generación y sobre todo los no inductores, ni inducibles y los de eliminación esencialmente renal [103].
- **Tener la menor posibilidad teórica de desarrollar efectos adversos aditivos.** Se ha demostrado que la toxicidad de la politerapia está en relación con la suma total de las dosis de los FAE asociados más que con la dosis individual empleada [90, 92, 94]. No obstante, a dosis terapéuticas y en la práctica clínica habitual, se comprueba que la combinación de dos o más FAE conlleva una mayor frecuencia de efectos adversos tanto generales como neurológicos [93, 102], así como mayor afectación neuropsicológica [105]. En general, se recomienda evitar la asociación de FAE que tengan un alto potencial de toxicidad crónica, tanto neurológica como cognitiva, sobre todo si los efectos adversos son

Tabla 24.2. Mecanismo de acción de los FAE (ver también tabla 12.1).

FAE	Bloqueo Canal Sodio	Bloqueo Canal Calcio T	Bloqueo de otros canales del Calcio	Activación Canal Potasio	Agonismo Gabérgico	Inhibición Glutamatérgica
CBZ	+++		+			+
CLB / CZP	+		+		+++	
ESM		+++				
GBP	+		+++		++	+
LEV (1)			+	+	+	
LTG	+++		+			+
OXC	+++		++			+
PB / PRM	+		+		+++	++
PGB			+++			+
PHT	+++		+		+	+
RFM	+++					
TGB					+++	
TPM (2)	+		+	+	++	+
VGB					+++	+
VPA	++	+			++	+
ZNS (2)	++	+++	+		+	+

+++ Acción bien documentada y considerada como la primaria del efecto antiepiléptico del FAE

++ Acción probable con significado clínico

+ Acción posible o apreciada a concentraciones supratrapéuticas del fármaco

(1) Acción sobre la proteína vesicular sináptica 2A como principal mecanismo de acción

(2) Inhibición de la anhidrasa carbónica como mecanismo de acción secundario

sumativos, como los efectos sedantes de los barbitúricos y BZD, o los efectos neurológicos crónicos de los distintos inhibidores de los canales del sodio, o los efectos acumulativos en cuanto a osteopenia de los inductores enzimáticos, entre otros. Nuevamente, los FAE de segunda generación son los más aconsejables, por su menor capacidad de inducción de efectos adversos, tanto dependientes de dosis, como crónicos [103].

- **Tener un mecanismo de acción complementario al del FAE inicial.** Existe alguna evidencia de que la asociación de FAE basada en los mecanismos de acción de los FAE, puede incrementar la efectividad del tratamiento antiepiléptico [106]. Con ello se pretende que el efecto sea sinérgico o supraaditivo, es decir, que la suma de efectos de su com-

binación sea positiva y superior a la de sus efectos individuales. La combinación de FAE con mecanismos diferentes o complementarios de acción se encuentra con un doble problema: por un lado, el deficiente conocimiento, en algunos casos, de dichos mecanismos y por otro, que muchos FAE tiene varios modos de actuación, aunque de forma habitual con alguno hegemónico. En la tabla 24.2 quedan reflejados los mecanismos de acción de los principales FAE disponibles y de uso habitual [103, 106, 107]. En general, en estudios en humanos, los mejores resultados se obtienen con el uso de FAE con mecanismos de acción complementarios, y así, la combinación de un bloqueante de los canales del sodio (como CBZ, LTG, OXC, PHT) con un gabaérgico (como BZD, PB, TGB, VGB) [106] o con la adicción de un FAE que actúe por varios mecanismos de acción (como TPM, VPA) [90, 103], ofrece las mejores opciones de asociación sinérgica. También puede resultar adecuado la asociación de dos FAE que incrementen el tono gabaérgico o que reduzcan el tono glutamatérgico, aunque las posibilidades de efectos adversos se ven incrementadas. No es aconsejable la combinación de FAE bloqueantes de los canales de sodio, ya que aparte de tener escaso efecto sinérgico, tienen efectos adversos aditivos. Aunque no ha sido demostrado en ensayos bien controlados, las opciones más adecuadas son las de asociar un FAE que tenga un mecanismo de acción diferente del primero o que tenga mecanismos de acción múltiples [103].

EVIDENCIAS	Nivel
Los principios básicos al asociar FAE son: Tener poca capacidad de interacción no predecible, escasa capacidad de potenciación de efectos adversos y gran capacidad sinérgica	III
Las opciones más adecuadas al asociar FAE son: Tener un espectro de acción amplio y mecanismo de acción complementario o múltiple	IV

► **Pregunta 156. ¿Qué asociaciones de FAE han demostrado mayor efectividad en el tratamiento antiepiléptico?**

La asociación de FAE basada en el tipo de epilepsia y características del paciente, así como de los FAE asociados, fundamentalmente de su mecanismo de acción, cuenta con el desconocimiento de la etiopatogenia de la epilepsia del paciente, de las diversas respuestas individuales a los FAE y de la escasa evidencia que sustenta las combinaciones de FAE como beneficiosas o perjudiciales. En la tabla 24.3 se reflejan las asociaciones de FAE que han sido reflejadas en la literatura científica como sinérgicas y algunas otras que a priori pueden resultar efectivas [104]. Algunas combinaciones parecen tener un mejor rendimiento que otras. Entre las más documentadas, hemos de señalar la combinación de VPA y ESM en el tratamiento de las CE de ausencia y VPA y LTG tanto en CE parciales como generalizadas. El VPA ha sido el más descrito en las asociaciones efectivas, por ser de amplio espectro y llevar numerosos años de uso frecuente y extendido. Probablemente, alguno de los FAE

Tabla 24.3. Asociaciones sinérgicas de FAE, documentadas y especulativas en base a los principios de politerapia racional

Asociaciones sinérgicas	Tipo de CE y epilepsia	Comentarios
VPA + ESM	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencias 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinergismo bien documentado • Reducción recíproca de nivel plasmático
VPA + LTG	<ul style="list-style-type: none"> • Focal • Ausencias • Mioclonías • Lennox-Gastaut 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinergismo bien documentado • Incremento hasta 3 veces del nivel de LTG • Incremento de exantema por LTG • Incremento de teratogenia por VPA • Introducción muy lenta del FAE a asociar
VPA + CBZ / OXC	<ul style="list-style-type: none"> • Focal • Generalizadas T-C 	<ul style="list-style-type: none"> • Documentada • Reducción nivel VPA y aumento de CBZ/OXC • Incremento de teratogenia • En teoría, más adecuada VPA+OXC (sin datos)
VPA + TPM	<ul style="list-style-type: none"> • Focal • Generalizadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Anecdótica • Amplio espectro • Se contrarrestan en la modificación de peso
LTG + TPM	<ul style="list-style-type: none"> • Focal • Generalizadas • Lennox-Gastaut 	<ul style="list-style-type: none"> • Documentada • Amplio espectro • No interacciones
LTG + GBP	<ul style="list-style-type: none"> • Focal 	<ul style="list-style-type: none"> • Anecdótica • No interacciones
CBZ / OXC + TPM	<ul style="list-style-type: none"> • Focal 	<ul style="list-style-type: none"> • Anecdótica
LTG / VPA + LEV / ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • Focal • Generalizadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Especulativas • Amplio espectro • No interacciones • Diversos mecanismos de acción
CBZ / LTG / OXC / VPA + GBP / LEV / PGB / ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • Focal 	<ul style="list-style-type: none"> • Especulativas • No interacciones • Diversos mecanismos de acción

de amplio espectro, últimamente introducidos tenga el mismo sinergismo múltiple que VPA. De hecho, en la encuesta realizada a expertos en epilepsia en Estados Unidos, la gran mayoría de ellos utilizan los FAE de amplio espectro (LEV, LTG, TPM y ZNS), para su asociación cuando fracasan los intentos de monoterapia, tanto en epilepsia focal como generalizada [17].

No existen datos que permitan hacer recomendaciones sobre las asociaciones de tres FAE. No obstante, se deben seguir los mismos principios que para la asociación de dos FAE y debe mantenerse el tratamiento combinado con tres FAE solo cuando se tenga la seguridad plena de aportar un beneficio evidente con respecto a la biterapia [90, 104].

En teoría, la asociación de FAE debería conseguir una mayor eficacia sin aumentar los efectos negativos, y a pesar de utilizarse ampliamente de forma empírica desde hace varias décadas y más racionalmente desde hace tres o cuatro lustros, todavía no existen datos científicos de buena calidad que permitan una decisión bien sustentada de cuando y que asociaciones utilizar [17, 90, 93, 99, 102-104, 106]. Por otro lado, se han realizado estudios con FAE clásicos y de segunda generación que han mostrado que en determinados pacientes tanto refractarios como controlados, se puede reducir el número de FAE y pasar a monoterapia sin agravamiento de CE y en algunos casos, incluso con mejor control de las mismas. Los pacientes que alcanzan un estado libre de CE con una asociación de FAE son los primeros candidatos para el paso a monoterapia [108]. El riesgo de privar a un paciente de una supuesta politerapia beneficiosa es tan poco satisfactorio como el riesgo de exponer a un paciente a una politerapia innecesaria [104].

EVIDENCIAS	Nivel
En muchas ocasiones se puede mejorar la efectividad de los FAE con la reducción de la politerapia, consiguiendo alcanzar la monoterapia	IV

Recomendaciones // Tratamiento combinado con FAE	Grado de recomendación
El tratamiento antiepiléptico se debe comenzar siempre con un solo FAE	B
El tratamiento con FAE se debe iniciar con la dosis mínima eficaz, alcanzándola de forma paulatina, siguiendo lo establecido para cada FAE en particular. Si persisten las CE a esta dosis, se debe aumentar a la dosis máxima tolerada y si se consigue el control mantener la dosis alcanzada	C
Si el primer FAE es mal tolerado incluso a dosis bajas, produce efectos adversos graves, o bien falla totalmente en el control de las CE, debe instaurarse una segunda monoterapia con otro FAE indicado, con igual pauta que para el primero	C
Si el FAE de inicio terapéutico es bien tolerado y existe una mejoría manifiesta, aunque con aparición ocasional de alguna CE, se puede asociar un segundo FAE. Si con la adicción del segundo FAE se consigue la remisión completa de CE, se debe intentar la retirada paulatina del primero tras unos meses	RS
Si fallan dos intentos de monoterapia secuencial, puede recurrirse al tratamiento combinado con dos FAE, dado que la probabilidad de remisión de CE con una tercera monoterapia es muy baja	RS
Los pacientes que no hayan respondido a dos FAE, en monoterapia y asociados, deben ser remitidos a una Unidad de epilepsia para una valoración precisa	C
Con sucesivas asociaciones de FAE, en pacientes que no respondan a los dos o tres regímenes terapéuticos iniciales, se puede conseguir la remisión de CE en un número indeterminado de pacientes	C
Al asociar FAE se debe tener en cuenta el tipo de CE y síndrome epiléptico, las características del paciente y las características de los FAE a combinar	C
Los FAE asociados deben tener el menor perfil de interacciones y de efectos adversos aditivos, así como el mayor efecto sinérgico posible sobre las CE	C
Los FAE que a priori pueden ser más eficaces en asociación son los de amplio espectro, con mecanismos de acción complementarios y/o múltiple	RS
Siempre que sea posible es aconsejable la simplificación del tratamiento, regresando a la monoterapia	RS

Capítulo 25

Concepto de epilepsia refractaria a fármacos. Optimización del tratamiento farmacológico en pacientes con epilepsia refractaria

Introducción

El tratamiento de la epilepsia con FAE tiene como objetivo conseguir el control absoluto de las CE, sin causar efectos secundarios, para alcanzar la máxima calidad de vida. Este objetivo se consigue en una gran proporción de pacientes, si bien en torno al 30% de la población epiléptica, tanto adulta como infantil, continúa padeciendo CE con variable severidad y frecuencia. A pesar de haberse introducido en los últimos años numerosos FAE, que han diversificado las opciones de tratamiento farmacológico de las epilepsias, no se ha modificado de forma sustancial esta proporción de epilépticos resistentes a los FAE. Estos pacientes tienen habitualmente una morbilidad elevada, una calidad de vida disminuida, debido al deterioro paulatino desde el punto de vista psíquico, cognitivo y social, y una tasa de mortalidad aumentada. Su identificación es de gran importancia para optimizar, dentro de lo posible, el tratamiento farmacológico y si existe indicación, propiciar alternativas terapéuticas como la cirugía u otras formas de tratamiento [109, 110].

► **Pregunta 157. ¿Qué se entiende en la actualidad por ER a FAE?**

Se necesitarían varios años para tratar a un paciente epiléptico con la totalidad de los FAE disponibles en la actualidad, tanto en monoterapia como con las distintas asociaciones sinérgicas, y así demostrar la resistencia absoluta. De esta forma, se perdería un tiempo crucial, en el que se pueden producir ciertas consecuencias irreparables de la ER a FAE, que comentaremos. Por lo tanto, es necesario individualizar la ER como una entidad que debe ser diagnosticada precozmente, para considerar si están indicadas otras formas de tratamiento no farmacológico. A pesar de ello, aún no existe consenso sobre lo que constituye una ER, y además, será difícil establecer una definición exacta en la que queden englobados todos los pacientes, ya que el rango de refractariedad es muy amplio, y puede incluir desde pacientes con CE leves y esporádicas, parcialmente resistentes a los FAE, a otros con CE graves y muy frecuentes, con intratabilidad absoluta. En la literatura se utilizan diferentes definiciones en las que se consideran diversos aspectos, que en términos generales incluyen: la total seguridad del diagnóstico, el número de regímenes de FAE usados, adecuados al tipo de CE o síndrome epiléptico, la frecuencia de CE y el tiempo desde el diagnóstico [111].

Aunque no exista acuerdo, la ER se ha propuesto como un trastorno multifactorial en el que la persistencia de CE intratables con FAE causa alteración de la plasticidad neuronal, con afectación cognitiva progresiva, disfunción psíquica y social, deterioro de la calidad de vida e incremento de morbilidad y mortalidad [43]. Otros la han conceptualizado como la “persistencia de CE verdaderas con suficiente frecuencia y severidad, en un paciente buen cumplidor de un tratamiento adecuado, durante un mínimo de 2 años” [112]. La calidad de vida y el estado general de salud constituyen los principales objetivos en el tratamiento de los pacientes con epilepsia, de ahí el concepto de que las CE persistentes deben interferir significativamente en dichos aspectos para ser consideradas intratables [96]. Otros autores incluyen el número de FAE consumidos, habitualmente dos o tres, y el número de CE por unidad de tiempo, que oscila entre al menos una CE mensual para unos y anual para otros [111]. Este último matiz, de gran importancia en estudios de investigación, puede ser negativo en la práctica clínica habitual, ya que un paciente con CE convulsivas generalizadas tónico-clónicas que recurran cada dos o tres meses, podría ser excluido del concepto de ER, si utilizáramos cifras absolutas de al menos una CE mensual, y probablemente su percepción de enfermedad y las consecuencias psíquicas y sociales serán peores que las de otro paciente con dos o tres CE parciales simples con síntomas psíquicos bien toleradas, al mes. Por este motivo, se podría considerar la ER como la “persistencia de CE no provocadas, diagnosticadas con certeza, que interfieren con la vida diaria, producen insatisfacción personal y afectación de la calidad de vida relacionada con la salud, tras haber tomado dos FAE en monoterapia y una asociación de dos FAE de primera línea, apropiados al tipo de CE y síndrome epiléptico, a las dosis máximas toleradas, con un cumplimiento impecable, durante un periodo de 2 años, que puede ser acortado en situaciones de especial gravedad” [113].

A pesar de ser necesario exponer el concepto sobre lo que se considera ER en todos los estudios médicos que consideren el tema, en un metaanálisis sobre ER en el que se revisaron 82 trabajos de investigación, 100 revisiones de la literatura y 3 Guías de Práctica Clínica, tan solo el 25% de los artículos analizados reflejaron de forma adecuada los criterios de refractariedad usados, por lo que la diversidad del concepto y el hecho de no ser expuesto éste en los criterios de selección, hace que los resultados de estos trabajos sean dispares en cuanto a epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la ER [114]. A título de ejemplo, en un estudio realizado con 613 niños, en el que se utilizaron dos definiciones de ER, la primera conceptualizada como fallo a dos FAE y la segunda más restrictiva, como fallo a dos FAE y padecer al menos una CE mensual de media durante 18 meses, se comprobó que el 23,2% de los niños reunían el criterio de fallo a dos FAE y esta cifra se reducía a 13,8% si se utilizaban los criterios más restrictivos [115]. Un reciente estudio de prevalencia de epilepsia en pacientes mayores de 15 años encontró un 15,6% de ER definida con este último criterio restrictivo, lo que corresponde a un 0,94 por 1000 de prevalencia poblacional [116].

EVIDENCIAS	Nivel
Para considerar a un paciente como refractario a FAE es necesario el diagnóstico exacto y un tratamiento correcto, que las CE afecten a la calidad de vida, haber probado dos FAE adecuados, solos y en asociación, a las dosis máximas toleradas, durante un periodo de dos años	IV
La disparidad de criterios de ER, consigue que los estudios epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos en esta patología sean variables, por lo que se debe explicitar el concepto que se aplica al término	IV

► **Pregunta 158. ¿Qué es lo que no se debe considerar como ER a FAE?**

Existen pacientes diagnosticados de ER que en realidad no responden al tratamiento por una serie de errores diagnósticos o terapéuticos y esto siempre debe ser tenido en cuenta cuando evaluemos a un paciente en el que supuestamente no es eficaz el tratamiento con FAE. La ER únicamente puede ser diagnosticada en pacientes en los que se consiga un diagnóstico seguro de padecer epilepsia y no se halla conseguido el control de las CE con un tratamiento idóneo y bien cumplido [96, 113, 114]. Siempre que no se alcance el control de las CE tras tomar dos FAE, se debe replantear el diagnóstico y si el tratamiento es el correcto [117].

Los errores diagnósticos más comunes son que el paciente no sufra auténticas CE y el diagnóstico fallido del tipo de CE, el síndrome epiléptico y su etiología. Todos los tipos de CE pueden ser confundidos con otros eventos paroxísticos no epilépticos (Tabla 25.1). Las crisis psicógenas no epilépticas constituyen la causa más frecuente de diagnóstico falso de ER, ya que entre el 15 y 25% de los pacientes diagnosticados de supuesta ER padecen en realidad este tipo de episodios [96, 113, 118]. Pueden simular cualquier variante de CE y aparecer a cualquier edad, aunque son raras en la infancia. Se suelen asociar a diversos procesos psiquiátricos, como estrés postraumático, somatizaciones, depresión y reacciones de conversión. No se puede olvidar la posibilidad de coexistencia de CE y crisis psicógenas no epilépticas o el desarrollo en ocasiones de estas últimas una vez que la epilepsia haya sido controlada [118]. La MVEEG con visualización de los episodios y demostración de ausencia de actividad epiléptica durante éstos, es la prueba básica, fundamental y generalmente definitiva en el diagnóstico de las crisis psicógenas no epilépticas, debiendo por ello realizarse en todos los pacientes en los que falla el tratamiento médico antes de contemplar otras modalidades de tratamiento [119].

La segunda causa de error de CE por su frecuencia, son los síncope de cualquier naturaleza. La principal razón para el falso diagnóstico, se debe a la aparición de fenómenos motores tónicos o mioclónicos que pueden ocurrir en algunos pacientes con síncope de repetición. En ocasiones es necesaria una monitorización electrocardiográfica continuada y la prueba de la mesa basculante para llegar al diagnóstico [120]. Otros procesos que pueden simular CE son los ataques de migraña con aura, ictus isquémicos transitorios de cualquier localización, amnesia global transitoria, mioclonías no epilépticas, coreoatetosis diver-

Tabla 25.1. Principales causas de error en el diagnóstico de los distintos tipos de CE.

CE parciales simples con síntomas motores o sensoriales

- Crisis psicógena no epiléptica
 - Migraña con aura
 - Ictus transitorio de diversa localización
 - Ataque de pánico
 - Espasmo tónico paroxístico de esclerosis múltiple
 - Mioclonus focal no epiléptico
 - Hiperventilación con síntomas unilaterales
 - Cataplejía
 - Tic motor unilateral
 - Espasmo hemifacial
 - Coreoatetosis paroxística cinesigénica y distónica
 - Distonía
 - Alucinosis peduncular
-

CE parciales complejas

- Crisis psicógena no epiléptica
 - Ictus transitorio de diversa localización
 - Amnesia global transitoria
 - Parasomnias (sonambulismo, errabundismo, movimientos periódicos, y otros)
 - Migraña basilar
 - Conducta automática y alucinaciones de la Narcolepsia
 - Alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hidroelectrolíticas y otras)
 - Ataque de pánico
 - Estado disociativo
-

CE de ausencia generalizada

- Crisis psicógena no epiléptica
 - Somnolencia normal
 - Narcolepsia
 - Inatención
-

CE mioclónicas

- Crisis psicógena no epiléptica
 - Hiperplexia
 - Mioclonias fisiológicas
 - Mioclonias benignas del sueño
 - Síndrome de opsoclonus-mioclonus
 - Movimientos periódicos del sueño
 - Tic
-

CE tónico-clónicas y tónicas

- Síncope vasovagal, cardiogénico y del seno carotídeo
 - Crisis psicógena no epiléptica
 - Alteraciones metabólicas (hipoglucemia, tetania y otras)
 - Mioclonus generalizado de encefalopatías metabólicas e hipóxicas
 - Crisis de fosa posterior
-

Tabla 25.1. (Cont.) Principales causas de error en el diagnóstico de los distintos tipos de CE.

CE de caída brusca

- Síncope vasovagal, cardiogénico y del seno carotídeo
- Crisis psicógena no epiléptica
- Isquemia vertebro-basilar
- Vértigo
- Hidrocefalia o compromiso transitorio de circulación de LCR
- Migraña basilar
- Cataplejía

sas, tics, parasomnias, etc. [118]. Debemos sospechar la posibilidad de error en el diagnóstico de epilepsia en todo paciente con CE persistentes que siga un tratamiento idóneo con FAE a dosis apropiadas y los EEG sean reiteradamente normales. En estos pacientes la MVEEG es de un valor incuestionable para llegar al diagnóstico [119].

El diagnóstico equivocado del tipo de CE, síndrome epiléptico y a veces, su posible etiología, conlleva el subsiguiente error en la selección del FAE apropiado y ausencia de control o incluso empeoramiento de las CE. En todos los pacientes con ER se deben optimizar al máximo las pruebas complementarias, que nos permitan realizar un diagnóstico del tipo de CE, sindrómico y etiológico de la epilepsia, lo más preciso posible [113, 114].

Las causas de fallo terapéutico más habituales son (Tabla 25.2): trasgresión de los hábitos de estilo de vida, como ingesta de alcohol o drogas, privación de sueño y otros factores de forma recurrente; estímulos específicos recidivantes en determinadas epilepsias reflejas, como la EGI en pacientes con fotosensibilidad; que los FAE utilizados no sean los adecuados para el tipo de CE o síndrome epiléptico; que se utilice una asociación de FAE no apropiada por interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas; que los FAE no se hayan

Tabla 25.2. Principales causas de error en el tratamiento que pueden inducir el diagnóstico de ER

- Trasgresión recurrente de los hábitos de estilo de vida
- Repetición de estímulos reflejos inductores en predispuestos
- FAE no adecuados para el tipo de CE o síndrome epiléptico
- Asociación de FAE no apropiada por no sinergia o interacción
- Dosis de FAE insuficiente. Alcanzar dosis máxima tolerada
- Retirada precoz de FAE por CE o efecto adverso leve
- Comorbilidad de enfermedades y sus tratamientos
- Incumplimiento terapéutico por parte del paciente

tomado a las dosis apropiadas, que deben alcanzar las máximas toleradas; que se haya realizado un cambio o retirada precoz de los FAE por recidiva de las CE durante la fase inicial de titulación o ante un mínimo efecto adverso con dosis alta, fácilmente subsanable con un leve descenso de dosis; que existan otras enfermedades asociadas o toma de otros medicamentos que dificulten la acción terapéutica de los FAE, por interacciones o por reducir el umbral epileptógeno; y por último, y quizá el punto más frecuente, el incumplimiento terapéutico.

La falta de cumplimiento del tratamiento puede ser total, parcial o intermitente y los motivos más frecuentes son una mala interpretación del paciente de las recomendaciones dadas, olvidos involuntarios por fallos de atención o de memoria, omisiones voluntarias por efectos secundarios menores, rechazo a la enfermedad o exceso de confianza por período prolongado libre de CE. Para motivar al paciente a un buen cumplimiento son útiles una adecuada información y comunicación, reducir en lo posible el número de FAE y dosis diarias, uso de dispensadores con alarma acústica para recordar las tomas, implicar a familiares si existen fallos de memoria o de atención, disminuir el tiempo entre las visitas médicas durante el inicio o cambios del tratamiento y establecer un sistema de contactos rápidos si son necesarios, ante cualquier cambio de FAE [113].

En muchos de los pacientes con ER, el descubrimiento y la resolución de alguno de estos errores diagnósticos o terapéuticos conllevará una desaparición de las CE o incluso de otros tipos de episodios paroxísticos no epilépticos, con una gran mejoría de su calidad de vida. El mejor tratamiento de una supuesta ER consiste en la corrección de un error diagnóstico o un tratamiento inadecuado [113, 114].

EVIDENCIAS	Nivel
Los errores diagnósticos o terapéuticos son una causa mayor de falsa refractariedad al tratamiento epiléptico	III
La MVEEG es una prueba de enorme valor en el diagnóstico de eventos paroxísticos no epilépticos	III

► **Pregunta 159. ¿Existen factores pronósticos del desarrollo de una ER a FAE?**

Varios estudios prospectivos han identificado factores pronósticos de las epilepsias. El conocimiento de estos factores permite sospechar de forma precoz qué pacientes epilépticos pueden mostrar con mayor probabilidad la resistencia a FAE en el curso de la enfermedad y de esta forma, estar alerta para optimizar la terapéutica con FAE y/o utilizar otras formas de tratamiento, si están indicadas. Estos factores son múltiples, estando muchos de ellos interaccionados entre sí. Los más importantes quedan reflejados en la tabla 25.3.

- **Relacionados con las CE.** Conllevan un pronóstico desfavorable, la frecuencia inicial elevada de CE (excepto cuando se trata de ausencias generalizadas), el padecer determinadas variedades de CE, como las CE parciales complejas, las CE tónicas, atónicas, ausen-

Tabla 25.3. Factores pronósticos de desarrollar ER a FAE**RELACIONADOS CON LAS CE**

- Frecuencia inicial elevada (excepto ausencias generalizadas)
- Determinados tipos de CE
- Coincidencia de varios tipos de CE
- Antecedentes de EE

RELACIONADOS CON EL SÍNDROME EPILÉPTICO Y ETIOLOGÍA

- Determinados Síndromes Epilépticos: síndromes relacionados con la localización, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica severa...
- Etiología sintomática y criptogénica
- Lesión estructural subyacente
- Determinadas etiologías y lesiones encefálicas: Esclerosis temporal medial, displasias corticales, ciertos tumores cerebrales benignos...
- Exploración neurológica anormal
- Retraso mental

RELACIONADOS CON ANOMALÍAS EEG

- Paroxismos multifocales
- Enlentecimiento basal del trazado, generalizado o focal

RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

- Falta de eficacia del primer FAE en monoterapia
- Gran número de CE antes de iniciar tratamiento

cias atípicas y mioclónicas, tener asociados varios tipos de CE y sufrir estados epilépticos [110, 121-123].

- **Relacionados con el síndrome epiléptico y la etiología.** Se ha demostrado que la probabilidad de desarrollar ER depende de forma significativa del síndrome epiléptico y de la etiología. Un estudio epidemiológico prospectivo con 525 pacientes comprendidos entre 9 y 93 años de edad, seguidos durante 13 años, diagnosticados de novo de epilepsia, en el que se consideró como libres de CE a aquellos en los que se conseguía un control completo de CE durante al menos un año, demostró que un 63% estaban libres de CE durante el tratamiento o tras la suspensión de éste. La prevalencia de CE persistentes fue más alta en pacientes con epilepsia sintomática o criptogénica que en los pacientes con epilepsia idiopática (40% versus 26%) [109]. Otros estudios, han demostrado igualmente que los pacientes con epilepsias relacionadas con la localización, presentan más riesgo de cursar con ER que los que padecen epilepsias generalizadas [110, 124]. En un estudio realizado con 2200 pacientes seguidos durante un periodo comprendido entre 1 y 7 años, se consiguió el control completo de CE en el 82% de pacientes con EGI, en el 45% de epilepsia parcial criptogénica y en el 35% con epilepsia parcial sintomática. Así mismo, la epilepsia del lóbulo temporal fue la más refractaria de las epilepsias parciales, estando controlados de las CE tan solo el 20%, que disminuía a un 11% cuando era debida a esclero-

sis de hipocampo. En las epilepsias extratemporales el porcentaje ascendía a un 36%, aunque no se encontró diferencia significativa con las epilepsias del lóbulo temporal sin esclerosis de hipocampo [124]. Igualmente, determinados síndromes epilépticos de la infancia, como el síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica severa y otras, son muy proclives a ser refractarios [110, 121]. La existencia de lesión estructural es de valor pronóstico negativo [109, 110, 121, 124], si bien, algunas etiologías y ciertas lesiones, son más inductoras de refractariedad que otras, sobre todo la esclerosis temporal medial, displasias corticales, ciertos tumores neurogliales y otros [124, 125]. La hipoxia perinatal o agresiones cerebrales que provocan CE neonatales, pueden provocar epilepsia en edades tardías, en alrededor del 30% de pacientes. La epilepsia postraumática se suele asociar con mal pronóstico, ya que se consigue el control de las CE en un tercio de los pacientes, a diferencia de la epilepsia debida a gliosis por lesiones vasculares, donde se controlan alrededor de 2/3 de los pacientes, lo que sugiere que la naturaleza de la lesión condiciona el pronóstico [125]. La presencia de déficit neurológico en niños, especialmente si está asociado con retraso mental, es indicativo de un peor pronóstico [110, 122], siendo este efecto menos pronunciado en adultos. Existen estudios que relacionan la comorbilidad psiquiátrica y el deterioro de memoria con ER [122].

- **Relacionados con anomalías EEG.** Determinados patrones EEG pueden ser predictivos de ER. La existencia de varios focos epilépticos independientes o una actividad lenta basal generalizada o focal que traduce un daño cerebral subyacente, pueden vaticinar una mala evolución de la epilepsia [110, 113].
- **Relacionados con el tratamiento.**- La persistencia de las CE tras iniciar tratamiento con el primer FAE prescrito y el haber sufrido gran número de CE antes de instaurar el tratamiento [109, 121], se han relacionado con ER.

En la población infantil, la incidencia de ER es muy baja en las epilepsias idiopáticas focales o generalizadas. En cambio, el riesgo es elevado en los niños con CE sintomáticas remotas, en los menores de 1 año y en los que sufren recurrencia tras el inicio del primer FAE. Otros factores implicados de modo más inconstante con un aumento del riesgo de desarrollar ER son el síndrome de West, un elevado número de CE antes del inicio del tratamiento, los antecedentes de convulsiones neonatales y la ocurrencia de algún episodio de EE [110, 121, 126, 127].

La asociación de varios factores de los anteriormente descritos incrementa la probabilidad de desarrollar ER, y de esta forma se puede pronosticar de forma aproximada la refractariedad pocos meses después del diagnóstico e inicio del tratamiento. Ahora bien, no se puede predecir con seguridad una evolución hacia una ER crónica en un paciente determinado, siendo necesarios más estudios bien diseñados para detectar los factores predictivos de riesgo en los distintos grupos sindrómicos y etiológicos, para conocer el pronóstico preciso en estos procesos [128]. Además, determinados pacientes pueden seguir un curso recurrente-remitente y algunos tras un periodo inicial tórpido remitir, y otros con un curso inicial bueno evolucionar tardíamente a una ER. Así, en un estudio realizado con 144 niños con todo tipo de epilepsia, seguidos durante un tiempo medio de 37 años, 47 pacientes (32,6%) no estaban libres de CE en los 5 últimos años, al finalizar el tiempo de análisis, y de

éstos, 27 (18,7%) fueron resistentes a FAE a lo largo de todo el seguimiento, mientras que 20 (13,9% del total de pacientes), siguieron un curso fluctuante en cuanto a la aparición recurrente de CE y no estaban en remisión al final del periodo de estudio, si bien habían tenido uno o más periodos de remisión de CE durante el seguimiento [91].

EVIDENCIAS	Nivel
Existen una serie de factores pronósticos de refractariedad al tratamiento médico de la epilepsia relacionados con el tipo de CE, con la etiología, con los hallazgos neurofisiológicos y con la respuesta al tratamiento inicial	III
Los pacientes con epilepsias relacionadas con la localización, presentan más riesgo de desarrollar ER que los que padecen epilepsias generalizadas	III
La epilepsia sintomática tiene más riesgo de desarrollar ER. Algunas etiologías y ciertas lesiones, son más inductoras de refractariedad que otras, sobre todo la esclerosis temporal medial, displasias corticales y otras	III

► **Pregunta 160. ¿Qué porcentaje de pacientes con epilepsia pueden quedar libres de CE o tener una mejoría significativa, con sucesivos cambios y asociaciones de FAE?**

En un estudio epidemiológico prospectivo realizado con 470 pacientes fundamentalmente adultos (edad media de comienzo de las CE: 26 años) con todo tipo de epilepsia, previamente no tratados, el 64% alcanzó la remisión de un año con FAE, de los cuales el 47% quedaron libres de CE durante el tratamiento con el primer FAE, 13% con el segundo, 1% con el tercer FAE en monoterapia y el 3% se controló con una asociación de dos FAE y no se consiguió control de las CE con ensayos terapéuticos posteriores [109]. Hay que tener presente que este estudio fue realizado con pacientes tratados y seguidos en un hospital de referencia y por lo tanto el pronóstico global de los pacientes es peor que el obtenido en estudios poblacionales. Este mismo grupo, al realizar un estudio de seguimiento con un mínimo de 2 años y mayor número de pacientes (n = 780), comprobó que de los 504 pacientes (64,6%) que respondieron a FAE al inicio, en 105 recurrieron las CE, transformándose en resistentes a FAE 42 (5,4%). Los que respondieron inicialmente, el 50,4%, 10,7% y 2,7% lo hicieron con el primer, segundo o tercer régimen (en este último la mayoría con politerapia) de tratamiento con FAE, quedando libre de CE con sucesivos ensayos terapéuticos tan solo el 0,8% [43]. Por este motivo, cuando no existe respuesta a dos FAE de elección en monoterapia y una asociación de dos FAE de primera línea con propiedades sinérgicas, a la dosis máxima tolerada y adecuados para el tipo de CE y síndrome epiléptico, es por lo que se puede considerar a un paciente como resistente a FAE [43, 109, 110, 113].

No obstante, en dos estudios recientes se ha analizado la tasa de respuesta a cambios de tratamiento con FAE, en pacientes con un diagnóstico establecido de ER. En el primero,

a 155 pacientes adultos con todo tipo de epilepsia de larga evolución (media de duración: 21,5 años), que tenían al menos 1 CE mensual y que habían tomado una media de 5,8 FAE, le fue añadido o sustituido un FAE con un esquema secuencial de cambios establecido y optimizado, y se comprobó que en 43 pacientes (28%) se obtuvo una remisión de CE de al menos un año. El 17% de los pacientes quedaron libres de CE con el primer intento de sustitución o adición de FAE y el 25% experimentó una reducción de CE del 50 al 99% con el primer cambio terapéutico de FAE. Los factores clínicos asociados con la buena evolución fueron el haber tomado previamente pocos FAE (4 o menos), el tiempo corto de evolución de epilepsia y la etiología idiopática [97]. Este estudio tiene algunas limitaciones, como el tiempo de seguimiento corto y el que fue realizado de forma retrospectiva, con pacientes remitidos de diversos centros y que por lo tanto podían no estar recibiendo el tratamiento adecuado. El segundo estudio fue realizado con 246 pacientes fundamentalmente adultos y con epilepsia relacionada con la localización (81%) de larga evolución (media de 25 años), seguidos un mínimo de 3 años. Los pacientes padecían ER, definida como al menos 1 CE por mes y no haber respondido a dos FAE, también de larga evolución (media de 20 años) y en ellos se estudió la influencia del cambio de tratamiento en la remisión de las CE durante seis meses al término del periodo de seguimiento. Pues bien, el 15% (aproximadamente 5% por año) obtuvo una remisión terminal de CE de seis meses y 26 de los 246 (11%) consiguieron quedar libres de CE con la adición o cambio de dosis o FAE. Ningún FAE fue asociado de forma significativa con la remisión y los factores negativos detectados fueron: una historia previa de EE, el diagnóstico de ER en edades precoces, mayor número de FAE previos y la asociación de retraso mental [98].

De esta forma, en los pacientes con ER crónica que no sean susceptibles de tratamiento quirúrgico, se debe proscribir la tendencia nihilista clásica de no realizar nuevas modificaciones en el tratamiento establecido. La llegada de los FAE de tercera generación supondrá una esperanza para los pacientes con ER, ya que muy probablemente mejorará de forma significativa su calidad de vida [129].

EVIDENCIAS	Nivel
Con el cambio de dosis, la adición o sustitución de un FAE, se puede disminuir la frecuencia o dejar libre de CE durante periodos prolongados a un porcentaje indeterminado de pacientes diagnosticados de ER	III

► **Pregunta 161. ¿En todos los pacientes con ER, está indicada una valoración prequirúrgica de la epilepsia?**

Sin duda alguna, la principal causa que ha motivado el interés de estos últimos años en el diagnóstico rápido de la ER es la conveniencia de la oferta precoz de la cirugía [96, 109, 110, 113, 114]. Tanto es así, que como existe una serie de entidades clínicas con mal pronóstico si son tratadas con FAE, pero que responden bien al tratamiento quirúrgico, hace más de una década se acuñó el término de “síndromes remediables con cirugía”. De éstos,

los más prevalentes y con mejor pronóstico quirúrgico, son la epilepsia del lóbulo temporal medial, la epilepsia focal cortical con lesión detectable en las pruebas de imagen cerebral, en zonas corticales con baja o nula morbilidad si son extirpadas y los síndromes hemisféricos unilaterales con epilepsia muy refractaria y déficit neurológico asociado. Unos años más tarde, la ILAE [130] y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas [131], publicaron sendos artículos en los que se manifestaba, que cuando en un paciente epiléptico transcurren 2 años sin control de las CE, con un tratamiento adecuado con dos FAE solos y asociados, se debe realizar un estudio prequirúrgico y si existen criterios indicar la cirugía.

Por lo tanto, la valoración prequirúrgica básica secuencial y escalonada, es decir una evaluación clínica detallada con análisis pormenorizado del diagnóstico y tratamiento recibido hasta el momento, MVEEG más o menos prolongada, RM con protocolo específico de epilepsia con cortes apropiados dirigidos por la sospecha clínica, examen neuropsicológico, y si proceden, otras pruebas, debe realizarse a todos los pacientes diagnosticados de ER. Son excepciones a esta regla, aquellos casos en los que exista una contraindicación médica absoluta para la cirugía, enfermedad psiquiátrica severa que pueda agravarse con la intervención, epilepsia secundaria a enfermedad metabólica, degenerativa u otra enfermedad evolutiva grave del SNC, y cuando existan pocas probabilidades de mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud por cualquier motivo [130, 131].

Por otro lado, en los pacientes con ER, que no vayan a ser subsidiarios de cirugía, es conveniente una mejor filiación del proceso, por la posibilidad de que se trate de episodios paroxísticos no epilépticos o bien exista un error diagnóstico del tipo de CE o síndrome epiléptico, y por lo tanto, es conveniente una MVEEG. Además, se pueden considerar otras alternativas no farmacológicas que puedan tener indicación [96, 113].

EVIDENCIAS	Nivel
Una valoración precisa a todos los pacientes con ER en un Unidad de Epilepsia, puede ser de gran utilidad por la posibilidad de error diagnóstico o terapéutico o por existir indicación de otros tipos de tratamiento	IV

► **Pregunta 162.** ¿Qué número de FAE se deben mantener de forma crónica en pacientes con ER sin indicación quirúrgica, y, se deben ir modificando con el transcurso del tiempo?

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 control de CE y efectos adversos. Se debe intentar una secuencia de combinaciones de FAE con propiedades sinérgicas [97, 98] y si alguna de esas combinaciones suprime las CE, mantenerla. Si es bien tolerada y reduce la frecuencia y/o severidad de las CE pero no las elimina, se puede intentar la asociación de un tercer FAE con diferentes propiedades farmacodinámicas. Los cambios de dosis deben ser lentos y graduales, para así minimizar los efectos adversos. Ahora bien, al establecer un tratamiento con FAE a muy largo plazo en pacientes con persistencia de CE,

es necesario considerar el grado de eficacia y los efectos secundarios de los FAE asociados, fundamentalmente la neurotoxicidad.

En una revisión en la que se analizaron 2881 pacientes epilépticos en tratamiento con FAE en un solo centro, estaban controlados de las CE a lo largo de un año 1617 (56%) y de éstos, 1285 estaban en monoterapia, 287 estaban en tratamiento con dos FAE, 42 habían tomado tres FAE y tan solo 3 pacientes habían estado en tratamiento con cuatro FAE [132]. En el estudio previamente citado realizado con 780 pacientes seguidos durante un mínimo de dos años, de los 504 pacientes que respondieron al tratamiento, 462 lo hicieron con una primera (n = 393) o segunda (n = 57) monoterapia, 40 pacientes respondieron a una asociación de dos FAE y tan solo 2 pacientes fueron controlados con tres (n = 1) y cuatro (n = 1) FAE [43]. En consecuencia, el consumo de cuatro o más FAE simultáneos debe estar proscrito, ya que aparte de no mejorar la eficacia, incrementa los efectos adversos, las interacciones y el grado de incumplimiento. Es recomendable usar dos o a lo sumo tres FAE asociados, que pueden ir siendo rotados en caso de tolerancia farmacológica, que aparece con todos los FAE, sin estar bien dilucidado si depende del mecanismo de acción de los mismos [133].

Por lo tanto, en pacientes con ER intratable con FAE o cirugía es en los que existe mayor tendencia al exceso de medicación [134], y es precisamente en éstos en los que hay que evitar la toxicidad crónica de los FAE. Se debe tratar con la dosis mínima más eficaz y con el menor número de FAE posible, siempre y cuando se supriman las CE más severas (generalizadas tónico-clónicas, tónicas o atónicas) y se obtenga una reducción global del número de CE. Con este proceder, se facilitará el cumplimiento terapéutico, se garantizarán las mínimas interacciones y que el paciente tenga los mínimos efectos adversos de tipo sistémico y cognitivo.

EVIDENCIAS	Nivel
El consumo de más de tres FAE simultáneos incrementa los efectos adversos, las interacciones y el grado de incumplimiento terapéutico	III
El objetivo primordial al tratar a un paciente con ER absoluta a FAE o cirugía, debe ser alcanzar la mejor calidad de vida posible	IV

Recomendaciones // ER. Optimización del tratamiento farmacológico	Grado de recomendación
<p>Se puede conceptuar la ER como la persistencia de CE no provocadas, con un diagnóstico de certeza, que interfieren con la vida diaria, producen insatisfacción personal y afectación de la calidad de vida, tras haber tomado dos FAE en monoterapia y una asociación de dos FAE, apropiados al tipo de CE y síndrome epiléptico, a las dosis máximas toleradas, con un cumplimiento impecable, durante un periodo de dos años, que puede ser acortado en situaciones de especial gravedad</p>	<p>RS</p>
<p>Siempre que se considere o se estudie el tema de ER, se debe explicitar el concepto que se aplica del término</p>	<p>RS</p>
<p>En todo paciente con supuesta ER se debe perseguir la búsqueda y corrección de un error diagnóstico o un tratamiento inadecuado</p>	<p>C</p>
<p>La monitorización Video EEG con visualización de los episodios y demostración de ausencia de actividad epiléptica durante los mismos, es la prueba básica, principal y generalmente definitiva en el diagnóstico de las crisis psicógenas no epilépticas y otros episodios paroxísticos no epilépticos, y se debe realizar a los pacientes con supuesta ER antes de realizar otras terapéuticas</p>	<p>C</p>
<p>El conocer los factores pronósticos de ER permite sospechar precozmente qué pacientes tienen mayor probabilidad de tener resistencia a FAE en el curso de la enfermedad y así poder optimizar el tratamiento</p>	<p>C</p>
<p>Con el cambio de dosis, la adición o sustitución de un FAE, se puede disminuir la frecuencia o dejar libre de CE durante periodos prolongados a un porcentaje indeterminado de pacientes diagnosticados de ER</p>	<p>C</p>
<p>A los pacientes con ER se les debe remitir a una Unidad de epilepsia médico-quirúrgico para una valoración precisa</p>	<p>RS</p>
<p>En pacientes con ER se debe usar dos o a lo sumo tres FAE asociados, que pueden ir siendo rotados en caso de tolerancia farmacológica</p>	<p>C</p>
<p>El objetivo primordial al tratar a un paciente con ER intratable con FAE o cirugía no es conseguir a cualquier precio la desaparición de las CE, sino alcanzar la mejor calidad de vida posible</p>	<p>RS</p>

Capítulo 26

Fármacos antiepilépticos genéricos

Introducción

Entre las medidas estatales adoptadas para racionalizar recursos sanitarios están entre otras, la autorización de fármacos genéricos una vez expirada la patente del medicamento original, la promoción de receta por “principio activo”, que prima o favorece el uso de fármacos genéricos, y la posibilidad de sustitución del fármaco prescrito en las oficinas de farmacia. Oficialmente se define como fármaco genérico todo aquel que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el fármaco innovador de referencia, también conocido como original o “de marca”, haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros y mezclas de isómeros se considerarán un mismo principio activo, salvo que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. El fármaco genérico se desarrolla con la intención de que pueda ser intercambiable con el fármaco innovador y así reducir el coste del tratamiento, ya que está fabricado sin licencia de los fabricantes del medicamento de marca. En nuestro país se le reconoce con las siglas EFG (equivalente farmacéutico genérico) (Ley 29/2006, BOE nº 178).

► **Pregunta 163. ¿Qué diferencias existen entre bioequivalencia, biodisponibilidad y equivalencia terapéutica entre un fármaco innovador, original o “de marca” y su genérico?**

Dos productos medicinales son bioequivalentes si su biodisponibilidad, después de ser administrados a la misma dosis molar es tan semejante, que sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad, son en esencia idénticos [135]. La biodisponibilidad es la velocidad a la que se absorbe una sustancia o su fracción activa y la magnitud de ella que llega a los receptores tisulares en los que debe actuar. Como la mayoría de dichas sustancias están destinadas a ejercer un efecto terapéutico sistémico y teniendo en cuenta que es intercambiable su tasa en sangre con la existente en su diana de intervención, se admite como biodisponibilidad de un fármaco, la cuantía y velocidad con que alcanza la circulación general. Aunque la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos exige que clínicamente se compruebe su eficacia y seguridad, como lo hacen los fármaco innovador para ser aprobados, en la práctica la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) está segura que con demostrar bioequivalencia entre ellos es suficiente garantía de igualdad, con la condición de que el producto farmacéutico contenga excipientes inactivos estandarizados [135]. Si aceptamos esta tesis, discutida y no aceptada por una gran parte de la comunidad científica, también se deberá admitir que cuando dos fármacos son bioe-

quivalentes se podrán administrar indistintamente en cualquier paciente e intercambiarse sin que se modifique la relación riesgo-beneficio.

La demostración de bioequivalencia entre el fármaco innovador y el fármaco genérico se lleva a cabo comparando ciertos parámetros de biodisponibilidad, después de administrar dosis simples o repetidas, en idéntica cantidad molar del principio activo de las dos formulaciones, en distintos momentos, a un número adecuado de individuos sanos y analizar si los valores medios calculados a partir de las concentraciones plasmáticas son semejantes. Estos parámetros son: El área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) indicativa de la cantidad absorbida, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el tiempo empleado en alcanzar ésta (T_{max}) que reflejan el grado y la velocidad de absorción. Los organismos internacionales a efectos de autorización, exigen unos requisitos casi idénticos y aceptan que dos formulaciones son bioequivalentes, y por extensión equivalentes terapéuticamente, cuando el 90% del IC de la relación entre el fármaco genérico y el innovador, para el AUC y la C_{max} quedan dentro del rango $\pm 20\%$ (en datos transformados logarítmicamente con fines estadísticos entre 80 y 125%) [135-137].

No debemos confundir biodisponibilidad con contenido en principio activo. Las variaciones permitidas, de hasta el 45%, en realidad implican que la concentración media plasmática después de la administración del fármaco genérico no difiere más de un 5-7% de la observada con el innovador. Diversos lotes de un mismo producto pueden fluctuar entre 95% al 105% de su valor nominal sin aparente repercusión. Esta variabilidad de rango en la biodisponibilidad es modesta si la comparamos con las advertidas bajo la influencia de factores fisiológicos, patológicos y ambientales, aunque puede ser excesiva para los fármacos con margen terapéutico estrecho, como ocurre con algunos de los FAE [138].

► **Pregunta 164. ¿Existen evidencias que permitan inferir los cambios en el estado clínico de los pacientes epilépticos al sustituir un FAE innovador por su genérico?**

Realizamos una búsqueda de evidencia científica sobre la influencia del cambio de un FAE innovador por un FAE genérico en el tratamiento de la epilepsia, utilizando como base de datos de información primaria el buscador *PubMed* y como secundaria *Tripdatabase* y *Cochrane library* con los siguientes términos: anticonvulsivantes o FAE y sus nombres, junto a términos como “de marca”, genérico, sustitución por genérico, bioequivalencia, biodisponibilidad y excipientes, así como de artículos citados por los trabajos obtenidos tras la búsqueda informática. No se ha encontrado ningún ensayo aleatorizado, controlado y cegado con un número significativo de pacientes epilépticos, en el que se compare los efectos de un FAE innovador con un FAE genérico, en más de dos décadas de historia de especialidades genéricas, a pesar de la múltiples críticas a su aplicación. En los dos artículos con mayor número de enfermos adultos reclutados (40 y 64), no se detectaron diferencias con significación estadística, en el control de CE ni en los niveles séricos del FAE (CBZ y VPA) [139, 140]. Algunas publicaciones [139, 141-145] estudian diferencias farmacocinéticas entre las formulaciones genérica e innovadora de distintos FAE con conclusiones contradictorias, pero en la mayoría no se llegan a poner de relieve consecuencias relevantes en la evolución de la enfermedad, a pesar de constatarse algunas variaciones cinéticas, lo cual

apoya la tesis de la EMEA en cuanto a que las variables farmacocinéticas son más sensibles que las farmacodinámicas o clínicas para detectar falta de equivalencia.

Lo más abundante son las publicaciones de series cortas y casos aislados en los que se denuncian recaídas o aparición de efectos adversos tras la sustitución, siendo muy difícil probar con certeza absoluta que la razón del problema fue exclusivamente el cambio [138]. Otras opiniones derivan de encuestas realizadas entre facultativos siendo bajo el porcentaje de los médicos que responden (4,7% a 21,6%) y de ellos alrededor del 50% certifican la aparición de CE o efectos tóxicos con el cambio. Presumiblemente son estas experiencias negativas la razón que los lleva a participar, lo que resta valor a los resultados [146-148].

En resumen, podemos afirmar que no hay evidencia de alto nivel de la ausencia de equivalencia terapéutica entre FAE genérico y FAE innovador, pero por contra, los estudios disponibles no son suficientemente potentes para demostrar que los FAE genéricos son similares a los FAE innovadores en eficacia y tolerabilidad en toda la población epiléptica [149]. Por lo tanto, toda la evidencia actual es de nivel IV.

► **Pregunta 165. ¿Qué ventajas y desventajas tienen los fármacos genéricos: coste, farmacocinética, índice terapéutico?**

La principal ventaja que aportan los fármacos genéricos es un precio mucho menor que el de los innovadores, al no estar obligada la empresa que los comercializa a invertir en su investigación, desarrollo ni promoción, pero, por otro lado, una serie de cuestiones resumidas en la tabla 26.1, generan desconfianza y preocupación a pacientes y médicos responsables, en relación con la utilización de fármacos genéricos en el caso concreto de las epilepsias. Esto es debido fundamentalmente a las peculiares dificultades de su control farmacológico y a las repercusiones potencialmente graves inherentes a las CE. En esta enfermedad hay más en juego que en otras y la vida del epiléptico ya es lo suficientemente incierta como para añadirle una intranquilidad adicional [149]. Se han puesto en entredicho:

- a) La validez de la metodología seguida en los estudios de bioequivalencia, en especial el hecho de admitir bioequivalencia media en vez de individual, lo que supone que en un ensayo para autorización, el 9% de los voluntarios sanos participantes pueden mostrar diferencias que superan el 20% en los valores de AUC que no se reflejan en un cómputo global.
- b) Asumir que la equivalencia farmacocinética conlleva la farmacodinámica y la terapéutica sin una demostración por ensayo clínico.
- c) La amplitud del criterio $\pm 20\%$ para FAE con estrecho margen terapéutico en los que la diferencia entre concentración mínima tóxica y la mínima efectiva es menor de 2 veces, y pequeñas variaciones pueden tener consecuencias negativas.
- d) La inocuidad de los cambios reiterados entre FAE genérico que provocarían oscilaciones de hasta 45% en los parámetros cinéticos.
- e) La efectividad de los sistemas de inspección que aseguren el cumplimiento de la normativa y nos acrediten la seguridad de uso necesaria.
- f) La incertidumbre de suministro en tiempo y lugar ya que las compañías que los mercantilizan al tener mucha competencia y escaso margen de ganancia, pueden desaparecer con

Tabla 26.1

FAE genéricos

Ventajas

- Menos costosos (ahorro hasta del 80%)
 - Sostenimiento del sistema
 - Países en vías de desarrollo
 - La universalización de los nombres evita errores
 - Su denominación indica el compuesto químico (usados en los sistemas de enseñanza)
-

Inconvenientes

- Variaciones en biodisponibilidad, efecto terapéutico, seguridad y tolerabilidad con el de marca
 - Diferencias en manufactura y excipientes**
 - Su apariencia distinta con los de marca y entre ellos (bioapariencia) lo que conduce a confusiones, dudas, ansiedad y fallos de cumplimiento terapéutico
 - Dificultad para pronunciar y recordar los nombres
 - Dificultad para identificar el fabricante o proveedor
 - Sus fichas técnicas no coinciden por completo con el de marca
 - Suponen un freno a la investigación e innovación
-

Recelos

- Proliferación de empresas que los distribuyen, que a veces son desconocidas
 - Proceden a veces de laboratorios ubicados en países con dudosa infraestructura, implicando menor calidad
 - La variabilidad de precios entre ellos
 - Los mismos fabricantes mercantilizan un fármaco original y su genérico a la vez
 - La prescripción es inducida u obligada
 - Sustitución en los puntos de venta reiterados (incentivos, falta de existencias, etc.)
-

**** Factores que pueden establecer diferencias clínicamente apreciables**

Tamaño de partículas, sus formas e isómeros, solución o sal y tipo, vehículo, excipiente y cohesionante, recubrimientos, grado de hidratación del cristal, adición de sustancias deshidratantes al envase, diluyente, viscosidad, PH, tipo y número de impurezas, recubrimiento entérico, solubilidad, agente de suspensión, envase y tapón, vidrio o plástico, sustancia de protección bacteriana, cantidad de componente activo relativa y absoluta, contaminantes, sustancias alérgicas primarias y secundarias en el producto, punto de fusión, ionización de ingredientes, factores de almacenamiento, tensión superficial, agentes correctores de sabor y colorantes, antioxidante utilizado, distribución, tamaño del comprimido o proporción superficie/comprimido, etc.

facilidad o retirar el FAE genérico una vez finalizado el contrato que suele ser de 5 años. Estas circunstancias forzarían a cambiar de fabricante del preparado en un momento dado.

Igualmente se duda de la calidad que ofrecen las empresas involucradas en la fabricación de fármacos genéricos, de la inocuidad de los excipientes y que el cambio de apariencia del preparado no conduzca a errores en la toma de la medicación y a la falta de adherencia terapéutica, lo cual incrementa la mortalidad más de tres veces en los incumplidores del tratamiento en el caso de la epilepsia [150].

También se ha insistido en las consecuencias de esta política que podría suponer un freno a la investigación e innovación al ver reducidos sus dividendos las grandes empresas farmacéuticas [151, 152]. Algunos de estos puntos han sido contestados, casi exclusivamente desde los propios organismos oficiales [153] y se expresan en la tabla 26.2.

Al ahorro que supone el uso de FAE genérico hay que restar el coste de visitas adicionales a médico u hospital, el tiempo invertido en educación sobre el nuevo preparado, el gasto derivado de recaídas o reacciones indeseables, medidas de niveles plasmáticos, y otros [149]. Desde un punto de vista económico lo importante es el valor por proceso, donde se tengan en cuenta los costes directos e indirectos [154, 155]. No se han realizado estudios prospectivos bien detallados en este sentido a corto ni a largo plazo.

Finalmente, las implicaciones médico-legales que pueden derivarse de un cambio de FAE innovador a FAE genérico o entre FAE genéricos, son una incógnita en nuestro medio. El hecho de permitirse sustituciones por parte de las oficinas de farmacia, sin conocimiento ni conformidad del paciente ni del médico prescriptor, confiere a este estamento una gran responsabilidad en el caso de un fallo terapéutico. La tabla 26.3 muestra el flujo de dispensación en nuestro país. Compartimos con la Academia Americana de Neurología la necesidad de una legislación que exija un consentimiento informado de pacientes y médicos responsables, en el caso de llevarse a cabo la sustitución de tratamiento con FAE en las oficinas de farmacia [156].

► **Pregunta 166. ¿Puede sustituirse un FAE innovador por uno genérico o FAE genéricos entre sí?**

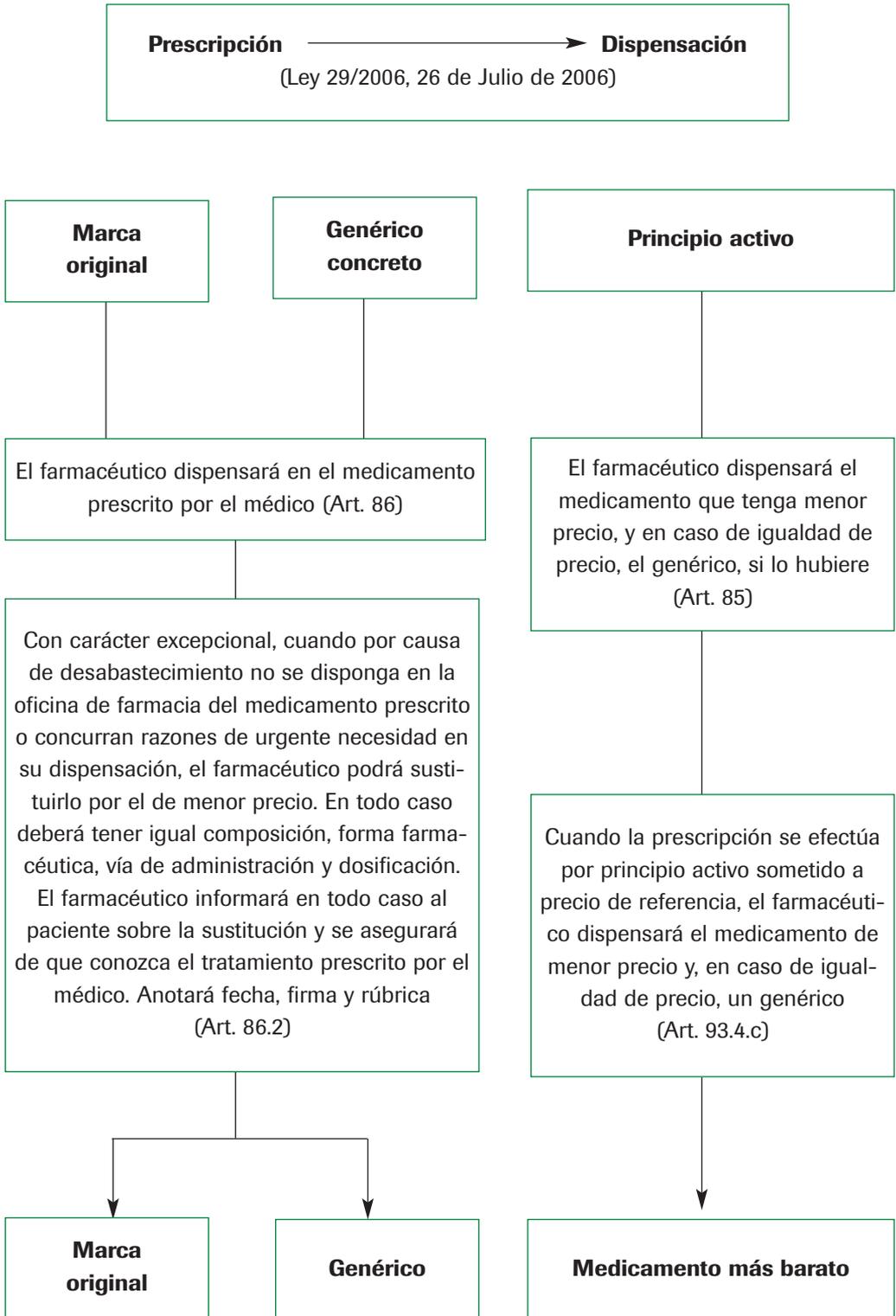
El margen permitido de $\pm 20\%$ en AUC y Cmax, entre FAE innovador y FAE genérico y no requerirse para la concesión de licencia de venta estudios de bioequivalencia individual, coloca a un grupo de pacientes en remisión, en excesivo e indebido riesgo de reaparición de las CE con las implicaciones que esto conlleva, como pérdida del puesto de trabajo, supresión del permiso de circulación, merma de autoestima, lesiones de mayor o menor gravedad e incluso la muerte. Hasta no disponer de estudios de bioequivalencia individual o de un método para identificar el subgrupo de pacientes susceptibles, no es aceptable el cambio de un FAE innovador por su FAE genérico en aquellos que permanecen libres de CE, ante la posibilidad de recaída o aparición de efectos adversos [157]. La sustitución de un FAE innovador por su FAE genérico en un paciente controlado puede inducir la reaparición de CE o efectos adversos, en especial si es de estrecho índice terapéutico.

Los FAE más recientemente comercializados con índice terapéutico más amplio y cinética lineal, son en teoría menos peligrosos que los clásicos, pero carecemos de amplia experiencia en este sentido. Sí es conocido que alrededor del 13% de 1354 personas a las que

Tabla 26.2

Objeciones	Respuestas
<ul style="list-style-type: none"> • La bioequivalencia implica biodisponibilidad y no equivalencia del efecto terapéutico 	<ul style="list-style-type: none"> • La equivalencia en biodisponibilidad asegura la equivalencia terapéutica porque las variables farmacocinéticas son más sensibles para detectar diferencias que las farmacodinámicas o clínicas
<ul style="list-style-type: none"> • Los estudios no incluyen enfermos en condiciones reales (adultos entre 21 y 35 años, sanos, dentro del 10% de su peso ideal, con dosis únicas y menores). 	<ul style="list-style-type: none"> • Los estudios en dosis única son más sensibles para detectar diferencias en la velocidad de absorción que los realizados en estado estacionario • La variabilidad interindividual o entre subgrupos no afecta a una comparación que se realiza en un mismo individuo al que se le inter-cambia un producto • La politerapia no afectará más a un genérico que al de marca si son bioequivalentes
<ul style="list-style-type: none"> • Los estudios de bioequivalencia son de dudosa validez con FAE de rango terapéutico estrecho, con cinéticas no lineales, formulaciones de liberación sostenida, medicamentos racémicos con 2 ó más estereoisómeros, excipientes diferentes, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Una cinética no lineal es un factor que se tiene en cuenta en las guías de diseño para definir las dosis a ensayar • Se exigen estudios de dosis única y múltiple en casos de no linealidad por saturación del metabolismo • No es posible que se acumulen más los metabolitos en los genéricos que en los originales si su velocidad y grado de absorción son equivalentes
<ul style="list-style-type: none"> • Los excipientes y colorantes no son completamente inocuos (el estudio de bioequivalencia sería correcto pero la relación riesgo-beneficio distinta) 	<ul style="list-style-type: none"> • Si un excipiente causa variaciones se detectaría en los ensayos de bioequivalencia
<ul style="list-style-type: none"> • La baja solubilidad es una limitación a la valoración de bioequivalencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Al comparar la C_{max}, T_{max} y el AUC, los estudios de biodisponibilidad garantizan que la velocidad y grado de absorción son equivalentes, confirmando que no hay diferencias relevantes, con independencia de la alta o baja permeabilidad o solubilidad de los fármacos
<ul style="list-style-type: none"> • El criterio “± 20%” es demasiado amplio para ciertos FAE 	<ul style="list-style-type: none"> • El criterio “± 20%” se aplica al IC del 90% por lo que la diferencia entre genérico e innovador debe ser mucho menor. En la mayoría de ocasiones estas diferencias no superan en 4% el AUC y en el 5% en la C_{max}

Tabla 26.3



se obligó a cambiar a un genérico de LTG retornaron al innovador de LTG, en contraste con un 1,5% con estatinas y un 3% con fármacos antidepresivos. Aunque no se analizaron los motivos de la decisión, sí se constató que los que continuaron con LTG genérica precisaron incrementos del 6,2% de la dosis diaria, lo cual encareció el FAE genérico [158].

Para la aprobación de un fármaco genérico no se exigen estudios de biodisponibilidad con otros genéricos de la misma sustancia de diferentes empresas farmacéuticas. Los intercambios entre FAE genérico pueden llegar a ocasionar oscilaciones en las concentraciones sanguíneas en una cuantía doble a las que resultarían tras la sustitución de un FAE innovador por una FAE genérico, ampliando aun más la posibilidad de fracaso, bien por aparición de CE o por efectos adversos y por consiguiente no deben ser intercambiados.

► **Pregunta 167. ¿Pueden utilizarse fármacos genéricos como tratamiento inicial o de terapia añadida?**

No hay otros inconvenientes para indicar un FAE genérico como tratamiento de inicio o como terapia añadida con ese FAE, que el peligro que suponen las permutas de diferentes preparados comerciales del FAE genérico en las oficinas de farmacia, o el reemplazo obligado por desaparición de la entidad mercantil. La introducción de FAE genérico en epilepsia de nuevo diagnóstico o en asociación tras fracaso de la monoterapia puede ser aceptable. Se deben explicar las normas de autorización del FAE genérico al ser prescrito, para reducir ansiedad y mejorar el cumplimiento terapéutico, y la necesidad de no intercambiar las distintas formulaciones de FAE genérico. Es pertinente vigilar resultados clínicos y, en su caso, monitorizar niveles plasmáticos, especialmente cuando son empleados en asociación. Se debe recordar la obligación de comunicar la desestabilización de una epilepsia o la aparición de efectos adversos tras la aplicación de un FAE genérico a los órganos de farmacovigilancia autonómicos o nacionales (Art. 53.2, Ley 29/2006). En grupos especiales (niños, gestantes, ancianos, pacientes pluripatológicos) se ha propuesto por distintos autores no utilizarlos en ningún supuesto [151, 156, 159].

► **Pregunta 168. ¿Cuáles son las recomendaciones de distintos organismos internacionales?**

Las recomendaciones expresadas por las principales sociedades científicas internacionales son diversas. La Guía Británica para el tratamiento de la Epilepsia (NICE) muestra una reserva total al indicar que la evidencia disponible es insuficiente para recomendaciones generales, pero le preocupan los intercambios con FAE de estrecho índice terapéutico [160]. La Guía Escocesa para el tratamiento de la Epilepsia (SIGN) señala que las formulaciones genérica e innovadora de los FAE no son intercambiables, lo que contrasta con la aceptación de fármacos genéricos en otras áreas terapéuticas en otras guías clínicas del SIGN [161]. Los Capítulos italiano [138] y alemán [162] de la ILAE contemplan la posibilidad de introducir un FAE de formulación genérica de inicio ya sea en monoterapia o en asociación, manteniendo siempre el producto de la misma empresa farmacéutica. La Academia Americana de Neurología [156] y el Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología [163] recomiendan no realizar cambios en epilépticos controlados y grupos de riesgo y no permitir sustitución de FAE en las oficinas de farmacia sin consentimiento del paciente y del médico responsable.

Recomendaciones // FAE genéricos	Grado de recomendación
No es aceptable intercambiar un FAE innovador o de marca, por un FAE genérico en un paciente epiléptico controlado	RS
Puede iniciarse un tratamiento con un FAE concreto, ya sea en monoterapia o en asociación, con un genérico	RS
No es aceptable intercambiar FAE genéricos de distintas empresas farmacéuticas entre sí	RS
Se deben explicar al paciente las normas de autorización del FAE genérico al ser prescrito, para mejorar el cumplimiento terapéutico y advertirle de la necesidad de no intercambiar las distintas formulaciones de genéricos	RS
En caso de aparición de CE o de efectos adversos, tras la introducción de un FAE genérico, se deben analizar exhaustivamente las razones del fracaso	RS

Capítulo 27

Cirugía de la epilepsia

Introducción

El tratamiento quirúrgico para ciertos tipos de ER ha sido una opción terapéutica desde hace más de un siglo. El desarrollo de los nuevos procedimientos diagnósticos, particularmente de la MVEEG y las pruebas de imagen cerebral estructural y funcional, así como de las técnicas quirúrgicas ha aumentado el interés y el incremento de actividad de la cirugía de la epilepsia en las dos últimas décadas. Esta cirugía está especialmente indicada en determinados tipos de epilepsia focal refractaria, sobre todo en la epilepsia temporal medial y en las epilepsias focales neocorticales causadas por lesiones crónicas, en los que los resultados en cuanto a la erradicación de CE son excelentes. Cuando se demuestre que un paciente epiléptico es refractario a FAE y sea factible su cirugía, una intervención quirúrgica precoz, puede prevenir las consecuencias negativas del mal control de las CE durante periodos vitales del desarrollo psíquico y social [164].

► **Pregunta 169. ¿Qué se entiende por cirugía de la epilepsia?**

El concepto de cirugía de la epilepsia queda reservado para aquellas intervenciones que se realizan sobre el SNC con el fin de tratar la ER [130, 131]. El objetivo final de la cirugía de la epilepsia es eliminar o disminuir la tendencia del cerebro a generar CE de forma recurrente y evitar el deterioro de las funciones cerebrales que se asocia en los pacientes con la persistencia reiterada de CE. Se debe esperar al menos 2 años de ER activa antes de llegar a la cirugía excepto en los síndromes denominados catastróficos que debutan en la primera infancia, dónde debe realizarse una cirugía precoz, por la gravedad de la epilepsia y por conllevar menor riesgo de secuelas dada la enorme plasticidad cerebral a estas edades [165]. Antes de plantearse la intervención, el paciente debe haber recibido tratamiento con dos FAE en monoterapia y al menos una combinación de dos FAE, adecuados para el tipo de CE y síndrome epiléptico y haber cumplido de forma impecable con la pauta terapéutica indicada a las dosis máximas toleradas y a pesar de ello, seguir padeciendo CE. Del total de pacientes con ER entre un 15 y 35% serán candidatos a cirugía de epilepsia, lo que constituye entre un 5 y un 10% de la población epiléptica total [113, 166].

► **Pregunta 170. ¿Qué técnicas quirúrgicas existen en cirugía de la epilepsia?**

La intervención óptima sería aquella capaz de eliminar la generación de CE sin producir alteraciones funcionales inaceptables, aunque esto no siempre es posible. Se puede decir a grandes rasgos que existen dos tipos de operaciones: unas, que se podrían considerar curativas, en las que se intenta reseca toda la zona epileptógena y que va encaminada a

Tabla 27.1. Técnicas quirúrgicas utilizadas en cirugía de la epilepsia

Procedimiento quirúrgico	Indicaciones habituales	Resultados: Sin CE	Posibles efectos adversos específicos
Lesionectomía	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones temporales y extratemporales circunscritas 	60 – 90 %	<ul style="list-style-type: none"> Déficit neurológico focal
Lobectomía temporal anteromedial	<ul style="list-style-type: none"> Esclerosis temporal medial Lesiones amplias del lóbulo temporal Epilepsia lóbulo temporal criptogénicas 	60 – 75 %	<ul style="list-style-type: none"> Afectación de campo visual Déficit de memoria verbal o visual leves Disnomia en hemisferio dominante
Amigdaló-hipocampectomía selectiva	<ul style="list-style-type: none"> Esclerosis temporal medial Lesión focal en amígdala-hipocampo 	60 – 75 %	<ul style="list-style-type: none"> Paresia III par transitoria Ictus de arteria coroidea Ídem a lobectomía temporal anteromedial
Resección cortical	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsia focal con lesión no bien circunscrita Epilepsia focal cortical no lesional 	25 – 40 %	<ul style="list-style-type: none"> Déficit neurológico focal
Hemisferectomía o variantes Resección multilobar	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Sturge-Weber. Malformaciones del desarrollo cortical extensas Encefalitis de Rasmussen Epilepsia hemipléjica infantil o Síndrome HHE Otras gliosis extensas 	60 – 80 %	<ul style="list-style-type: none"> Aumento del déficit neurológico previo Hidrocefalia
Sección del cuerpo caloso (parcial o total)	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia focal o multifocal, con predominio de “CE de caída” 	↓ 5 % sin CE // 35 % en “CE de caída”	<ul style="list-style-type: none"> Mutismo posquirúrgico transitorio Desconexión interhemisférica (en la sección total)
Transección subpial múltiple	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsia focal en áreas elocuentes Síndrome de Landau-Kleffner 	16% sin CE // 60-70% de reducción > al 95%	<ul style="list-style-type: none"> Déficit neurológico focal

suprimir las CE, y otras paliativas, en las que por las características del paciente, solo se plantea disminuir la excitabilidad cortical o desconectar las vías de propagación de las CE y que va orientada a disminuir el número de CE o modificar sus características [130, 131, 165] (Tabla 27.1).

La resección cortical está indicada en pacientes con CE en las que el foco epiléptico está ubicado en zonas cerebrales bien localizadas y éstas pueden ser resecaadas con seguridad de no producir un déficit neurológico intolerable. Dentro de las técnicas de resección se encuentran:

- **Resección antero-medial del lóbulo temporal:** La lobectomía temporal anterior con amigdaló-hipocampectomía es el procedimiento más utilizado en cirugía de la epilepsia por ser la epilepsia del lóbulo temporal medial la más frecuente de todas las ER y con la que mejores resultados se obtienen. La resección se amplía en convexidad hasta un máximo de 6-6,5 cm en hemisferio no dominante y 4-4,5 cm en dominante, para evitar afectación del lenguaje [167, 168]. La amigdaló-hipocampectomía selectiva es otra técnica utilizada en resecciones temporales mediales, con similares resultados en cuanto a control de CE y en algunos estudios, con menor riesgo de déficit de memoria, según los casos [166]. La esclerosis de hipocampo es la patología fundamental en estudios histopatológicos, constituyendo entre un 50-65% en adultos. En niños, predominan los tumores neurogliales y las malformaciones del desarrollo cortical.
- **Lesionectomía:** Consiste en la extirpación selectiva de la lesión que afecta la corteza, habitualmente con sus márgenes, siendo únicamente necesario demostrar que la zona epileptógena coincide en su totalidad con el área de lesión estructural y no existe tejido adyacente o distante implicado en la génesis de las CE [113, 130, 131, 165, 166].
- **Resecciones neocorticales sin lesión o con lesión mal circunscrita:** Estas operaciones requieren un estudio mucho más detallado para identificar los límites de la zona epileptógena y de las áreas esenciales de corteza elocuente adyacentes, debiéndose demostrar la epileptogenicidad del tejido lesional en el caso que exista. Es la técnica más frecuente en epilepsia pediátrica [165]. Se detecta lesión en series quirúrgicas en torno al 75%, siendo las más frecuentes los tumores neurogliales, gliosis diversas y malformaciones del desarrollo cortical.
- **Hemisferectomía y variantes (hemisferectomía funcional, hemidecorticación, hemisferotomía periinsular, y otras) y resecciones multilobares amplias:** Son el exponente máximo de las técnicas de resección y de desconexión. La hemisferectomía anatómica dejó de utilizarse por el riesgo de hemorragia cerebral superficial, y en su lugar se realizan otras técnicas funcionales, que incluyen resección y desconexión combinada en algunas variantes y desconexión total del hemisferio completo en la hemisferotomía periinsular, todas ellas con resultados superponibles a la hemisferectomía. El objetivo de la evaluación prequirúrgica en estos casos es determinar la extensión de la alteración funcional y estructural del hemisferio afectado y si el hemisferio contralateral está razonablemente intacto. Se indica en pacientes con ER asociadas a lesiones amplias de un hemisferio y déficit neurológico severo dependiente de ese hemisferio, por lo general aparecidas en la infancia, debidas a procesos traumáticos, inflamatorios, degenerativos o de tipo congénito [113, 165].

En cuanto a las técnicas de desconexión, se realizan en aquellos pacientes que tienen varias zonas corticales con propiedades epileptógenas o bien que tienen la zona epileptógena ubicada en una región que no puede ser resecada. Entre ellas tenemos, además de la hemisferotomía periinsular, las siguientes:

- **Transecciones subpiales múltiples:** Se utiliza como alternativa a la resección cortical cuando el foco coincide con un área elocuente. Puede realizarse de forma aislada o asociada a resección cortical. Técnicamente consiste en realizar cortes perpendiculares de milíme-

tros de profundidad interrumpiendo las conexiones interneuronales horizontales conservando las verticales, con preservación de la función cortical. Con esto no se impide la aparición de CE, pero se dificulta la generación y propagación de descargas epilépticas al desagrupar grupos de neuronas con potencialidad epileptogénica. Se indica en epilepsias neocorticales en áreas elocuentes del lenguaje, motoras y sensitivas. También se ha utilizado en el síndrome de Landau- Kleffner [169].

- Sección del cuerpo caloso: Se trata de una técnica paliativa utilizada en pacientes con ER grave y que no son candidatos a resección cortical. Con esta técnica se trata de impedir la generalización de la descarga crítica, y con esto se puede proporcionar una mejoría importante en la calidad de vida de los pacientes. En general, se seccionan los dos tercios anteriores del cuerpo caloso. Los mejores resultados se obtienen cuando existe una historia bien documentada de CE incapacitantes de “caída brusca” como síntoma principal, habiéndose realizado en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsia multifocal con CE tónicas o atónicas frecuentes [113, 165].

► **Pregunta 171. ¿Qué pacientes son los que más se benefician con la cirugía?**

Existen una serie de patologías que han venido a llamarse de forma gráfica, “síndromes remediabiles con cirugía” porque tienen una historia natural conocida, siendo habitualmente muy refractarias a FAE, su evaluación prequirúrgica es relativamente fácil e incruenta y la cirugía ofrece unos excelentes resultados [164]. En éstas, la cirugía debería practicarse lo más precozmente posible, una vez demostrada la habitual refractariedad. Se consideran síndromes remediabiles quirúrgicamente:

- Epilepsia del lóbulo temporal medial secundaria a esclerosis del hipocampo: Es probablemente la forma de epilepsia más común y una de las más refractarias al tratamiento médico. Aparece en las dos primeras décadas de la vida y suele hacerse refractaria a FAE al final de la adolescencia o en el adulto joven.
- Lesiones estructurales corticales benignas circunscritas y de diversas localizaciones en áreas de escasa o moderada elocuencia.
- Epilepsias infantiles catastróficas secundarias a lesiones diversas y que puedan ser subsidiarias de resecciones amplias o alguna variante de hemisferectomía: Se denominan catastróficas por la elevada frecuencia y refractariedad absoluta de las CE y por estar asociadas a un importante retraso del desarrollo. Se incluyen patologías como hemimegalencefalia y otras malformaciones del desarrollo cortical difuso hemisférico, síndrome de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa, encefalitis de Rasmussen y gliosis de diversa índole como la Epilepsia hemipléjica infantil o síndrome HHE (Hemiplejía-Hemiconvulsión-Epilepsia).

Otros pacientes con ER que no pueden ser incluidos entre los anteriores, como son los que padecen epilepsia focal sin lesión detectable en imagen estructural, o con lesión asentada en zonas de alta elocuencia o bien lesiones amplias y mal circunscritas, pueden ser considerados potenciales candidatos a cirugía, si bien en ellos el estudio prequirúrgico va a ser mucho más complejo y exhaustivo, van a precisar la mayoría de las veces de registros vídeo-EEG prolongados con electrodos intracraneales y su evolución tras la cirugía no es

tan satisfactoria como la de los “síndromes quirúrgicos”. En estos casos, se debe profundizar en las posibilidades de tratamientos médicos emergentes antes de plantearse la resección [166]. En términos generales, los pacientes subsidiarios de cirugía tienen síndromes criptogénicos o sintomáticos, ya que los idiopáticos excepcionalmente tienen indicación quirúrgica, y los candidatos a técnicas de resección tienen síndromes epilépticos relacionados con la localización.

Además del síndrome epiléptico es importante el análisis de determinados aspectos paralelos en los pacientes con ER candidatos, para sentar la indicación de cirugía. Entre éstos se encuentra la necesidad de un adecuado balance entre los riesgos del estudio prequirúrgico y de la intervención, frente a la gravedad e impacto de la enfermedad en el desarrollo psicosocial y en la calidad de vida del paciente. Por otro lado, es fundamental la cooperación y motivación por parte del paciente para aceptar los procedimientos de evaluación prequirúrgicos, la intervención y el seguimiento del tratamiento posquirúrgico. Aunque la edad avanzada y el retraso mental, no son contraindicaciones formales, pueden condicionar en ocasiones la indicación de cirugía [167].

EVIDENCIAS	Nivel
El estudio prequirúrgico y la cirugía de la epilepsia tienen riesgos. El impacto en el desarrollo psicosocial y en la calidad de vida del paciente con ER a largo plazo puede tener mayor riesgo y gravedad	IV
En ocasiones la edad y el retraso mental pueden constituir factores limitantes para la cirugía de la epilepsia	IV

► **Pregunta 172. ¿Qué evidencias existen sobre la eficacia de la cirugía de la epilepsia?**

Existe alto nivel de evidencia en la epilepsia del lóbulo temporal medial, aportada por un ensayo clínico controlado aleatorizado con 80 pacientes seguidos durante un año, en el que se demostró la desaparición de CE invalidantes en el 58% de los tratados con cirugía, frente a un 8% de los pacientes tratados con FAE ($p < 0,001$), así como una mejor calidad de vida en el grupo intervenido. Un 38% de los pacientes tratados con cirugía quedaron libres de todo tipo de CE, con respecto al 3% de los tratados con FAE; no hubo muertes en el grupo quirúrgico y sí se produjo una en el grupo tratado con FAE. La lobectomía temporal anterior es superior al tratamiento con FAE en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial [168]. Es conocido desde hace más de una década, que la resección completa del hipocampo se asocia a un mejor resultado que la parcial, sin objetivarse un peor rendimiento neuropsicológico posquirúrgico [170].

Los resultados de dos revisiones sistemáticas a largo plazo (más de 5 años) demuestran un porcentaje de control de CE en epilepsia temporal del 61%, siendo mayor en epilepsia tumoral (76%) y menor en pacientes mayores de 50 años (41%), estudios antiguos (54%) y

aquellos con seguimiento mayor de 10 años (45%) [171, 172]. En una revisión sistemática se concluyó que los pacientes afectados de epilepsia del lóbulo temporal con CE parciales invalidantes y refractarias a FAE, deberían ser referidos a centros de cirugía de la epilepsia si bien los criterios de refractariedad no están del todo precisados [164].

En epilepsia neocortical tanto temporal como de otros lóbulos, se obtienen éxitos en el 60-90% en las epilepsias focales con lesión, excepto en las malformaciones del desarrollo cortical. En estas últimas, así como en las formas criptogénicas, no se modifica el pronóstico según la localización del foco (temporal, frontal, parietal u occipital), y es necesario en la mayor parte de los casos, realizar un estudio con electrodos intracraneales y se suelen precisar resecciones amplias. A pesar de todo, el pronóstico es peor que en los casos de epilepsia sintomática a otro tipo de lesiones [113, 165-167]. En una revisión sistemática, se aportaba un control completo de CE del 49%, 21% con mejoría de CE y 30% sin mejoría de un total de 298 pacientes con todo tipo de epilepsias neocorticales. Se puede concluir, que aunque son numerosas las series de casos referidas, no existe suficiente evidencia para realizar una recomendación plena y definitiva sobre la cirugía en pacientes con epilepsia neocortical [164].

En la revisión sistemática con evolución a largo plazo (más de 5 años) antes aludida, al analizar los pacientes con epilepsia neocortical, se agruparon los resultados en cuanto a control de CE por lóbulos, obteniendo un 27% de control de CE en epilepsia frontal, un 46% en occipital y un 46% en parietal. La epilepsia temporal neocortical es asociada a epilepsia de lóbulo temporal medial, y se obtiene un resultado conjunto del 61% de pacientes libres de CE. Cuando se agrupa la cirugía de epilepsia temporal y neocortical de otros lóbulos se obtiene una cifra global del 59%, alcanzándose los mejores resultados en malformaciones vasculares, en niños, en pacientes operados después de 1980 y con seguimientos mayores de 10 años [171].

En la misma revisión se registraron 169 casos de hemisferectomía y variantes con control completo de CE a los 5 años del 61%, un 35% de control de CE graves e invalidantes para la sección del cuerpo caloso y 16% para las transecciones subpiales múltiples [171]. En otro metaanálisis específico de transecciones subpiales múltiples, se obtuvo un resultado de 60-70% de paciente con una de reducción de más de un 95% de las CE [169].

EVIDENCIAS	Nivel
En epilepsia del lóbulo temporal medial, la cirugía es más efectiva que el tratamiento con FAE y mejora la calidad de vida	I
En epilepsia del lóbulo temporal medial, la resección completa del hipocampo es más efectiva que la resección parcial	II
En los pacientes con epilepsia neocortical con lesión y con CE invalidantes y refractarias a FAE, en los que no haya contraindicación quirúrgica, la cirugía ofrece beneficios frente al tratamiento médico a largo plazo	III
En los pacientes con ER y déficit focales consecutivos a procesos estructurales de un hemisferio, la hemisferectomía funcional o alguna de sus variantes es superior al tratamiento médico a largo plazo	III

► **Pregunta 173. ¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes con las distintas técnicas de cirugía?**

Las secuelas de la lobectomía temporal anterior más amigdalohipocampectomía son habitualmente bien toleradas y transitorias. La más frecuente consiste en la cuadrantanopsia superior homónima contralateral, habitualmente no percibida por el paciente, siendo menos frecuente una disnomia, habitualmente transitoria, de aparición en la cirugía del hemisferio dominante. También puede producirse afectación de memoria verbal o visual, dependiendo su cuantía del estado de memoria del paciente previo a la cirugía [113, 166]. En la amigdalohipocampectomía selectiva se han descrito paresias aisladas del III par y existe un mínimo riesgo de ictus en el territorio de la arteria coroidea, además de la posible afectación visual, mnésica y del lenguaje que aparece, en la lobectomía temporal estándar. La lobectomía temporal y amigdalohipocampectomía también se ha asociado a depresión posquirúrgica, más frecuente en los pacientes con resección del lóbulo temporal derecho [167].

En las exéresis neocorticales el riesgo de complicaciones depende en parte del tipo de estudio, ya que la implantación de electrodos intracraneales tiene un riesgo incrementado, aunque escaso, de infección y hemorragia. En un estudio multicéntrico sueco, de 205 registros con electrodos intracraneales se produjeron solo complicaciones menores en el 6,9% de los pacientes [173]. Cuando la intervención se realiza sobre áreas motoras, sensitivas o del lenguaje, existe mayor riesgo de morbilidad por déficit en estas esferas, aunque este riesgo disminuye si se practica con mapeo cortical previo, cirugía en paciente despierto y se realiza resección asociada a transecciones subpiales múltiples [166, 167, 169].

La hemisferectomía puede producir un empeoramiento del déficit motor, si éste no era completo, aunque generalmente es transitorio, excepto para la motilidad de la mano. Se agrava igualmente el déficit campimétrico si éste era parcial. Por todo ello es obligado valorar el balance riesgo-beneficio entre el déficit y control de las CE, que va acompañado habitualmente de mejoría en la esfera cognitiva y en calidad de vida. La hemisferotomía periinsular suele ser la técnica con menor morbilidad de todas las variantes de hemisferectomía [174].

Las transecciones subpiales múltiples suelen presentar escasas complicaciones y las que aparecen suelen ser transitorias y se deben a pequeños sangrados subpiales [169].

La sección del cuerpo calloso puede tener como secuela transitoria un cuadro de mutismo e indiferencia en el periodo posquirúrgico precoz, a veces prolongado. Otras menos probables son el síndrome de desconexión interhemisférica en el caso de callosotomía total y un incremento de CE focales en algunos casos. La morbilidad y mortalidad de esta técnica en sí son bajas [113].

Como complicaciones globales de toda la cirugía se describen déficits posquirúrgicos en el 6% e infecciones posquirúrgicas del 5% [171]. Como secuelas psiquiátricas el 25-40% presentan disforia, también transitoria. A pesar de esto, el porcentaje de depresión a largo plazo es menor en el grupo de pacientes intervenidos con respecto al grupo de pacientes tratados con FAE.

La mortalidad global es baja [173]. En el estudio aleatorizado de cirugía del lóbulo temporal no se registró mortalidad [168]. En una revisión sistemática, las complicaciones quirúrgicas se presentaron en el 11% de 556 paciente, 3% experimentaron déficit neurológicos

permanentes y 2 pacientes fallecieron al mes de la intervención [164]. Los resultados de la revisión sistemática realizada por la AHQR (Agency for Healthcare Research and Quality) norteamericana, quedan reflejados en la tabla 27.2 [114].

Tabla 27.2. Mortalidad y morbilidad global de los tipos de cirugía de epilepsia más habituales [114]

Procedimiento quirúrgico	Mortalidad	Secuelas graves o permanente	Secuelas leves o transitorias
Cirugía sobre lóbulo temporal	0,24% (5/2065)	2% (42/2091)	6% (79/1339)
Cirugía sobre lóbulo frontal	1% (1/96)	8,4% (31/369)	36% (120/369)
Hemisferectomía o variantes	2,6% (7/266)	1,1% (3/266)	21,4% (41/193)
Sección del cuerpo calloso	0,93% (6/643)	3,6% (24/661)	22% (157/597)
Transección subpial múltiple	0% (0/236)	5,9% (14/236)	19,1% (45/236)

► **Pregunta 174. ¿Los estudios que se realizan en la evaluación prequirúrgica deben ser estándar o adaptados a las características de cada paciente?**

En el estudio de un posible candidato a cirugía de la epilepsia es necesario identificar de la forma más precisa posible la zona epileptógena y determinar que su extirpación o desconexión no causará secuelas inaceptables. La zona epileptógena es un concepto teórico que se define como el área cerebral indispensable para generar las CE y que debe ser reseca-da para dejar al paciente libre de CE. Esta zona, se infiere a partir de la asociación de una serie de pruebas complementarias diagnósticas [113, 166]. Son fundamentales en la definición de la zona epileptógena y podrían ser consideradas como las pruebas básicas, la MVEEG con electrodos de superficie, la RM de alto campo con protocolo específico de epilepsia y una valoración neuropsicológica. Otras pruebas, como la RM Espectroscópica y Funcional, la Tomografía con Emisión de Fotón Único (SPECT) ictal e interictal, la Tomografía con Emisión de Positrones (PET) interictal, la Magnetoencefalografía y la MVEEG con electrodos intracraneales, se deberán realizar en aquellos casos en los que con las pruebas básicas no se haya podido caracterizar bien la zona epileptógena. Por todo esto, para la determinación de la zona epileptógena, cada centro de cirugía de epilepsia debe contar con un protocolo bien estructurado y basado en la experiencia del equipo en las diferentes técnicas de estudio [175].

No están estandarizados en estudios consensuados o con alto nivel de evidencia, qué pruebas se deben realizar en cada una de las técnicas de resección. Ahora bien, debe realizarse a los pacientes una RM de alto campo, una MVEEG y un estudio neuropsicológico. Este último, en casos puntuales de epilepsias catastróficas de presentación precoz, resulta

de difícil obtención y valoración. Con los datos obtenidos de estos estudios, en una gran parte de las epilepsias temporales mediales y de las epilepsias neocorticales con lesión bien circunscrita, puede llegarse a un diagnóstico prequirúrgico preciso y proceder a la cirugía [168, 175]. En casos de epilepsia temporal medial en los que existan dudas sobre bilateralidad crítica, o exista lesión neocortical asociada, a veces puede ser necesario practicar MVEEG con electrodos intracraneales invasivos (subdurales o profundos), ó semiinvasivos de foramen oval, y ocasionalmente, puede ser necesario el test de lateralización de memoria y lenguaje (Test de Wada), a pesar del avance creciente en las técnicas de imagen cerebral funcional [175].

En las resecciones neocorticales puede ser suficiente la delimitación precisa con las pruebas básicas para realizar una lesionectomía, que en algunos centros se realiza guiada por electrocorticografía. En determinadas patologías como las malformaciones del desarrollo cortical o cuando no se detecte lesión en RM estructural, se debe proceder a la implantación de electrodos intracraneales, para determinar con exactitud la extensión de la zona epileptógena y cuando ésta se localice en áreas elocuentes es precisa la práctica de mapeo cortical. En epilepsias neocorticales criptogénicas los estudios de neuroimagen funcional, fundamentalmente SPECT ictal, PET y técnicas de fusión de imagen funcional y estructural, pueden aportar información al decidir la zona de implantación de los electrodos intracraneales.

En pacientes con indicación de hemisferectomía funcional y callosotomía no suelen ser necesarios estudios muy exhaustivos, siendo suficiente con los resultados de las pruebas básicas. Los pacientes con indicación de transecciones subpiales múltiples precisan normalmente exploración con electrodos intracraneales y mapeo cortical [169].

El protocolo de estudio debe ser seleccionado de forma individualizada para cada paciente concreto, según las peculiaridades y necesidades del caso, así como de la experiencia de la unidad médico-quirúrgica. Algunos hospitales se basan más en registros neurofisiológicos de diversa complejidad y otros realizan la selección basándose más en la localización de lesión con técnicas avanzadas de imagen cerebral estructural y funcional. Ahora bien, todos los centros de cirugía de epilepsia deben contar con la suficiente formación y con todas las técnicas disponibles de MVEEG, para poder ofertar a los pacientes candidatos la mayor precisión diagnóstica y los mejores resultados posibles con la cirugía [130, 131, 165, 166, 175].

EVIDENCIAS	Nivel
Las características del paciente y la experiencia del centro influyen en el tipo de estudio prequirúrgico a realizar en todo paciente subsidiario de cirugía	IV

► **Pregunta 175. ¿Qué debe hacerse con el tratamiento con FAE, si se logra el control absoluto de las CE tras la cirugía?**

No es conocido con exactitud porqué muchos pacientes con un control completo de CE, experimentan recurrencia de CE después de la discontinuación de FAE tras un periodo de tiempo adecuado. Existe igualmente poca información de cuando y como debe realizarse la reducción y suspensión de medicación tras un intervalo postoperatorio libre de CE [176].

Los factores de riesgo de recurrencia de CE tras el cese de FAE posquirúrgico no se han determinado adecuadamente, no existiendo ECA al respecto. Sí existen algunas series basadas en observaciones clínicas retrospectivas, en las que se constató un porcentaje de recurrencia a los 2 y 5 años de la suspensión de FAE del 14% y 36% respectivamente [177]. En otro estudio prospectivo previo, los resultados fueron muy similares, con un 77% libre de CE tras suspensión de FAE al año, 72% a los 2 años y 66% a los 3 años. Por el contrario, únicamente un 3% y 7% de los pacientes que no suspendieron por completo FAE recurrieron las CE a los 2 y 5 años en este estudio [167]. Se observó que el mayor riesgo de recurrencia acontece en los 3 primeros años tras la discontinuación de FAE y que la posibilidad de recurrencia no se relaciona con el tiempo de tratamiento con FAE postoperatorio. El único factor de riesgo de recurrencia de CE tras la suspensión de FAE encontrado, fue la mayor duración de la epilepsia previa a la cirugía, de lo que se deduce la necesidad de cirugía precoz. Es un hándicap para la validez de las conclusiones el hecho que sea retrospectivo [167].

En el metaanálisis a largo plazo (más de 5 años), cuando se investigan los resultados de todos los tipos de cirugía, en cuanto al estado de tratamiento con FAE, de 15 series de cirugía en los que no se especificaba si estaban o no con CE, el 20% permanecían libres de FAE, en monoterapia el 41% y en politerapia el 31%. De los pacientes con epilepsia temporal, consiguieron el cese de FAE el 14%, 50% estaban en monoterapia y 33% en politerapia. Los porcentajes son incompletos, porque no todos los estudios daban datos de todas las categorías de tratamiento. En edad infantil, los resultados son mejores que en los adultos y en concreto, cuando se analizan todos los tipos de cirugía, el 27% de los niños estaban sin CE y sin FAE a los 5 años, frente a un 19% de los adultos [172]. En otro metaanálisis acerca de la evolución a largo plazo de CE y FAE tras cirugía del lóbulo temporal, el 25% de los adultos y el 31% de los niños, estaban sin CE y sin FAE [176].

De las diversas publicaciones, se desprende para todos los tipos de cirugía y para todas las edades, que alrededor de las dos terceras partes de los pacientes que quedan libres de todo tipo de CE, y que suspenden los FAE tras un periodo prudencial, seguirán libres de CE y los que recurren lo suelen hacer en los primeros años del cese del tratamiento. No existen datos sobre la reducción parcial de FAE y el riesgo de recurrencia. Si consideramos como “epilepsia curada” la no recurrencia de CE tras un periodo prolongado (entre 2 y 5 años) de suspensión de FAE, se puede estimar que se alcanza en uno de cada cuatro pacientes intervenidos por epilepsia del lóbulo temporal, que en algún artículo reciente se eleva hasta un 42% sin CE y sin FAE a dos años [178].

Con estos datos, aunque los factores de riesgo para recurrencia de CE no han sido bien establecidos, parece que la disminución de FAE puede comenzar después de uno a dos años de cese de CE tras la cirugía, conociendo que en uno de cada tres pacientes recurrirán las CE. No obstante, una gran proporción de pacientes permanecen con auras y CE

leves no discapacitantes y en tratamiento con un solo FAE. Hasta que no se realicen ensayos clínicos controlados con seguimientos prolongados sobre discontinuación de FAE, será difícil conocer con precisión cuantos pacientes son totalmente “curados” mediante cirugía.

EVIDENCIAS	Nivel
De los pacientes a los que se le practica cirugía de la epilepsia y quedan libres de todo tipo de CE, las dos terceras partes seguirán en remisión de CE si dejan de tomar FAE tras un periodo de tiempo adecuado	IV

Recomendaciones // Cirugía de la epilepsia	Grado de recomendación
En todo candidato a cirugía de epilepsia se debe realizar un adecuado balance entre los riesgos de morbi-mortalidad y el beneficio resultante en calidad de vida. Así mismo es fundamental la motivación por parte del paciente para aceptar los procedimientos de estudio prequirúrgicos y la cirugía. En ocasiones la edad y el retraso mental pueden constituir factores limitantes	RS
El estudio prequirúrgico en todo paciente subsidiario de cirugía debe ser realizado en función de las características del paciente y la experiencia del centro en donde vaya a ser evaluado e intervenido	RS
Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial con CE invalidantes y refractarias a FAE deben remitirse a un centro de cirugía de la epilepsia para valoración prequirúrgica, si bien los criterios de refractariedad no están bien establecidos	A
Al paciente con epilepsia del lóbulo temporal medial con CE invalidantes y refractarias a FAE, se le debe proponer la resección temporal si cumple criterios de cirugía tras el estudio prequirúrgico apropiado	A
En epilepsia del lóbulo temporal medial, la resección completa del hipocampo se asocia a un mejor resultado que la resección parcial, sin objetivarse un peor rendimiento neuropsicológico posquirúrgico	B
Los pacientes con epilepsia neocortical con lesión y que tengan CE invalidantes y refractarias a FAE, deben remitirse a un centro de cirugía de la epilepsia para valoración prequirúrgica	C
Al paciente con epilepsia neocortical con lesión y con CE invalidantes y refractarias a FAE, en los que se demuestre indicación quirúrgica y relación riesgo-beneficio positiva, se les debe proponer cirugía	C
Los pacientes con ER y déficit focales consecutivos a procesos estructurales de un hemisferio, deben ser evaluados para una hemisferectomía funcional o alguna de sus variantes y proponer cirugía si la relación riesgo-beneficio es positiva	C
A los pacientes que se le practique cirugía de la epilepsia y queden libres de todo tipo de CE, se les debe proponer la reducción paulatina de los FAE y si es factible la suspensión total tras un periodo de tiempo adecuado	RS

Capítulo 28

Otras formas de tratamiento en la epilepsia

Introducción

A pesar de los avances en investigación farmacológica, alrededor de una tercera parte de los pacientes epilépticos continúan teniendo CE con el tratamiento farmacológico más idóneo. La cirugía ofrece a algunos de estos pacientes una remisión parcial o completa de la epilepsia a largo plazo e incluso la curación. No obstante, muchos epilépticos resistentes a FAE no son subsidiarios de cirugía por diversos motivos, estando condenados a seguir presentando CE con variable frecuencia e intensidad. En algunos de estos casos puede estar indicada alguna otra forma terapéutica ya consolidada en la práctica clínica o en fases experimentales avanzadas. En este capítulo se revisan estas formas de tratamiento alternativo, como la radiocirugía estereotáctica, las distintas técnicas de estimulación eléctrica y magnética, la DC y otros fármacos que pueden mostrar alguna utilidad en el tratamiento antiepiléptico.

► **Pregunta 176. ¿Qué es la radiocirugía estereotáctica?**

Es un técnica terapéutica en la que se aplica una dosis alta de radiación que proviene de una fuente externa, de forma estereotáctica, en un volumen reducido y localizado de tejido cerebral, provocando su destrucción diferida con una mínima irradiación de los tejidos circundantes. Se trata de un método no invasivo, que puede ser utilizado como alternativa a la neurocirugía convencional, irradiación craneal y braquiterapia en pacientes seleccionados con distintos tipos de lesiones intracraneales. La forma de irradiación puede ser mediante fotones procedentes del “Gamma-knife” o uno de los variados aceleradores lineales (“LINAC”), o mediante partículas pesadas generadas en sincrociclotrones de alto coste y uso complejo. Con todos los sistemas, es necesaria la colocación de un marco estereotáctico para la inmovilización y cálculo de la zona a tratar y posterior irradiación.

Desde hace años, la radiocirugía estereotáctica está consolidada como una forma de tratamiento muy efectiva en las malformaciones arteriovenosas y en ciertos tipos de tumores cerebrales benignos y malignos de pequeño tamaño [179]. La mayoría de los estudios de radiocirugía en epilepsia están realizados con “Gamma-knife”. Se sabe que la radiación gamma produce un efecto antiepiléptico y no es necesaria la necrosis tisular para inducir la desaparición de las CE, existiendo una respuesta dosis-dependiente [180, 181].

► **Pregunta 177. ¿En qué pacientes epilépticos está indicada la radiocirugía estereotáctica?**

Existen estudios con nivel de evidencia I que muestran una mejoría en el tamaño del tumor o en la supervivencia de pacientes con 1-3 metástasis cerebrales que recibieron radiociru-

gía estereotáctica asociada a radiación cerebral completa, comparados con pacientes que fueron sometidos solamente a radiación cerebral completa. El resto de estudios realizados con radiocirugía tiene un menor nivel de evidencia. Ahora bien, el número de publicaciones es tan amplio que permite recomendar la radiocirugía en pacientes con distintas lesiones de pequeño tamaño (< 3 cm.), bien sola o asociada a otras modalidades de tratamiento, especialmente en aquellas que estén situadas en zonas cerebrales de especial complejidad quirúrgica, cuando sean múltiples o en pacientes con contraindicación quirúrgica [179].

En el análisis de la evolución de las CE asociadas a tumores cerebrales y malformaciones arteriovenosas, habitualmente existe una eliminación o reducción considerable de las CE, meses después de la radiocirugía, en el 55 al 80% de los pacientes, siendo especialmente favorable en la epilepsia asociada a malformaciones arteriovenosas, en las que el cese de las CE es independiente de la desaparición o reducción del nido de la malformación [181].

El tratamiento radioquirúrgico de los angiomas cavernosos es controvertido, porque no se ha podido confirmar una clara evidencia de disminuir la probabilidad de causar una hemorragia cerebral. No obstante, sí ha sido demostrada una reducción de las CE asociadas (en torno al 50% de pacientes libres de CE) y se recomienda su uso para tratar la epilepsia asociada a cavernomas ubicados en zonas cerebrales muy elocuentes [180, 181]. Un estudio comparativo de tratamiento mediante radiocirugía versus cirugía de resección de cavernomas, demostró que la exéresis proporcionó un mayor control de las CE y una menor probabilidad de aparición de hemorragia [182].

La radiocirugía es un tratamiento eficaz y bien tolerado en los pacientes con hamartomas hipotalámicos que habitualmente cursan con CE gelásticas y de otros tipos, así como afectación cognitiva y de conducta. Dado el menor perfil de efectos adversos con radiocirugía con respecto a la cirugía, y su nivel de eficacia, debe ser recomendada como técnica de elección en estos individuos, a los que deben darse dosis de radiación en los márgenes de la lesión, para conseguir el mayor grado de eficacia [183].

Desde hace más de 10 años, se viene utilizando la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal medial, con controversias diversas, debidas sobre todo a la precoz y alta efectividad de la cirugía de resección, en contraste con el efecto diferido y su correspondiente morbilidad, que genera la radiocirugía. No obstante, se ha confirmado como una forma de tratamiento eficaz y relativamente segura en estos pacientes, que sufren exacerbación transitoria de las CE parciales entre los 6 y 12 meses, a partir de los cuales experimentan una reducción paulatina de las CE, hasta su desaparición en un porcentaje similar a la cirugía de resección [180, 181]. Se ha comprobado que la eficacia es persistente en el tiempo, con un 60% de pacientes libres de CE durante un seguimiento superior a 5 años [184]. Un estudio realizado en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial tratados con radiocirugía estereotáctica, aleatorizados a recibir dosis bajas y altas de radiación, seguidos durante un periodo superior a 3 años, patrocinado por el Instituto Nacional de la Salud Norteamericano, ha concluido con buenos resultados en cuanto a su perfil de eficacia y estado neuropsicológico posterior [181]. Aunque son necesarios estudios con mayor volumen de pacientes y sobre todo análisis comparativos con la cirugía de resección del lóbulo temporal que tiene un nivel de evidencia I de efectividad, la radiociru-

gía puede ser recomendada en pacientes seleccionados con epilepsia del lóbulo temporal medial que tengan contraindicación o se prevea una alta morbilidad quirúrgica.

También se ha practicado sección del cuerpo calloso con radiocirugía estereotáctica, con mejoría equiparable a la cirugía abierta a los meses de ser practicada, y escasa morbilidad. No obstante, el futuro de la sección del cuerpo calloso mediante cirugía abierta o radiocirugía es incierto, dado el escaso número de pacientes que se benefician realmente con la técnica y porque la ENV tiene un perfil de indicaciones similar, con menor morbilidad [181].

EVIDENCIAS	Nivel
La radiocirugía es una terapia efectiva en el tratamiento de las CE asociadas a malformaciones arteriovenosas y tumores	III
La radiocirugía es un tratamiento efectivo en los pacientes con hamartomas hipotalámicos	III
La radiocirugía es un tratamiento efectivo en pacientes seleccionados con epilepsia del lóbulo temporal medial que tengan contraindicación para la cirugía o se prevea una alta morbilidad quirúrgica	III

► **Pregunta 178. ¿Qué efectos secundarios tiene la radiocirugía estereotáctica en los pacientes con epilepsia?**

Los efectos adversos de la radiocirugía son derivados del efecto de la radiación sobre el tejido cerebral, que en esencia son el edema cerebral y la radionecrosis, que habitualmente son leves si se programa bien la dosis y el volumen de tejido a tratar [179-181]. Los riesgos a largo plazo de la radiocirugía en epilepsia son desconocidos, pero basándose en estudios de radiocirugía en el tratamiento de tumores cerebrales, la probabilidad de complicaciones vasculares o neoplasias secundarias parece ser excepcional [180].

La radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal medial es muy atractiva, dado que evita una craneotomía y su morbilidad asociada. El principal obstáculo para la consolidación de la radiocirugía en este tipo de epilepsia es su efecto diferido y la aparición de morbilidad durante el periodo de latencia, que puede prolongarse hasta dos años, habiéndose descrito aumento de CE, EE, síntomas de hipertensión intracraneal e incluso casos de muerte relacionada con la epilepsia durante este periodo [180, 181]. Son habituales los cambios posradioterápicos sobre el lóbulo temporal tratado, consistentes en edema cerebral que se desarrolla a partir de los 6-12 meses y alcanza su acmé durante el segundo año; puede llegar a ser intenso y se requiere entonces el uso de corticoides de forma mantenida para su control [185].

► Pregunta 179. ¿Qué es la estimulación del nervio vago?

La ENV es una modalidad de tratamiento paliativo coadyuvante, que ha sido utilizada en más de 50 mil pacientes con ER desde hace unas dos décadas. Puede ser de utilidad, tanto para CE parciales como generalizadas, incluso en pacientes que no han respondido al tratamiento quirúrgico de la epilepsia. Consiste en la estimulación intermitente del nervio vago, producida por un generador de impulsos eléctricos, que se coloca bajo la piel a nivel infraclavicular o periaxilar del lado izquierdo y está conectado con el nervio vago del mismo lado a nivel del cuello, mediante dos electrodos subcutáneos. El generador permite ser activado y desactivado y las características del estímulo se pueden modificar externamente. La batería del generador dura varios años y admite ser reemplazada bajo anestesia local. Los parámetros de estimulación como la frecuencia e intensidad de la corriente y la duración y la periodicidad del estímulo son programables, según las características del paciente. También, se pueden proporcionar estímulos adicionales a los programados para prevenir o abortar CE o parar la estimulación de forma temporal mediante un electroimán, incluso por el paciente o sus cuidadores, adecuadamente instruidos. El estímulo eléctrico se realiza en el lado izquierdo para evitar la bradicardia o arritmias que se generan cuando se aplican en el nervio vago derecho. El mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque si se sabe que la ENV activa los circuitos talámicos y de otras estructuras límbicas, que se producen alteraciones de aminoácidos y neurotransmisores cerebrales y que se modifican los patrones EEG [186].

► Pregunta 180. ¿Qué evidencia existe acerca de la eficacia de la ENV en la epilepsia?

En un metaanálisis se analizaron dos ensayos aleatorizados y cegados, con un total de 312 pacientes con ER focal, mayores de 12 años, a los que se les implantó un sistema de ENV, con un periodo de evaluación de 3 meses tras el inicio de ENV [187]. La aleatorización fue a estimulación con frecuencia, amplitud de pulso y tiempo de administración de estímulo elevados, frente a frecuencia, amplitud y tiempo de administración de estímulo bajos. Los dos ensayos incluyeron grupos tratados con un control activo, aunque el paradigma de estimulación en el grupo control tenía una amplitud y frecuencia de estímulo mucho menor, asumiéndose la hipótesis de que el grupo tratado con estimulación alta, tendría una mayor reducción de CE. Los resultados mostraron una eficacia significativamente mayor de la modalidad de elevada estimulación frente a la de baja estimulación, con una odds ratio estimada de respondedores (mayor o igual al 50% de reducción de CE con respecto al periodo basal) de 1,93 (IC del 95% de 1,1 a 3,3). Se demostró una disminución de CE comprendida entre el 24,5 y el 28 % en el grupo de estimulación alta. Se estimó el abandono del tratamiento por cualquier causa, encontrándose que éste era poco frecuente, lo que sugería que se trata de un tratamiento bien tolerado. Los puntos débiles de estos ensayos eran el tiempo de seguimiento corto y que no se podía estimar el beneficio neto de la implantación de la ENV al no haber un grupo control sin ENV activa. A pesar de esto, un Comité de evaluación de la Academia Americana de Neurología, se pronunció manifestando que existía suficiente evidencia de clase I para indicar la ENV como eficaz y efectiva en pacientes mayores de 12 años con epilepsia parcial refractaria a FAE. No obstante, también se indicó

que dado que la ENV no producía remisión de las CE en la mayoría de los casos y que es moderadamente invasiva y costosa, su uso debía de reservarse para aquellos pacientes con ER que no toleraran los efectos adversos de los FAE, en los que una reducción parcial en la frecuencia de las CE pueda mejorar significativamente su calidad de vida [188].

En los estudios a largo plazo se ha comprobado que su eficacia y efectividad se incrementa con el tiempo. En un estudio abierto con 440 pacientes con ER focal, se comprobó que de un 23% de pacientes respondedores a los 3 meses, se pasó a un 43% de respondedores al segundo y tercer año [189]. En otro estudio de largo seguimiento con 48 pacientes, de un 26% de reducción media de CE al año, se alcanzó el 52 % de reducción de CE a los 12 años de ENV; solo tres pacientes consiguieron una remisión de CE superior a 1 año [190].

Con posterioridad a su aprobación se demostró su eficacia en edad infantil y en epilepsia generalizada sintomática [186]. Así, en un estudio retrospectivo multicéntrico con 50 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut de edad media de 13 años, a los 6 meses se alcanzó una disminución de al menos el 50% de las CE en el 58% de los pacientes y el número de CE atónicas se redujo al 55% a los 3 meses y al 88% a los 6 meses [191]. También, en estudios a largo plazo se ha comprobado una tendencia a la mejoría progresiva tras periodos de estimulación prolongada con ENV en estos pacientes [192].

Sus efectos positivos sobre el estado de alerta diurno y sobre la elevación del humor y calidad de vida, han llevado a que sea utilizado en pacientes con epilepsia menos grave que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos iniciales [186]. Como resumen de los resultados de estos estudios, entre un tercio y la mitad de los pacientes se consideran respondedores, de los que muy pocos alcanzan la remisión completa de CE, otro tercio de los pacientes experimentan una reducción en el número de CE inferior al 50% y en el resto no se produce ninguna mejoría.

EVIDENCIAS	Nivel
La ENV puede ser efectiva en la reducción del número de CE en pacientes mayores de 12 años con ER focal y puede ser implantada tras un adecuado análisis del riesgo-beneficio	I
La ENV puede ser efectiva en la reducción del número de CE en pacientes de todas las edades con ER focal y generalizada sintomática y puede ser implantada tras un adecuado análisis del riesgo-beneficio	III
La eficacia del tratamiento tiende a mejorar paulatinamente a partir de los 6-12 meses posteriores a la implantación de la ENV	III

► **Pregunta 181. ¿Qué efectos secundarios tiene la ENV?**

En general se considera una forma terapéutica segura, con una baja frecuencia de complicaciones agudas graves, aunque se ha descrito asistolia en torno al 0,1% durante la colocación intraoperatoria del estimulador [186]. Sin embargo, esto no ha sido comunicado tras la cirugía. En una cohorte de 1819 pacientes tratados con ENV seguidos durante 3176 personas-año posimplantación, las tasas de mortalidad y de muerte súbita inesperada e inexplicada fueron similares a las encontradas en los ECA de FAE de segunda generación y en las cohortes de pacientes con ER a FAE [193]. Otras complicaciones perioperatorias ocasionales son la infección (3-6% de los casos), que puede requerir la retirada de la ENV, dehiscencia de la herida y parálisis de cuerda vocal.

Los efectos secundarios a largo plazo son leves o moderados y bien tolerados y aparecen durante los periodos de estimulación nerviosa [186]; los más frecuentes son ronquera, tos irritativa, disnea, parestesias, tortícolis o dolor en el cuello. La ronquera se debe a que por la estimulación se excitan fibras del nervio laríngeo recurrente que originan una adducción tónica de la cuerda vocal ipsilateral. En algunos pacientes esto puede originar disnea, especialmente durante el ejercicio. Estos síntomas se resuelven de forma espontánea, en la mayoría de los casos en los primeros 6-12 meses tras la implantación de la ENV, y en otros mediante reducción de la intensidad de la corriente, no requiriendo reintervención [189, 190]. Han sido descritos también trastornos del ritmo respiratorio y apnea obstructiva del sueño [192].

La mayor limitación de la ENV es que la gran mayoría de los pacientes no quedan libres de CE, su eficacia es similar en los ensayos a los nuevos FAE de segunda generación y la necesidad de programación y controles periódicos.

► **Pregunta 182. ¿Existen otras modalidades de estimulación eléctrica, útiles en el tratamiento de la epilepsia?**

En los últimos años existe un gran interés en la estimulación eléctrica cerebral directa para el tratamiento de la epilepsia, tanto a nivel de las estructuras cerebrales profundas como sobre la zona cortical epileptógena. No obstante, su desarrollo está siendo complejo, dado que la estimulación cerebral en la epilepsia se enfrenta a la dificultad de no disponer del control clínico directo en el tiempo operatorio como ocurre en pacientes con alteraciones del movimiento, que permite la optimización en la colocación del estimulador, sino que los resultados tienen que ser valorados a largo plazo en función de la evolución de las CE.

Estimulación eléctrica cerebral profunda

En un intento de inhibir la propagación de las CE o modificar el umbral de las mismas, se ha aplicado estimulación eléctrica sobre el cerebelo, sustancia negra, núcleo subtalámico, diversas regiones del tálamo y de los ganglios basales. Los resultados no han sido uniformes entre los distintos autores [194]. Se ha realizado un estudio piloto aleatorizado y a doble ciego con estimulación continua de la corteza cerebelosa superomedial en 5 pacientes con CE refractarias convulsivas generalizadas de diversos tipos, comprobándose una reducción significativa en las CE tónicas y tónico-clónicas a los seis meses de estimulación,

que se mantuvo durante el periodo de estudio de dos años [195]. En algunos estudios abiertos se ha demostrado que la estimulación eléctrica continua sobre la región anterior del tálamo y sobre el núcleo subtalámico reduce la frecuencia de las CE, de forma diferida [194].

Estimulación eléctrica cortical sobre la zona epileptógena

Los estudios preliminares realizados en animales y humanos han demostrado la eficacia en la epilepsia tanto de la estimulación cortical continua como intermitente en respuesta a estímulo EEG. Ha sido publicado un estudio aleatorizado y a doble ciego realizado con 4 pacientes afectos de epilepsia temporal medial refractaria con contraindicación quirúrgica, a los que se aplicó estimulación eléctrica continua en hipocampo, actuando como controles los propios pacientes durante los periodos en los que no recibían estímulo eléctrico. La estimulación continua produjo una reducción del 15% de CE, aunque los resultados no alcanzaron significación estadística, concluyendo los autores que la magnitud de la eficacia fue menor a la encontrada en los estudios abiertos [196].

La eficacia de la estimulación eléctrica cortical intermitente en respuesta a estímulo EEG ha sido probada en varios ensayos abiertos, demostrando su utilidad tanto en la supresión de la descarga epiléptica como en el cese de la CE electroclínica [194]. Actualmente está en marcha un estudio multicéntrico, aleatorizado y cegado, sobre la efectividad de la neuroestimulación eléctrica en respuesta a estímulo EEG en pacientes con ER (RNS™ - www.neuropace.com -). En el análisis de eficacia preliminar, con los 24 primeros pacientes, se ha obtenido una reducción del 50% de CE en el 43% de pacientes para las CE parciales complejas y en el 35% de pacientes para todos los tipos de CE [197].

La estimulación cerebral directa para la epilepsia es una opción terapéutica de futuro para un subgrupo de pacientes seleccionados, siendo necesarios nuevos ensayos que demuestren su auténtica efectividad en un mayor número de pacientes, los parámetros de estimulación ideal, las dianas cerebrales idóneas y unos criterios de selección apropiados.

EVIDENCIAS	Nivel
La estimulación eléctrica cerebral es en la actualidad una terapia experimental en pacientes con ER	IV

► Pregunta 183. ¿Es útil la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la epilepsia?

La estimulación magnética transcraneal está siendo objeto de gran atención en el tratamiento de la ER en pacientes con focos identificables a nivel de convexidad cortical, dado que no requiere cirugía ni mantenimiento de estimuladores internos. En un estudio aleatorizado y a doble ciego, realizado con 21 pacientes con ER sintomática a malformaciones del desarrollo cortical, se realizó estimulación magnética transcraneal sobre la zona de la mal-

formación de forma activa o ficticia, y se comprobó que disminuyeron significativamente el número de CE durante al menos los dos meses subsiguientes a la estimulación activa, así como el número de descargas epileptiformes, con efectos adversos leves y bien tolerados [198]. Otros autores, no han encontrado diferencias significativas en la reducción de CE, aunque si han encontrado disminución de la actividad epileptiforme interictal [199]

La estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la epilepsia es una modalidad atractiva y prometedora para un subgrupo de pacientes seleccionados con ER, aunque son necesarios nuevos estudios que demuestren su auténtica efectividad.

EVIDENCIAS	Nivel
La estimulación magnética transcraneal es en la actualidad una terapia experimental en pacientes con ER	IV

► Pregunta 184. ¿Qué es la dieta cetógena, cuantos tipos existen y que efectividad tiene en el tratamiento de la epilepsia?

La dieta cetógena (DC) es un tipo especial de alimentación que imita el estado metabólico del ayuno y consigue un efecto antiepileptico a través de mantener el organismo en cetosis continua, mediante un régimen alimentario estricto, normocalórico, caracterizado por un aporte muy alto en grasas, bajo en hidratos de carbono y proteínas, pero suficiente para cubrir las necesidades nutricionales del paciente, incluidas las exigidas para el normal crecimiento en niños (relación grasas / carbohidratos + proteínas = 4 / 1).

En diferentes países y centros se aplican modificaciones sobre este esquema básico. En la actualidad, se utilizan distintos tipos de DC, que quedan recogidos en la tabla 28.1. Están en curso varios estudios prospectivos controlados y aleatorizados con el objetivo de evaluar diferencias entre algunas de estas variantes de DC, pero hasta el momento no se ha demostrado superioridad de unas sobre otras. El inicio gradual de la DC frente al ayuno inicial ha mostrado igual efectividad a largo plazo con menores efectos adversos iniciales [200].

Un metaanálisis reciente de 19 estudios observacionales con 1084 pacientes en total, la mayoría de ellos menores de 18 años con una edad media de 5,78 años para valorar la eficacia de la DC en un periodo de 24 meses ha demostrado una odds ratio estimada de 2.25 (IC del 95% = 1.69-2.98) de éxito en el tratamiento (más de un 50% de reducción de CE) entre los pacientes que mantuvieron la DC más de 3 meses frente a aquellos que la discontinuaron [201]. De los pacientes que siguieron con la DC durante 24 meses (alrededor del 40% de los que la iniciaron) consiguieron una reducción superior al 50% de CE el 83%; el 52% más del 90% de reducción y un 24% alcanzaron el control completo de las CE. El 50% de los pacientes suspendieron el tratamiento principalmente por la ineficacia en el control de las CE (46% de los que la abandonaron) y el incumplimiento del estricto régimen dietético que es preciso mantener. En un estudio prospectivo y abierto, del empleo de la DC modificada de Atkins en pacientes adultos de 18 a 53 años con ER se ha evidenciado su eficacia en los resultados preliminares [202].

Tabla 28.1. Tipos de dieta cetógena

Variantes de dieta cetógena (DC)	Comentarios
DC sin ayuno inicial	Igual efectividad a largo plazo con menores efectos adversos iniciales que con la DC con ayuno inicial
DC con modificación de la proporción de grasas / proteínas + carbohidratos, comprendida entre 2/1 y 5/1	Tratan de conseguir una mejor tolerabilidad
DC con preparados comercializados	Uso de fórmulas comerciales (Keto Cal® y otras) para mezclar con agua y obtener una solución equilibrada desde el punto de vista nutricional. Ideadas para pacientes alimentados a través de gastrotomía
DC con mayor aporte de triglicéridos de cadena media (dieta MCT), frente a la habitual DC con triglicéridos de cadena larga (dieta LCT clásica)	La dieta MCT es más cetogénica que la LCT, lo que permite una mayor incorporación de carbohidratos. No obstante, tiene más efectos adversos gastrointestinales.
DC modificada de Atkins	Restringe carbohidratos (10 g por día en niños y 15 g en adultos), sin restricción de proteínas, líquidos ni calorías. Trata de conseguir mejor tolerabilidad y menor índice de abandonos
DC de bajo índice glucémico	Permite una ingesta de carbohidratos más liberalizada, pero limitada para los que elevan más la glucemia como frutas, pan y féculas. Trata de conseguir mejor tolerabilidad y menor índice de abandonos

No se han publicado estudios clase I ni clase II acerca de la eficacia de la DC, lo que es lógico debido a las dificultades que conllevaría realizar un estudio con cegamiento de un tratamiento tan complejo para pacientes, familiares y médicos. Además, el análisis de la respuesta de la epilepsia a la DC se ha sustentado en muchos estudios en la valoración del número de pacientes que han mantenido dicho tratamiento, basándose en la presunción de que los que se benefician con la DC en el control de las CE, es más probable que mantengan el tratamiento, lo cual comporta un sesgo hacia una valoración positiva de su eficacia. También debe tenerse en cuenta que hay pocas publicaciones disponibles con datos de

calidad que analicen pacientes tratados más de 12 meses con la DC. En un estudio retrospectivo que revisó a 28 pacientes sometidos a DC, se comprobó su efectividad mantenida durante más de 6 años [203].

EVIDENCIAS	Nivel
La DC es una alternativa terapéutica probablemente efectiva para pacientes pediátricos con ER focal y generalizada	III
La DC es una alternativa terapéutica posiblemente efectiva para pacientes adultos con ER focal y generalizada	III

► **Pregunta 185. ¿En qué pacientes epilépticos está indicada la DC?**

La DC se ha empleado en pacientes de distintas edades con ER, tanto con CE parciales como generalizadas. En la mayoría de los estudios, los niños pequeños han mantenido el tratamiento durante más tiempo que los niños mayores y adolescentes, en parte por las mayores dificultades para conseguir una adherencia adecuada a la dieta de estos últimos [201].

La heterogeneidad en el diseño de los estudios y en la descripción de las variables no permite analizar qué pacientes son los que más se beneficiarían de la DC. Sin embargo, existen series de casos que describen el uso de la DC con buenos resultados, en el tratamiento de los espasmos infantiles, en el síndrome de Lennox Gastaut, en la epilepsia sintomática a esclerosis tuberosa, en el síndrome de Dravet, en la epilepsia sintomática a anomalías de la migración neuronal, en la epilepsia mioclónico-astática de Doose, en el síndrome de Rett y en otros síndromes epilépticos refractarios, especialmente los que cursan con CE mioclónicas. Los pacientes con CE generalizadas han mostrado mejor cumplimiento que los que presentan CE focales [201]. Los peores resultados se obtienen en pacientes con epilepsias focales sintomáticas y en pacientes con CE parciales complejas [204].

También, la DC se emplea en determinados errores congénitos del metabolismo, por un lado como tratamiento de primera línea de la epilepsia que suele presentarse en estas enfermedades, y también como sustrato para mantener el metabolismo energético cerebral. Así, está indicada en la deficiencia de piruvato deshidrogenasa, y en algunas deficiencias del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial entre otras.

Antes de iniciar la DC deben excluirse las contraindicaciones de ésta, como son las deficiencias de carnitina, primarias o secundarias, los defectos de la beta oxidación de los ácidos grasos, la presencia de enfermedades hepáticas o metabólicas que interfieran con la homeostasis de la glucosa o de los cuerpos cetónicos, las porfirias y algunas enfermedades mitocondriales como la deficiencia de piruvato carboxilasa, enfermedad en que la DC puede ser letal [201, 204].

EVIDENCIAS	Nivel
Determinadas alteraciones metabólicas pueden contraindicar la DC	III

► **Pregunta 186. ¿Qué efectos secundarios y cuánto tiempo debe mantenerse la DC en el tratamiento de la epilepsia?**

Los efectos adversos son relativamente frecuentes, y así, en el citado metaanálisis de 1084 pacientes fue la causa de discontinuar la DC en el 13.2% de los casos [201]. La mayoría de los efectos adversos son leves, no afectan la tolerabilidad y raramente precisan interrumpir el tratamiento. Los efectos secundarios precoces y transitorios que pueden minimizarse si se evita el ayuno inicial son hipoglucemia, acidosis metabólica, deshidratación y somnolencia. Otros efectos adversos precoces menos frecuentes son miocardiopatía, hepatitis, pancreatitis (asociada a hipertrigliceridemia, así como al uso concomitante de VPA) y alteraciones bioquímicas (hipoproteinemia, hipomagnesemia, hiponatremia). Los efectos adversos más comunes en pacientes en que se ha mantenido la DC al menos 3 meses, son las molestias gastrointestinales como anorexia (13%), náuseas o vómitos (5%) y estreñimiento (14-50%), irritabilidad (4%) y somnolencia (4%) [201]. En adultos son frecuentes la pérdida de peso y las irregularidades menstruales en mujeres.

Los efectos adversos tardíos más habituales son la aparición de dislipemia, de urolitiasis, de afectación del crecimiento a largo plazo, de fracturas y propensión a pequeños sangrados [203]. Un estudio de seguimiento prospectivo de 141 niños durante 2 años encontró un aumento de lipoproteínas aterogénicas VLDL y LDL, junto a una disminución del colesterol HDL [205]. Sin embargo, tiende a normalizarse con el transcurso del tiempo [203]. Se desarrollan cálculos renales en el 5-10% de los pacientes (mayor incidencia en tratamientos de duración mayor a 6 años). La DC produce un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento en los niños más pequeños. Es frecuente la pérdida de peso durante los primeros 3 meses. El mantenimiento de la DC a largo plazo (más de 6 años) se asocia a una talla y un peso por debajo del percentil 10 [203]. La DC se relaciona con osteopenia y mayor riesgo de fracturas en tratamientos prolongados. Se aconseja de rutina el empleo de un polivitamínico junto a suplementos de calcio y de otros minerales [203].

Un estudio que analizó la función cardíaca de 20 pacientes pediátricos en tratamiento con DC encontró miocardiopatía manifestada con un intervalo QTc prolongado en tres pacientes y otros tres pacientes desarrollaron cardiomegalia [206]. En 1084 pacientes tratados con DC se encontraron 9 fallecimientos de los cuales 8 se consideraron no relacionados con dieta [201].

Por todos estos motivos, se aconseja que un experto en nutrición experimentado y un neurólogo o neuropediatra supervisen al paciente de forma estrecha y mantenida. Cuando la DC es efectiva, habitualmente se comprueba en las primeras dos semanas de su instauración. Si a los 2 meses no se ha producido una mejoría significativa, es poco probable que un tratamiento a largo plazo sea exitoso [200]. Cuando la DC es efectiva (más de un 50%

de reducción del número de CE) suele mantenerse alrededor de 2 - 3 años, y posteriormente se retira de forma gradual, en un periodo de 6 - 12 meses. La suspensión de la DC también suele llevarse a cabo tras 2 años de tratamiento en aquellos pacientes que han adquirido un control completo de las CE, en muchos de estos pacientes tras una supresión previa completa de los FAE. Alrededor de un 20% de los pacientes libres de CE presentan recurrencia de éstas tras el cese de la DC. Por otro lado, es habitual que en los pacientes con buena respuesta a la DC se mantenga durante más tiempo, en parte por rechazo del paciente o familiares a interrumpirla [203].

EVIDENCIAS	Nivel
El seguimiento estrecho del paciente, vigilando el estado nutricional y los posibles efectos adversos mejoran los resultados de la DC	III

► **Pregunta 187. ¿Qué otros fármacos no considerados como antiepilépticos tienen utilidad en el tratamiento crónico de la epilepsia?**

Inmunoglobulinas. Ha sido demostrado en un estudio abierto la utilidad de las inmunoglobulinas en el tratamiento de la encefalitis de Rasmussen y se ha recomendado su uso en aquellos pacientes en los que la hemisferectomía no esté indicada, en las raras formas de progresión lenta del adulto y en los casos de afectación bilateral [207]. No obstante, en sentido amplio el tratamiento de elección en la encefalitis de Rasmussen es la cirugía y el uso de las inmunoglobulinas debe ser reservado para estos casos y durante cortos periodos de tiempo. No existe indicación de usar inmunoglobulinas en otros supuestos de ER, tanto de la infancia como del adulto [208].

Tratamiento hormonal

- **Corticoides-ACTH.** No existe evidencia de eficacia de los corticoides o ACTH en el tratamiento de la ER infantil [209], salvo en el tratamiento del Síndrome de West, en el síndrome de Landau-Kleffner y su variante punta-onda durante el sueño de ondas lentas [210] y en el tratamiento de la encefalitis de Rasmussen [207].
- **Gestágenos y antiestrógenos.-** El uso de progesterona natural, progesterona sintética y citrato de clomifeno en mujeres con ciclos anovulatorios, pueden tener eficacia y efectividad en ER catamenial. Se debe administrar bajo control ginecológico y siempre que estén agotadas las posibilidades de tratamiento con FAE [6].

Otros

- **Antagonistas del calcio.** La flunarizina puede tener un efecto débil sobre las CE pero tiene una tasa alta de abandonos debido a efectos adversos, por lo que su uso no debe

ser recomendado en general, como tratamiento coadyuvante de la epilepsia. No existen pruebas del beneficio de la nifedipina o nimodipino como tratamiento asociado en epilepsia [211].

- **Acetazolamida.** Aunque no existen estudios controlados, es efectiva en terapia asociada en ER tanto en CE parciales como generalizadas, sobre todo mioclónicas y de ausencias [212]. Tiene pocos efectos secundarios, siendo su mayor inconveniente la aparición de tolerancia, por lo que se ha utilizado con resultados aceptables de forma intermitente en epilepsia catamenial [6].

EVIDENCIAS	Nivel
Otros fármacos no considerados antiepilépticos como inmunoglobulinas, hormonas esteroideas y acetazolamida pueden tener efectividad en pacientes seleccionados	III

Recomendaciones // Otras formas de tratamiento en la epilepsia	Grado de recomendación
La radiocirugía es una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de las CE asociadas a malformaciones arteriovenosas y tumores	C
La radiocirugía es el tratamiento de elección en los hamartomas hipotalámicos	C
La radiocirugía puede ser utilizada en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial en los que se prevea una elevada morbilidad con la cirugía o exista contraindicación para la cirugía de resección del lóbulo temporal	C
La ENV puede ser efectiva en la reducción del número de CE en pacientes mayores de 12 años con ER focal y puede ser implantada tras una adecuado análisis del riesgo-beneficio	A
La ENV puede ser efectiva en la reducción del número de CE en pacientes de todas las edades con ER focal y generalizada sintomática y puede ser implantada tras una adecuado análisis del riesgo-beneficio	C
La estimulación eléctrica cerebral y la estimulación magnética transcortical son en la actualidad terapéuticas experimentales en pacientes con ER	RS
La DC es una alternativa terapéutica probablemente efectiva para pacientes pediátricos con ER focal y generalizada	C
La DC es una alternativa terapéutica posiblemente efectiva para pacientes adultos con ER focal y generalizada	C
Antes de iniciar una DC deben excluirse siempre las posibles contraindicaciones y una vez iniciada se debe realizar un seguimiento estrecho del paciente, vigilando el estado nutricional y los posibles efectos adversos	RS
El tratamiento con la DC debería mantenerse dos meses para comprobar si hay respuesta eficaz y cuando es efectiva mantenerse dos años, con posterior retirada gradual de ésta durante 6-12 meses	C
Otros fármacos no considerados antiepilépticos como inmunoglobulinas, hormonas esteroideas y acetazolamida pueden tener efectividad en pacientes seleccionados	C

Capítulo 29

Estilo de vida en el paciente epiléptico crónico

Introducción

El tratamiento de las epilepsias incluye, además de la medicación específica, una serie de medidas higiénicas dirigidas a evitar posibles factores precipitantes de las CE. El consumo de bebidas alcohólicas y sustancias que desciendan el umbral convulsivógeno, la privación de sueño, la tensión emocional, la fiebre y, en algunos casos, estímulos visuales o de otra estirpe sensorial, se han considerado elementos que deben advertirse como desencadenantes de CE en un paciente epiléptico e incluso como favorecedores para el desarrollo posterior de la enfermedad. Aunque los pacientes epilépticos deben llevar, dependiendo de la gravedad del proceso, una vida esencialmente normal, se desaconsejan actividades que puedan implicar un riesgo elevado, en caso de producirse una CE, para el enfermo o para las demás personas.

► **Pregunta 188. ¿El consumo de alcohol u otras drogas está relacionado con una mayor incidencia de CE en pacientes epilépticos?**

Desde postulados fisiopatológicos el consumo de alcohol podría aumentar la frecuencia de CE a través de una disminución del umbral de epileptogénesis, interfiriendo con el patrón de sueño e interaccionando con la medicación antiepileptica. Sin embargo, el nivel de evidencia científica que sustenta esta hipótesis no es alto. Así, en una revisión de la literatura, utilizando como palabras clave “alcohol” y “epilepsy”, solo se ha encontrado un ensayo clínico controlado publicado, en el que se comparó la frecuencia de CE en pacientes epilépticos que consumían 1-3 unidades estándar (US) de alcohol (1 US = 8-10 gramos de alcohol) dos veces en semana, frente a un grupo control que no consumió alcohol, sin que se evidenciaran diferencias significativas [213]. Los autores advierten que las epilepsias generalizadas idiopáticas podrían ser más susceptibles al efecto proconvulsivante del alcohol, sin que aporten evidencias al respecto. Más recientemente, fue publicado un estudio de casos y control en el que evaluaron los factores de riesgo para una primera CE en 278 personas, encontrando que la ingesta de 50 gramos diarios de alcohol (unas 6 unidades estándar) se asociaba con una OR de 4,9 (IC 95%=3,1-7,9) a un mayor riesgo de desarrollar una primera CE generalizada [214].

Disponemos, además, de varios estudios basados en encuestas estructuradas que tratan de recabar los desencadenantes de las CE en pacientes con epilepsia conocida. Así, en una encuesta realizada a más de 1600 pacientes epilépticos, un 5,7% mencionaron el consumo de alcohol como desencadenante habitual de sus CE [215]. Por el contrario, en otro

estudio este porcentaje se sitúa en el 0,5% de una muestra de 400 enfermos epilépticos [216].

Por último, también se ha analizado el efecto del alcohol sobre el riesgo de recurrencia tras una primera CE no provocada. Así, existe un estudio experimental no controlado que analiza este punto en una cohorte de 76 pacientes analizados de forma prospectiva, en el que no se encontraron diferencias significativas en porcentaje de recurrencia entre pacientes que consumieron alcohol frente a los que no lo hacían [217].

Podría pensarse que el consumo de alcohol puede actuar como factor adicional a otros que predisponen para el desarrollo de CE en pacientes no epilépticos. En este sentido, un estudio multicéntrico de casos y controles, demostró que el consumo crónico de alcohol no supone un riesgo mayor para el desarrollo de una primera CE aguda sintomática en individuos que hubieran sufrido un ictus isquémico, traumatismo craneoencefálico o tumor cerebral, incluso con ingestas superiores a los 50 gramos de alcohol al día [218].

Por lo que se refiere a las CE vinculadas al consumo de drogas ilícitas, la más frecuente es la cocaína, de la que se han publicados muchos casos aislados o series de casos aunque no existen, como era lógico presuponer por cuestiones éticas, ensayos controlados que hayan establecido una relación de causalidad de alto nivel de evidencia. Sí se sabe que las CE acontecen en aproximadamente el 3% de los adictos a cocaína, independientemente de su vía de administración. Más raramente se han descrito, a través de casos aislados o pequeñas series de casos, CE en individuos que consumen anfetaminas y heroína.

EVIDENCIAS	Nivel
El consumo de 25-30 gramos diarios de alcohol o menos, dos veces por semana, no se acompaña de una peor evolución de la epilepsia, con respecto a la abstinencia de alcohol	II
El consumo de más de 50 gramos diarios de alcohol está asociado a un mayor riesgo de padecer una primera CE generalizada	III
Las CE acontecen en aproximadamente el 3% de los adictos a cocaína, independientemente de su vía de administración	IV

► Pregunta 189. ¿Existen alimentos o regímenes alimenticios, aparte de la DC, que puedan influir en una mayor o menor incidencia de CE en pacientes epilépticos?

Realizamos una búsqueda de evidencia científica sobre la influencia en el control de las CE de pacientes epilépticos en relación con las sustancias a las que más frecuentemente se atribuye epileptogenicidad como son la cafeína, suplementos nutricionales que contengan efedra (ma huang), ginkgo biloba, glutamato monosódico y aspartamo.

- **Productos que contienen Cafeína:** La cafeína actúa, a través de un bloqueo selectivo de los receptores A1 y A2 de la adenosina, como un estimulante global de la excitabilidad cortical y, por tanto, como un posible estimulante de la epileptogénesis. Dicha sustancia se encuentra en el café (*Coffea arabica*), té (*Camelia sinensis*), cacao (*Theobroma cacao*), mate (*Ilex paraguayensis*), refrescos de cola (*Cola acuminata* y *cola nítida*) y en la semilla de una planta trepadora denominada guaraná (*Paullinia cupana*) que se ha popularizado como suplemento energético.

Una búsqueda bibliográfica utilizando los términos “coffe”, “tea”, “cocoa”, “kola” y “guarana”, combinadas con “epilepsy” recupera un solo ensayo clínico controlado, que toca de forma tangencial el tema, y que demostró que el pretratamiento con cafeína en enfermos con depresión susceptibles de terapia electroconvulsiva no modifica el umbral de epileptogénesis de forma significativa cuando es comparado con placebo [219].

El resto de estudios son series breves de casos o casos clínicos aislados en los que se describe un aumento de frecuencia de CE en enfermos epilépticos o de debut de CE en pacientes previamente sanos, en relación con el consumo de grandes cantidades de café o té [220] o suplementos dietéticos o energéticos que contengan cafeína entre sus ingredientes [221]. Ningún estudio de alto nivel de evidencia científica ha demostrado que la contribución de la ingesta de cafeína tenga influencia en el control de las CE en enfermos epilépticos.

- **Productos que contienen alcaloides de la Efedra:** Los suplementos dietéticos que incluyen alcaloides de la efedra (ma huang en la literatura médica china) han tenido una amplia difusión como coadyuvantes a los regímenes de adelgazamiento y también como productos energéticos usados en situaciones de altos requerimientos físicos. La *Ephedra sínica* contiene un 1,25% de efedrina y otros alcaloides relacionados que tienen un efecto simpaticomimético sobre los receptores adrenérgicos α_1 , β_1 y β_2 . Un análisis de efectos adversos reportados a la FDA entre 1997 y 1999 reveló la existencia de varios casos de la aparición de CE cronológicamente asociadas con el consumo de efedra. Ello estimuló la realización de una investigación sistemática sobre los efectos adversos de la efedra sobre el SNC y del Sistema Cardiovascular [222]. En dicha revisión se encontraron 31 casos de efectos adversos definitiva o probablemente relacionados con el consumo de efedra de los que 7 tuvieron CE (22,5% del total). Con posterioridad, en una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los suplementos que contienen efedra se llega a las mismas conclusiones [223], por lo que se puede concluir que los suplementos nutricionales que incluyen alcaloides de la efedra predisponen a la aparición de CE. Muchos de los suplementos que incluyen alcaloides de la efedra también incluyen cafeína entre sus compuestos y varios de los casos reportados de CE corresponden al consumo de productos que incluyen ambas sustancias, por lo que es de suponer que esta combinación puede ser especialmente proconvulsivante.
- **Ginkgo Biloba:** En la literatura médica se recoge un número significativo de casos clínicos en los que se le atribuye una función promotora de la aparición de CE en pacientes epilépticos o en personas sanas [224, 225]. Para explicar este efecto se ha recurrido a la acción de la ginkgotoxina, un antagonista competitivo del fosfato de piridoxal, que a su vez actúa como coenzima de la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD). La depleción

del fosfato de piridoxal resulta en un descenso en la actividad de la GAD y, secundariamente, también en un descenso de la formación de GABA.

- **Otras sustancias:** Se han descrito casos aislados de CE desencadenadas por el consumo de glutamato monosódico (un ingrediente habitual en la comida china) y de aspartamo, en este caso fundamentalmente en enfermos diagnosticados de fenilcetonuria. No hay estudios que desde el punto de vista metodológico sean correctos, como para sustentar estas observaciones.

EVIDENCIAS	Nivel
El pretratamiento con cafeína en pacientes depresivos susceptibles de terapia electroconvulsiva no modifica el umbral de epileptogénesis	II
Se ha descrito aumento de la frecuencia de CE en enfermos epilépticos o CE de debut en personas sanas en relación con el consumo de grandes cantidades de café o té	IV
Los suplementos nutricionales que incluyen alcaloides de la efedra predisponen a la aparición de CE, especialmente si van asociados a grandes cantidades de cafeína	III
El consumo de Ginkgo Biloba puede inducir la aparición de CE en pacientes epilépticos o en personas sanas	IV

► **Pregunta 190. ¿Qué fármacos se han mostrado como inductores de CE en pacientes con epilepsia?**

Un buen número de medicamentos se han relacionado con un descenso en el umbral de epileptogénesis en enfermos epilépticos. En la mayoría de los casos las descripciones son anecdóticas o representan series pequeñas de casos, existiendo una ausencia de evidencias consistentes en este tema. La tabla 29.1 resume aquellos fármacos en los que una revisión de la literatura permite encontrar al menos alguna descripción aislada y en los que, por tanto, se puede plantear la duda sobre si su uso es o no recomendable en enfermos epilépticos [226]. Se ha realizado una búsqueda selectiva de las evidencias disponibles en cada grupo farmacológico.

- **Anestésicos:** Solo encontramos un ensayo clínico no controlado, en el que se analizó los efectos sobre el trazado EEG del sevofluorano y del propofol en pacientes no epilépticos sometidos a anestesia general. En todos los pacientes tratados con sevofluorano se demostró la aparición de actividad eléctrica epileptiforme en las dosis habitualmente utilizadas en las anestесias generales [227]. No se encontró dicha evidencia en el caso del propofol, aunque existe otro estudio similar que encontró que este fármaco era capaz de producir cambios excitatorios a nivel electroencefalográfico en más de un 5% de los

Tabla 29.1. Fármacos que se han relacionado con una disminución del umbral de epileptogénesis

CE frecuentes (series de casos)	CE infrecuentes o raras (casos aislados)	
Aminofilina**	Antidepresivos Tricíclicos	Litio
Anfotericina*	Antineoplásicos	Maleato de Feniramina
Bupropión	Azatadina	Mexiletina
Cefalosporinas*	Ciproheptadina	Nefazodona
Ciclosporina	Desclorfeniramina	Olanzapina
Clorpromazina	Doxepina	Perfenazina
Clozapina	Enflurano	Pimozide
Meperidina	Fentanilo	Prometazina
Imipenem*	Flufenazina	Propofol
Penicilinas*	Flupentixol	Pseudoefedrina
Petidina	Haloperidol	Sumatriptán
Quinolonas	Inhibidores de la MAO	Tacrolimus
Sevoflurano***	Inhibidores recaptación de serotonina	Teofilina
		Terapia Hormonal Sustitutiva
	Isoflurano	Tioridazina
	Isoniazida	Trifluoperazina

* Aumento de frecuencia a dosis altas

** Aumento de la duración de las CE

*** Actividad eléctrica epileptiforme

pacientes tratados [228]. Ninguno de los estudios señalados demuestra, sin embargo la aparición de CE clínicas. El resto de los anestésicos en los que se ha reportado CE anecdóticas, como el enflurano o el isoflurano no disponen de estudios de alto nivel de evidencia que sustente esta hipótesis.

- **Antibióticos:** No encontramos ningún ensayo controlado ni estudios de alto nivel de evidencia, aunque el hecho de que la administración sobre todo de betalactámicos a altas dosis es capaz de favorecer la aparición de CE es un hecho refrendado por la práctica clínica habitual. El meropenem parece demostrar un perfil menos proconvulsivante que el resto de los betalactámicos y cefalosporinas, por lo que su uso puede ser preferido a los demás en el caso de enfermos epilépticos [229]. En el caso de la anfotericina, solo existen casos aislados, sobre todo en enfermos con infección VIH concomitante. Las quinolonas también pueden inducir CE en sujetos predispuestos.
- **Antidepresivos:** Los antidepresivos pueden ejercer un efecto proconvulsivante a través de un antagonismo del GABA. Nuevamente, nos enfrentamos a una ausencia de evidencias de primer nivel. La mayoría de las comunicaciones corresponden a casos aislados de CE desencadenadas después del inicio de un tratamiento con antidepresivos tricíclicos,

pero también con inhibidores de la recaptación de serotonina. Estos últimos son considerados como los antidepresivos de primera línea en enfermos epilépticos por su bajo potencial proconvulsivante en estudios animales. Su problema deriva de su posible interacción con los FAE más utilizados, situación que sin embargo, no se produce con dos de ellos: citalopram y escitalopram, por lo que estos antidepresivos podrían perfilarse como los de elección en enfermos epilépticos. En segunda línea se encontrarían los agentes capaces de actuar sobre receptores mixtos: mirtazapina, trazodona, venlafaxina. Estos fármacos tampoco han demostrado potencial epileptogénico en estudios básicos, con la excepción del bupropión, usado además como disuasorio del tabaquismo, que dispone de un estudio prospectivo que demuestra que la posibilidad de desarrollar CE en pacientes tratados con este fármaco es superior a la de la población general [230].

- **Antipsicóticos:** Los antipsicóticos pueden inducir un desequilibrio entre la neurotransmisión dopaminérgica-colinérgica y la depleción de GABA. En la actualidad, se asume que la tasa de incidencia de CE es alta con clozapina y clorpromacina (superior al 1%) [231] y que tienen una tasa intermedia (menos de un 1% de los pacientes tratados) la flufenacina, tioridazina, perfenacina y trifluoperazina. El potencial proconvulsivante parece dosis-dependiente, por lo que, en cualquier caso, se debe evitar una titulación rápida de estos fármacos en pacientes epilépticos. En base a estos estudios, los antipsicóticos de elección para pacientes epilépticos son los atípicos risperidona, olanzapina y quetiapina.
- **Estimulantes:** El metilfenidato dispone de un estudio no controlado, prospectivo que evaluó el grado de control de las CE en 6 pacientes epilépticos adultos con trastorno de atención e hiperactividad, en el que se demostró que su uso era seguro y no repercutía en la incidencia de las CE [232].

EVIDENCIAS	Nivel
La aminofilina, bupropión, beta-lactámicos, clorpromazina y clozapina tienen propiedades proconvulsivantes dosis-dependiente	III
El resto de fármacos consignados en la tabla 29.1 tienen posibles propiedades proconvulsivantes	IV
El metilfenidato no incrementa la incidencia de CE en pacientes epilépticos	III

► **Pregunta 191. ¿Las modificaciones del ritmo de sueño y su cantidad, pueden influir en una mayor incidencia de CE en pacientes epilépticos?**

La privación de sueño es un evento citado entre el 11,6 y el 18% de los epilépticos como factor desencadenante de CE [215, 216, 233]. Hemos realizado una búsqueda de la evidencia disponible al respecto a través de una búsqueda selectiva con los términos “sleep deprivation”, “sleep” and “epilepsy”. En el único ensayo clínico controlado que evalúa esta afir-

mación, 42 pacientes con epilepsia parcial refractaria a tratamiento médico fueron sometidos a una privación de sueño a noches alternativas y otros 42 se asignaron a un grupo con ritmo de sueño normal, sin que se evidenciaran diferencias en el número de CE entre los grupos [234].

Existe otro estudio prospectivo no controlado en el que se evaluaron 71 adultos con epilepsia relacionada con la localización encontrando que por cada hora de aumento de la cantidad de sueño nocturno de la noche precedente, la probabilidad relativa de tener una CE al día siguiente descendía de manera significativa (OR 0.91, 95% IC 0.82, 0.99), sugiriendo la contribución de un buen descanso nocturno al control de las CE [235]. Por otra parte, en un estudio caso-control en el que se evaluaron los factores de riesgo para una primera CE generalizada en 278 personas, se demostró que la privación de sueño está relacionada con un incremento de la probabilidad de tener una primera CE tónico-clónica generalizada con una OR de 2.4 (IC 95%=1.4-4.1) [214].

En resumen, aunque los enfermos tienden a atribuir el aumento de sus CE a la falta de sueño, los escasos estudios disponibles tienen resultados contradictorios acerca que el papel que la privación de sueño puede tener sobre la frecuencia de CE. Probablemente este papel es más importante en epilepsias generalizadas y controladas con FAE que en epilepsias focales y refractarias.

EVIDENCIAS	Nivel
En epilepsia parcial refractaria a FAE, la privación de sueño no incrementa el número de CE con respecto a pacientes con las mismas características con ritmo de sueño normal	I
La privación de sueño está relacionada con un incremento de la probabilidad de tener una primera CE tónico-clónica generalizada	III

► **Pregunta 192. ¿El estrés puede influir en una mayor incidencia de CE en pacientes epilépticos?**

La asociación entre estrés y el incremento de la frecuencia de CE en enfermos epilépticos ha sido comunicada anecdóticamente. Sin embargo, la demostración de esta asociación es problemática por la ambigua definición a que está sujeto un factor como el estrés emocional. Además, el estrés en sí mismo puede asociarse a otros factores precipitantes de CE, tales como el consumo de alcohol o la privación de sueño.

En un estudio, se encontró que un incremento de un punto en las escalas de base 10 de estrés y ansiedad, se asociaba con un incremento del riesgo de tener una CE al día siguiente (OR 1.06, 95% CI 1.01, 1.12) [235]. En el año 2008 ha sido publicado un estudio epidemiológico extenso que analizó las tasas de CE en una población de 300.000 soldados pertenecientes al ejército israelí en función de las unidades de destino, describiéndose que aquellos soldados no epilépticos destinados a unidades de combate, sometidos a mayores

requerimientos físicos y emocionales tenían significativamente una mayor tasa de CE no provocadas que sus compañeros destinados a unidades administrativas con un Riesgo Relativo de 1,29 [236]. Al margen de estos dos estudios epidemiológicos, también existe algún estudio prospectivo no controlado, que demuestra la asociación de un aumento en la frecuencia de CE en pacientes diagnosticados de epilepsia con eventos emocionales mayores [237]. Por último, los estudios disponibles basados en encuestas a enfermos epilépticos sobre sus factores desencadenantes de sus CE siempre incorporan el estrés como uno de los más frecuentemente referidos con porcentajes que oscilan entre el 23,7 y el 30% [215, 216]. En resumen, los estudios disponibles proveen cierto grado de evidencia de la contribución de los factores estresantes al aumento de la frecuencia de CE en pacientes epilépticos así como de primeras CE en pacientes no epilépticos.

EVIDENCIAS	Nivel
El estrés esta asociado al aumento de la frecuencia de CE en pacientes epilépticos así como de primeras CE en pacientes no epilépticos	III

► **Pregunta 193. ¿Los procesos febriles pueden influir en una mayor incidencia de CE en pacientes epilépticos?**

La fiebre es citada con frecuencia por los propios epilépticos como uno de los factores desencadenantes de CE. Entre un 5,1% [215] y un 14% [216] de los pacientes con todo tipo de síndrome epiléptico, mencionaron los procesos febriles como desencadenantes habituales de sus CE. En la principal serie de niños con ER, recientemente publicada y en la que se describen los factores desencadenantes descritos por los padres de 798 niños con ER, la presencia de un cuadro febril alcanzó un porcentaje de citación del 32%, apuntando a la posibilidad de que este sea el factor desencadenante más frecuente en la población infantil [233]. Sin embargo, todos estos datos contrastan con la ausencia de estudios de alto nivel de evidencia capaces de establecer esta asociación de manera contundente. Nuestra recomendación es tratar con antitérmicos la fiebre mantenida en pacientes con epilepsia durante la edad pediátrica.

EVIDENCIAS	Nivel
La fiebre puede ser un desencadenante de CE en pacientes epilépticos, sobre todo en niños	IV

► **Pregunta 194. ¿Es recomendable el ejercicio físico en el enfermo epiléptico?**

Una revisión de la literatura no recupera ningún ensayo clínico controlado que evalúe el efecto del ejercicio físico en los enfermos epilépticos. Sí existe, sin embargo, un estudio prospectivo no controlado que no demostró cambio en la frecuencia de CE en adultos tras un programa de ejercicio aeróbico de 4 semanas de duración [238]. Además existen evidencias experimentales que apoyan la inocuidad del ejercicio físico en la epileptogénesis [239]. Por todo ello y teniendo en cuenta el beneficio general sobre la calidad de vida del ejercicio físico, se puede recomendar una actividad física habitual en el enfermo epiléptico evitando los deportes que puedan acarrear riesgo físico en caso de ocurrir una CE espontánea (submarinismo, alpinismo, motociclismo, etc.).

EVIDENCIAS	Nivel
El ejercicio no aumenta la incidencia de CE en el paciente epiléptico	IV

► **Pregunta 195. ¿Qué otros estímulos externos pueden actuar como desencadenantes de CE?**

Aparte de los desencadenantes ya abordados previamente, los enfermos epilépticos suelen citar entre los estímulos más frecuentes, la exposición a luces intermitentes y, más infrecuentemente otros estímulos como ruidos inesperados o estímulos táctiles [215, 216, 233]. Las luces intermitentes son un desencadenante bien establecido de CE en las llamadas epilepsias fotosensibles. La base neurofisiológica de fotosensibilidad es la llamada respuesta fotoparoxística, que puede estar presente en personas sin CE clínicas (entre un 0,5 y un 5% de los adultos normales presentan respuesta fotoparoxística). Es posible que para la expresividad clínica en forma de epilepsia fotosensible se precise la coexistencia del sustrato genético y de un entorno ambiental. En el caso de las epilepsias generalizadas idiopáticas, la presencia de respuesta fotoparoxística alcanza el 30% [240]. Por tanto, los estímulos luminosos intermitentes deberían ser evitados en enfermos diagnosticados de algún tipo de epilepsia fotosensible.

EVIDENCIAS	Nivel
Los estímulos luminosos intermitentes pueden inducir CE en pacientes con epilepsia fotosensible	III

► **Pregunta 196. ¿Qué limitaciones sociales, laborales y legales tiene el enfermo epiléptico en función de su condición y cuál es la legislación española en este sentido?**

El paciente epiléptico no puede ser discriminado en función de su enfermedad. La Constitución Española garantiza este derecho básico, común a todos los ciudadanos independientemente de su condición o estado (Título I, Capítulo 2, Artículo 14). Sin embargo, esta realidad debe ser armonizada con los derechos colectivos de la sociedad y con el derecho individual del propio paciente a su salud, también reconocidos en la carta magna española. Existen pocas evidencias científicas sobre qué situaciones sociales y laborales entrañan riesgos para el paciente o para el resto de la sociedad. A pesar de ello, la legislación española ha ido regulando situaciones específicas, que pueden ser considerados como evidencias desde el punto de vista jurídico. Así, el enfermo epiléptico puede ver restringida su actividad social y laboral en cinco apartados diferentes:

- **Conducción de vehículos de motor.** La revisión de la literatura no encuentra, como era de esperar, estudios de alto nivel que demuestren la relación entre la conducción de vehículos en enfermos epilépticos y un incremento de incidencia de accidentes de tráfico. Estudios epidemiológicos antiguos identifican un incremento de riesgo de accidentes de tráfico entre enfermos epilépticos de un 40%, frente a la tasa en la población general [241]. Sí existe, sin embargo, un estudio tipo caso-control retrospectivo [242] en el que se identifican como factores relacionados con un menor riesgo de accidentes de tráfico en epilépticos conductores los siguientes: Mejor control de la epilepsia, presencia de auras percibidas por el paciente, menor tasa de accidentes previos no relacionados con las CE y buen cumplimiento terapéutico. La ley española prohíbe conducir a las personas con epilepsia activa que hayan presentado CE en el transcurso del último año. La norma básica de referencia es el Real Decreto 772/1997, de 30 de mayo, por el que se aprueba el Reglamento General de Conductores. Existen matizaciones en función del tipo de CE y también del tipo de permiso de conducción, que pueden ser consultadas en la tabla 29.2. Es importante señalar que en el estudio comentado [242], el 54% de los pacientes que tuvieron accidentes relacionados con las CE, estaban conduciendo fuera de las condiciones marcadas por la ley española.
- **Utilización privada de armas de fuego.** Según el apartado X del Real Decreto 2487/1998, por el que se regula la acreditación de la aptitud psicofísica necesaria para tener y usar armas y para prestar servicios de seguridad privada, el diagnóstico de epilepsia excluye definitivamente la concesión de permiso de armas en cualquiera de sus variantes. En este caso la legislación no permite ninguna matización según el tipo de epilepsia.
- **Acceso a la práctica de determinadas actividades deportivas.** La práctica de determinados deportes puede ser de riesgo en pacientes epilépticos para sí mismos o para terceros, por lo que su práctica está condicionada legalmente. En otras ocasiones, lo restringido al enfermo epiléptico es el acceso a una licencia federativa, según lo previsto en el artículo 59.3 de la Ley del Deporte vigente (Ley 10/1990)
- **Donación de sangre.** Las personas que padezcan epilepsia están excluidas de forma definitiva de la posibilidad de donar sangre, estén o no en tratamiento antiepiléptico según

Tabla 29.2. Criterios de aptitud para obtener o prorrogar permiso o licencia de conducción según la legislación española.

<p>Grupo 1: Tipos de licencia: A1, A, B, B + E y LCC (art. 46.1a)</p>	<p>Grupo 2: Tipos de licencia: C1, C1 + E, C, C + E, D1, D1 + E, D, D + E (art. 46.1b y 2)</p>
<p>No se permiten cuando hayan aparecido CE convulsivas o CE con pérdida de consciencia durante el último año.</p>	<p>Sólo se permiten cuando no han precisado tratamiento ni se han producido CE durante los cinco últimos años.</p>
<p>En el caso de CE durante el sueño, se deberá constatar que, al menos, ha transcurrido un año sólo con esta sintomatología</p>	<p>En el caso de CE durante el sueño, se deberá constatar que, al menos, ha transcurrido un año sólo con esta sintomatología.</p>
<p>En el caso de tratarse de sacudidas mioclónicas que puedan afectar la seguridad de la conducción, deberá existir un período libre de sacudidas de, al menos, tres meses.</p>	<p>En el caso de tratarse de sacudidas mioclónicas que puedan afectar la seguridad de la conducción, deberá existir un período libre de sacudidas de, al menos, doce meses.</p>
<p>En el caso de antecedente de trastorno convulsivo único no filiado o secundario a consumo de medicamentos o drogas o posquirúrgico, se deberá acreditar un período libre de CE de, al menos, seis meses mediante informe neurológico.</p>	<p>En el caso de antecedente de trastorno convulsivo único no filiado o secundario a consumo de medicamentos o drogas o posquirúrgico, se deberá acreditar un período libre de CE de, al menos, doce meses mediante informe neurológico.</p>

la legislación española (Orden de 7 de febrero de 1996, de desarrollo del Real Decreto 1854/1993, de 22 de octubre).

- Limitaciones laborales.** Aunque la Constitución reconoce entre los derechos fundamentales de los españoles el del trabajo, muchos pacientes epilépticos tienen grandes dificultades para conseguirlo y conservarlo, lo que obliga a muchos de ellos a ocultar su enfermedad. La Ley 31/1995 en su artículo 25.1, párrafo 2 dice textualmente: “Los trabajadores no serán empleados en aquellos puestos en los que a causa de sus características personales, estado biológico o discapacidad física, psíquica o sensorial debidamente reconocida, puedan ellos, los demás trabajadores y otras personas relacionadas con la empresa ponerse en situación de peligro o en general cuando se encuentren en estado o situaciones transitorias que no respondan a las exigencias psicofísicas de los respectivos puestos de trabajo”. Desde un punto de vista médico la clase de trabajo a desarrollar depende de la variedad de epilepsia, de su grado de control y de los efectos secundarios de la medicación. La Organización Internacional del Trabajo señala que deben evitarse actividades laborales que sean potencialmente peligrosas para el individuo o para los que trabajan o dependen de él y que, entre otros, incluyen: Uso de maquinaria móvil mal protegida, circuitos eléctricos abiertos, agentes químicos o depósitos de agua no protegidos, instalaciones con altas temperaturas o materiales que puedan ocasionar quemaduras, alturas sin

medidas de seguridad, trabajos subacuáticos, manejo de piezas frágiles o valiosas, emplazamientos muy aislados, exposición a sustancias tóxicas, tenencia y uso de armas de fuego, trabajadores de instituciones penitenciarias o seguridad privada. También recomienda evitar horarios irregulares (tabla 29.3).

La Ley 08/11/1995 sobre prevención de riesgos laborales, asumiendo las directrices marcadas por la Organización Internacional del Trabajo manifiesta que un epiléptico no puede ser rechazado por esa condición de un determinado puesto de trabajo, salvo que exista una normativa específica para esa profesión y en caso de aparición de la enfermedad no podrá ser despedido por ese concepto sino que se adecuará la actividad laboral a las peculiaridades de la enfermedad. Es labor médica informar y asesorar profesionalmente, en razón del tipo de epilepsia, con el fin de conseguir un puesto de trabajo donde pueda integrarse y desarrollar su actividad profesional sin riesgos.

Con respecto a los aspectos jurídicos se debe diferenciar capacidad legal (Responsabilidad Civil) e imputabilidad (Responsabilidad Penal). La epilepsia en sí misma no es causa de incapacidad civil. En cuanto a la cuestión de la imputabilidad o capacidad de culpabilidad, el artículo 20 del Código Penal de 25/05/1996 hace desaparecer el concepto de enajenación mental que profería a la epilepsia, y exime de culpa únicamente a todo aquel que al tiempo de cometer la infracción penal, a causa de cualquier anomalía o alteración psíquica no pueda comprender la ilicitud del hecho o actuar conforme a esa comprensión. Por lo tanto, la actual legislación penal aplica inimputabilidad total si el acto delictivo se realiza durante el ataque epiléptico o sus equivalentes y en las auras y estados crepusculares se debe aplicar una eximente incompleta ya que las facultades mentales están conturbadas pero no abolidas. El periodo intercrítico conlleva imputabilidad absoluta en tanto no se haya producido un deterioro cerebral que raye en la demencia. Los forenses, peritos que informan regularmente al juez, deben de tener una formación acorde con los conocimientos actuales para llevar a cabo correctamente su función [243].

Tabla 29.3. Limitaciones profesionales en la epilepsia

Profesiones no permitidas	Profesiones desaconsejadas
Piloto de aeronaves y helicópteros	Conducción de vehículos
Militar profesional (tropa y marinería)	Precisen control de maquinaria
Policía y Guardia Civil	Exijan uso de maquinaria peligrosa
Seguridad privada con permiso de armas	Trabajos en alturas
Buceo militar y profesional	Vigilante nocturno
Bombero	Requieran cambios de turnos día/noche
Funcionario de prisiones	Trabajo con sustancias peligrosas

Recomendaciones // Estilo de vida del paciente epiléptico crónico	Grado de recomendación
No se recomienda, por falta de evidencia de seguridad, el consumo de más de 24 gramos de alcohol dos veces en semana en pacientes adultos con epilepsia activa	B
Está contraindicado un consumo de alcohol superior a 50 gramos diarios en pacientes epilépticos por su potencial epileptogénico demostrado	C
El consumo de cantidades moderadas de bebidas que contengan cafeína en baja concentración no está contraindicado en pacientes epilépticos	RS
No se recomienda el uso de suplementos dietéticos o energéticos que incluyan grandes concentraciones de cafeína y alcaloides de la efedra, especialmente si coexisten ambos productos, en pacientes epilépticos	C
No se recomienda la utilización de aminofilina, bupropión, beta-lactámicos, clorpromazina y clozapina en pacientes epilépticos a dosis altas, dado su potencial proconvulsivante dosis-dependiente	C
Los fármacos consignados en la tabla 29.1 debe ser usados con prudencia en enfermos epilépticos dado su posible efecto proconvulsivante	RS
El metilfenidato puede usarse con seguridad en pacientes epilépticos con déficit de atención e hiperactividad	C
En epilepsias generalizadas idiopáticas debe recomendarse un horario más o menos regular de sueño y evitar pérdidas prolongadas del mismo	RS
Los enfermos epilépticos deben evitar factores estresantes vitales en su vida cotidiana, por la posibilidad de inducción de CE	C
Debe evitarse la fiebre alta o prolongada en epilépticos, sobre todo cuando se trata de niños por la posibilidad de desencadenar CE	RS
El ejercicio no aumenta la incidencia de CE en el epiléptico y se debe recomendar una actividad física regular no peligrosa ni extenuante, por su beneficio general sobre la calidad de vida	RS
Los estímulos luminosos intermitentes deben ser evitados en pacientes diagnosticados de epilepsia fotosensible	C
Los epilépticos bien controlados que conduzcan vehículos deben extremar el cumplimiento terapéutico, evitando la pérdida de dosis	RS
Se debe informar y asesorar de forma adecuada al epiléptico sobre las limitaciones racionales y legales de las profesiones restringidas por su condición	RS

Capítulo 30

Calidad de vida y seguimiento del paciente epiléptico crónico

Introducción

El tratamiento de las epilepsias abarca un conjunto de medidas cuyo objetivo es eliminar por completo las CE o al menos disminuir su frecuencia y gravedad, sin ocasionar efectos secundarios indeseables, permitiendo una adecuada inserción socio-laboral y una calidad de vida similar a los individuos que no la padecen. El concepto “calidad de vida” no es fácil de definir y éste se ha utilizado según el contexto en el que aparezca, de formas muy diferentes. Podemos considerarla como el balance existente entre las expectativas que tiene el paciente de su propia vida y la experiencia que le toca vivir.

Otro punto de gran importancia es el seguimiento del paciente que, aunque ha de individualizarse, debe encuadrarse dentro de una normas generales en las que se conjuguen las medidas propias de una patología crónica con la utilización de los recursos sanitarios disponibles.

► **Pregunta 197. ¿Cuál debe ser el objetivo primordial en el tratamiento del paciente epiléptico?**

En la evaluación y tratamiento del paciente epiléptico es preciso valorar no sólo las CE y las posibles causas de las mismas sino que es necesario tener en cuenta el posible impacto de la epilepsia en las funciones cognitivas y de la conducta, así como el efecto de la enfermedad sobre el entorno social, familiar, educativo y laboral del paciente. Por esto, el principal objetivo del tratamiento antiepiléptico es conseguir un equilibrio exacto entre el control máximo de las CE, absoluto a ser posible, con nulos o mínimos efectos adversos y la integración del paciente y su enfermedad en el mundo que le rodea, con plena aceptación personal, familiar y social de la epilepsia, para así, asegurar su mejor calidad de vida. A título de ejemplo, un epiléptico controlado de sus CE pero con efectos adversos intolerables, o con comorbilidad depresiva, o con discriminación socio-laboral puede tener una percepción de su calidad de vida peor que un paciente con CE persistentes, pero bien toleradas, sin efectos secundarios, sin comorbilidad y con plena aceptación de la enfermedad en todos sus entornos [244].

EVIDENCIAS	Nivel
El principal objetivo del tratamiento antiepiléptico es conseguir una buena calidad de vida relacionada con la salud, y en esto influyen el control de las CE, los efectos adversos de la medicación, la comorbilidad y la integración personal, social y familiar	IV

► **Pregunta 198. ¿Las escalas usadas en la evaluación de la calidad de vida son útiles en la práctica clínica diaria?**

La calidad de vida es un concepto subjetivo, relativo a la percepción que el paciente epiléptico siente sobre su estado de salud y los principales aspectos no médicos de su vida. Hace referencia a los efectos en el paciente de la frecuencia y gravedad de las CE, los efectos adversos de los FAE, los efectos psicológicos de las CE, así como al impacto de la epilepsia a nivel social, familiar, escolar, laboral y económico. Existen una serie de factores que influyen de manera importante en la calidad de vida [245]:

1. Factores en relación con la propia enfermedad epiléptica y con las CE:
 - Etiología: Las epilepsias idiopáticas son las que se controlan mejor y menos afectan las funciones neuropsicológicas y por lo tanto tienen menor repercusión en la calidad de vida.
 - Edad de inicio y duración de la enfermedad: Cuanto más precoz y más tiempo de evolución, mayor repercusión.
 - Número y características de las CE: Repercuten negativamente cuando las CE son frecuentes, ocurren en vigilia, son convulsivas o provocan caídas bruscas. Sin duda, es uno de los elementos que más influye en la percepción de la calidad de vida [246].
 - Necesidad de controles periódicos: Clínicos, hematológicos o de otra índole.
2. Factores en relación con el tratamiento:
 - Toxicidad de los FAE: Aunque existe una gran variabilidad individual, todos los FAE pueden tener repercusiones físicas o cognitivas, habitualmente en relación con la dosis. Los FAE antiguos tienen mayor influencia negativa.
 - Medidas higiénico-dietéticas: Se relacionan con factores que puedan precipitar CE, como la ingesta de alcohol, falta de sueño y otras medidas. Tiene más impacto en la calidad de vida a mayor edad del paciente.
 - Rechazo a la norma y temor a consecuencias: La necesidad de la toma regular de FAE durante años y la incertidumbre de las CE, condiciona en muchos pacientes una percepción negativa.
3. Factores de tipo psicológico y psiquiátrico
 - Ansiedad y depresión: Son los factores más relevantes dentro de las comorbilidades de la epilepsia y de los que más afectan a la calidad de vida.
 - Retraso mental: Presente especialmente en niños con epilepsias sintomáticas.
 - Trastornos educativos del paciente, cuando la epilepsia aparece en edades precoces.
 - Alteraciones de la conducta, de la personalidad y otros trastornos psiquiátricos.
 - Baja autoestima y sentimiento de estigmatización.
4. Factores de tipo social
 - En el entorno familiar: Sobreprotección, rechazo, escasa autonomía personal.
 - En el entorno escolar: Sobreprotección o rechazo en el profesorado y en los compañeros.
 - En las relaciones sociales: Restricción en actividades sociales y deportivas.
 - En la formación profesional: Limitaciones en las expectativas laborales.
 - Expectativas personales: Emancipación y formación de un núcleo familiar reducidas.

Tabla 30.1. Escalas de calidad de vida

Adultos	Niños y adolescentes
QoLIE-89 (<i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-89</i>) QoLIE-31 QoLIE-10	QoLIE-AD-48 (<i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-Adolescents-48</i>)
NEWQoL (<i>Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life</i>)	QoLCE (<i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i>)
ESI-55 (<i>Epilepsy Surgery Inventory-55</i>)	CAVE (<i>Calidad de vida en el niño con epilepsia</i>)

Las escalas de calidad de vida más utilizadas evalúan el efecto de la epilepsia en la vida diaria del epiléptico. En ellas los propios pacientes o sus familiares responden a preguntas sobre la salud física y mental, aspectos psíquicos y cognitivos y otros factores relacionados directamente con la propia epilepsia o con la percepción del entorno personal [247].

En epilepsia las escalas de calidad de vida más importantes se recogen en la tabla 30.1. En adultos tienen especial interés por su amplia utilización el QoLIE-89, y sobre todo sus versiones acortadas, el QoLIE-31 y el QoLIE-10 que han sido validadas en la población española [248, 249]. La última permite evaluar las mismas áreas que las versiones extensas en un tiempo mucho menor, tanto para completar el cuestionario como para calcular los resultados en calidad de vida (Tabla 30.2). En el caso de que esta escala detecte un resultado negativo, se puede hacer una valoración más profunda y detallada. El NEWQoL (Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life) es una batería que valora cuatro áreas: física, psicológica, cognitiva y social. El ESI-55 (Epilepsy Surgery Inventory-55) tiene utilidad para los pacientes intervenidos de epilepsia.

Los cuestionarios específicos para niños y adolescentes están menos desarrollados ya que el conocimiento directo de la percepción de calidad de vida solo puede obtenerse de adultos, y en niños se infiere a partir de familiares o cuidadores. Junto a cuestiones subjetivas contienen preguntas objetivas sobre las áreas que intentan valorar, para poder obtener información de los familiares. Son utilizados el QoLIE-AD-48 (Quality of Life in Epilepsy Inventory -Adolescents-48) para adolescentes y el QoLCE (Quality of Life in Childhood Epilepsy) para epilepsia pediátrica. En España se desarrolló en 1996 el cuestionario CAVE (Escala de calidad de vida del niño con epilepsia), que incluye ocho parámetros (Tabla 30.3): 5 ítems semiobjetivos como son conducta, aprendizaje, autonomía, relación social e intensidad de las CE, 2 ítems objetivos que son la asistencia escolar y frecuencia de CE y 1 ítem subjetivo que es la opinión de los padres [250].

No existen estudios de evidencia científica respecto a la utilidad de estos cuestionarios de calidad de vida y existen controversias en cuanto a que muchos valoran la salud y la función física, psicológica y social, que son predictivos de la calidad de vida pero no de la propia calidad de vida en sí, especialmente en niños [251]. Sin embargo, son muy utilizados en

Tabla 30.2. Escala QoLIE-10 validada en España. Mejor calidad de vida: 10 puntos. Peor calidad de vida: 50 puntos.

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
¿Cuántas veces durante las últimas 4 semanas...					
¿Se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5
	Nunca	Sólo alguna vez	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
¿Se sintió desanimado y triste?	1	2	3	4	5
	Ninguno	Pocos	Algunos	Muchos	Muchísimos
¿Le ha causado su epilepsia o medicación antiepiléptica problemas para desplazarse?	1	2	3	4	5
	Ninguno	Pocos	Algunos	Muchos	Muchísimos
¿Durante las últimas 4 semanas cuántas veces ha tenido problemas relacionados con...					
¿Dificultades de memoria?	1	2	3	4	5
¿Limitaciones en el trabajo?	1	2	3	4	5
¿Limitaciones en su vida social?	1	2	3	4	5
¿Efectos físicos de la medicación antiepiléptica?	1	2	3	4	5
¿Efectos mentales de la medicación antiepiléptica?	1	2	3	4	5
	Nada de miedo	No mucho miedo	Bastante miedo	Mucho miedo	Muchísimo miedo
¿Le da miedo sufrir un ataque durante las próximas 4 semanas?	1	2	3	4	5
¿Qué tal ha sido su calidad de vida durante las últimas 4 semanas? (es decir, ¿cómo le han ido las cosas? (Rodee con un círculo un solo número))					

Muy bien, difícilmente hubiera podido irme mejor	1
Bastante bien	2
Bien y mal a partes iguales	3
Bastante mal	4
Muy mal, difícilmente hubiera podido irme peor	5

Este cuestionario no puede utilizarse sin el permiso de la autora de la versión original. Joyce A Cramer. Department of Psychiatry. Yale University School of Medicine. E-mail: joyce.cramer@yale.edu

Tabla 30.3. Escala de calidad de vida para niños (CAVE) [250]. Mejor calidad de vida: 40 puntos. Peor calidad de vida: 8 puntos.

	1	2	3	4	5
Conducta	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Asistencia escolar	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Aprendizaje	Muy malo	Malo	Regular	Bueno	Muy bueno
Autonomía	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Relación social	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Frecuencia de CE	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Intensidad de CE	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Opinión de padres	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena

el contexto de los ensayos clínicos controlados y otros estudios, pues informan detalladamente de muchos componentes de calidad de vida, siendo más sensibles que la simple recogida de un listado de efectos adversos o del número de CE. En la práctica clínica diaria son de utilidad en la detección de la mejor o peor percepción del paciente de su estado general y satisfacción personal en el caso de adultos o de los padres en el caso de tratarse de niños y de forma especial en el seguimiento prolongado del paciente epiléptico.

EVIDENCIAS	Nivel
Las escalas de calidad de vida son útiles en demostrar la percepción del estado global y de satisfacción personal en un momento dado y sobre todo en el seguimiento prolongado	IV

► **Pregunta 199. ¿Influye el nivel de información suministrado al paciente epiléptico o sus familiares en un mejor control de las CE y en la calidad de vida?**

La mayoría de los pacientes y sus familiares y/o cuidadores tienen una enorme necesidad de asesoramiento cuando son diagnosticados de epilepsia y es importante garantizar el suministro de dicha información, que debe abarcar todos los aspectos de la enfermedad, en especial en el plano terapéutico y pronóstico, si este último es conocido [252]. El momento y la forma de suministrar las explicaciones pertinentes, depende de la certeza del diagnóstico y de la necesidad de investigaciones confirmatorias. Esta información debe ser facilita-

da de forma directa y con lenguaje accesible, adaptada a la edad de desarrollo, género, cultura y estilo de vida individual. Son útiles en este sentido diversos libros divulgativos existentes y páginas Web, que se le pueden ofrecer al paciente y familiares para complementar las dudas que le pueden surgir con respecto a la epilepsia. Es imprescindible que antes de la toma de decisiones importantes, como la planificación de un embarazo y la búsqueda de empleo, entre otros, se haya ilustrado con claridad al paciente acerca de la enfermedad y su tratamiento. Una revisión sistemática ha puesto de manifiesto que las intervenciones educativas son beneficiosas para aumentar el conocimiento y comprensión de la epilepsia, para reducir la depresión y ansiedad que genera la enfermedad, para mejorar el cumplimiento terapéutico e incrementar el rendimiento social [253].

EVIDENCIAS	Nivel
La información suministrada al paciente y familiares es beneficiosa para aumentar el conocimiento y comprensión de la epilepsia, para reducir la depresión y ansiedad que ésta genera, para mejorar el cumplimiento terapéutico e incrementar el rendimiento social	I

► **Pregunta 200. ¿Qué se debe revisar y cuando son necesarios los controles mediante pruebas complementarias en el seguimiento del paciente epiléptico en tratamiento con FAE?**

En la revisión clínica del paciente epiléptico es necesario llevar un control detallado de la calidad y cantidad de CE, que es uno de los aspectos más influyentes en la percepción de calidad de vida del paciente [246]. En caso de persistencia de CE es útil el recomendar la utilización de calendarios donde se registren las CE. Es necesario insistir en el buen cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas farmacológicas y de estilo de vida, aconsejándose una serie de medidas oportunas para evitar el olvido de la toma de FAE. Al inicio del tratamiento se debe informar sobre las posibles manifestaciones clínicas de intolerancia, como somnolencia, astenia, anorexia, manifestaciones digestivas u otros efectos dosis-dependiente o idiosincrásicos. Toda la información que reciba el paciente y familiares sobre su afección será de gran utilidad para que la adherencia al tratamiento sea máxima. En las visitas sistemáticas posteriores se preguntará específicamente por los posibles efectos adversos, pues con frecuencia los pacientes no lo mencionan espontáneamente. Son útiles en este sentido los cuestionarios específicos, que ayudan a detectar efectos secundarios subclínicos, habiéndose demostrado que la detección de estos efectos adversos y su corrección, mejoran la calidad de vida [254]. Igualmente se debe investigar de forma activa la posibilidad de la patología comórbida que tiene una alta prevalencia en epilepsia, fundamentalmente la patología psiquiátrica, como ansiedad y depresión, dada la elevada repercusión de ésta sobre la calidad de vida (ver capítulo 2). Cuando la epilepsia está bien controlada, la supervisión clínica es la única medida esencial y no es necesario realizar pruebas complementarias.

En cuanto a las pruebas complementarias para el seguimiento del paciente tratado con FAE, tenemos:

Análítica general. La mayoría de pacientes en tratamiento con FAE no desarrollan anomalías hematológicas o bioquímicas significativas y no hay evidencia de que su realización periódica prevengan las reacciones idiosincrásicas, que son, por definición, impredecibles. Es recomendable realizar un estudio analítico previo al inicio terapéutico y debe repetirse, según el FAE, entre uno y seis meses del inicio del tratamiento. No es necesaria la realización de controles posteriores, salvo que las condiciones clínicas individuales lo aconsejen. Se debe realizar hemograma completo, glucosa, ionograma, perfil hepático y renal. En una proporción elevada de pacientes en tratamiento con FAE y que permanecen asintomáticos, se pueden producir alteraciones en algunos de los parámetros bioquímicos. Destacan la leucopenia en el caso de la CBZ, la trombopenia e incremento de transaminasas con el VPA, la hiponatremia con CBZ y OXC y la elevación de la Gamma-GT con los fármacos con capacidad inductora enzimática. Dichas alteraciones, en general, no deben promover cambios terapéuticos ni ser motivo de alarma, salvo en los casos en que sean acusadas y constituyan un signo de alarma, como por ejemplo una leucopenia inferior a 2.000/mm, neutropenia inferior a 1000/mm, trombopenia inferior a 100.000/mm o las transaminasas tripliquen el valor normal.

Nivel plasmático de FAE. En un estudio metaanalítico de 3 ECA no se hallaron pruebas claras para apoyar la medición regular de las concentraciones séricas de FAE, aunque este hecho no excluye la posibilidad de realizarlos en casos de ajuste de dosis en régimen de politerapia, en situaciones especiales o en pacientes seleccionados [255]. Recientemente, la ILAE recomienda que aunque no hay estudios aleatorizados que demuestren un impacto positivo de la determinación de niveles plasmáticos de FAE sobre el control de la epilepsia, diversos estudios no aleatorizados y la experiencia clínica diaria indican que conocer las concentraciones de los FAE puede tener un papel beneficioso en determinadas situaciones que quedan reflejadas en la tabla 30.4 [27].

Tabla 30.4. Indicaciones del estudio de niveles plasmáticos

-
- Sospecha de incumplimiento terapéutico

 - Ajuste de la dosis de PHT

 - Para establecer la concentración terapéutica individual

 - Síntomas de toxicidad relacionada con la dosis en casos de asociación de FAE

 - Manejo de las interacciones farmacocinéticas

 - Cambio inesperado en la respuesta clínica

 - Condiciones clínicas específicas: EE, fallo orgánico, embarazo

EEG. El uso del EEG para evaluar la eficacia del tratamiento antiepiléptico no ha sido estudiado sistemáticamente, pero se estima que juega un papel secundario puesto que el objetivo del tratamiento no es la normalización del EEG, sino la desaparición de las CE. Por ello no se aconseja hacer EEG seriados en el seguimiento del paciente epiléptico, si el diagnóstico de epilepsia y de síndrome epiléptico están establecidos. Si existen dudas diagnósticas puede recurrirse a registros EEG prolongados preferiblemente con estudios de sueño. Ahora bien, hay que tener presente que la normalidad de los registros EEG intercríticos no excluye el diagnóstico de epilepsia [256]. Está indicada la realización de EEG en las situaciones agudas, fundamentalmente en el diagnóstico de un EE no convulsivo y sobre todo para comprobar el cese de cualquier tipo de EE. Otra indicación es cuando se considere la interrupción del tratamiento con FAE, especialmente en pacientes que tengan EEG previo con actividad epileptiforme.

Por otro lado, el valor pronóstico del EEG varía según el tipo de epilepsia. Se sabe que en muchos síndromes epilépticos como en las epilepsias parciales idiopáticas, hay una marcada disociación entre el EEG y las anomalías clínicas. En otros, sin embargo, la evolución de las anomalías EEG guarda una estrecha relación con la evolución clínica, como se observa en el síndrome de West y en el síndrome de Landau-Kleffner [256].

La MVEEG prolongada puede estar indicada en el diagnóstico inicial de pacientes en los que existan datos equívocos de padecer CE. También puede ser de gran utilidad al inicio en la filiación sindrómica y es de enorme valor en los pacientes con ER a FAE y cuando se considere la posibilidad de realizar cirugía de la epilepsia [257].

Pruebas de imagen cerebral. Los pacientes adultos epilépticos y la mayoría de los niños con epilepsia deben tener realizado un estudio de imagen cerebral para identificar posibles anomalías estructurales, siendo de elección la RM cerebral. Sólo en la epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales y en EGI (ausencias y mioclónica juvenil) con diagnóstico inequívoco, en las CE sintomáticas tóxico-metabólicas y en CF típicas, no es precisa. Las técnicas de imagen cerebral, bien con TC o con RM, solo están indicadas en el seguimiento de un paciente epiléptico conocido y ya estudiado, cuando se produzca una exacerbación no explicable de síntomas neurológicos, en el seguimiento de lesiones cerebrales con potencial evolutivo (especialmente tumores) y cuando se considere la realización de cirugía de la epilepsia, realizando en este último caso protocolos de estudio específicos, que deben ser individualizados para cada paciente en función de la complejidad diagnóstica [113].

EVIDENCIAS	Nivel
El control de las CE y la detección y corrección de los efectos adversos de los FAE, son los aspectos más influyentes y positivos en una buena percepción de calidad de vida	I
Es beneficioso realizar un estudio analítico previo al inicio terapéutico y repetirlo, según el FAE, entre 1 y 6 meses del inicio del tratamiento. No es de utilidad la realización sistemática de estudios analíticos	IV
La monitorización periódica y rutinaria de nivel plasmático de FAE no mejora el seguimiento del paciente epiléptico. Puede ser de utilidad en situaciones clínicas concretas que quedan reflejadas en la tabla 30.4	I
La realización de EEG seriados cuando el diagnóstico de CE y síndrome epiléptico estén establecidos no mejora el seguimiento del paciente epiléptico salvo en el diagnóstico del EE no convulsivo, para comprobar el cese de cualquier tipo de EE y cuando se considere la interrupción del tratamiento con FAE	III
La monitorización prolongada vídeo-EEG está indicada cuando existan datos equívocos de padecer CE, en la filiación sindrómica, en los pacientes con ER y cuando se considere la posibilidad de cirugía de la epilepsia	III
Las técnicas de imagen cerebral solo están indicadas en el seguimiento de un epiléptico ya estudiado, cuando exista un incremento inexplicable de síntomas neurológicos, en el seguimiento de lesiones evolutivas y cuando se considere cirugía de la epilepsia	III

Recomendaciones // Calidad de vida y seguimiento del paciente epiléptico crónico	Grado de recomendación
El principal objetivo del tratamiento de la epilepsia es conseguir un equilibrio exacto entre el control máximo de las CE, con los mínimos efectos adversos, y la mejor integración del paciente en su entorno vital para asegurarle la mejor calidad de vida	RS
Las escalas de calidad de vida son útiles en demostrar la percepción del estado global y satisfacción personal del paciente en un momento dado y sobre todo en el seguimiento prolongado	RS
El desarrollo de un programa específico educativo sobre la epilepsia ha demostrado ser beneficioso para aumentar la calidad de vida a través de una reducción de la depresión y ansiedad que genera la enfermedad, una mejora en el cumplimiento del tratamiento y un incremento del rendimiento social	A
El control de las CE y la detección y corrección de los efectos adversos de los FAE, son los aspectos más influyentes y positivos en una buena percepción de la calidad de vida	A
Cuando la epilepsia está bien controlada la revisión clínica es lo esencial del seguimiento y habitualmente no es necesario realizar estudios complementarios	RS
Se recomienda realizar un estudio analítico previo al inicio terapéutico y repetirlo, según el FAE, entre 1 y 6 meses del inicio del tratamiento. No se recomienda la realización sistemática ulterior de estudios analíticos	RS
No se recomienda la monitorización periódica de nivel plasmático de FAE. Puede ser de utilidad en situaciones clínicas concretas que quedan reflejadas en la tabla 30.4	A
No se recomienda realizar EEG seriados en el seguimiento del epiléptico cuando el diagnóstico de epilepsia y síndrome epiléptico estén establecidos	C
Se recomienda la realización de EEG en el diagnóstico de un EE no convulsivo, para comprobar el cese de cualquier tipo de EE y cuando se considere la interrupción del tratamiento con FAE	C
La monitorización prolongada vídeo-EEG se aconseja cuando existan datos equívocos de padecer CE, en la filiación sindrómica, en los pacientes con ER y cuando se considere la posibilidad de cirugía de la epilepsia	C
Las técnicas de imagen cerebral solo están indicadas en el seguimiento de un epiléptico ya estudiado, cuando exista un incremento inexplicable de síntomas neurológicos, en el seguimiento de lesiones cerebrales evolutivas y cuando se considere cirugía de la epilepsia	C

Bibliografía de la 3ª Sección

1. Morris GL 3rd, Vanderkolk C. Human sexuality, sex hormones, and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7 (Suppl 2): S22-8.
2. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006; 66 (Suppl 3): S23-8.
3. Tatum WO 4th, Liporace J, Benbadis SR, et al. Updates on the treatment of epilepsy in women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 137-45.
4. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 704-11.
5. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008; 17: 151-9.
6. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 2): S2-15.
7. Herzog AG, Harden CL, Liporace J, et al. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann Neurol* 2004; 56: 431-4.
8. Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 2): S16-22.
9. Pennell PB. 2005 AES annual course: evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 1): S46-53.
10. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47: 1447-51.
11. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263-72.
12. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 484-9.
13. Battino D, Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs* 2007; 67: 2727-46.
14. Fried S, Kozer E, Nulman I, et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004; 27: 197-202.
15. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81: 1-13.
16. En: <http://www.eurapinternational.org/>
17. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005; 7 (Suppl 1): S1-64.
18. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70: 2152-8.
19. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-8.
20. Duncan S. Teratogenesis of sodium valproate. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 175-80.

21. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 1003-26.
22. Winterbottom JB, Smyth RM, Jacoby A, Baker GA. Preconception counselling for women with epilepsy to reduce adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD006645.
23. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66: 354-60.
24. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and puerperium. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 209-19.
25. Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful? *CNS Drugs* 2006; 20: 791-800.
26. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008; 70: 2130-6.
27. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239-76.
28. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin* 2004; 22: 799-820.
29. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE. Prenatal vitamin K1 administration in epileptic women to prevent neonatal hemorrhage: is it effective? *J Reprod Med* 2006; 51: 463-6.
30. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002; 58: 549-53.
31. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD002776.
32. Pennell PB, Gidal BE, Sabers a, et al. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 263-9.
33. Leppik IE. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 1): S65-70.
34. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S40-8.
35. Annegers JF, Hauser WA, Lee J, et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36: 327-33.
36. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester. Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-68.
37. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029-35.
38. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 2): S24-9.
39. Pryor FM, Ramsay RE, Rowan AJ. Epilepsy in older adult: update from VA Cooperative Study # 428. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 7): S165-6.
40. Garnet LK, Morton LD, Waterhouse EJ, et al. Bouncing back after status epilepticus: factors affecting functional outcome. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 7): S282-3.
41. Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2007-13.
42. Perucca E, Aldenkamp A, Tallis R, et al. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 184: 28-37.
43. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006; 13: 277-82

44. Giroud M, Gras P, Fayolle H, et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994; 35: 959-64.
45. Scheuer ML, Cohen J. Seizures and epilepsy in the elderly. *Neurol Clin* 1993; 11: 787-804.
46. Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology* 2007; 69 (Suppl 3): S3-9.
47. French JA, Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* 2008; 359: 166-76.
48. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 413-25.
49. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004; 62: 2051-7.
50. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008; 71: 723-30.
51. Koppel BS, Harden CL, Nikolov BG, et al. An analysis of lifetime fractures in women with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 225-8.
52. Mikati MA, Dib L, Yamout B, et al. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone. *Neurology* 2006; 67: 2005-14.
53. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003; 17: 781-91.
54. Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004; 10: 50-2.
55. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-7.
56. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy. A randomized study of Gabapentin, Lamotrigine, and Carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-73.
57. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48: 1292-302.
58. Glauser T, Ben-Menachen E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-120.
59. Ferrendelli JA, French J, Leppik I, et al. Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset analysis of the KEEPER trial. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 702-9.
60. Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y et al. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 542-4.
61. Ramsay RE, Uthman B, Pryor FM, et al. Topiramate in older patients with partial-onset seizures: a pilot double-blind, dose-comparison study. *Epilepsia* 2008; 49: 1180-5.
62. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007; 16: 527-32.
63. Ramael S, Daoust A, Otoul C, et al. Levetiracetam intravenous infusion: A randomized, placebo controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006; 47: 1128-35.
64. Murphy N, Mockler M, Ryder M, et al. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in patients with neuropathic pain. *J Card Fail* 2007; 13: 227-9.
65. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-81.

66. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol* 2007; 22: 1191-7.
67. Di Bonaventura C, Mari F, Fattouch J, et al. Use of Levetiracetam in treating epilepsy associated with other medical conditions. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 82-6
68. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006; 15: 156-64.
69. Gopaul S, Farrell K, Abott F. Effects of age and polytherapy, risk factors of valproic acid hepatotoxicity, on the excretion of thiol conjugates of (e)-2,4-diene VPA in people with epilepsy taking VPA. *Epilepsia* 2003; 44: 322-8.
70. Brockmoller J, Thomsen T, Wittstock M, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 529-41.
71. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, et al. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Sem Dialysis* 2006; 19: 408-16.
72. Bernadette GH, Rieck K, Runge U. Oxcarbazepine in focal epilepsy and hepatic porphyria: a case report. *Epilepsia* 2001; 42: 793-5.
73. Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 243-4.
74. Glass GA, Stankiewicz J, Mithoefer A. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology* 2005; 64: 1084-5.
75. Focosi D, Kast RE, Benedetti E, et al. Phenobarbital-associated bone marrow aplasia: a case report and review of the literature. *Acta Haematol* 2008; 119: 18-21.
76. Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 317-21.
77. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 246-55.
78. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008; 70: 1586-93.
79. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy. A review. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 9): S42-5.
80. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002; 51: 1274-8.
81. Sagot-Lerolle N, Lamine A, Chaix ML, et al; ANRS EP39 study. Prolonged valproic acid treatment does not reduce the size of latent HIV reservoir. *AIDS* 2008; 22: 1125-9.
82. Bhigjee AI, Rosemberg S. Optimizing therapy of seizures in patients with HIV and cysticercosis. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S19-22.
83. Beavis J, Kerr M, Marson AG. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005399.
84. Smith MC. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with developmental disabilities. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S52-55.
85. Huber B, Hause U, Horstmann V. Seizure freedom with different therapeutic regimens in intellectually disabled epileptic patients. *Seizure* 2005; 14: 381-6.
86. Ovsiew F. Antiepileptic drugs in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1665-8.
87. Brodtkorb E, Mula M. Optimizing therapy of seizures in adult patients with psychiatric comorbidity. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S39-44.
88. Mula M, Monaco F, Trimble MR. Use of psychotropic drugs in patients with epilepsy: interactions and seizure risk. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 953-64.
89. Hommet C, Mondon K, Camus V, et al. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 293-300.

90. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006; 66: 1817-29.
91. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129: 617-24.
92. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42: 1387-94.
93. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501-39.
94. Beghi E, Gatti G, Tonini C, et al; BASE Study Group. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003; 57: 1-13.
95. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 353-412.
96. Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: Management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008; 7: 514-24.
97. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 375-81.
98. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382-9.
99. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-73.
100. Lindberger M, Alenius M, Frisen L, et al. Gabapentin vs. vigabatrin as first add-on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy: a randomized, double-blind, dose titration study. *Epilepsia* 2000; 41: 1289-95.
101. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachen E, et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999; 40: 590-60.
102. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. I. Concepto y fundamentos. *Rev Neurol* 2007; 45: 95-109.
103. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. *Rev Neurol* 2007; 45: 163-73.
104. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. III. Posibles asociaciones de antiepilépticos. *Rev Neurol* 2007; 45: 236-44.
105. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-22.
106. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364-74.
107. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 85-100.
108. Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disord* 2003; 5: 125-32.
109. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.
110. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445-52.
111. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47: 431-6.

112. Jallon P. The problem of intractability: the continuing need for new medical therapies in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 9): S37-42.
113. Sánchez Álvarez JC, Serrano Castro P, Cañadillas Hidalgo F. Epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol* 2002; 35: 931-53.
114. Chapell R, Reston J, Snyder D, et al. Management of treatment-resistant epilepsy. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003; (77): 1-8.
115. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006; 60: 73-9.
116. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49: 1230-8.
117. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5): S2-8.
118. Guberman A, Starreveld E. Differential diagnostic considerations in patients with intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 497-515.
119. Velis D, Plonin P, Gotman J, et al. Recommendations regarding the requirements and applications for long term recording in epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 379-84.
120. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart* 2003; 89: 353-8.
121. Sillampää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998; 338: 1715-22.
122. Aikia M, Kalviainen R, Mervaala E, et al. Predictors of seizure outcome in newly diagnosed partial epilepsy: memory performance as a prognostic factor. *Epilepsy Res* 1999; 37:159-67.
123. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127: 1774-84.
124. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-62.
125. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Seizure recurrence in adults after a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 202-7.
126. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, et al. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 46-52.
127. Oskoui M, Webster RI, Zhang X, et al. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2005; 20: 898-904.
128. Semah F, Ryvlin P. Can we predict refractory epilepsy at the time of diagnosis? *Epileptic Disord* 2005; 7 (Suppl 1): S10-3.
129. Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol* 2007; 6: 793-804.
130. Binnie CD, Polkey CE; International League Against Epilepsy. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-9.
131. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery- European standards. European Federation of Neurological Societies Task Force. *Eur J Neurol* 2000; 7: 119-22.
132. Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* 2002; 11: 349-51.
133. Loscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1253-84.
134. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005; 19: 897-908.
135. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London, 26 July 2001. En: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>

136. World Health Organization. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Draft revision. 2005. En: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf
137. US Department of Health and Human Services. Food and drug administration. Centre for drug evaluation and research (CDER). Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence. Studies for orally administered drug products: General considerations. 2003. En: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5356fnl.pdf>
138. Perucca E, Albani F, Capovilla G, et al. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 5): S16-20.
139. Oles KS, Penry JK, Smith LD, et al. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992; 42: 1147-53.
140. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard* 1997; 35: 468-72.
141. Soryal I, Richens A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 688-91.
142. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, et al. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004; 63: 1494-6.
143. Meyer MC, Straughn AB, Mhatre RM, et al. The relative bioavailability and in vivo-in vitro correlations for four marketed carbamazepine tablets. *Pharm Res* 1998; 15: 1787-91.
144. Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarern S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 548-52.
145. Olling M, Mensinga TT, Barends DM, et al. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 19-28.
146. Biraben A, De Toffol B, Semah F, et al. Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptique en France: résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163: 455-61.
147. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 995-8.
148. Krämer G, Steinhoff BJ, Feucht M, et al. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia* 2007; 48: 609-11.
149. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007; 6: 465-8.
150. Faught E, Duh MS, Weiner JR, et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology* 2008; 71: 1572-8.
151. Crawford P, Feely M, Guberman A, et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165-76.
152. González de Dios J, Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005; 41: 676-83.
153. García-Arieta A, Blázquez-Pérez A, de la Barrera PP, et al. A propósito de los medicamentos genéricos. *Rev Neurol* 2006; 43: 446-8.
154. Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs: should patient be switched on the basis of cost? *CNS Drugs* 2004; 18: 617-28.
155. Argumosa A, Herranz JL. Impacto clínico y económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005; 41: 45-9.
156. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, et al; the American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 1249-50.

157. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): Is it an issue? *Epilepsia* 2007; 48: 1825-32.
158. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, et al. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: High switchback rates to branded compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007; 48: 464-9.
159. Krämer G, Biraben A, Carreño M, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 46-52.
160. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 20. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London October 2004. En: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG20/niceguidance>
161. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guideline 70. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh April 2005. En: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>
162. Krämer G, Dennig D, Schmidt D, et al. for the ad hoc Komision der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie. Generica in der Epilepsitherapie: was ist zu beachten? *Akt Neurol* 2005; 32: 275-8.
163. Sociedad Española de neurología. Informe sobre el uso de formas farmacéuticas en el tratamiento de la Epilepsia. 2007. En: http://www.sen.es/pdf/2007/informe_genericos_epilepsia.pdf
164. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60: 538-47.
165. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-9.
166. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-700.
167. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7: 525-37.
168. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
169. Spencer SS, Schramm J, Wyler A, et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 141-5.
170. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995; 37: 982-90.
171. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-98.
172. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez Ronquillo L, et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007; 130: 334-45.
173. Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurgery* 2001; 49: 51-6.
174. Cook SW, Nguyen ST, Hu B, et al. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *J Neurosurg* 2004; 100 (Suppl Pediatrics): 125-41.
175. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003; 44: 1425-33.
176. Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. Seizure-recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients following epilepsy surgery. A review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004; 45: 179-86.
177. Schiller Y, Cascino GD, So EL, et al. Discontinuation of antiepileptic drugs alter successful epilepsy surgery. *Neurology* 2000; 54: 346-9.

178. Ozkara C, Uzan M, Benbir G, et al. Surgical outcome of patients with mesial temporal lobe epilepsy related to hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49: 696-9.
179. Pollock BE. An evidence-based medicine review of stereotactic radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2006; 19: 152-70.
180. Romanelli P, Anschel DJ. Radiosurgery for epilepsy. *Lancet Neurol* 2006; 5: 613-20.
181. Quigg M, Barbaro NM. Stereotactic radiosurgery for treatment of epilepsy. *Arch Neurol* 2008; 65: 177-83.
182. Shih YH, Pan DH. Management of supratentorial cavernous malformations: craniotomy versus gamma-knife radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 108-12.
183. Régis J, Scavarda D, Tamura M, et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 881-95.
184. Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M, et al. Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 1658-63.
185. Hoggard N, Wilkinson ID, Griffiths PD, et al. The clinical course after stereotactic radiosurgical amygdalohippocampectomy with neuroradiological correlates. *Neurosurgery* 2008; 62: 336-44.
186. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 477-82.
187. Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002896.
188. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: Vagus nerve stimulation for epilepsy. A Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 53: 666-9.
189. Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group EO1-EO5. *Neurology* 1999; 53: 1731-5.
190. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology* 2004; 63: 1124-6.
191. Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1148-52.
192. Khurana DS, Reumann M, Hobdell EF, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: unusual complications and relationship to sleep-disordered breathing. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 1309-12.
193. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, et al. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000; 41: 549-53.
194. Morrell M. Brain stimulation for epilepsy: can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures? *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 164-8.
195. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1071-81.
196. Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, et al. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1490-4.
197. Sun FT, Morrell MJ, Wharen RE Jr. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 68-74.
198. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60: 447-55.
199. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 366-74.
200. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2008; 49:329-33.

201. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006; 21: 193-8.
202. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 2008; 49:316-9.
203. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 978-81.
204. Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, et al. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res* 2006; 68: 145-80.
205. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, et al. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003; 290: 912-20.
206. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, et al. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000; 54: 2328-30.
207. Granata T, Fusco L, Gobbi G, et al. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2003; 61: 1807-10.
208. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of immune globulin for neurologic conditions. *Transf Med Rev* 2007; 21: 57-107.
209. Gayatri NA, Ferrie CD, Cross H. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD005222.
210. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 300-6.
211. Chaisewikul R, Baillie N, Marson AG. Calcium antagonists as an add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002750.
212. Thiry A, Dogné JM, Supuran CT, et al. Anticonvulsant sulfonamides / sulfamates / sulfamides with carbonic anhydrase inhibitory activity: drug design and mechanism of action. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 661-71.
213. Hoppener RJ, Kuyser A, van der Lugt PJM. Epilepsy and alcohol: the influence of social alcohol intake on seizures and treatment in epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24: 459-71.
214. Leone M, Bottacchi E, Beghi E, et al; Alcohol and Epilepsy Study Group. Risk factors for a first generalized tonic-clonic seizure in adult life. *Neurol Sci* 2002; 23: 99-106.
215. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, et al. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav* 2005; 6: 85-9.
216. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, et al. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2000; 41: 1534-9.
217. Das CP, Sawhney IM, Lal V, et al. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India* 2000; 48: 357-60.
218. Leone M, Tonini C, Bogliun G, et al. Chronic alcohol use and first symptomatic epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 495-9.
219. Rosenquist PB, McCall WV, Farah A, et al. Effects of caffeine pretreatment on measures of seizure impact. *Convuls Ther* 1994; 10: 181-5.
220. Bonilha L, Li LM. Heavy coffee drinking and epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 284-5.
221. Iyadurai SJ, Chung SS. New-onset seizures in adults: possible association with consumption of popular energy drinks. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 504-8.
222. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343: 1833-8.
223. Shekelle P, Morton S, Maglione M, et al. Ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance enhancement: clinical efficacy and side effects. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Evidence Report/Technology Assessment 76. 2003.
224. Granger AS. Ginkgo Biloba precipitating epileptic seizures. *Age Ageing* 2001; 30: 523-5.

225. Miwa H, Iijima M, Tanaka S, et al. Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts. *Epilepsia* 2001; 42: 280-1.
226. Buchanan N. Medications which may lower seizure threshold. *Australian Prescriber* 2001; 24: 8-9. (<http://www.australianprescriber.com/magazine/24/1/8/9/>).
227. Jääskeläinen SK, Kaisti K, Suni L, et al. Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology* 2003; 61: 1073-8.
228. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, et al. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth Analg* 1993; 77: 1008-11.
229. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
230. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 450-6.
231. Wilson WH, Claussen AM. Seizures associated with clozapine treatment in a state hospital. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 184-8.
232. van der Feltz-Cornelis CM, Aldenkamp AP. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: an open treatment trial. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 659-62.
233. Fang PC, Chen YJ, Lee IC. Seizure precipitants in children with intractable epilepsy. *Brain Dev* 2008; 30: 527-32.
234. Malow BA, Passaro E, Milling C, et al. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2002; 59: 1371-4.
235. Haut SR, Hall CB, Masur J, et al. Seizure occurrence: precipitants and prediction. *Neurology* 2007; 69: 1905-10.
236. Moshe S, Shilo M, Chodick G, et al. Occurrence of seizures in association with work-related stress in young male army recruits. *Epilepsia* 2008; 49: 1451-6.
237. Neugebauer R, Paik M, Hauser WA, et al. Stressful life events and seizure frequency in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 336-43.
238. Nakken KO, Bjørholt PG, Johannessen SI, et al. Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31: 88-94.
239. Arida RM, Scorza FA, dos Santos NF, et al. Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats. *Epilepsy Res* 1999; 37: 45-52.
240. Wolf P, Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1386-91.
241. Popkin CL, Waller PF. Epilepsy and driving in North Carolina: an exploratory study. *Accid Anal Prev* 1989; 21: 389-93.
242. Krauss GL, Krumholz A, Carter RC, et al. Risk factors for seizure-related motor vehicle crashes in patients with epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1324-9.
243. Villanueva-Gómez F, Fernández-Miranda MC. Sociedad, ley y epilepsia. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1): S110-5.
244. Camfield P, Camfield C. The office management of epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 201-7.
245. Jacoby A, Baker GA. Quality-of-life trajectories in epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 557-71.
246. Kobau R, Zahran H, Grant D, et al. Prevalence of active epilepsy and health-related quality of life among adults with self-reported epilepsy in California: California Health Interview Survey; 2003. *Epilepsia* 2007; 48: 1904-13.
247. Cramer JA. A clinimetric approach to assessing quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 4): S8-13.

248. Torres X, Arroyo S, Araya S, et al. The spanish version of the quality-of-life in epilepsy inventory (QOLIE-31): Translation, validity, and reliability. *Epilepsia* 1999; 40: 1299-304.
249. Viteri C, Codina M, Cobaleda S, et al. Validación de la versión española del cuestionario de calidad de vida en epilepsia. QOLIE-10. *Neurología* 2008; 23: 157-67.
250. Herranz JL, Casas C. Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol* 1996; 24:28-30.
251. Davis E, Waters E, Mackinnon A, et al. Paediatric quality of life instruments: a review of the impact of the conceptual framework on outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 311-8.
252. Couldridge L, Kendall S, March A. A systematic overview--a decade of research'. The information and counselling needs of people with epilepsy. *Seizure* 2001; 1: 605-14.
253. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD002029.
254. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: A randomized trial. *Neurology* 2004; 62: 23-7.
255. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD002216.
256. Fowle AJ, Vine CD. Uses and abuses of the EEG in epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 3): S10-8.
257. Cascino GD. Clinical indications and diagnostic yield of video-electroencephalographic monitoring in patients with seizures and spells. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1111-20.

Índice de capítulos y preguntas

Listado de autores	4
Prólogo	7
Glosario	11
Introducción General	13
• Definiciones previas en Guías de Práctica Clínica (GPC)	15
• Objetivo de la GPC en Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde)	16
• Destinatarios de la GPC de la SAde	16
• Población diana de la GPC de la SAde	16
• Aspectos clínicos cubiertos por la GPC de la SAde	16
• Composición y capacitación del grupo elaborador de la GPC de la SAde	17
• Funcionamiento del grupo elaborador de la GPC de la SAde	17
• Metodología de elaboración de la GPC de la SAde	18
• Actualización de la GPC de la SAde	21
• Herramientas de diseminación de la GPC de la SAde	22
• Conflicto de intereses de los autores de la GPC de la SAde	22
• ANEXO I. Contribución de cada uno de los miembros del grupo elaborador a la GPC de la SAde	23

1ª SECCIÓN: Recomendaciones diagnósticas en el paciente con crisis epilépticas y epilepsia

Capítulo 1. Conceptos Generales: Crisis epilépticas. Síndromes epilépticos.

Clasificaciones semiológicas, etiológicas y fisiopatológicas	29
• Pregunta 1. ¿Qué es una crisis epiléptica (CE)?	29
• Pregunta 2. ¿Qué tipos de CE reconoce la Clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia?	29
• Pregunta 3. ¿Qué tipos de CE existen en función de su etiología?	30
• Pregunta 4. ¿Qué tipos de CE existen en función de su fisiopatología?	34
• Pregunta 5. ¿Existen otros tipos específicos de CE en función de otros criterios clasificatorios?	35
• Pregunta 6. ¿Qué es una epilepsia y como se clasifica?	35
• Pregunta 7. ¿Qué es un síndrome epiléptico y cómo se clasifica?	35

- Pregunta 8. ¿Para qué sirven las clasificaciones de las CE, la epilepsia y los síndromes epilépticos?.....36
- Recomendaciones.....42

Capítulo 2. La Historia Clínica en epilepsia. Comorbilidad en epilepsia.

Información y gestión emocional del diagnóstico de epilepsia.....43

- Pregunta 9. ¿Qué importancia tiene y qué exactitud diagnóstica puede alcanzar la historia clínica en pacientes con supuestas CE o epilepsia?43
- Pregunta 10. ¿Qué datos son fundamentales en la anamnesis del paciente con CE?44
- Pregunta 11. ¿Qué datos son fundamentales en la exploración clínica del paciente con CE?47
- Pregunta 12. ¿Existe evidencia de una alta prevalencia de comorbilidad en el paciente epiléptico?49
- Pregunta 13. ¿Cómo se debe gestionar la información y la carga emocional al paciente con epilepsia?.....50
- Recomendaciones.....53

Capítulo 3. Diagnóstico diferencial de las CE en las distintas edades55

- Pregunta 14. ¿Qué procesos paroxísticos pueden simular una CE?55
- Pregunta 15. ¿Los fenómenos paroxísticos que imitan a CE son los mismos en las diferentes edades de la vida?61
- Pregunta 16. ¿Cómo podemos llegar al diagnóstico de certeza de estos procesos paroxísticos?61
- Recomendaciones.....64

Capítulo 4. EEG en las CE y epilepsia. Magnetoencefalografía.....65

- Pregunta 17. ¿Qué es la EEG y cuáles son sus requisitos técnicos?65
- Pregunta 18. ¿Cuáles son las técnicas de estimulación habitualmente usadas en los estudios EEG?66
- Pregunta 19. ¿Qué anomalías paroxísticas del EEG son sugestivas de origen epiléptico de las CE?67
- Pregunta 20. ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la detección de descargas epileptiformes intercríticas en el EEG basal en el diagnóstico de la epilepsia?69
- Pregunta 21. ¿Cuál es la utilidad, sensibilidad y especificidad del EEG de sueño en el diagnóstico de epilepsia?72
- Pregunta 22. ¿Qué es la magnetoencefalografía y cuándo se debe realizar en un paciente con epilepsia?.....73
- Recomendaciones.....74

Capítulo 5. Monitorización vídeo-EEG en el diagnóstico de las CE y epilepsia.....	75
• Pregunta 23. ¿Qué es la monitorización Video-EEG (MVEEG)?	75
• Pregunta 24. ¿Qué tipos de electrodos se deben utilizar en la MVEEG para el diagnóstico de la epilepsia?	76
• Pregunta 25. ¿Qué tipos de MVEEG existen y cuáles son las técnicas habituales de inducción de CE?	77
• Pregunta 26. ¿Cuáles son las indicaciones de la MVEEG? :	78
• Pregunta 27. ¿Cuándo se debe realizar una MVEEG con electrodos semiinvasivos / invasivos?	80
• Pregunta 28. ¿Qué es el Holter-EEG y que utilidad, sensibilidad y especificidad tiene?	81
• Recomendaciones.....	82
Capítulo 6. Técnicas de imagen cerebral estructural en las CE y en la epilepsia	83
• Pregunta 29. ¿Qué técnicas de imagen cerebral estructural se utilizan en el paciente con CE y epilepsia?	83
• Pregunta 30. ¿Cuándo se debe realizar una prueba de imagen estructural cerebral de urgencia en el paciente con CE?	83
• Pregunta 31. ¿Cuáles son los requisitos básicos de la Resonancia Magnética (RM) estructural en el diagnóstico del paciente con CE y epilepsia?.....	85
• Pregunta 32. ¿Qué otros estudios basados en RM son de utilidad en el diagnóstico de la epilepsia?	86
• Pregunta 33. ¿Mejoran el rendimiento diagnóstico las modificaciones técnicas de los equipos de RM?	87
• Recomendaciones.....	90
Capítulo 7. Técnicas de imagen cerebral funcional en las CE y en la epilepsia	93
• Pregunta 34. ¿Qué es la RM espectroscópica y cuántos tipos existen?	93
• Pregunta 35. ¿Cuándo se debe realizar una RM espectroscópica y qué sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico del paciente con epilepsia?.....	94
• Pregunta 36. ¿Qué es la RM funcional y qué funciones cerebrales pueden ser evaluadas mediante esta técnica?	95
• Pregunta 37. ¿Cuándo se debe realizar una RM funcional y qué sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico del paciente con epilepsia?.....	95
• Pregunta 38. ¿Qué es la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT)?.....	97
• Pregunta 39. ¿Cuándo se debe realizar una SPECT de perfusión cerebral y qué sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico del paciente con epilepsia?	97
• Pregunta 40. ¿Qué es la tomografía por emisión de positrones (PET)?.....	98
• Pregunta 41. ¿Cuándo se debe realizar una PET y qué sensibilidad y especificidad tiene en el diagnóstico del paciente con epilepsia?.....	99
• Recomendaciones.....	101

Capítulo 8. Otras pruebas diagnosticas en el paciente con CE y epilepsia.....	103
• Pregunta 42. ¿Qué aporta y cuándo se debe realizar un estudio neuropsicológico en el paciente con epilepsia y qué baterías de pruebas se deben realizar?.....	103
• Pregunta 43. ¿En qué tipos de epilepsias han sido detectadas alteraciones genéticas?.....	104
• Pregunta 44. ¿Cuándo se debe practicar un estudio genético en un paciente con epilepsia?.....	107
• Pregunta 45. ¿Qué estudios analíticos están indicados en pacientes con epilepsia tratada?.....	109
• Pregunta 46. ¿Es de utilidad la monitorización de niveles séricos de fármacos antiepilépticos (FAE) en el inicio y seguimiento de pacientes tratados con FAE?.....	109
• Pregunta 47. ¿Existen otras pruebas diagnósticas de utilidad en el estudio del paciente con epilepsia?.....	111
• Recomendaciones.....	112
Capítulo 9. Integración diagnóstica de las CE y de la epilepsia en el área de urgencias y en consultas especializadas.....	113
• Pregunta 48. ¿Qué estudios complementarios deben realizarse en el paciente con una primera CE o epilepsia de inicio reciente en los Servicios de Urgencia?.....	113
• Pregunta 49. ¿Qué estudios complementarios deben realizarse en el paciente epiléptico conocido que acude a un Servicio de Urgencias por CE?.....	117
• Pregunta 50. ¿En la consulta especializada o en régimen de hospitalización, qué estudios complementarios deben practicarse a un paciente con sospecha de CE?.....	117
• Pregunta 51. ¿Qué estudios complementarios deben practicarse a un paciente con diagnóstico firme de CE no provocadas o epilepsia en una consulta especializada?.....	119
• Pregunta 52. ¿Cuáles son los algoritmos de pautas diagnósticas en los pacientes con CE y/o epilepsia en los servicios de urgencia y en consulta especializada?.....	122
• Recomendaciones.....	125
Capítulo 10. Estratificación diagnóstica y terapéutica. Las Unidades Clínicas de Epilepsia.....	127
• Pregunta 53. ¿Qué niveles de atención al paciente epiléptico existen y cómo deben estar coordinados?.....	127
• Pregunta 54. ¿Qué son las Unidades Clínicas de Epilepsia?.....	129
• Pregunta 55. ¿Qué tipos de Unidades de Epilepsia existen?.....	130
• Pregunta 56. ¿Cuál debe ser el número, actividad y distribución geográfica eficiente de las Unidades de Epilepsia?.....	131

• Pregunta 57. ¿Cómo debe ser la estructura general de las Unidades de MVEEG?	132
• Recomendaciones.....	133
Bibliografía de la Introducción general y de la 1ª Sección	135

2ª SECCIÓN: Tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas y de la epilepsia

Capítulo 11. Tratamiento de las CE en la fase aguda y del estado epiléptico (EE) convulsivo y no convulsivo.....	145
• Pregunta 58. ¿A partir de qué duración es poco probable que las CE remitan espontáneamente y se recomienda su tratamiento inmediato?	145
• Pregunta 59. ¿En qué circunstancias se recomienda iniciar de forma aguda un tratamiento preventivo ante una CE aislada y cuál es el FAE de elección?	146
• Pregunta 60. ¿Cuál es la definición y tipos del EE?	148
• Pregunta 61. ¿Cuál debe ser la actuación médica general ante un EE?	149
• Pregunta 62. ¿Cuál debe ser el tratamiento farmacológico inicial del EE convulsivo generalizado?.....	151
• Pregunta 63. ¿Cuál debe ser el tratamiento farmacológico inicial de otros EE (focales y no convulsivos)?	154
• Pregunta 64. ¿Qué actitud terapéutica seguiremos cuando un EE no responda a las medidas terapéuticas anteriores y/o presente alguna complicación frente a las mismas?.....	155
• Recomendaciones.....	157
Capítulo 12. Aspectos farmacológicos generales de los fármacos antiepilépticos.....	159
• Pregunta 65. ¿Qué es un fármaco antiepiléptico (FAE)?	159
• Pregunta 66. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los distintos FAE?.....	159
• Pregunta 67. ¿Cuáles son las reacciones adversas más habituales de los distintos FAE?	161
• Pregunta 68. ¿Cuáles son las características farmacocinéticas de los FAE?	163
• Pregunta 69. ¿Cuáles son las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los FAE, y de los FAE con otros fármacos?	163
• Pregunta 70. ¿Cuáles son y cómo se alcanzan las dosis habituales de mantenimiento y cuáles son las presentaciones galénicas de los FAE en el Estado Español?	167
• Recomendaciones.....	171
Capítulo 13. Profilaxis y tratamiento de las CE sintomáticas agudas.....	173
• Pregunta 71. ¿Cuáles son las peculiaridades que diferencian a las CE provocadas sintomáticas agudas de las CE no provocadas sintomáticas remotas?.....	173

- Pregunta 72. ¿Previenen los FAE instaurados después de un daño cerebral agudo la aparición de CE sintomáticas agudas (precoces), o de CE sintomáticas remotas (tardías)? 174
- Pregunta 73. ¿En qué situaciones clínicas otros fármacos han demostrado una superior eficacia a los FAE en la prevención de CE sintomáticas agudas?..... 177
- Pregunta 74. ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento de las CE sintomáticas agudas en caso de utilizarlo? 179
- Pregunta 75. ¿Cuál es la posible evolución de las CE sintomáticas agudas y aumenta el riesgo de CE sintomáticas remotas o epilepsia en un paciente que ha sufrido CE sintomáticas agudas?..... 179
- Recomendaciones..... 181

Capítulo 14. Evaluación y tratamiento de las convulsiones febriles 183

- Pregunta 76. ¿Qué es una convulsión febril (CF) y cuál es su incidencia? 183
- Pregunta 77. ¿Cuál es la definición más aceptada de CF típica o simple y atípica o compleja? 183
- Pregunta 78. ¿Qué fármacos pueden emplearse para el tratamiento de una CF en curso?..... 184
- Pregunta 79. ¿Está indicado realizar analíticas, punción lumbar, pruebas de imagen cerebral o EEG en el niño con una CF? 184
- Pregunta 80. ¿Cuál es el riesgo de recurrencia de las CF y existen factores predictivos? 186
- Pregunta 81. ¿Cuál es el riesgo de epilepsia posterior en las CF y existen factores predictivos? 187
- Pregunta 82. ¿Pueden las CF provocar daño cerebral y cuál es la relación entre CF y epilepsia del lóbulo temporal? 188
- Pregunta 83. ¿Es eficaz y efectivo el tratamiento antiepiléptico continuo o intermitente para prevenir la recurrencia de las CF? 188
- Pregunta 84. ¿Es eficaz y efectivo el tratamiento antiepiléptico continuo o intermitente para prevenir el desarrollo de epilepsia posterior?..... 189
- Pregunta 85. ¿Existen evidencias que justifiquen un manejo diferente de las CF simples y complejas? 190
- Recomendaciones..... 191

Capítulo 15. Inicio del tratamiento farmacológico crónico en niños y adultos..... 193

- Pregunta 86. ¿Cuáles son los riesgos derivados de la recurrencia de las CE?..... 193
- Pregunta 87. ¿Cuál es el riesgo de recurrencia tras una o varias CE no provocadas y no tratadas?..... 194
- Pregunta 88. ¿Existen factores pronósticos que permitan predecir con mayor exactitud el riesgo de recurrencia tras una o varias CE no provocadas en un paciente concreto? 195
- Pregunta 89. ¿Son eficaces los FAE para prevenir la recurrencia de las CE?..... 197
- Pregunta 90. ¿Qué otros beneficios pueden esperarse de los FAE?..... 198

• Pregunta 91. ¿Cuáles son los riesgos de los FAE?.....	198
• Pregunta 92. ¿Puede la demora en el inicio del tratamiento con FAE empeorar el pronóstico de la epilepsia?.....	199
• Pregunta 93. ¿Qué otros factores deben ser tenidos en cuenta en la decisión de iniciar tratamiento con FAE?.....	199
• Recomendaciones.....	202
Capítulo 16. Bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico crónico.....	203
• Pregunta 94. ¿De qué factores depende la forma de iniciar un tratamiento antiepiléptico crónico?	203
• Pregunta 95. ¿Cuáles son los factores dependientes del FAE?.....	204
• Pregunta 96. ¿Hay FAE que hayan demostrado una mayor eficacia y efectividad en determinados tipos de CE o síndromes epilépticos?	205
• Pregunta 97. ¿Cuáles son los factores dependientes del paciente?	205
• Pregunta 98. ¿Cuáles son los factores dependientes de la accesibilidad al FAE?	209
• Recomendaciones.....	210
Capítulo 17. Tratamiento farmacológico crónico de las CE focales y generalizadas.....	211
• Pregunta 99. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento en las CE de comienzo focal en niños y adultos?.....	211
• Pregunta 100. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento en las CE tónico-clónicas generalizadas en niños y adultos?	214
• Pregunta 101. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento en las CE de ausencia en niños y adultos?	215
• Pregunta 102. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento en las CE mioclónicas en niños y adultos?.....	215
• Pregunta 103. ¿Hay FAE que pueden empeorar determinados tipos de CE y que por lo tanto no deban ser utilizados en esos tipos de CE?	216
• Pregunta 104. ¿Debe recibir tratamiento con FAE un paciente con CE exclusivamente reflejas y en caso de utilizarse, cuál es la evidencia sobre su tratamiento?	216
• Pregunta 105. ¿Cuáles son las recomendaciones de la SAde en el tratamiento de las CE parciales y generalizadas?.....	217
• Recomendaciones.....	218
Capítulo 18. Tratamiento farmacológico crónico de los síndromes epilépticos.....	223
• Pregunta 106. ¿Debe basarse la elección del tratamiento en el diagnóstico de síndrome epiléptico?.....	223
• Pregunta 107. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de West?.....	224
• Pregunta 108. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut?	225
• Pregunta 109. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas?	226

- Pregunta 110. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia de ausencias infantil y juvenil?226
- Pregunta 111. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil?.....227
- Pregunta 112. ¿Cuál es la evidencia sobre el tratamiento de la epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales?227
- Pregunta 113. ¿Cuáles son las evidencias sobre el tratamiento de otros síndromes epilépticos?.....228
- Recomendaciones.....230

- Capítulo 19.** Pronóstico de la epilepsia231
 - Pregunta 114. ¿Cuál es la probabilidad de alcanzar una remisión inicial con el tratamiento con FAE?231
 - Pregunta 115. ¿Cuál es la probabilidad de que un paciente alcance una remisión prolongada a largo plazo con o sin tratamiento?232
 - Pregunta 116. ¿Existen factores pronósticos que ayuden a predecir el curso de la epilepsia en un paciente determinado?.....233
 - Pregunta 117. ¿Cuál es el valor pronóstico del diagnóstico de síndrome epiléptico?234
 - Pregunta 118. ¿Cuál es el riesgo de muerte asociado a la epilepsia?.....236
 - Pregunta 119. ¿Cuál es la incidencia de morbilidad asociada a la epilepsia?.....237
 - Recomendaciones.....240

- Capítulo 20.** Cese del tratamiento farmacológico crónico241
 - Pregunta 120. ¿Puede la supresión de la medicación alterar el pronóstico a largo plazo de la epilepsia?.....241
 - Pregunta 121. ¿Cuál es el riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento con FAE?241
 - Pregunta 122. ¿Hay factores pronósticos que ayuden a predecir el riesgo de recurrencia?.....242
 - Pregunta 123. ¿Disminuye la prolongación del tratamiento con FAE el riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación?.....244
 - Pregunta 124. ¿En cuánto tiempo debe suspenderse el tratamiento con FAE?.....246
 - Recomendaciones.....247

- Bibliografía de la 2ª Sección249

3ª SECCIÓN: Otros aspectos diagnósticos y terapéuticos en epilepsia

- Capítulo 21.** Epilepsia en la mujer y durante el embarazo.....263
 - Pregunta 125. ¿Qué alteraciones produce la epilepsia y los FAE en la función hormonal, sexual y reproductiva en la mujer con epilepsia (MCE)?263
 - Pregunta 126. ¿Qué es la epilepsia catamenial y cómo debe tratarse?.....264

• Pregunta 127. ¿Qué modificaciones se producen durante la menopausia en la MCE?.....	265
• Pregunta 128. ¿Qué métodos anticonceptivos pueden utilizarse en la MCE y qué interacciones tienen los anticonceptivos hormonales con los FAE?.....	266
• Pregunta 129. ¿Qué riesgo de teratogénesis existe con el consumo de FAE?.....	268
• Pregunta 130. ¿Qué medidas preconcepción deben tomarse en la MCE que desea un embarazo?.....	270
• Pregunta 131. ¿Qué medidas deben tomarse y que controles deben realizarse en la MCE durante el embarazo?.....	270
• Pregunta 132. ¿Qué medidas deben tomarse durante el parto y en el puerperio?.....	274
• Pregunta 133. ¿Es aconsejable la lactancia en la MCE en tratamiento con FAE?.....	275
• Recomendaciones.....	276
Capítulo 22. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el anciano	279
• Pregunta 134. ¿Cuáles son las peculiaridades etiológicas, diagnósticas y pronósticas de las CE y de la epilepsia en el anciano, respecto a otras edades?.....	279
• Pregunta 135. ¿Cuáles son las peculiaridades terapéuticas de las CE y de la epilepsia en el anciano, respecto a otras edades?.....	281
• Pregunta 136. ¿Cuándo se debe iniciar y cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento con FAE en el anciano, en función de la etiología de las CE?.....	282
• Pregunta 137. ¿Cuáles son las pautas de inicio y dosificación de los FAE en los ancianos?.....	285
• Pregunta 138. ¿Cuáles son las reacciones adversas agudas y crónicas más frecuentes de los FAE en los ancianos?.....	284
• Pregunta 139. ¿Existe evidencia de alto nivel sobre la elección de los FAE en base a su eficacia y tolerabilidad en ancianos con CE de nuevo diagnóstico?.....	286
• Recomendaciones.....	291
Capítulo 23. Tratamiento antiepiléptico en pacientes con otras enfermedades.....	293
• Pregunta 140. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con cardiopatía?.....	293
• Pregunta 141. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con neumopatía?.....	295
• Pregunta 142. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con insuficiencia hepática?.....	296
• Pregunta 143. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con insuficiencia renal?.....	296
• Pregunta 144. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con porfiria?.....	298
• Pregunta 145. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con trasplante de órganos?.....	298

• Pregunta 146. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con endocrinopatías?	298
• Pregunta 147. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades infecciosas?	299
• Pregunta 148. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con discapacidad mental?	300
• Pregunta 149. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con enfermedades psiquiátricas?	301
• Pregunta 150. ¿Cuál es el tratamiento idóneo de la epilepsia en los pacientes con deterioro cognitivo?	302
• Recomendaciones	303
Capítulo 24. Tratamiento combinado con FAE	305
• Pregunta 151. ¿El tratamiento antiepiléptico debe iniciarse con un solo FAE o con una combinación de FAE?	305
• Pregunta 152. ¿Qué se debe hacer si el tratamiento con el FAE inicial no es efectivo?	306
• Pregunta 153. ¿Qué se debe hacer si la primera asociación de FAE no es efectiva?	308
• Pregunta 154. ¿Qué factores relacionados con el tipo de epilepsia y características del sujeto deben tenerse en cuenta al asociar FAE?	309
• Pregunta 155. ¿Qué factores relacionados con las características de los FAE deben tenerse en cuenta al ser asociados?	311
• Pregunta 156. ¿Qué asociaciones de FAE han demostrado mayor efectividad en el tratamiento antiepiléptico?	313
• Recomendaciones	316
Capítulo 25. Concepto de epilepsia refractaria (ER) a fármacos. Optimización del tratamiento farmacológico en pacientes con ER	317
• Pregunta 157. ¿Qué se entiende en la actualidad por ER a FAE?	317
• Pregunta 158. ¿Qué es lo que no se debe considerar como ER a FAE?	319
• Pregunta 159. ¿Existen factores pronósticos del desarrollo de una ER a FAE?	322
• Pregunta 160. ¿Qué porcentaje de pacientes con epilepsia pueden quedar libres de CE o tener una mejoría significativa, con sucesivos cambios y asociaciones de FAE?	325
• Pregunta 161. ¿En todos los pacientes con ER, está indicada una valoración prequirúrgica de la epilepsia?	326
• Pregunta 162. ¿Qué número de FAE se deben mantener de forma crónica en pacientes con ER sin indicación quirúrgica, y, se deben ir modificando con el transcurso del tiempo?	327
• Recomendaciones	329

Capítulo 26. Fármacos antiepilépticos genéricos	331
• Pregunta 163. ¿Qué diferencias existen entre bioequivalencia, biodisponibilidad y equivalencia terapéutica entre un fármaco innovador, original o “de marca” y su genérico?	331
• Pregunta 164. ¿Existen evidencias que permitan inferir los cambios en el estado clínico de los pacientes epilépticos al sustituir un FAE innovador por su genérico?.....	332
• Pregunta 165. ¿Qué ventajas y desventajas tienen los fármacos genéricos: coste, farmacocinética, índice terapéutico?	333
• Pregunta 166. ¿Puede sustituirse un FAE innovador por uno genérico o FAE genéricos entre sí?.....	335
• Pregunta 167. ¿Pueden utilizarse fármacos genéricos como tratamiento inicial o de terapia añadida?.....	338
• Pregunta 168. ¿Cuáles son las recomendaciones de distintos organismos internacionales?	338
• Recomendaciones.....	339
Capítulo 27. Cirugía de la epilepsia	341
• Pregunta 169. ¿Qué se entiende por cirugía de la epilepsia?.....	341
• Pregunta 170. ¿Qué técnicas quirúrgicas existen en cirugía de la epilepsia?.....	341
• Pregunta 171. ¿Qué pacientes son los que más se benefician con la cirugía?.....	344
• Pregunta 172. ¿Qué evidencias existen sobre la eficacia de la cirugía de la epilepsia?.....	345
• Pregunta 173. ¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes con las distintas técnicas de cirugía?	347
• Pregunta 174. ¿Los estudios que se realizan en la evaluación prequirúrgica deben ser estándar o adaptados a las características de cada paciente?	348
• Pregunta 175. ¿Qué debe hacerse con el tratamiento con FAE, si se logra el control absoluto de las CE tras la cirugía?.....	350
• Recomendaciones.....	352
Capítulo 28. Otras formas de tratamiento en la epilepsia.....	353
• Pregunta 176. ¿Qué es la radiocirugía estereotáctica?	353
• Pregunta 177. ¿En qué pacientes epilépticos está indicada la radiocirugía estereotáctica?.....	353
• Pregunta 178. ¿Qué efectos secundarios tiene la radiocirugía estereotáctica en los pacientes con epilepsia?.....	355
• Pregunta 179. ¿Qué es la estimulación del nervio vago (ENV)?	356
• Pregunta 180. ¿Qué evidencia existe acerca de la eficacia de la ENV en la epilepsia?.....	356
• Pregunta 181. ¿Qué efectos secundarios tiene la ENV?	358
• Pregunta 182. ¿Existen otras modalidades de estimulación eléctrica, útiles en el tratamiento de la epilepsia?.....	358
• Pregunta 183. ¿Es útil la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la epilepsia?.....	359

• Pregunta 184. ¿Qué es la dieta cetógena (DC), cuantos tipos existen y que efectividad tiene en el tratamiento de la epilepsia?	360
• Pregunta 185. ¿En qué pacientes epilépticos está indicada la DC?.....	362
• Pregunta 186. ¿Qué efectos secundarios y cuánto tiempo debe mantenerse la DC en el tratamiento de la epilepsia?.....	363
• Pregunta 187. ¿Qué otros fármacos no considerados como antiepilépticos tienen utilidad en el tratamiento crónico de la epilepsia?.....	364
• Recomendaciones.....	366
Capítulo 29. Estilo de vida en el paciente epiléptico crónico	367
• Pregunta 188. ¿El consumo de alcohol u otras drogas está relacionado con una mayor incidencia de CE en pacientes epilépticos?.....	367
• Pregunta 189. ¿Existen alimentos o regímenes alimenticios, aparte de la dieta cetógena, que puedan influir en una mayor o menor incidencia de CE en pacientes epilépticos?	368
• Pregunta 190. ¿Qué fármacos se han mostrado como inductores de CE en pacientes con epilepsia?	370
• Pregunta 191. ¿Las modificaciones del ritmo de sueño y su cantidad, pueden influir en una mayor incidencia de CE en pacientes epilépticos?.....	372
• Pregunta 192. ¿El estrés puede influir en una mayor incidencia de CE en pacientes epilépticos?	373
• Pregunta 193. ¿Los procesos febriles pueden influir en una mayor incidencia de CE en pacientes epilépticos?.....	374
• Pregunta 194. ¿Es recomendable el ejercicio físico en el enfermo epiléptico?.....	375
• Pregunta 195. ¿Qué otros estímulos externos pueden actuar como desencadenantes de CE?	375
• Pregunta 196. ¿Qué limitaciones sociales, laborales y legales tiene el enfermo epiléptico en función de su condición y cuál es la legislación española en este sentido?	376
• Recomendaciones.....	379
Capítulo 30. Calidad de vida y seguimiento del paciente epiléptico crónico	381
• Pregunta 197. ¿Cuál debe ser el objetivo primordial en el tratamiento del paciente epiléptico?.....	381
• Pregunta 198. ¿Las escalas usadas en la evaluación de la calidad de vida son útiles en la práctica clínica diaria?	382
• Pregunta 199. ¿Influye el nivel de información suministrado al paciente epiléptico o sus familiares en un mejor control de las CE y en la calidad de vida?	385
• Pregunta 200. ¿Qué se debe revisar y cuando son necesarios los controles mediante pruebas complementarias en el seguimiento del paciente epiléptico en tratamiento con FAE?	386
• Recomendaciones.....	390
Bibliografía de la 3ª Sección.....	391



Este libro ha sido editado
con el patrocinio de:



Esta obra también puede ser consultada en:

www.guiasade.com

