



ACADEMIA SNC PHARMA



NEUROLOGÍA

[Epilepsias]

CORTESÍA DE



18/37

17

Epilepsias

J. M. Serratosa, I. Garamendi, M. Agundez, E. Valle, L. Galbarriatu, A. García-Ribes, A. Marinas, A. Matutes, J. J. Zarranz

Introducción

Las epilepsias son una de las principales y más frecuentes enfermedades neurológicas crónicas. La literatura médica y no médica acerca de las epilepsias ha estado, históricamente, plagada de errores que han alimentado su leyenda negra y han hecho que los pacientes con epilepsia sufran un injustificado estigma social. Las organizaciones internacionales profesionales y las asociaciones de pacientes han tenido que promover libros blancos y campañas divulgativas para intentar fomentar entre las autoridades sanitarias y políticas y entre el gran público, una idea más ajustada a la realidad del problema médico y social de las epilepsias.

Definiciones

Crisis epiléptica

Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, International League Against Epilepsy), es «el conjunto de síntomas o signos transitorios debidos a una descarga neuronal del cerebro anormal por su intensidad y sincronía». Por tanto:

- No toda descarga paroxística del cerebro, aunque sea detectable en el electroencefalograma (EEG), es una crisis epiléptica si no tiene traducción clínica.
- Las disfunciones paroxísticas cerebrales cuya base no sea una descarga neuronal sincrónica sino de otro tipo, por ejemplo una depresión funcional isquémica o de otro tipo (aura de la migraña), no son crisis epilépticas, aunque tengan manifestaciones clínicas parecidas.
- Las crisis epilépticas se originan en estructuras corticales y sus conexiones subcorticales. Las descargas de otros agregados neuronales fuera de la corteza cerebral, por ejemplo del tronco cerebral o de la médula, causan manifestaciones clínicas paroxísticas como neuralgias, vértigo, mioclonías, ataxia o espasmos musculares que no son crisis epilépticas, aunque respondan a los mismos fármacos (tabla 17.1).

Las crisis epilépticas son transitorias y breves, de segundos a 2-3 minutos, con un comienzo y fin bruscos. Una crisis epiléptica es un síntoma y por sí sola no define un síndrome o enfermedad epiléptica. Del 2 al 3% de la población tiene en algún momento de su vida una crisis epiléptica.

Crisis focal

Es una crisis que se origina en redes limitadas a un hemisferio que pueden estar bien localizadas o más ampliamente distribuidas. Una crisis focal puede originarse en estructuras subcorticales. Puede ser motora, sensitiva, vegetativa, psíquica, con o sin disminución de la consciencia. En la nueva clasificación de la ILAE se proponen como nuevos tipos de crisis focales los automatismos, la reacción de parada, las crisis hipercinéticas y las crisis cognitivas o emocionales. Los síntomas dependen del área cerebral de donde surge la descarga y de su generalización o no al conjunto del cerebro.

Las crisis atónicas, clónicas y tónicas, los espasmos y las crisis mioclónicas pueden ser de comienzo focal o generalizado. El antiguo término crisis focal secundariamente generalizada ha sido sustituido por el de crisis focal a tónico-clónica bilateral.

Crisis generalizada

Es una crisis originada en redes corticales distribuidas bilateralmente o en redes corticosubcorticales que se reclutan rápidamente.

Crisis de inicio desconocido

Es una crisis en la que no hay suficiente grado de confianza para clasificarla como focal o generalizada. Se recomienda que se use este término solo de forma provisional y hasta que se obtenga más información.

Crisis inclasificable

Es una crisis cuya clasificación, bien por falta de información o bien por sus características propias, resulta imposible.

Tabla 17.1 Diferencias entre distintos tipos de crisis o manifestaciones cerebrales paroxísticas

| Tipo de crisis | Clínica | EEG | Fisiopatología | Origen/localización | Ejemplos |
|--|---|----------------|--|--------------------------|---|
| Epiléptica | Focal y/o generalizada (baja consciencia) | Descarga ictal | Descarga neuronal excesiva e hipsíncrona | Cortical | Todas las crisis epilépticas idiopáticas o sintomáticas |
| No epiléptica con descarga neuronal | Focal | Normal | Descarga neuronal no hipsíncrona | Subcortical o del tronco | Movimientos anormales (corea, temblor, distonía, tics, mioclonías no epilépticas) Neuralgia del trigémino Síntomas paroxísticos de la esclerosis múltiple Vértigos agudos Hiperekplexia |
| No epiléptica sin descarga neuronal | Focal y/o generalizada | Lentificado | Depresión o disfunción neuronal | Cortical | Migraña (aura) Hipoxia, isquemia Hipoglucemia Síncope Disfunción mitocondrial |
| No epiléptica con activación neuronal normal | Fisiológica | Normal | Activación neuronal | Corticocortical | Crisis seudoepilépticas y movimientos anormales funcionales o psicógenos |

Crisis provocada

Es la que aparece en relación temporal inmediata con una agresión aguda del cerebro, como ictus, traumatismo, anoxia, encefalitis o alteración tóxica-metabólica aguda.

Crisis precipitada

Es la que sucede por la intervención de un factor inespecífico, como la privación de sueño o el estrés, o el abuso de alcohol.

Crisis refleja

Es la que sigue a un estímulo sensitivo, sensorial o psíquico. Si todas las crisis que sufre el paciente son reflejas, se definirá un síndrome de epilepsia refleja, pero el paciente puede tener las crisis reflejas en el contexto de otro tipo de síndrome epiléptico con crisis espontáneas, e incluso puede haber crisis reflejas aisladas o únicas.

Epilepsia

Según la definición clásica/conceptual de la ILAE, epilepsia es «una predisposición duradera del cerebro para generar crisis epilépticas con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales». La definición de epilepsia sobre la base exclusiva de la tendencia a tener crisis epilépticas es demasiado reducida, puesto que es evidente que la mayoría de las epilepsias son alteraciones complejas del sistema nervioso central (SNC) con otras manifestaciones cognitivas, conductuales, vegetativas, etc., asociadas.

En la nueva propuesta práctica de la ILAE, «epilepsia es una enfermedad cerebral» que se define cuando: *a*) el paciente ha tenido dos o más crisis espontáneas o reflejas con > 24 horas de intervalo, o *b*) el paciente ha tenido una sola crisis

no provocada (o refleja) si el riesgo de recurrencia es al menos del 60% en 10 años (similar al de los pacientes con dos crisis), o *c*) cuando se puede hacer el diagnóstico de un síndrome epiléptico definido.

El diagnóstico de epilepsia con una sola crisis ha generado mucha polémica. Cuando se asiste a los pacientes por una primera crisis no se puede pronosticar con total seguridad si las crisis recidivarán o no. En determinados casos el riesgo es tan elevado (p. ej., cuando la crisis es focal o la exploración neurológica es anormal o hay una lesión cerebral en la neuroimagen o una actividad epileptiforme generalizada en el EEG) que es adecuado el diagnóstico de epilepsia y el inicio de tratamiento.

No se considera enfermo con epilepsia al que sufre una crisis aislada o crisis provocadas por agresiones agudas del cerebro o factores precipitantes (primeros días de un ictus, traumatismo o disturbio metabólico).

Se considera que la epilepsia está resuelta cuando:

1. El paciente ha presentado un síndrome epiléptico edad-dependiente y ha sobrepasado la edad correspondiente a su expresión.
2. El paciente ha permanecido libre de crisis durante los últimos 10 años y sin medicación para las crisis durante los últimos 5 años.

Epilepsia genética

Es la que resulta directamente de una mutación genética conocida o esperada. Puede cursar con crisis focales o generalizadas y ser diversas. Los genes responsables aún se desconocen en muchas de ellas. Salvo excepciones, los pacientes no son portadores de lesiones cerebrales demostrables y las crisis se producen por un trastorno de la regulación de la actividad eléctrica cerebral.

Epilepsia estructural

Es aquella en la que una anomalía visible en la neuroimagen estructural hace inferir que es la causa más razonable de las crisis, siempre tras el correspondiente análisis electroclínico.

Epilepsia infecciosa

Es aquella que resulta de una infección conocida y en la que las crisis son la manifestación principal del trastorno.

Epilepsia metabólica

Es aquella que resulta de una alteración metabólica conocida o sospechada y en la que las crisis son la manifestación principal.

Epilepsia inmunológica

Es aquella que resulta directamente de un trastorno inmunológico y en la que las crisis son la manifestación principal.

Epilepsia de causa desconocida

Existe un número de pacientes en los que la causa de la epilepsia permanece desconocida. Este puede ser un término de uso temporal que se use o no según avanza el estudio diagnóstico del paciente y depende de la profundidad con la que se evalúe al paciente, así como de la situación del sistema de salud que aplique a cada paciente.

Epilepsia activa y epilepsia en remisión

Una epilepsia está activa cuando el paciente ha sufrido una crisis en los últimos 2 años. Una epilepsia está en remisión si no ha habido crisis en 2 años. Este período de tiempo es arbitrario, y en algunos estudios y definiciones se extiende hasta 5 años. Al considerar una epilepsia en remisión es importante precisar si el paciente *sigue o no bajo tratamiento farmacológico*.

Epilepsia de difícil control, refractaria o farmacorresistente

La definición de epilepsia refractaria es motivo de controversia. El comité de expertos de la ILAE exige el fracaso de dos pautas de fármacos antiepilépticos (FAE), toleradas y elegidas apropiadamente, en monoterapia y en biterapia, para conseguir la desaparición de las crisis de forma mantenida (al menos durante 1 año).

Crisis continuas o estado de mal (*status*) epiléptico

La duración de las crisis o el tiempo durante el que se repiten para considerar que el paciente está en estado de mal son arbitrarios. Tradicionalmente ha sido de 30 minutos, pero este tiempo se considera hoy día excesivo y se propone 5 minutos, porque rara vez una crisis convulsiva que dura más de ese tiempo se detiene espontáneamente. El límite de 30 minutos se mantiene para considerar el tiempo en que el *status* puede producir lesiones neuronales irreversibles. Los estados epilépticos se pueden dividir en convulsivos y no convulsivos (motores o no motores). El estado de mal «sutil» se caracteriza por la disminución de la consciencia con actividad epileptiforme continua en el EEG y ausencia de manifestaciones motoras (o mínimas).

Se denomina *status epiléptico refractario* al tratamiento cuando las crisis duran más de 60 minutos a pesar del tratamiento adecuado con dos fármacos de primera línea por vía intravenosa (i.v.). Ocurre en, aproximadamente, el 30% de los casos. *Status superrefractario* es el que persiste pasadas 24 horas bajo anestesia o el que recidiva al retirarla en menos de 12 horas.

Síndrome epiléptico

Es un conjunto de síntomas y signos que definen un proceso epiléptico no simplemente por el tipo de crisis, sino también por su historia natural, que incluye una o varias causas reconocidas, la predisposición hereditaria, un determinado tipo de crisis y de anomalías en el EEG, la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Todo síndrome es, en gran medida, una creación artificiosa en la que no encajan muchos pacientes. En series no seleccionadas de pacientes con una primera crisis, solo el 50% se pueden adscribir a un síndrome definido.

Enfermedad epiléptica

Es una entidad patológica con una etiología única y precisa. Así, la epilepsia mioclónica es un síndrome epiléptico, pero el subtipo Unverricht-Lundborg es una enfermedad.

Encefalopatías epilépticas

Son un grupo de epilepsias que se acompañan de defectos motores y mentales graves y potencialmente progresivos en las que se sospecha que las propias descargas o anomalías epileptógenas contribuyen en parte al deterioro progresivo de la función cerebral.

Epidemiología

Las epilepsias son el tercer trastorno neurológico más frecuente, después de los ictus y las demencias, y se calcula que afecta al 0,5-1% de la población en los países desarrollados, y por encima del 1,5% en la mayoría de los países con bajo desarrollo económico. Se acepta que los indicadores epidemiológicos básicos (incidencia, prevalencia, mortalidad, etc.) están subestimados debido a dificultades del diagnóstico y a su ocultación a causa de los estigmas sociales.

Los datos básicos para una población estándar de un país desarrollado se recogen en la [tabla e17.1](#). Los datos de los países más atrasados arrojan cifras mucho más elevadas como consecuencia del alto número de lesiones cerebrales perinatales, traumatismos craneales e infecciones bacterianas y parasitarias.

Los estudios epidemiológicos indican que las cifras de incidencia y prevalencia no han variado significativamente en los últimos 40 años, probablemente por el fracaso de todos los intentos de prevenir la epileptogénesis de cualquier agresión del cerebro. La curva de incidencia de las epilepsias tiene dos picos: uno en la primera década de la vida y otro en la séptima, como se recoge en la [figura e17.1](#). La mayoría de los casos incidentes ocurren en niños menores de 10 años y en personas mayores de 65. La incidencia de las epilepsias del primer año de vida parece ir en disminución en los países desarrollados. Por el contrario, el pico de las epilepsias tardías se eleva por el aumento de la frecuencia de las enfermedades vasculares cerebrales y la enfermedad de Alzheimer u otras demencias degenerativas.

La edad influye en la semiología de las crisis. Las mioclonías son propias de los primeros años de vida y, más adelante, de la epilepsia mioclónica juvenil. Las ausencias tienen el pico máximo entre los 5 y los 10 años. Las crisis convulsivas generalizadas y las focales mantienen la misma incidencia desde los 5 hasta los 50 años.

La incidencia acumulada a lo largo de la vida se ha estimado en alrededor del 1% hasta los 20 años y llega al 3% a los 75 años. Las curvas de incidencia acumulada y de prevalencia difieren (v. fig. e17.1) debido al importante número de epilepsias resueltas o en remisión.

Los pacientes con epilepsia sufren una morbimortalidad incrementada que incluye traumatismos, quemaduras, ahogamientos, neumonías, muerte prematura, suicidio y muerte súbita. La mortalidad es mayor si hay comorbilidad psiquiátrica. Parte de la mortalidad entre los pacientes con epilepsia se debe a su causa y no a las crisis en sí mismas. Esto puede explicar, en parte, la observación de que la mortalidad es mayor en los años inmediatos al diagnóstico.

Se calcula que la expectativa de vida está reducida en 2 años en los pacientes con epilepsia de causa desconocida y hasta 10 años en los pacientes con epilepsia sintomática. El exceso de mortalidad recae en los enfermos con lesiones cerebrales graves y crisis incontroladas, en general niños y jóvenes. Los índices de mortalidad de los pacientes con epilepsia no han cambiado significativamente con el tiempo. Tres son las circunstancias de mortalidad frecuente en los pacientes con epilepsia: la muerte durante las crisis, la muerte súbita y la muerte por accidentes.

La muerte durante una crisis convulsiva se debe a complicaciones cardiopulmonares, apnea prolongada, obstrucción bronquial con anoxia, edema pulmonar, alteraciones vegetativas y arritmias cardíacas. Un accidente fatal evitable es el ahogamiento en la bañera de casa, que los pacientes no deben usar si no están vigilados. Los pacientes con epilepsia incontrolada tampoco deben bañar solos a sus hijos o a otros niños.

Los pacientes con epilepsia pueden sufrir muerte súbita inexplicada (SUDEP, *suden unexpected death in epilepsy patient*). Representa entre el 10 y el 15% de las muertes de pacientes epilépticos, con una incidencia anual que varía de 0,1 casos por cada 1.000 pacientes/año en recién diagnosticados, a 2-5 casos por cada 1.000 pacientes/año en epilepsias crónicas, y hasta 9 casos por cada 1.000 pacientes/año entre aquellos con epilepsias refractarias candidatos a cirugía. Es precisamente en las unidades de monitorización donde se han podido observar casos de SUDEP, precipitadas, probablemente, por la reducción parcial de la medicación y la facilitación de crisis convulsivas. De ahí la importancia de la vigilancia por enfermería especializada en estas unidades. Los acontecimientos que se observan en la monitorización de una SUDEP son estereotipados; comienzan con una crisis convulsiva seguida de una taquipnea intensa que desemboca en apnea y paro cardíaco. La mayoría de las SUDEP ocurren durante una crisis generalizada tónico-clónica con el paciente boca abajo, lo que se piensa que contribuye a la apnea. Aunque lógicamente no hay pruebas, se supone que la misma disfunción cardiorrespiratoria explica las SUDEP ocurridas en el domicilio.

La SUDEP es más frecuente en hombres, adolescentes o adultos jóvenes con crisis convulsivas generalizadas no controladas y de larga evolución. Muchas ocurren durante el sueño o sin testigos. Los estudios toxicológicos indican que es excepcional un acto suicida. La determinación del nivel

en sangre de los FAE a menudo demuestra una caída de los niveles previos, cuando eran conocidos, o niveles subterapéuticos, lo que sugiere un mal cumplimiento del tratamiento.

Ante todo caso de SUDEP, se debe considerar la posibilidad de una cardiopatía arritmogénica y que las crisis previas fueran de síncope convulsivo, diagnosticadas de forma equivocada como epilépticas.

La tasa de suicidios también es ligeramente superior entre los pacientes con epilepsia. Los factores que más inducen al suicidio son los trastornos de la personalidad y las alteraciones psicóticas interictales.

Etiología

La clasificación etiológica de las epilepsias es muy insatisfactoria. La clasificación etiológica (sobre todo genética), la clasificación patogénica (por las alteraciones neuroquímicas subyacentes a la crisis) y la clasificación clínica (por las características electroclínicas) no son necesariamente coincidentes. Los estudios epidemiológicos indican que las cifras de incidencia y prevalencia no han variado significativamente en los últimos 40 años, probablemente por el fracaso de todos los intentos de prevenir la epileptogénesis de cualquier agresión del cerebro. No se sabe cómo explicar que lesiones cerebrales similares se conviertan en epileptógenas en una persona y no en otra.

La mayoría de las lesiones cerebrales son capaces de producir crisis epilépticas (cuadro 17.1). Estas causas varían con

CUADRO 17.1 Principales causas de las epilepsias

Hereditarias

Epilepsias genéticamente determinadas

Congénitas (hereditarias o adquiridas)

Displasias o disgenesias cerebrales

Algunos tumores cerebrales

Lesiones intrauterinas

Malformaciones vasculares

Síndromes neurocutáneos (neurofibromatosis, Sturge-Weber, esclerosis tuberosa)

Anomalías cromosómicas (síndrome de Down-trisomía 21, cromosoma 20 en anillo, síndrome de Angelman-delecciones del cromosoma 15, trisomía o microdelecciones en otros cromosomas)

Trastornos congénitos del metabolismo (aminoacidurias, leucodistrofias)

Miopatías congénitas de tipo Fukuyama

Epilepsias mioclónicas

Adquiridas

Traumatismos

Lesiones posquirúrgicas

Lesiones postinfecciosas

Infarto y hemorragia cerebrales

Tumores

Esclerosis del hipocampo (del lóbulo temporal)

Tóxicos (alcohol y otras drogas)

Enfermedades degenerativas (demencias y otras)

Enfermedades metabólicas adquiridas

la edad y la localización geográfica. La epilepsia asociada con traumatismo craneal, infección del SNC y tumores ocurre a cualquier edad. Las enfermedades endémicas y parasitarias, como la malaria y la neurocisticercosis, son las causas prevenibles más extendidas en el mundo. Un paciente puede tener más de una causa de sus crisis (p. ej., alcoholismo y traumatismos craneales).

En los centros hospitalarios predominan las epilepsias sintomáticas, mientras que en los estudios comunitarios del 60 al 70% de las epilepsias son de origen desconocido.

Genética

Los avances en este campo se producen aceleradamente y se pueden consultar en: <http://www.cureepilepsy.org/egi>.

El tipo de herencia en las epilepsias se divide en dos grandes grupos: *a*) patrón mendeliano simple (autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X), y *b*) patrón no mendeliano o complejo (poligénico). Muchas encefalopatías mitocondriales cursan con crisis epilépticas en un cuadro clínico complejo, como los síndromes MERFF o MELAS por mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt). Otras mutaciones (p. ej., en el gen *MTTF* del ADNmt) cursan solo con epilepsia rebelde. Estas y otras mutaciones llevan la fisiopatología de las crisis epilépticas más allá de las canalopatías, implicando otras vías que regulan el tráfico de vesículas, la vía mTOR, la remodelación de la cromatina y la regulación de la transcripción. La consecuencia del conocimiento de las mutaciones monogénicas es el desarrollo de una medicina «de precisión» en el ámbito de las epilepsias, con tratamientos dirigidos al defecto específico. Una clasificación de las bases genéticas conocidas de las epilepsias se recoge en la [tabla e17.2](#). Esquemáticamente, se pueden distinguir tres grupos de anomalías genéticas: las mutaciones mendelianas que confieren un elevado riesgo de epilepsia; las variantes raras, como microdeleciones, que confieren un riesgo muy individual, y los polimorfismos o variantes comunes, cuyo riesgo es bajo o desconocido. Las variaciones en el número de copias (CNV, *copy number variants*) consideradas patógenas se encuentran hasta en el 5% de casos seleccionados.

Muchos síndromes epilépticos son genéticamente heterogéneos y, a la inversa, mutaciones en el mismo gen dan lugar a síndromes diferentes. Esto hace difícil establecer una clasificación que correlacione de manera simple los síndromes clínicos y las mutaciones conocidas.

Las mutaciones en los genes *SCN1A* y *SCN1B* se han asociado con el síndrome de las convulsiones febriles plus (GEFS+, *generalized epilepsy with febrile seizures plus*) y con el síndrome de Dravet. Pero en familias portadoras de mutaciones en el gen *SCN1B* se han observado desde casos asintomáticos hasta otros con crisis febriles aisladas, con fenotipos inclasificables y con epilepsia del lóbulo temporal (estos todos con la mutación C121W), que puede ser tratada quirúrgicamente y con buenos resultados.

Las mutaciones en *SLC2A1* (déficit familiar de tipo 1 del transportador de glucosa [GLUT-1]) pueden aparecer *de novo* o transmitirse bajo un modo mendeliano autosómico dominante y dan lugar a fenotipos muy diferentes. La variedad clásica y más frecuente es un cuadro clínico de comienzo precoz, que incluye una epilepsia rebelde con diferentes tipos de crisis asociada con microcefalia, retraso mental e hipoglucorraquia, aunque la glucemia sea normal, mientras que en otros casos el

síndrome resultante es de comienzo más tardío, sin epilepsia y con espasticidad, ataxia y movimientos anormales, en particular disquinesia paroxística con el ejercicio. Por último, se han descrito familias con fenotipos indistinguibles de las epilepsias idiopáticas, en particular con ausencias típicas y epilepsias mioclónico-astáticas. Reconocer este síndrome es importante por la buena respuesta a la dieta cetógena.

Un concepto nuevo es el derivado de la observación de que deleciones y duplicaciones de cromosomas que contienen varios genes ocurren con frecuencia en el genoma humano y que pueden transcurrir de manera asintomática. En el ámbito de las epilepsias, la microdelección en 15q13.3, que se detectó primero en pacientes con retraso mental, rasgos dismórficos y epilepsia, se ha demostrado que está presente en el 1% de los pacientes con epilepsia generalizada en todas sus variedades (ausencias del niño, epilepsia mioclónica juvenil, crisis convulsivas aisladas, etc.). Otras microdeleciones están presentes hasta en un 8% de los pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas.

Fisiopatología

La base fisiopatológica de las crisis epilépticas es una descarga anormal y exagerada de ciertos agregados o poblaciones neuronales del cerebro. Para que las descargas neuronales anormales lleguen a producir crisis epilépticas se deben dar los procesos de sincronización, amplificación y propagación de las descargas.

El elemento celular básico de la descarga epiléptica es el llamado «cambio de despolarización paroxística» (PDS, *paroxysmal depolarization shift*), que se recoge con microelectrodos en las neuronas ([fig. e17.2](#)). El PDS es un potencial excitador postsináptico gigante y es el resultado de un desequilibrio entre los mecanismos excitadores e inhibidores a los que todas las neuronas, y en concreto las piramidales, están constantemente expuestas. Las regiones cerebrales que contienen más neuronas piramidales presentan una mayor predisposición epileptógena.

La sincronización de muchos PDS puede producir los paroxismos epileptiformes en forma de puntas o complejos punta-onda que se recogen en el EEG convencional, y causar las manifestaciones clínicas propias de las crisis epilépticas. La propagación de la descarga epiléptica por el cerebro se hace mediante el reclutamiento de circuitos locales (intracorticales) y siguiendo las vías anatómicas de conexión intrahemisféricas e interhemisféricas, así como las proyecciones subcorticales, cuya identificación sería clave para poder interrumpirlas con sistemas de estimulación profunda.

Se conoce como epileptogénesis al proceso por el que una estructura nerviosa normal se convierte en hiperexcitable, hasta el punto de ocasionar crisis epilépticas de manera espontánea. En las epilepsias idiopáticas, la actividad eléctrica anormal se debe a alteraciones de los canales iónicos o de los receptores. En las epilepsias adquiridas hay cambios morfológicos neuronales y gliales, que son el sustrato de la actividad eléctrica paroxística.

Las ausencias típicas dependen de la entrada en juego de los circuitos talamocorticales. El mecanismo fundamental en su génesis son las corrientes de calcio en los canales de bajo umbral (canales T) de las neuronas del núcleo reticular del tálamo, las cuales tienen capacidad para sincronizar los

circuitos talamocorticales y producir descargas de punta-onda generalizada en el EEG. El efecto terapéutico específico de la etosuximida (ESM) en las ausencias se explica porque este fármaco inhibe las corrientes de calcio en los canales T.

El paso de una crisis de ausencia con descarga punta-onda a una crisis tónico-clónica convulsiva se atribuye a un fallo de la inhibición gabaérgica que subyace en la génesis de los potenciales postsinápticos inhibidores.

Las crisis focales se producen experimentalmente por métodos diversos, como la aplicación tópica de alúmina o penicilina y la estimulación eléctrica repetida. La estimulación eléctrica repetida de la amígdala con una intensidad baja, por debajo del umbral convulsivo, es capaz de producir un fenómeno de encendido (*kindling*) de crisis espontáneas crónicas. Este es el modelo experimental más utilizado de las epilepsias temporolímbicas de la especie humana. Los mecanismos por los cuales el *kindling* produce el foco epiléptico crónico comienzan con la liberación de glutámico, que activa receptores NMDA; el aumento del calcio intracelular, la apoptosis de las neuronas del hipocampo más sensibles y la ramificación de las fibras musgosas, y otros cambios histológicos que aumentan los circuitos excitadores capaces de producir crisis espontáneas.

Se denomina epileptogénesis secundaria a los cambios neuroquímicos e histológicos que producen las crisis epilépticas repetidas, las cuales contribuyen, a su vez, a la producción de las crisis. Este proceso es responsable de la formación de un foco epiléptico secundario o del reclutamiento de nuevas neuronas o circuitos neuronales alrededor del foco primario. En el estudio histológico de los focos epilépticos es notoriamente difícil distinguir los cambios que se pueden considerar causa o consecuencia de las crisis repetidas. Además de los dos neurotransmisores principales ya mencionados (el glutámico excitador y el GABA inhibitor), otros muchos neurotransmisores y neuromoduladores intervienen en la fisiopatología de las epilepsias. Hay que tener en cuenta, además de los factores locales, estrictamente cerebrales, ya mencionados, otras modificaciones humorales generales de gran importancia, como los cambios hormonales, de la glucemia, del equilibrio iónico y osmótico, del sueño, etc., y que influyen poderosamente sobre la actividad paroxística.

Anatomía patológica

Las lesiones cerebrales relacionadas con las epilepsias son numerosas y su frecuencia relativa varía en relación con la edad y el reclutamiento. En las series neuropatológicas clásicas de centros para epilépticos crónicos predominan las lesiones graves malformativas o adquiridas en la primera infancia. En las series neuropatológicas modernas basadas en las piezas de resección quirúrgica, la esclerosis del hipocampo es la lesión que se encuentra más frecuentemente (60% de los casos), y le siguen en frecuencia los tumores gliales o neurogliales mixtos, los hamartomas y las heterotopias o displasias (25% de casos entre los tres); el resto son malformaciones vasculares venosas, granulomas y otras lesiones. Por lo menos en el 10% de los casos el tejido extirpado es histológicamente normal. No es raro encontrar una doble patología; por ejemplo, que la esclerosis medial («mesial») se asocie a otra lesión neoplásica o malformativa. Esta doble patología es más frecuente en los niños.

Las displasias focales corticales se dividen en tres categorías: *a*) alteraciones de la laminación cortical (tipo Ia radial, tipo Ib tangencial); *b*) alteraciones de la laminación cortical con neuronas «en candelabro» (tipo IIa) o abalonadas (tipo IIb), y *c*) alteraciones de la laminación cortical asociadas con otra lesión (tipo III).

El estudio neuropatológico se extiende hacia la morfología de la corteza que rodea la lesión y desde la que, con toda probabilidad, se genera la actividad epileptógena. Un hallazgo común a todos los focos epilépticos es la pérdida de las neuronas «en candelabro», que son gabaérgicas y, por tanto, inhibitorias de las descargas de las células piramidales.

Otro hallazgo de gran interés en los estudios neuropatológicos modernos de la epilepsia del lóbulo temporal es el depósito de proteína τ en forma de hebras y ovillos neurofibrilares, con una distribución mixta de la enfermedad de Alzheimer y de la encefalopatía traumática crónica, con depósitos subpiales y en las prolongaciones de las fibras musgosas, exclusivos de la epilepsia. Esta patología puede contribuir al deterioro cognitivo, sobre todo de la memoria, en los pacientes con epilepsia.

La esclerosis medial («mesial») del lóbulo temporal es la lesión más importante de las epilepsias crónicas del adulto. A veces es masiva, y todo el lóbulo temporal aparece macrocópicamente atrófico y con dilatación del asta ventricular. Otras veces las lesiones son solo histológicas, con pérdida neuronal en el asta de Ammon y reacción glial astrocitaria, así como lesiones menores en la amígdala y el parahipocampo.

La pérdida neuronal dentro del asta de Ammon es selectiva: el sector CA1 es el más vulnerable, seguido de CA3 y CA4, mientras que CA2 es relativamente resistente. Esta distribución de las lesiones es congruente con una patogenia excitotóxica, dado que, por una parte, las neuronas de CA1 reciben la mayor parte de la vía perforante glutamatérgica del hipocampo y, por otra, las neuronas de CA2 son más ricas en proteínas captadoras del calcio, que protegen las neuronas de la cascada de la proteólisis. Hay una proliferación de las fibras musgosas de la capa molecular interna.

La esclerosis puede ser bilateral. La existencia de una esclerosis no detectada en el lado contralateral al operado puede explicar los síndromes amnésicos globales después de una intervención unilateral.

Clínica

Clasificación y clínica de las crisis epilépticas

La ILAE ha propuesto una nueva clasificación y terminología de las crisis y de las epilepsias en el año 2017.

En el **cuadro 17.2** se recoge la recomendación de clasificación de las crisis de la ILAE de 2017, que mantiene la dicotomía clásica entre crisis focales y generalizadas basada en criterios electroclínicos. Se mantiene, como opcional, la distinción entre crisis focales con o sin afectación del nivel de consciencia, concretamente con o sin capacidad «de darse cuenta de lo que ocurre» (aperceptivo, del inglés *awareness*) pero se abandonan los términos «simple» y «complejo». Si se desconoce si hay o no afectación del nivel de consciencia, se omite este nivel de descripción. Las crisis focales pueden tener un inicio motor o no motor y pueden progresar a una crisis bilateral tónico-clónica.

CUADRO 17.2 Clasificación de las crisis epilépticas (ILAE, 2017)

Crisis de inicio focal

Inicio motor:

- Automatismos
- Atónica
- Clónica
- Espasmos epilépticos
- Hipercinética
- Mioclónica
- Tónica

Inicio no motor:

- Vegetativa
- Reacción de parada
- Cognitivo
- Emocional
- Sensitivo

Opcional:

- Con desconexión ambiental (*anawareness*)
- Sin desconexión ambiental

Crisis de inicio generalizado

Inicio motor:

- Tónico-clónica
- Clónica
- Tónica
- Mioclónica
- Mioclónico-tónico-clónica
- Mioclónico-atónica
- Atónica
- Espasmos epilépticos

Inicio no motor (ausencias):

- Típicas
- Atípicas
- Mioclónicas
- Mioclonías palpebrales

Crisis de inicio desconocido

No se suele poder aplicar la opción de desconexión ambiental

Corresponde a las antiguas crisis focales complejas

Alteraciones del lenguaje, *déjà vu*, alucinaciones, ilusiones, percepciones distorsionadas

Ansiedad, alegría, miedo y otras emociones

Síntomas prodrómicos

Son sensaciones inespecíficas, como cambios del humor, irritabilidad, y alteraciones del sueño, del apetito o del comportamiento, desde horas o días antes de las crisis, sobre todo convulsivas. Los enfermos con crisis focales también tienen síntomas prodrómicos; por ejemplo, sensaciones extrañas en una extremidad cierto tiempo antes del ataque focal motor.

Aura epiléptica

Es la sensación inmediatamente previa a la crisis. El aura corresponde a la manifestación clínica más precoz de la base

neurofisiológica de la crisis. En la práctica se aplica a las sensaciones epigástricas o psíquicas, como miedo, angustia, malestar indefinible, nerviosismo y otras que los pacientes experimentan casi siempre en el contexto de las crisis temporolímbicas (cuadro e17.1). A veces los pacientes sienten el aura y no tienen el resto de la crisis. Algunos enfermos son capaces de provocar el comienzo de la crisis cuando, en un ambiente de lasitud, se concentran mentalmente y rememoran las sensaciones del aura, y de yugarla con otro esfuerzo mental, un gesto brusco o el dolor (p. ej., morderse la lengua). Los pacientes con epilepsia focal frontal a menudo tienen auras *cefálicas*, que consisten en sensaciones indefinibles en la cabeza.

Crisis epilépticas generalizadas

Su primer síntoma depende de la disfunción de ambos hemisferios cerebrales, con pérdida de consciencia desde el primer instante del ataque. Algunas crisis convulsivas mioclónicas son tan breves que no hay un descenso apreciable de la consciencia. La descarga en el EEG es difusa en ambos hemisferios. Pueden ser motoras o no motoras.

Crisis generalizadas motoras

Pueden ser tónicas, clónicas (mioclónicas) o, más frecuentemente, una combinación de ambos tipos.

Crisis mioclónicas

Son sacudidas musculares breves, como un shock eléctrico, que en el electromiograma (EMG) duran entre 10 y 50 milisegundos. Por efecto de estas mioclonías, los enfermos lanzan los objetos que tienen en las manos. Por ejemplo, tiran la taza del desayuno, porque estas mioclonías suelen ser más frecuentes al despertarse. Producen la contracción en flexión de las cuatro extremidades. Los pacientes con mioclonías epilépticas generalizadas pueden tener otras focales. En el EEG se registran paroxismos críticos e intercríticos de puntas o polipunta-onda generalizados y simétricos. Las mioclonías suele ocurrir aisladas, pero pueden repetirse en salvas y, en tal caso, pueden desembocar en una crisis tónico-clónica generalizada (vídeo 17.1). Las mioclonías aparecen espontáneamente o provocadas por estímulos sensitivos o sensoriales (la estimulación luminosa intermitente), y son facilitadas por la fatiga, el estrés, el alcohol o la privación de sueño. Forman parte de muchos síndromes.

Crisis tónicas

Producen un espasmo muscular prolongado. La contracción muscular se va acentuando y extendiendo de una manera progresiva por el tronco y las extremidades en un patrón variable. Es frecuente que al inicio el paciente tenga los ojos y la boca abiertos y emita un ruido inspiratorio. Los brazos tienden a flexionarse y las piernas y el tronco a extenderse, pero puede ocurrir una flexión de las cuatro extremidades. Suelen ser muy breves, de menos de 1 minuto. A menudo provocan la caída del enfermo, que se golpea en la cabeza, bien en la frente (si la crisis es en flexión) o bien en la nuca (si es en extensión). En el EEG se registran ritmos rápidos reclusivos en todas las derivaciones.

Crisis tónico-clónica

Durante la fase tónica, el enfermo puede emitir un grito agudo por el espasmo de la laringe, y tiene la mandíbula encajada. En esta fase, que dura de 10 a 30 segundos, la respiración se

interrumpe y aparece cianosis. La fase clónica comienza con sacudidas muy breves, rápidas y poco amplias, como una especie de temblor. Progresivamente, los movimientos son más amplios, violentos y espaciados, sincronos y aproximadamente simétricos en las cuatro extremidades. Conforme se aproxima el final de la fase clónica, que dura alrededor de 1 minuto, puede haber algunas contracciones tónicas breves. El enfermo suda y babea, y la saliva es sanguinolenta si se ha mordido la lengua o la mejilla; la respiración es estertorosa. Suele haber taquicardia y subida de la presión arterial (PA). Es frecuente que el enfermo se lastime al caer y se orine, pero estos acontecimientos, como también la mordedura de la lengua, son aleatorios. Algunos enfermos sufren luxaciones, por ejemplo del hombro, o fracturas, como aplastamientos vertebrales. Al despertar de la crisis, el paciente está confuso, con amnesia de lo ocurrido, cefalea y dolorimiento muscular difuso. Puede quedar estuporoso y dormir varias horas. Todos estos síntomas poscríticos son muy útiles para identificar retrospectivamente las crisis epilépticas no presenciadas en el interrogatorio.

La expresión EEG de estas crisis comienza con un ritmo reclutante durante la fase tónica, que se sigue de descargas más o menos rítmicas durante la fase clónica y de una lentificación difusa del trazado en el estado estuporoso poscrítico.

Crisis atónicas

Cursan con pérdida del tono postural, bien limitada solo a la cabeza o a una flexión de las rodillas, o bien total, con caída del enfermo (*drop-attack* epiléptico). Pueden ser instantáneas o de varios minutos, y su expresión en el EEG es variable, dependiendo del síndrome epiléptico de base. En las epilepsias focales, los *drop-attacks* ocurren casi siempre en epilepsias frontales rebeldes a la medicación, pero las crisis atónicas son más frecuentes en síndromes en los que se combinan con crisis mioclónicas (epilepsias mioclónico-astáticas).

Crisis generalizadas no motoras o ausencias

Ausencias típicas

Producen una pérdida brusca de consciencia sin pérdida del tono postural. En el EEG coinciden con una descarga de complejos de punta-onda generalizados, sincronos y simétricos a una frecuencia de 3 Hz o más, con trazado intercrítico y actividad de fondo normales. El comienzo y el fin de cada crisis son bruscos. La mayoría duran menos de 10 segundos y rara vez más de 1 minuto. El enfermo presenta una desconexión de cuanto le rodea, con interrupción de la actividad que realizaba, ojos fijos, cara inexpresiva y párpados semicerrados. Cuando recupera la consciencia, reanuda la actividad interrumpida y la mayoría de las veces no tiene noticia de haber sufrido la ausencia. Estas ausencias típicas breves pueden repetirse cientos de veces en el mismo día, a menudo acumuladas, al despertar o facilitadas por la fatiga, la somnolencia y la hiperventilación, y es fácil observarlas durante una prueba de hiperventilación.

Algunas ausencias típicas, sobre todo si son prolongadas, se acompañan de otras manifestaciones motoras como mioclonías posturales de los brazos, mioclonías palpebrales, repulsión del tronco, desviación conjugada de la cabeza y los ojos, atonía postural o automatismos gestuales.

Las ausencias típicas ocurren en los síndromes epilépticos idiopáticos, bien aisladamente, como en la epilepsia con ausencias de la infancia, o bien combinadas con mioclonías

y crisis generalizadas tónico-clónicas, como en la epilepsia mioclónica juvenil.

Ausencias atípicas

Se distinguen porque las descargas en el EEG son de punta-onda lenta a 1,5-2,5 Hz. Es más frecuente que el comienzo de la ausencia sea gradual, que sean prolongadas y que se asocien con mioclonías u otras manifestaciones motoras. Los pacientes pueden tener una inconsciencia parcial y deambular durante la crisis.

Las ausencias atípicas forman parte del síndrome de Lennox-Gastaut, en el que se combinan con crisis tónicas y atónicas. Las ausencias atípicas se asocian a menudo con trastornos del aprendizaje o bajo nivel intelectual, y con lentificación de la actividad de fondo en el EEG intercrítico.

Crisis epilépticas focales

La descarga epileptógena se origina en un área relativamente limitada de la corteza cerebral. El paciente experimenta una combinación variada de síntomas y signos motores (automatismos, mioclonías, clonías, contracción tónica, atonía, espasmo, movimientos hiperkinéticos) o no motores (sensitivos, sensoriales, emocionales, cognitivos, reacción de parada y vegetativos), de los cuales es total o parcialmente consciente. La descripción se debe hacer mencionando el primer signo o síntoma prominente.

La traducción en el EEG convencional de las crisis focales es muy variable. En un porcentaje importante (10-30%) el EEG crítico es normal o inespecífico. No rara vez la actividad paroxística en el EEG es bilateral, aunque la crisis sea aparentemente focal en su comienzo. En algunas crisis de origen frontal, la actividad motora del paciente produce tantos artefactos que el trazado EEG crítico no es interpretable. En otras crisis focales se registra actividad epileptiforme en un hemisferio, pero no claramente focal. En los casos en los que en el EEG hay una actividad epileptiforme claramente focal, esta es variable y puede ser de puntas, punta-onda u ondas θ rítmicas.

La sintomatología de las crisis focales remeda la función fisiológica del área cortical donde se origina la descarga (tabla 17.2).

Síntomas y signos vegetativos

Entre ellos se cuentan cambios en el color de la piel (palidez o enrojecimiento facial), aumento de la PA, taquicardia o bradicardia, piloerección, dilatación pupilar u otros. Son excepcionales como única manifestación de una crisis y, en general, acompañan al resto de los síntomas, tanto en las crisis focales como en las generalizadas. Ocasionalmente, los trastornos vegetativos son graves y aun mortales, debido al desencadenamiento de bradicardia/asistolia con síncope, detención respiratoria, anoxia y edema pulmonar (v. SUDEP, anteriormente).

Síntomas sensitivos o sensoriales

Pueden ser elementales, como hormigueos, quemazón, dolor u otras sensaciones desagradables en un área corporal, que se extienden o no al resto de un hemicuerpo. Otras sensaciones son más elaboradas, como las de deformación, desaparición o levitación del hemicuerpo afectado. Estas crisis tienen su origen en las áreas parietales próximas al surco central.

Tabla 17.2 Sintomatología de las crisis epilépticas focales según su origen

| Localización | Síntomas más frecuentes |
|---|--|
| Lóbulo frontal | Desviación conjugada de los ojos Contracción tónica postural del brazo Vocalización simple Enuresis «Ausencia» sin automatismos Comienzo y fin bruscos Movimientos repetitivos complejos del tronco, los brazos y las piernas |
| Área motora primaria | Contracción tónica y/o sacudidas clónicas del hemicuerpo contralateral con o sin marcha jacksoniana (sin disminución de consciencia) Detención del lenguaje, vocalización simple, disfasia |
| Área sensitiva primaria (y lóbulo parietal) | Parestesias, dolor, alucinaciones somestésicas en el hemicuerpo contralateral con o sin propagación jacksoniana, ilusiones de movimiento, vértigo, alucinaciones visuales elaboradas (sin disminución de consciencia) |
| Lóbulo occipital | Alucinaciones visuales elementales (luces, chispas) o complejas Distorsiones visuales de los objetos Desviación conjugada de los ojos |
| Lóbulo temporal, del complejo amígdalohipocámpico | Sensaciones indefinibles; alucinaciones olfatorias, digestivas o gustativas; detención y fijación de la mirada y de toda actividad, fenómenos dismnésicos (<i>déjà vu</i>) o pensamiento forzado, automatismos bucolingüofaríngeos o de las manos, postura distónica de la mano contralateral, descarga autonómica (enrojecimiento o palidez, sudoración, ruidos intestinales), vómitos Confusión, amnesia y disfasia prolongadas |
| Lóbulo temporal, de la corteza posterolateral | Alucinaciones auditivas simples o complejas, vértigo, movimientos faciales, signos vegetativos |
| Ínsula | Síntomas vegetativos/digestivos, somatosensitivos (ipsi- o contralaterales) y manifestaciones hipermotoras (por propagación) |

En las crisis focales occipitales se perciben chispas, luces o colores en el hemisferio contralateral. En los focos de las áreas visuales asociativas pueden aparecer otros trastornos visuales con ilusiones o alucinaciones más elaboradas, como polipropsia, palinopsia o metamorfopsias (v. cap. 6). Además de las visuales, hay alucinaciones olfativas o auditivas. Pueden ser simples (p. ej., un olor desagradable indefinible, un zumbido o pitido) o complejas (p. ej., olores elaborados, escenas, audiciones musicales, voces o mensajes).

Síntomas y signos motores

Las clonias de un segmento corporal pueden permanecer localizadas o se extienden al resto de un hemicuerpo («marcha jacksoniana») cuando el foco está próximo al área motora primaria. En los focos frontales puede haber una conducta motora abigarrada y repetida. En las crisis del área motora suplementaria, el paciente adopta una postura tónica con extensión de la pierna contralateral (o de ambas), y elevación y semiflexión del brazo contralateral; el giro de la cabeza es como si mirara a su puño cerrado. Estas crisis se describen más adelante en detalle (v. «Epilepsias sintomáticas del lóbulo frontal»).

Alteraciones del lenguaje

Son variadas dependiendo del origen de la descarga, casi siempre en el hemisferio izquierdo. En cualquier crisis temporolímbica puede haber una detención del lenguaje. En otros casos, el paciente repite una frase sin sentido o contesta inadecuadamente al observador. Casi siempre que la estereotipia

verbal consiste en una frase larga e inteligible, el foco es del lado derecho, mientras que en los focos del lado izquierdo es frecuente una disfasia en el período poscrítico. En los focos neocorticales frontotemporales el paciente puede tener una detención de la vocalización, conservando la comprensión y la vigilancia, y hace señas de querer hablar, pero no emite ninguna palabra. En las crisis del área motora suplementaria puede haber vocalizaciones simples iterativas.

Síntomas psíquicos

Son variados y, además de las sensaciones ya referidas del aura, pueden ocurrir alteraciones dismnésicas y cognitivas (v. cuadro e17.1). Las sensaciones dismnésicas oscilan en los dos sentidos extremos, y el paciente experimenta o bien una sensación de irrealidad y de falta de familiaridad del ambiente (*jamais vu*), o bien, al contrario, una sensación ya conocida o de asistir a un acontecimiento muy familiar, siempre el mismo (*déjà vu*, *déjà vécu*). Dentro de esta última falsa percepción se pueden distinguir la sensación que se parece a la rememoración de acontecimientos pasados y la anticipatoria de lo que va a ocurrir o lo que va a decir su interlocutor (como una clarividencia, o *prescience*). Tanto las alucinaciones visuales complejas como el fenómeno de *déjà vécu* son alteraciones de la memoria episódica y se reproducen en los pacientes cuando se estimula la amígdala o el hipocampo.

Se pueden catalogar como trastornos cognitivos los que experimentan algunos pacientes cuyo discurso mental queda bloqueado o interferido por una idea fija, idéntica cada vez,

que interrumpe y perturba el pensamiento del enfermo (pensamiento «forzado») y que el paciente puede reconocer pero no recordar en su contenido cuando ya se ha recuperado.

Se conocen crisis de amnesia pura (amnesia epiléptica transitoria), que son infrecuentes. Se caracterizan por episodios breves, repetidos, de amnesia anterógrada. Esas dos características, su corta duración y su repetición estereotipada, las distinguen del síndrome de la amnesia global transitoria (v. cap. 11). Las crisis de amnesia pura forman parte de la epilepsia temporolímbica con esclerosis del hipocampo.

Síntomas emocionales

Algunos pacientes pueden sentir miedo, angustia o ansiedad, o tener experiencias de felicidad próximas a los estados místicos, con despersonalización, grandiosidad, levitación en el espacio, impresión de beatitud o apariciones celestiales.

Automatismos

Los más simples son de chupeteo, deglución, apertura y cierre de una mano o cambio de la expresión facial (como de alegría, sorpresa o miedo). Otros automatismos más complejos son los de frotar las manos entre sí, o la ropa o sus genitales. Muchos pacientes manosean o hacen gestos repetidos con el objeto que tienen en la mano al comenzar la crisis (p. ej., un teléfono o los cubiertos en la mesa). Intentan vestirse o desvestirse, o levantarse y salir. Si el paciente mantiene cierto contacto, puede responder verbalmente o con gestos semiautomáticos a las órdenes o solicitudes del observador.

Muchos de los automatismos complejos ocurren en el período confusional poscrítico y no durante la propia crisis. Por ello, es posible observar gestos o conductas automáticas similares en el período poscrítico de una crisis generalizada. Una de ellas, relativamente frecuente, es la respuesta violenta cuando se intenta sujetar al paciente en el caso de que quiera levantarse, desvestirse o marcharse. El paciente puede responder con mordiscos, puñetazos o patadas, pero estos gestos no son premeditados ni muy bien dirigidos, y cesan en cuanto se deja tranquilo al paciente o en cuanto aclara su sensorio. Estas respuestas violentas transitorias no pueden justificar la leyenda negra de la violencia de los pacientes epilépticos ni servir de coartada para rebajar la condena de los criminales a quienes sus abogados y peritos hacen pasar por epilépticos que actúan en estado automático.

Crisis gelásticas

Cursan con sensación de alegría inmotivada y risa automática incontrolable. Es frecuente que haya muecas faciales que remedan una sonrisa en el curso de crisis complejas del lóbulo temporal, con o sin sensación de alegría. Pero las crisis gelásticas son muy raras. Se han descrito sobre todo en pacientes con hamartomas del hipotálamo. El origen de la descarga epiléptica en estas crisis puede ser el propio hamartoma hipotalámico, o bien en otras áreas corticales, frontales o temporales.

Crisis continuas o estados de mal epiléptico (status epiléptico)

La duración de las crisis para considerarlas un estado de mal es arbitraria. Tradicionalmente se aceptan 30 minutos. Pero ahora se considera que para las crisis convulsivas es suficiente

con 5 minutos, porque a partir de ese momento es improbable que acabe por sí sola. En las crisis focales el plazo de tiempo se alarga a 10 minutos. Es también un *status* cuando la repetición de las crisis es tan frecuente que no hay recuperación de la consciencia entre una y otra. Estado de mal refractario es el que resiste a dos líneas de tratamiento antiepiléptico i.v. y requiere anestesia general. Estado de mal «superrefractario» es el que persiste tras 24 horas de anestesia o recidiva al suprimirla.

La fisiopatología que subyace en el estado de mal y que evoluciona en el tiempo reduciendo la eficacia de los FAE es compleja e incluye la pérdida de la inhibición mediada por GABA, el aumento de la excitabilidad mediada por NMDA, la alteración de los canales iónicos, etc.

Se dividen en dos grandes grupos en función de la semiología: los estados de mal convulsivos y los estados de mal no convulsivos (crisis focales) (cuadro 17.3). Otros ejes importantes para la clasificación son la causa, la edad y la correlación con el EEG. Cualquier tipo de estado de mal puede hacerse refractario al tratamiento. Los estados de mal no convulsivo focales o de ausencia no conllevan por sí mismos ninguna amenaza vital, mientras que los estados de mal convulsivo, especialmente el tónico-clónico, son una urgencia médica cuyo tratamiento se expone más adelante (v. «Tratamiento»).

CUADRO 17.3 Clasificación del estado de mal epiléptico (propuesta por la ILAE)

Focal con síntomas motores prominentes

Convulsivo:

- Generalizado
- De comienzo focal y secundariamente generalizado
- Desconocido si focal o generalizado

Mioclónico:

- Con coma
- Sin coma

Focal motor:

- Focal motor repetido (jacksoniano)
- Epilepsia parcial continua
- Estatus «adversivo»
- Estatus oculoclónico
- Paresia crítica (estado focal inhibitorio)

Estatus tónico

Estatus hipercinético

Sin signos motores o no convulsivo

Estado de mal no convulsivo con coma (estado de mal «sutil»)

Estado de mal no convulsivo sin coma:

- Generalizado:
 - Ausencias típicas
 - Ausencias atípicas
 - Ausencias mioclónicas
- Focal:
 - Sin alteración de consciencia (aura continua)
 - Estado de mal afásico
 - Con alteración de consciencia
- Desconocido si focal o generalizado:
 - Autonómico

Los estados de mal difieren mucho en su etiología. Los estados de mal de ausencia y de crisis focales ocurren casi siempre en pacientes con epilepsia de ese tipo y, de ordinario, conocida previamente. Los casos *de novo* en el adulto son muy raros. Los estados de mal en forma de epilepsia focal continua o los estados de mal tónico-clónico son, con mucha frecuencia, episodios sintomáticos de meningoencefalitis, intoxicaciones, enfermedades vasculares cerebrales, traumatismos y alteraciones metabólicas o tóxicas. No es raro que los tumores cerebrales frontales se presenten *de novo* por un estado de mal convulsivo.

En los enfermos con epilepsia conocidos bajo tratamiento, la causa más frecuente de un estado de mal es el abandono de la medicación aunque en casi la mitad de los pacientes no se encuentra un desencadenante obvio. El abuso del alcohol, las enfermedades febriles, algunos fármacos (v. cap. 29) y las alteraciones metabólicas también provocan estados de mal. Son más frecuentes en los niños que en los adultos, y más en los portadores de encefalopatías y epilepsias sintomáticas que idiopáticas. Los *status* se repiten en el 44% de los niños con lesiones cerebrales, y solo en el 4% de los que tienen epilepsias idiopáticas.

La cocaína (en particular el *crack*) es, en ciertos ambientes, un agente causal muy frecuente de estados de mal extraordinariamente rebeldes al tratamiento.

Epilepsia focal continua o estado de mal focal motor

Las crisis predominan sobre la cara y el brazo, aunque pueden afectar a cualquier grupo muscular, sobre todo distal, y saltar de uno a otro. Las clonías son más o menos rítmicas, y afectan a los músculos agonistas y antagonistas al mismo tiempo. Pueden ser sensibles a los estímulos y acentuarse con ellos o con el movimiento. Las clonías no producen *per se* un descenso de la consciencia, aunque esta puede estar disminuida por la causa provocadora del estado de mal; por ejemplo, un gran infarto cerebral o una encefalopatía metabólica. El estado de consciencia puede, a su vez, modificar el ritmo o la frecuencia de las descargas.

Su etiología es múltiple (cuadro e17.2). Conviene separar los casos portadores de una lesión estática de los que son portadores de lesiones adquiridas agudas, como infartos (la más común), abscesos o encefalitis. En el grupo con lesiones estáticas el estado de mal afecta a un hemicuerpo sin tendencia a cambiar de lado, mientras que en el segundo grupo las lesiones son, a veces, multifocales y, por tanto, también lo es el estado de mal.

Entre las causas de este síndrome en niños y jóvenes está la encefalitis de Rasmussen, que asocia un deterioro motor y mental progresivo. Este síndrome tiene una posible causa autoinmune y, antes del tratamiento quirúrgico (hemisferectomía), se deben ensayar rituximab u otros inmunomoduladores.

La epilepsia focal continua se caracteriza por su rebeldía al tratamiento farmacológico. Hay casos en los que las crisis duran días y semanas seguidos, sin que ningún fármaco sea eficaz, y luego se detienen espontáneamente. En los casos de lesiones estáticas infantiles, está indicada la intervención quirúrgica, con resultados buenos en general.

Estado de mal tónico-clónico

Puede instaurarse súbitamente o, en los pacientes que ya padecen epilepsia, después de varias crisis con un intervalo cada vez más corto entre ellas. Conforme el *status* se desarrolla y disminuye el nivel de consciencia, la amplitud de las convulsiones

se reduce, y el paciente puede estar en coma profundo con mínimas manifestaciones convulsivas (estado de mal «sutil»). A la inversa, el *status* ocurre en pacientes que entran primariamente en coma por una agresión cerebral aguda, como una encefalitis o un traumatismo, y evoluciona sin ninguna manifestación clínica, por lo que es diagnosticable solo por el EEG (estado de mal del enfermo en coma). La actividad paroxística del EEG también se hace menos evidente conforme se profundiza el estado de coma y es sustituida por un trazado cada vez más lento y aplanado.

Durante la fase convulsiva del *status* tienen lugar repercusiones metabólicas graves derivadas del incremento metabólico cerebral, de la actividad muscular intensa y de la descarga de catecolaminas (fig. e17.3). Estas consecuencias (que incluyen hipertermia, hipertensión arterial, hiperglucemia, taquicardia, sudoración, salivación, hipersecreción bronquial, acidosis láctica o rhabdomiólisis) se compensan sin graves amenazas vitales durante una primera fase del *status*, pero si las convulsiones persisten la situación se descompensa. El hiperflujo circulatorio cerebral con pérdida de la autorregulación y el edema consiguiente producen hipertensión intracraneal. La hiperglucemia se sigue de hipoglucemia cuando se agotan las reservas de glucosa y glucógeno. Aparece hipotensión arterial, que dificulta la oxigenación tisular, en especial en el cerebro, como consecuencia de la hipertensión intracraneal. La anoxia y la isquemia se agravan por la posibilidad de obstrucción de la vía aérea por las secreciones y por la aparición de edema pulmonar y arritmias cardíacas. Otras consecuencias graves son la acidosis láctica y la rhabdomiólisis masiva, con fracaso renal agudo y coagulación intravascular diseminada. La anoxia cerebral puede ser causa de lesiones cerebrales definitivas. Este daño cerebral secundario al *status* es más frecuente en los niños, y puede revestir la forma de una epilepsia residual, retraso mental o hemiplejía. La mortalidad global del estado de mal convulsivo es de un 5 a un 20%, teniendo en cuenta que esta cifra engloba la mortalidad debida a la causa que provoca el *status*. El tratamiento del estado de mal convulsivo se detalla más adelante.

Estado de mal de ausencias

Pueden ser ausencias típicas o atípicas o mioclonías. Los estados de mal de ausencias típicas son raros, casi siempre precipitados por privación de fármacos o de sueño, fiebre u otros factores, y ocurren en niños en el contexto de una epilepsia idiopática conocida.

Los estados de mal de ausencias atípicas son más frecuentes y ocurren sin desencadenante conocido, como parte de la evolución natural del síndrome, en especial del Lennox-Gastaut. Se facilitan por la somnolencia natural y la sedación excesiva por los fármacos.

El cuadro clínico es muy similar en ambos tipos de *status*: descenso del nivel de consciencia, confusión mental, amnesia y alteraciones de la conducta o conducta automática. La profundidad de estos trastornos es muy variable, y pueden ir de un estado leve de torpeza mental, con el paciente todavía capaz de responder a las órdenes del explorador, a un estado de estupor intenso. El paciente se muestra inexpresivo, con la mirada perdida, como en estado de trance, y tanto sus gestos como la marcha son mal coordinados. Algunos detalles clínicos, como momentos de fijación de la mirada, mioclonías de los párpados o de los labios, gestos automáticos de chupeteo o deglución, son sugestivos del origen epiléptico del cuadro confusional. El EEG es la única prueba útil para el diagnóstico.

El estado de mal de ausencias típicas comienza y termina más bruscamente, a veces tras una crisis convulsiva, y no suele ser muy prolongado. Sin embargo, el estado de mal de ausencias atípicas comienza y termina de manera progresiva y puede ser muy prolongado, con intensidad fluctuante del cuadro clínico y con peor respuesta a los tratamientos.

Dentro de los estados de mal de ausencias cabe distinguir el que aparece en un adulto sin epilepsia previa (*de novo*) (estado de mal no convulsivo con punta-onda del adulto). Ocurre por la asociación de varios factores, como son la supresión de benzodiazepinas (BZD), trastornos metabólicos (como hiponatremia o hipocalcemia) o la administración de otros psicofármacos. Se manifiesta por un síndrome de confusión y estado crepuscular con conducta automática. Una vez controlado, tiene muy poca tendencia a recidivar si no se repiten las mismas circunstancias etiológicas y no comporta, *per se*, el diagnóstico de epilepsia.

Todos los estados de mal de ausencia o de punta-onda se tratan con BZD o valproato (VPA).

Estado de mal de crisis focales no motoras

El estado de mal de crisis focales no motoras ocurre casi siempre en pacientes con historia previa de epilepsia, aunque también es sintomático de agresiones agudas del cerebro, como ictus o encefalitis. El origen de las crisis puede ser tanto frontal como temporal, con predominio del primero. Los estados de mal frontal son muy característicos del síndrome del cromosoma 20 en anillo. Los estados de mal focal no motor originados en otras áreas (p. ej., de disfasia o de alucinaciones visuales), son excepcionales.

Los pacientes con estados de mal de crisis focales no motoras suelen tener períodos de letargo similares a la catatonía y otros de confusión, agitación, lenguaje incoherente y delirio, lo que puede darles un aspecto francamente psicótico, por lo que no son infrecuentes los errores de diagnóstico. Estos estados de mal crisis focales pueden seguir a una crisis tónico-clónica. Otros desencadenantes son el abandono de la medicación antiépiléptica, el alcohol, los neurolepticos y antidepresivos tricíclicos, y los trastornos metabólicos o electrolíticos.

Son más frecuentes de lo que se diagnostican, pues de no contar con un EEG crítico es difícil sentar un diagnóstico. La actividad en el EEG es variable, con paroxismos de puntas o punta-onda frecuentes o continuos, claramente focales o más difusos. No suelen dejar secuelas, aunque hay casos documentados de amnesia residual. Suelen ser recurrentes. El tratamiento es similar al del estado de mal convulsivo, pero sin la misma urgencia ni agresividad para evitar una iatrogenia en un proceso que no tiene la misma gravedad.

Estado de mal sutil

Suele resultar de la evolución de un estado de mal convulsivo parcialmente tratado. Se caracteriza por una profunda disminución del nivel de consciencia hasta el coma, con actividad epileptiforme continua en el EEG. Las manifestaciones motoras son mínimas, como pequeñas clonías de los dedos (vídeo 17.2), de los párpados o de la cara, desviaciones oculares tónicas o sacudidas nistagmoideas. Solo la atenta observación clínica y el EEG permiten su diagnóstico y el tratamiento apropiado.

Estado epiléptico no convulsivo del paciente en coma

Gracias a la monitorización EEG de los pacientes en coma en las unidades de cuidados intensivos (UCI), se han demostrado, en los últimos años, un gran número de casos que presentan actividad epileptiforme en el EEG compatibles con un estado

de mal. La etiología del coma es variada y es la que condiciona el pronóstico. Hay resultados discordantes en cuanto a si el tratamiento de la actividad epileptiforme en el EEG mejora el pronóstico, lo cual depende, probablemente, de la heterogeneidad de los pacientes en cuanto a la etiología, la patología cerebral y la repercusión de la actividad eléctrica anormal.

Síndrome SESA

El síndrome SESA (*subacute encephalopathy seizures alcoholics*) se caracteriza por signos neurológicos multifocales pasajeros. En la resonancia magnética (RM) se detectan signos de atrofia y de posibles lesiones vasculares crónicas, con hiperseñales en T2 corticales transitorias similares a otros estados de mal. En el EEG se observan descargas epileptiformes. Las crisis se describieron inicialmente como convulsivas, generalizadas o focales, a menudo con descargas periódicas lateralizadas (LPD, *lateralized periodic discharges*) en el EEG, pero más recientemente se han descrito estados de mal de tipo no convulsivo.

Síndrome NORSE

El síndrome NORSE (*new onset refractory status epilepticus*) es un diagnóstico de exclusión que se establece en pacientes generalmente jóvenes y sanos con un estado de mal convulsivo super-refractario, en los que todos los exámenes complementarios son normales a excepción, en la mayoría de los casos, de una ligera pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Esto sugiere que pudiera deberse a encefalitis autoinmunes por anticuerpos aún desconocidos, por lo que se sugiere que sean tratados con corticoides y ciclofosfamida o rituximab.

Estados de mal peculiares de la infancia

Encefalitis herpética

En niños menores de 3 años, la aparición de crisis focales orofaciales en un contexto febril debe hacer pensar en una encefalitis herpética y proceder a un tratamiento empírico con aciclovir, antes de tener las pruebas de diagnóstico, para evitar secuelas graves, como el síndrome opercular con anartria.

Encefalitis autoinmunes

Pueden debutar por crisis convulsivas en forma de *status*, movimientos anormales violentos, trastornos conductuales y cognitivos, disautonomía, etc. asociados a anticuerpos del receptor NMDA, anti-GABA y otros (v. cap. 31).

Síndrome FIRES

En el acrónimo FIRES (*Febrile Induced refractory infection-Related Epilepsy Syndrome*) se engloba un síndrome que se inicia en plena salud, pocos días después de un episodio febril inespecífico, con un estado de mal convulsivo refractario. Las crisis tienen datos de origen focal y pueden durar semanas. En el LCR suele haber un aumento de proteínas y de células por debajo de 20 elementos, pero la búsqueda de datos de infección es siempre negativa. Podría ser un síndrome inmunomediado, pero no autoinmune. En la RM inicial hay un edema de los hipocampos, seguido de su atrofia. A veces responde a la dieta cetógena. Superada la fase aguda, persisten un deterioro grave y crisis epilépticas de difícil control.

Síndrome HHE

El síndrome HHE (hemiconvulsión, hemiplejía, epilepsia) comparte con el anterior su desencadenamiento tras un episodio

febril y pueden tener la misma patogenia inflamatoria en un cerebro inmaduro (*acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus*). Ocurre en niños antes de los 4 años. Sufren un estado de mal hemiconvulsivo prolongado, seguido de una hemiplejía flácida. En la RM se detecta un aumento de señal en difusión, sobre todo perisilviana y parietooccipital, que se sigue de signos de atrofia en la fase crónica cuando la hemiplejía evoluciona a una paresia espástica con hipotrofia. Al menos el 75% de los pacientes tienen crisis epilépticas residuales.

Epilepsia dependiente de piridoxina

La piridoxina de la dieta se transforma en su forma activa o piridoxal-fosfato por la acción de una oxidasa (PNPO). Las mutaciones en el gen que codifica PNPO, en el gen *ALDH7A1* que codifica antiquitina y en *PROSC* producen una encefalopatía de comienzo neonatal o en los primeros meses de vida. Los niños tienen crisis rebeldes a los FAE, que responden a piridoxina o a piridoxal-fosfato.

Clasificación y clínica de los síndromes epilépticos

El tipo de crisis no es el elemento principal en la historia natural de los pacientes con epilepsia; otros datos, en particular

la herencia, la etiología o la evolución, condicionan más el pronóstico y el tratamiento de los pacientes. Por ello, la ILAE desarrolló el concepto de síndrome epiléptico, que también ha evolucionado con el tiempo.

La última clasificación de la ILAE es de 2010 (cuadro 17.4). Algunos síndromes están bien establecidos por sus características electroclínicas y se han clasificado sobre la base de la edad de presentación.

La identificación del posible síndrome es de utilidad limitada fuera de los centros especializados. Muchos pacientes que se atienden en la medicina primaria no son fácilmente encuadrables en un síndrome definido, sobre todo al comienzo del cuadro clínico. El hecho de que la clasificación sindrómica sea tan puntillosa no se acompaña siempre de una especificidad terapéutica, lo que reduce su importancia práctica. Pero, a cambio, es fundamental para conocer su historia natural y para la investigación de causas genéticas o metabólicas en colectivos homogéneos.

En la nueva clasificación se sustituyen los antiguos términos «idiopático», «sintomático» y «criptogénico» por los de genético, metabólico, estructural, infeccioso, inmune y desconocido. Se permite, aunque sin entusiasmo, el uso del término idiopático cuando no hay ninguna etiología conocida o sospechada distinta a una posible predisposición hereditaria.

CUADRO 17.4 Clasificación de los síndromes epilépticos electroclínicos y otras epilepsias (ILAE, 2010)

Síndromes electroclínicos ordenados por la edad

Período neonatal:

- Epilepsia benigna neonatal familiar
- Encefalopatía mioclónica precoz
- Síndrome de Ohtahara

Lactante:

- Epilepsia con focos migratorios
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclónica de la infancia
- Epilepsia infantil benigna
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos

Niño/escolar:

- Crisis febriles plus (pueden empezar antes)
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Epilepsia con crisis atónico-mioclónicas
- Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
- Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante
- Epilepsia occipital de comienzo tardío en el niño (Gastaut)
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Epilepsia con ausencias del niño

Adolescencia/adulto:

- Epilepsia con ausencias juveniles
- Epilepsia mioclónica juvenil

- Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas aisladas
- Epilepsias mioclónicas progresivas
- Epilepsia autosómica dominante con síntomas auditivos
- Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal

Sin relación específica con la edad:

- Epilepsia focal familiar con focos variables
- Epilepsias reflejas

Agrupaciones características

Epilepsia del lóbulo temporal medial con esclerosis del hipocampo

Síndrome de Rasmussen

Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico

Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía

Otras epilepsias

Epilepsias atribuidas a causas metabólico-estructurales

Malformaciones del desarrollo cortical

Síndromes neurocutáneos

Tumor

Infección

Traumatismo

Angioma

Lesión perinatal

Ictus

Otras

Epilepsias de causa desconocida

Crisis que no comportan el diagnóstico de epilepsia *per se*:

- Crisis neonatales benignas
- Crisis febriles

En este capítulo se mantiene el orden de la clasificación anterior de la ILAE (cuadro e17.3), porque sus agrupaciones facilitan la descripción de entidades que comparten rasgos similares (epilepsias focales de la infancia, epilepsias generalizadas idiopáticas, encefalopatías epilépticas, etc.) más que la clasificación nueva por la edad de aparición.

Epilepsias focales

Epilepsias focales idiopáticas

Epilepsias focales idiopáticas de la edad pediátrica

Estos síndromes comparten varios rasgos: la relación con la edad, su aparición en niños sin anomalías neurológicas ni mentales, la normalidad de las pruebas de imagen, la actividad paroxística florida en el EEG y el buen pronóstico, con remisión espontánea de las crisis, aunque este último punto no siempre se cumple. También, en general, las crisis se relacionan con el sueño.

Crisis infantiles benignas no familiares

Aparecen entre los 3 y los 20 meses, y ocurren agrupadas durante unos pocos días. Los niños pueden tener uno o varios brotes de crisis. Las crisis son focales motoras o secundariamente generalizadas. Los niños son normales, lo mismo que en el EEG intercrítico, y el pronóstico es bueno.

Epilepsia benigna infantil con paroxismos centrotemporales («epilepsia rolándica»)

Es la más común de las epilepsias focales idiopáticas de la infancia. El adjetivo benigna solo se aplica al subgrupo más típico. En realidad forma parte de un abanico de síndromes heterogéneos en su clínica y pronóstico, que incluye las epilepsias focales atípicas de la infancia, el estado de mal continuo durante el sueño y el síndrome de Landau-Kleffner, con formas de paso entre ellos.

Este grupo de síndromes se transmiten por herencia compleja con diferentes patrones, más frecuentemente dominante. Se han descrito mutaciones heterocigóticas en el gen *GRIN2A* en proporción variable (4,9% de los casos típicos y 17,6% de los atípicos). En una familia se ha descrito una mutación puntual en el gen *SRPX2*.

El rasgo EEG de la epilepsia «rolándica» (fig. 17.1) es extraordinariamente frecuente en la población general, por lo menos en un 2-3% (hasta el 8% en algunas series). El paroxismo epileptiforme consiste en puntas aisladas o agrupadas, o en punta-onda, generalmente de gran amplitud, que se proyectan sobre todo en áreas centrales y temporales. No es raro que sean bilaterales o que cambien de lado de uno a otro registro.

Solo la tercera parte de los niños portadores de los paroxismos en el EEG tienen crisis epilépticas, que ocurren muy relacionadas con el sueño, en el adormecimiento o al despertar, pero también pueden ser diurnas. Las crisis suelen ser focales sensitivo-motoras, sobre todo guturales y de la cara. Suele haber detención del lenguaje y salivación. Se pueden extender a todo el hemicuerpo o generalizarse en la mitad de los casos. Las crisis son breves y los estados de mal, muy infrecuentes. A veces los niños tienen sensaciones sensitivas en las mismas zonas que las manifestaciones motoras. Rara vez hay una parálisis poscrítica. La frecuencia de las crisis es baja de manera natural (el 77% de los pacientes tienen menos de 10 crisis en toda su evolución), independientemente del tratamiento.

Este síndrome incide en edades comprendidas entre 1 y 15 años, con un máximo hacia los 9 años y con predominio

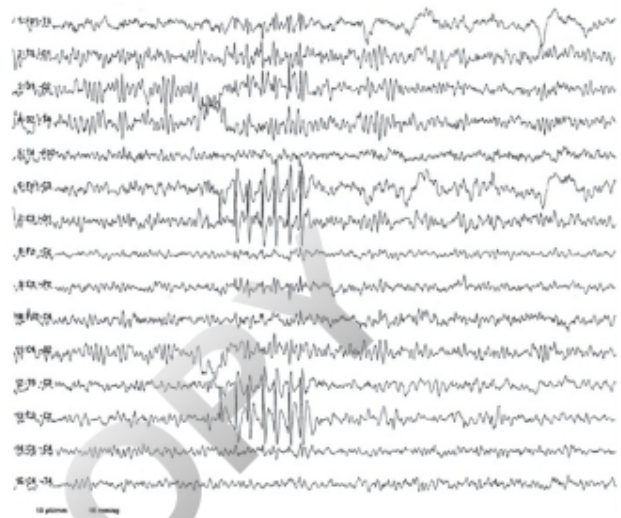


Figura 17.1 Epilepsia benigna infantil rolándica. Puntas centrotemporales de gran amplitud en las derivaciones izquierdas.

masculino. Desaparece tras la adolescencia. Muchos niños no requieren tratamiento en razón de la escasa frecuencia de las crisis, siempre nocturnas y, en caso de necesitarlo, el fármaco de elección es clobazam (CLB). La mayoría de los FAE clásicos y algunos nuevos (fenobarbital [PB], fenitoína [PHT], carbamazepina [CBZ], oxcarbazepina [OXC], lamotrigina [LTG], topiramato [TPM], levetiracetam [LEV]) pueden causar un empeoramiento a los pacientes o facilitar su evolución a un síndrome de Landau-Kleffner.

Los estudios evolutivos clásicos de los niños estuvieron excesivamente centrados en la epilepsia y se ignoró el componente neuropsicológico y cognitivo. Los estudios más recientes indican que los defectos en el lenguaje y en el aprendizaje son frecuentes, sobre todo en las formas atípicas. La preocupación está en que esos defectos funcionales se relacionen con la frecuencia de las descargas, sobre todo durante el sueño lento, lo que obligaría a tratar a los niños aunque no haya crisis.

Las puntas centrotemporales en el EEG son tan prevalentes que es fácil cometer el error de darles un falso significado etiológico en niños que tienen otro problema no epiléptico en su naturaleza (hipercinesia, alteraciones del sueño, problemas del comportamiento o escolares, cefaleas, etc.) y que no deben tratarse con FAE. Un paciente con una lesión orgánica cerebral puede tener puntas centrotemporales, incluso con manifestaciones críticas, como un fenómeno añadido a su encefalopatía. Por ejemplo, puede presentar una esclerosis tuberosa y durante unos años una «epilepsia rolándica» que desaparece siguiendo el mismo curso evolutivo benigno que en los niños sin daño cerebral. Pero al mismo tiempo, o más adelante, puede presentar otro tipo de crisis, incluso rebeldes, propias de la esclerosis tuberosa. A la inversa, algunas lesiones cerebrales como la polimicrogiria pueden producir un síndrome similar a las epilepsias focales idiopáticas.

Epilepsia focal occipital benigna con crisis vegetativas o síndrome de Panayiotopoulos

Ocurre en niños de edades comprendidas entre 1 y 14 años (pico de 3 a 6 años), sin predominio de sexo. Es frecuente, aunque no se han realizado estudios epidemiológicos. Las crisis

cursan con náuseas, vómitos, palidez, incontinencia de orina y más rara vez de heces, hipersalivación, cianosis, midriasis o miosis, tos, movimientos intestinales, alteraciones respiratorias y taquicardia. El paciente puede aparentar un síncope por su aspecto flácido y pálido. Otras veces el niño está inquieto, agitado, con aspecto de asustado. Además de las manifestaciones vegetativas, los niños pueden tener otras más convencionales, como detención del lenguaje, desviación de los ojos, contracciones hemifaciales e, incluso, hemicorporales o generalizadas. Hay una gran variabilidad fenotípica en las crisis incluso en el mismo paciente. Las descargas en el EEG son de topografía variable y no se correlacionan con la semiología clínica.

Las crisis son largas, de media 6 minutos, y la mitad de ellas se prolongan en estados de más de 30 minutos, pero los *status* convulsivos son raros. Dos tercios de las crisis ocurren durante el sueño.

El pronóstico es bueno y las crisis remiten en la adolescencia, por lo que, en general, no se necesita ningún tratamiento.

Epilepsia occipital benigna de comienzo tardío (de Gastaut)

Este síndrome comienza en los niños de edades entre 3 y 15 años (pico de 8 a 11 años), sin diferencias por el sexo. Menos de la mitad tienen antecedentes familiares. Las crisis son breves y frecuentes, a veces pluricotidianas, diurnas, pero pueden ocurrir en el sueño o al despertar y se caracterizan por desviaciones tónicas de los ojos, alucinaciones visuales elementales, pérdida de visión que puede ser total, cefalea intensa que puede ser persistente tras la crisis y vómitos. A veces hay alteraciones de la consciencia y de la conducta, y alucinaciones complejas. Pueden evolucionar hacia crisis convulsivas en algunos casos. En el EEG interictal se observan paroxismos de puntas y ondas lentas occipitales al cerrar los ojos, que se atenúan al abrirlos. El pronóstico es benigno, aunque en razón de la frecuencia de las crisis y su prolongación más allá de la adolescencia puede ser necesario el tratamiento, y el fármaco más utilizado ha sido CBZ.

Estudios comparativos recientes ponen en duda la separación entre los dos síndromes de epilepsia focal occipital y sugieren que sean un continuo por la gran superposición clínica, eléctrica y evolutiva entre ambos.

El síndrome de epilepsia occipital de Gastaut debe distinguirse de otros síndromes que cursan con crisis occipitales y que son sintomáticos de procesos más graves; por ejemplo, las citopatías mitocondriales, la enfermedad de Lafora y la variedad que se asocia con calcificaciones corticosubcorticales occipitales bilaterales y enfermedad celíaca. En este último caso hay que tener en cuenta que las calcificaciones e, incluso, la malabsorción pueden tardar años en aparecer, y el diagnóstico solo se establece si se detectan los anticuerpos antitransglutaminasa, cuya relación con el cuadro neurológico se desconoce.

Otros síndromes de epilepsia focal benigna atípica de la infancia

Diversos autores, como Aicardi y Chevrie, o Dalla Bernardina, describieron variantes atípicas de la epilepsia rolándica, tanto desde el punto de vista clínico, con crisis mioclónicas, ausencias, caídas o síntomas de contenido psíquico (miedo, gritos y llanto), como del EEG, con descargas de puntas temporales o en otra localización o descargas generalizadas de punta-onda. Se consideran la consecuencia de la activación de otras redes corticales por una etiopatogenia similar. Su pronóstico no es tan favorable como en la epilepsia rolándica. Si estos síndromes ocurren en pacientes con epilepsia rolándica tratados con FAE, estos deben ser suspendidos y sustituidos solo por CLB.

Epilepsias focales familiares autosómicas dominantes

Crisis neonatales familiares benignas

Ocurren entre el tercer y quinto días de vida. Son genéticamente heterogéneas y se han descrito dos mutaciones en los canales del potasio dependientes del voltaje. Son breves, generalmente clónicas o a veces tónicas, múltiples, unilaterales o bilaterales, con apnea. En el EEG no se suele observar el ritmo θ , frecuente en las convulsiones neonatales benignas no familiares. Independientemente del tratamiento en esos días, las crisis cesan antes de los 2 meses y el pronóstico es bueno, aunque en estas familias hay riesgo de padecer otros tipos de crisis epilépticas en la adolescencia o en la edad adulta.

Crisis infantiles familiares benignas

Comienzan entre los 3 y los 12 meses. Es un síndrome genéticamente heterogéneo en el que se ha demostrado su relación con mutaciones en el gen *SCN2A* en una variedad que puede tener su comienzo neonatal. Algunas mutaciones en ese gen producen crisis neonatales pero que se siguen más adelante de episodios de ataxia, cefalea, mioclonías y dolor de espalda. Pero la principal causa genética son las mutaciones en *PRRT2*.

Las crisis son focales motoras, con versión de la cabeza y de los ojos y contracciones tónicas o clónicas de las extremidades. Se presentan en forma de brotes de crisis breves, varias en el mismo día. El estado neurológico de los niños es normal, así como el EEG basal. La evolución es favorable y puede evitarse el tratamiento.

Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante

Este síndrome es genéticamente heterogéneo con varios genes identificados: uno (*SCN1B*) que codifica una subunidad del canal del sodio y otros tres (*CHRNA4*, *CHRNA2* y *CHRN2*) que codifican subunidades del receptor nicotínico neuronal de acetilcolina. Una forma grave está relacionada con mutaciones en *KCNT1*, que también producen el síndrome de la epilepsia focal con focos múltiples maligna de la infancia. También hay familias con mutaciones en el gen *DEPDC5*.

Comienza en la infancia y los pacientes son de nivel intelectual normal, con exploración clínica y de imagen normales. Tienen a menudo varias crisis cada noche y alteran la calidad del sueño, por lo que el paciente puede consultar por hipersomnia diurna.

Las crisis son de tipo motor simple o complejo, con movimientos abigarrados hipercinéticos. Pueden tener algunos automatismos gestuales u oroalimentarios. El diagnóstico diferencial incluye los movimientos anormales y las parasomnias, para lo que el registro polisomnográfico con vídeo-EEG es esencial.

El pronóstico de este síndrome es reservado, pues, si bien las crisis responden adecuadamente al tratamiento con CBZ/OXC, tienden a persistir en la edad adulta y en algunos casos son rebeldes.

Epilepsia familiar del lóbulo temporal

Hay una variedad con crisis que se originan en la corteza temporal lateral. Este síndrome va ligado en algunas familias al cromosoma 10q24, y se ha identificado el gen *LGII* que codifica la proteína epitimpina. En otras familias la base genética se desconoce. Las crisis por mutaciones en *LGII* se inician en la segunda o tercera décadas de la vida; son de predominio nocturno y de carácter focal del lóbulo temporal externo, con un contenido de alucinaciones auditivas o visuales. Pueden

generalizarse con cierta frecuencia. Los pacientes son normales desde el punto de vista neurológico y de la imagen cerebral, y el EEG intercrítico es normal hasta en un 80% de los casos, aunque en la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) puede haber focos de hipoperfusión temporal. El pronóstico es bueno, pues la respuesta al tratamiento con CBZ/OXC suele ser favorable, pero las crisis recidivan fácilmente si se intenta suspender la medicación.

Se ha descrito otra variedad de epilepsia familiar del lóbulo temporal con crisis de tipo mesial (fenómenos psíquicos, vegetativos y sensoriales). No se deben incluir en ella los simples agregados familiares de la epilepsia ordinaria del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo. En las familias bien seleccionadas, la herencia es compleja y la base genética es aún desconocida, aunque se ha establecido un ligamiento en una familia al *locus* 4q13.2-q21.3. La frecuencia de crisis febriles es baja (9,8%), no hay indicios en imagen ni en la histología de esclerosis del hipocampo; las crisis son escasas y de buen pronóstico.

Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas)

Epilepsias límbicas

En este término se engloban las epilepsias que tienen su origen en el complejo amígdalohipocámpico y otras estructuras medias del lóbulo temporal.

Es una de las más frecuentes en la edad adulta, en especial entre los pacientes con crisis rebeldes a la medicación. La epilepsia temporolímbica es la variedad en la que la indicación quirúrgica es más clara y con mejores resultados (60-90% de remisiones). El sustrato lesivo es variable, y puede dividirse en dos grandes grupos: uno debido a lesiones demostrables por imagen o anatomía patológica, y otro desconocido (criptogénico). A su vez, el primero se puede dividir entre los que presentan esclerosis del hipocampo (cuadro e17.4) y los que son secundarios a lesiones tumorales, malformaciones vasculares, defectos de migración, hamartomas y otras lesiones más raras. La proporción de estas categorías etiológicas es diferente según el reclutamiento. En niños estudiados y diagnosticados precozmente, alrededor del 50% entran en la categoría criptogénica, y en el resto predominan los que tienen esclerosis del hipocampo sobre el otro tipo de lesiones. Sin embargo, las estadísticas recientes parecen indicar una disminución de la frecuencia de la esclerosis, lo que puede tener consecuencias importantes para los programas de cirugía de la epilepsia. En las series quirúrgicas, los casos criptogénicos son una minoría, pues un criterio de selección para la cirugía muy importante es que haya una imagen patológica (se operan pocos enfermos con RM normal, aunque en la experiencia de algunos centros los resultados son similares entre los pacientes con o sin anomalías en la RM).

La distinción entre las crisis focales temporolímbicas, temporales externas y frontales (o extratemporales) no siempre es fácil, pero tiene una gran importancia no solo desde una perspectiva teórica sino también de cara a la planificación quirúrgica cuando son crisis rebeldes a la medicación.

La descripción que sigue a continuación está sujeta a debate, pues en algunos estudios ciertas características atribuidas clásicamente a un tipo de crisis (p. ej., alucinaciones olfativas o malestar epigástrico atribuidos a las del lóbulo temporal) se han encontrado con igual frecuencia en crisis frontobasales.

Estas discrepancias se deben a la estrecha relación anatómica y funcional entre las estructuras temporales-límbicas y frontales, que hace posible que un mismo síntoma se origine en estructuras diferentes y que las crisis se propaguen rápidamente de un área a otra y adquirieran una fenomenología parecida. Las características más a favor de un origen temporal-hipocámpico son el aura epigástrica, los automatismos orales y el contenido psíquico o puramente subjetivo de las crisis, mientras que el aura cefálica y el comienzo por la aparición muy precoz de giro de la cabeza y movimientos tónico-clónicos del brazo sugieren un origen frontal.

Las crisis focales temporolímbicas tienen, clásicamente, tres componentes (el aura, la disminución de consciencia y los automatismos), pero no están presentes siempre los tres. Muchas veces los pacientes sienten el aura, pero no se desarrolla el resto de la crisis. Un tipo de crisis particular es la puramente amnésica, en la que el paciente sufre una desconexión aguda de la memoria, que produce una «laguna» de memoria anterógrada similar al síndrome de la amnesia global transitoria, pero que, contrariamente a lo que ocurre en ese síndrome idiopático, es de corta duración y se repite muchas veces (tabla e17.3). Entre las crisis temporolímbicas, algunas características son diferentes según el comienzo sea amígdalohipocámpico o en el resto del lóbulo temporal. Entre esas diferencias, las más discriminativas a favor de un origen hipocámpico son: el antecedente de convulsiones febriles; el aura epigástrica, gustativa, olfativa o de miedo, y los automatismos orales precoces, mientras que son más sugestivas de un origen extrahipocámpico el aura de experiencias pasadas y los movimientos precoces del brazo contralateral.

El aura de la crisis amígdalohipocámpica suele ser una sensación indefinible de *mala gana* o náusea en el epigastrio, ascendente hacia la garganta, acompañada de una impresión de aturdimiento y de cierta angustia, nerviosismo o miedo asociados. Este comienzo de las crisis es gradual y, con frecuencia, el paciente avisa de su inicio con alguna palabra o gesto, con una búsqueda de protección (se agarra a alguien, se sienta) o deja lo que estaba haciendo como preparándose para la crisis. Esta progresión relativamente lenta de las crisis es un dato de mucho valor diferencial con las crisis frontales, que son más rápidas. Las alucinaciones sensoriales simples pueden ser olfativas o gustativas, y el paciente percibe algo desagradable, como quemado o podrido. Todo esto se puede acompañar de una intensísima sensación de miedo y muerte inminente y, más rara vez, de una sensación placentera, mística o de éxtasis. Las sensaciones psíquicas más frecuentes y ya descritas previamente son las distorsiones mnésicas o cognitivas y las alucinaciones visuales o auditivas. Jackson denominó estado «crepuscular» o de «ensoñación» (*dreamy state*) a la combinación de las sensaciones de *déjà vécu*, alucinaciones visuales complejas y sensación de extrañeza o irrealidad. En esta fase de la crisis hay alteraciones vegetativas (hipertensión, taquicardia, sudoración, cianosis labial, dilatación de las pupilas, ruidos y movimientos intestinales y piloerección).

Si la crisis prosigue, el testigo observa que el enfermo detiene la actividad o la conversación y fija la mirada con los párpados abiertos, en una actitud que se ha equiparado a la *reacción de parada* que se produce en los animales al estimular la amígdala. La mirada fija se interrumpe por movimientos lentos o rápidos como de inspección de los objetos de su alrededor. En esa fase el paciente no responde a lo que se le pregunta, hace pequeños movimientos automáticos de chupeteo, deglución o náuseas, al

tiempo que manosea un objeto o sus ropas. Los gestos automáticos repetidos suelen ser casi siempre de la mano homolateral a la descarga, mientras que la contralateral suele estar inmóvil y fija en una postura distónica. La pierna contralateral también puede adoptar una postura fija. En algunos pacientes, sobre todo con crisis del hemisferio derecho, la vocalización no está interrumpida, sino que dicen frases automáticas repetidamente. Son más propios de las crisis derechas las náuseas y el vómito ictal, mientras que en las izquierdas lo son la detención del lenguaje y la afasia postictal.

A lo largo de la crisis el nivel de consciencia (de perceptividad) y la reactividad pueden oscilar, y en algún momento los pacientes son capaces de responder, aunque a menudo de manera automática o inadecuada, a lo que se les pregunta u ordena. Puede haber incluso automatismos motores más complejos, como vestirse o desvestirse, deambular por la habitación, salir fuera de la casa, etc.; estos actos automáticos, así como cierta irritabilidad, pueden formar parte del estado confusional poscrítico. Las conductas agresivas o de exhibición sexual son excepcionales, aunque algunos enfermos manosean sus genitales. En ciertos casos puede haber sensaciones sexuales placenteras. El final de la crisis es relativamente gradual y muchos enfermos se quedan un rato confusos y amnésicos hasta que se recuperan por completo. Si el paciente tiene claros elementos disfásicos del lenguaje, es muy probable que el foco sea del lado izquierdo.

En el estado intercrítico se pueden registrar en el EEG puntas temporales en vigilia o durante el sueño (fig. 17.2). En el registro crítico (fig. 17.3) se observa con frecuencia que el comienzo de la crisis coincide con una desincronización y un aplanamiento brusco de la actividad eléctrica, seguidos de una actividad θ rítmica y de amplitud creciente, que dura unos segundos y que se sigue de otras actividades epileptiformes de puntas y ondas que tienden a difundirse a otras derivaciones del mismo y del otro hemisferio.

Las crisis focales del lóbulo temporal son las que pueden plantear más problemas de diagnóstico diferencial con las crisis

generalizadas de ausencia, en especial en los jóvenes y adultos (tabla 17.3). Este diagnóstico diferencial es de gran importancia por sus consecuencias terapéuticas.

La esclerosis del hipocampo constituye un síndrome con una historia natural bien conocida (v. cuadro e17.4). Las crisis focales tienen su comienzo hacia el final de la primera década, antes que en el grupo con otro tipo de lesiones. Muchos pacientes tienen una aparente remisión inicial de las crisis, con un agravamiento hacia el final de la segunda década. Las crisis se van haciendo más complejas y pueden tener crisis secundariamente generalizadas, pero esto no es lo más frecuente ni suelen ser de predominio nocturno como las de origen frontal. Tampoco la incidencia de los *status* convulsivos es alta. La exploración neurológica estándar suele ser normal. En el EEG se detecta un foco intercrítico de puntas temporal anterior, más evidente si se coloca un electrodo esfenoidal o del agujero oval.

La atrofia del hipocampo se clasifica en tres niveles. En el menor es detectable solo histológicamente por la pérdida neuronal del asta de Ammon, y las pruebas de neuroimagen son normales. En el siguiente nivel, la atrofia no se detecta visualmente porque, a simple vista, no modifica el tamaño ni altera la señal en la RM ordinaria; pero si se hacen estudios volumétricos del hipocampo se detecta la reducción comparativa o sectorial de uno de ellos. Y en el grado extremo se diagnostica fácilmente porque produce la reducción macroscópica del hipocampo y la dilatación del asta temporal, visible tanto en la tomografía computarizada (TC) como en la RM. La tomografía por emisión de positrones (PET) y la SPECT pueden detectar focos de hipometabolismo-hipoperfusión en el estado intercrítico, que coinciden con la localización del foco epileptico, los cuales incrementan exageradamente su actividad durante la crisis.

En algunos adultos con epilepsia temporolímica, la RM es inicialmente normal y la esclerosis se produce después de sufrir muchas crisis o un *status*. Un caso especial son los niños que sufren la lesión de manera bilateral antes de la adquisición del lenguaje y que, además de las crisis, presentan profundas



Figura 17.2 Actividad epileptiforme intercrítica focal en la región temporal izquierda (canales superiores de la figura). Las puntas se registran en el electrodo esfenoidal izquierdo (flechas en el canal superior de los dos más inferiores de la figura).

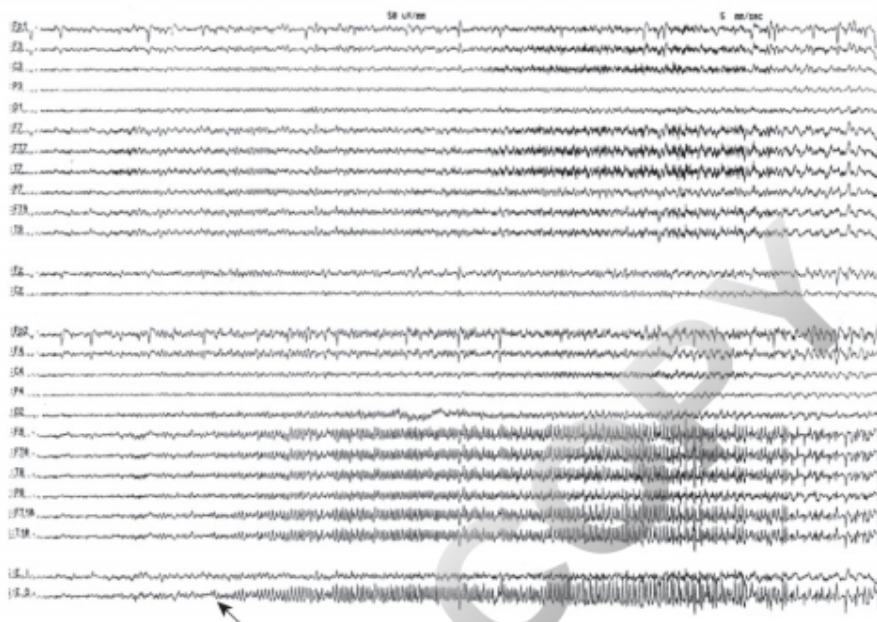


Figura 17.3 Registro de una crisis focal temporal derecha. Obsérvese al comienzo de la descarga de puntas rítmicas de amplitud creciente en las derivaciones temporales derechas y en el electrodo estenoidal derecho (flecha en el canal más inferior de la figura).

| Tabla 17.3 Diferencias entre las crisis de ausencia típica y las crisis focales con alteración de la consciencia | | |
|--|---|---|
| Característica | Ausencias | Crisis focales |
| Edad de comienzo | Infantil | Cualquier edad (más raras en niños) |
| Predisposición | Familiar | Crisis febriles prolongadas |
| Aura | No | Sí (en la mayoría) |
| Automatismos | Solo en las crisis largas | En la mayoría de las crisis |
| Duración de las crisis | Muy breve (media 10 segundos) | Más largas (media 30 segundos) |
| Recuperación | Inmediata | Más lenta. Posible confusión, amnesia y disfasia |
| Precipitación | Hiperventilación | Varios (somnolencia o sueño, estrés, menstruación) |
| Frecuencia de las crisis | Muy alta, a menudo diarias | Menos frecuentes Agrupadas en brotes con intervalos libres |
| EEG | Paroxismos generalizados de punta-onda a 3 Hz | Paroxismos epileptiformes focales |

alteraciones de la conducta y cognitivas; los pacientes no adquieren el lenguaje verbal, no se comunican y se comportan en gran medida como niños autistas y en casos menos graves tienen un síndrome amnésico (v. cap. 11).

Los pacientes con este tipo de epilepsia temporolímbica tienen frecuentes quejas de memoria. Además de la posibilidad de sufrir crisis de amnesia pura o amnesia epiléptica transitoria, algunos tienen el trastorno denominado «olvido acelerado a largo plazo». Este trastorno consiste en una memorización normal, por lo que los test estándar de memoria incluso diferida son normales y, sin embargo, el material aprendido se olvida más, y más rápidamente de lo normal. Los pacientes tienen muy mala memoria autobiográfica. Este defecto de memoria se establece pronto en la adolescencia, de ahí la importancia del control precoz de las crisis. La esclerosis del hipocampo se correlaciona con el defecto de memoria. En otros pacientes, los

test neuropsicológicos pueden detectar un déficit de memoria que puede ser específico para material verbal o visual, según el lado de la lesión. En los defectos de memoria probablemente influyen otros factores además de los anatómicos, como el efecto de los fármacos, el número de crisis, el estado psicológico del paciente, etc.

Epilepsias neocorticales

Síndrome de Rasmussen

Es un cuadro raro que ocurre preferentemente en niños o adolescentes. En las piezas anatómicas se encuentran lesiones inflamatorias, pero su etiología es incierta. No se ha podido demostrar que sea de origen viral. Probablemente es el resultado de un ataque inmunitario contra neuronas y astrocitos mediado por linfocitos T-CD8 frente a un antígeno restringido del complejo mayor de histocompatibilidad

(MHC) de clase 1. No se han detectado consistentemente autoanticuerpos.

Suele evolucionar en tres fases: *a)* los pacientes tienen crisis focales o multifocales; *b)* las crisis se incrementan y a menudo adquieren la forma de una epilepsia parcial continua que se acompaña de un déficit sensitivo-motor progresivo, con afasia si se afecta el lado dominante, y *c)* la frecuencia de las crisis se reduce, y los defectos neurológicos, con atrofia cerebral del hemisferio dañado, se estabilizan.

En el 10% de los casos la enfermedad comienza en jóvenes o adultos y la evolución es más lenta. La semiología puede ser diferente, con crisis de tipo focal complejo o sin crisis y con otros trastornos del movimiento.

En la RM se aprecian la hiperseñal y la atrofia cortical focal. En el LCR se detectan bandas oligoclonales. Hay raros casos descritos con lesiones bihemisféricas.

Las crisis suelen ser farmacorresistentes. Se recomienda intentar un tratamiento inmunodepresor precoz antes de que se establezcan los defectos irreversibles. Pero incluso los tratamientos inmunodepresores agresivos, aunque reduzcan la progresión del síndrome, no ayudan a controlar las crisis, por lo que es preciso pasar a indicar la hemisferectomía clásica o una variante más conservadora. No se debe retrasar la cirugía a la adolescencia, cuando los defectos funcionales, especialmente sobre el lenguaje, ya son mucho más difíciles de superar.

Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía

Es el resultado de estados de mal hemiconvulsivo que suceden en niños tras un proceso febril. El *status* se sigue de una hemiplejía flácida que evoluciona hacia la espasticidad. El hemicuerpo afectado sufre un retraso del desarrollo. Las pruebas de imagen detectan la atrofia del hemisferio lesionado, tanto cortical como subcortical, con notable dilatación ventricular. Además de la hemiplejía y la hemihipotrofia residuales, los pacientes pueden tener otras secuelas, como retraso mental y crisis epilépticas, casi siempre de comienzo focal motor por las extremidades paréticas. En caso de crisis muy rebeldes e incapacitantes, estos pacientes son candidatos a hemisferectomía, que puede mejorarles la epilepsia sin agravar su ya precaria situación neurológica.

Epilepsias sintomáticas del lóbulo frontal

Las crisis focales del lóbulo frontal tienen causas muy diferentes. Un porcentaje importante de ellas son de causa desconocida, pues las pruebas de imagen son normales, aunque es preciso practicar RM de gran calidad para detectar las pequeñas disgenesias corticales o alteraciones de la migración. Una causa común de epilepsia frontal son los focos de contusión posttraumática.

La semiología es diferente según su origen dentro de la gran masa del lóbulo frontal, pero todas ellas comparten, en general, unas características que ayudan a reconocerlas y a diferenciarlas de las crisis del sistema temporolímbico antes descritas:

- No hay aura o esta es muy breve, como una sensación «rara» en la cabeza (aura «cefálica»).
- El comienzo de las crisis y su difusión son rápidos, lo que hace difícil definir el foco de origen de la descarga.
- La fase de ausencia o parada también es breve y pronto se ve oscurecida por la importancia de las manifestaciones motoras, que son mucho más complejas y abigarradas que en las crisis límbicas.

- Las crisis tienden a ser breves y con recuperación rápida.
- La versión ocular y de la cabeza es muy frecuente, aunque este hecho también se observa en otras crisis neocorticales (temporales y occipitales).
- Incidencia preferentemente nocturna durante el sueño.
- Agrupación de las crisis en forma de pequeños brotes de varias de ellas.
- Es elevada la incidencia de estados de mal, tanto focales como generalizados. En su historia no refieren antecedentes de agresiones cerebrales ni convulsiones infantiles.

Algunas diferencias semiológicas de las crisis del lóbulo frontal según el origen de la descarga son las siguientes:

- Las originadas en la cara lateral externa comienzan con giro de la cabeza y contracción tónica postural del brazo contralateral. Otras veces los gestos son bilaterales y bruscos.
- Las que se originan en la porción orbitomedial se caracterizan por ser breves, frecuentes (varias en un día y muchas cada mes), estereotipadas, con mucha actividad motora de tipo repetido (p. ej., pegar con un brazo, patear), a veces movimientos abigarrados que parecen histéricos, vocalizaciones, conducta sexual impulsiva y escasa o breve confusión poscrítica.
- Las crisis de la cara media del lóbulo frontal a menudo solo provocan la disminución de consciencia con ausencia. También producen la caída brusca (*drop-attack*), aunque esta manifestación puede tener su origen en focos de localización variable.

Los registros EEG con electrodos de superficie son, con frecuencia, muy poco informativos en las crisis focales frontales. Es posible registrar actividad epileptiforme intercrítica tanto en vigilia como, sobre todo, en sueño lento (fig. 17.4). Durante las crisis, los EEG pueden ser normales o presentar artefactos por los movimientos del paciente que no pueden interpretarse. Otras veces la actividad paroxística indica la lateralización de la crisis pero no su localización precisa, para lo que se requiere colocar electrodos profundos o subdurales.

El diagnóstico diferencial con crisis psicógenas se plantea con mucha frecuencia en las crisis frontales. El comienzo súbito, la repetición de varias crisis en un día o en pequeños cúmulos seguidos de un intervalo libre, la incidencia de las crisis durante el sueño nocturno o de siesta, y su repetición estereotipada son datos a favor de las crisis epilépticas. Las descripciones vagas e imprecisas, la morfología cambiante y la larga duración apuntan hacia las crisis psicógenas.

Epilepsias generalizadas

Epilepsias generalizadas idiopáticas

Este grupo de síndromes debe verse como un trastorno genético aún poco definido. Se siguen distinguiendo varios fenotipos que, para algunos autores, resultan artificiosos por la frecuente superposición entre ellos, pero su historia natural es netamente distinta y justifica que se consideren por separado.

Algunas características están presentes en la mayoría de los síndromes de las epilepsias generalizadas idiopáticas:

- El comienzo es infantil o juvenil y con frecuentes antecedentes familiares.
- Se suelen asociar tres tipos de crisis: ausencias, mioclonías y convulsiones tónico-clónicas.

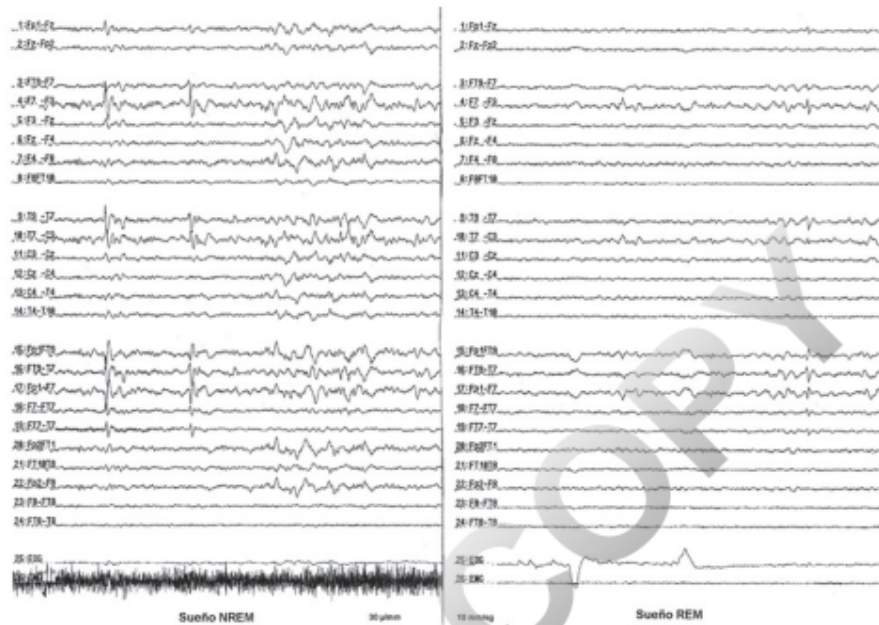


Figura 17.4 Actividad epileptiforme focal frontotemporal izquierda, más frecuente durante el sueño NREM que en el sueño REM.

- En el EEG se recogen descargas de complejos punta-onda y polipunta-onda generalizadas a 3-6 Hz. A menudo hay fotosensibilidad.
- Las crisis son más frecuentes al despertar o durante el sueño.
- Los pacientes son, por lo demás, normales, salvo algunas excepciones.
- No hay anomalías en las pruebas de neuroimagen estructural.
- La respuesta al tratamiento con VPA, LTG o LEV es, en general, buena o excelente.
- Las crisis son muy sensibles a la privación de sueño.

extraordinariamente las descargas generalizadas de ritmo punta-onda a 3 Hz en el EEG (fig. 17.5) y provoca ausencias, por lo que es muy fácil observarlas. No suele haber fotosensibilidad. La predisposición genética es muy importante, con una concordancia entre gemelos univitelinos próxima al 75%. El pronóstico de la picnolesia en niños de inteligencia normal es bueno (85% de las remisiones totales). Rara vez las ausencias persisten en la edad adulta. El pronóstico es, en cualquier caso, reservado hasta pasar los 20 años por la posibilidad de que los pacientes presenten crisis convulsivas, aun cuando las ausencias hayan remitido. Los fármacos de elección son ESM y VPA.

Epilepsia mioclónica benigna de la infancia

Esta es una variedad rara de mioclonías en los niños antes de los 3 años de edad. Suelen ser espontáneas o provocadas por un sobresalto. Los niños son normales en su desarrollo, aunque la experiencia es limitada.

Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas

Este síndrome aparece en niños previamente sanos entre los 2 y los 5 años. Puede haber antecedentes familiares. Las crisis son de varios tipos, con ausencias atípicas, crisis atónicas, mioclónicas y tónico-clónicas. Las más agresivas para los niños son las mioclónico-astáticas o mioclónico-atónicas, que les provocan caídas violentas y traumatismos. Los estados de mal convulsivos y de ausencias son frecuentes. Los estados de ausencias pueden durar muchas horas. El pronóstico del síndrome es variable, con buena respuesta al tratamiento en unos casos, mientras que en otros las crisis se hacen refractarias y los niños sufren retraso mental.

Epilepsia con ausencias de la infancia

Ocurre en niños hacia los 6-8 años que presentan muchas ausencias simples cada día (picnolesia). La hiperpnea activa

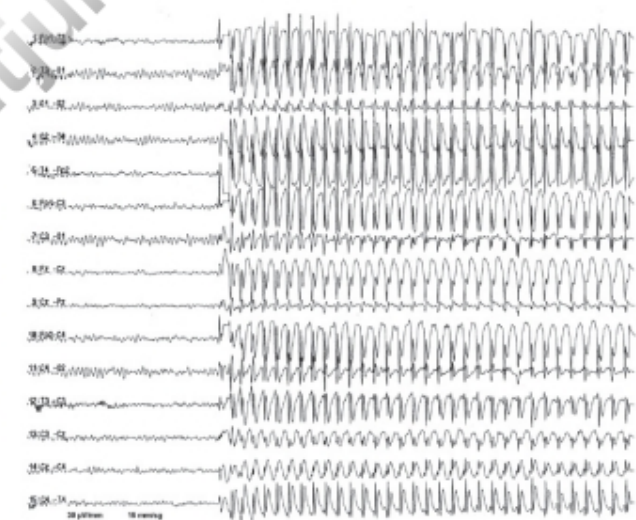


Figura 17.5 Registro de una crisis de ausencia típica. Descarga de complejos punta-onda generalizados a 3 Hz de comienzo y fin bruscos.

Epilepsia con ausencias mioclónicas

Las crisis comienzan alrededor de los 7 años y son ausencias en las que el niño tiene mioclonías de los brazos, que se elevan en aducción con solo una sacudida o con dos o tres saltos. El pronóstico de estas ausencias no es tan favorable como el de las ausencias típicas.

Epilepsia con ausencias juveniles

El comienzo de las ausencias en este síndrome es alrededor de los 10-12 años. Las ausencias son menos frecuentes, más largas, con mayor fotosensibilidad, y se asocian con mioclonías y crisis tónico-clónicas más a menudo que en el síndrome de las ausencias infantiles.

Epilepsia mioclónica juvenil

Aparece en la adolescencia y se caracteriza por crisis mioclónicas sin pérdida de consciencia, sobre todo en los brazos, bilaterales, únicas o repetidas, arrítmicas o irregulares, más frecuentes al despertar y tras privación de sueño o por el efecto de la fatiga, el estrés y el alcohol. Las mioclonías tienden a ser generalizadas y violentas, y provocan la caída si afectan a las piernas, pero pueden ser focales de solo un segmento del cuerpo, y esto puede dar lugar a errores de diagnóstico con otros tipos de mioclonías. Suelen predominar en la mano dominante y el paciente tira lo que tiene en ella. En el EEG se registran paroxismos generalizados de punta-onda y polipunta-onda con gran fotosensibilidad. Hasta el 50% de los pacientes tienen asimetrías o focalidades en las descargas en el EEG, y ello también puede contribuir a un error diagnóstico con epilepsias focales.

El 90% de los pacientes tienen asociadas crisis tónico-clónicas, y el 30%, ausencias que suelen ser infrecuentes y breves. Tienen crisis reflejas de cuatro tipos: *a*) por fotosensibilidad; *b*) mioclonías de los párpados al cierre de los ojos; *c*) por actividades mentales complejas, sobre todo visuomotoras, y *d*) por actividades relacionadas con la lectura o el lenguaje.

Los pacientes son de nivel intelectual normal, pero algunos presentan defectos de atención y discretas alteraciones de la conducta, con inestabilidad emocional y escaso autocontrol, variaciones fenotípicas a las que cada vez se da más importancia.

La predisposición genética es muy importante, y el 50% de los pacientes tienen antecedentes familiares de epilepsia similar o con otro fenotipo. Este síndrome es heterogéneo genéticamente y se han comunicado familias excepcionales con mutaciones en varios genes (*GABRA1*, *EFHC1*, *CACNB4*, *BRDA*); pero en la mayoría de las familias no se identifica ningún gen responsable y la causa probable es una alteración poligénica con herencia compleja.

La respuesta al tratamiento con VPA es buena en el 80% de los casos. El potencial teratógeno y de cambios hormonales del VPA es un problema para indicarlo en las mujeres. La alternativa puede ser LEV, brivaracetam (BRV), zonisamida (ZNS) o TPM. Los FAE moduladores de canales de sodio pueden empeorar las mioclonías. Los pacientes pueden conservar de por vida la sensibilidad a las mioclonías y a las crisis tónico-clónicas en situaciones de estrés, falta de sueño o por fotoestimulación intermitente.

Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas

Este síndrome se define por su carácter idiopático, el comienzo antes de los 20 años y la presencia de crisis convulsivas

generalmente tónico-clónicas o clónico-tónico-clónicas poco después de despertar o en las últimas horas del sueño. También ocurren en las siestas diurnas. En el EEG hay anomalías paroxísticas generalizadas de morfología variable. Puede haber fotosensibilidad, y algunos enfermos tienen otro tipo de crisis (p. ej., mioclónicas). Muchas de las crisis de estos enfermos están desencadenadas por la privación de sueño. Se tratan con VPA, LTG, perampanel (PER) o LEV. El pronóstico es bueno en general (control en el 80% de los casos).

Epilepsias genéticas con crisis febriles plus

Este síndrome familiar es genéticamente heterogéneo y por herencia compleja. Se han descrito, por ahora, los genes *SCN1A*, *SCN1B* y *GABRG2*. La transmisión es autosómica dominante con penetrancia incompleta. El fenotipo es variable, con combinaciones de diversas crisis generalizadas convulsivas o no convulsivas. El fenotipo más frecuente es el de sufrir crisis febriles en la infancia hasta algo más tarde de lo habitual (crisis febriles prolongadas), y ya en la adolescencia se añaden crisis convulsivas tónico-clónicas. El EEG es similar al de las otras epilepsias generalizadas idiopáticas. El pronóstico suele ser bueno, con buena respuesta al VPA.

Epilepsias reflejas

Crisis epilépticas reflejas son las que están provocadas de forma objetiva y constante por un estímulo sensitivo, sensorial o emocional específico. Epilepsia refleja es aquella en la que *todas* las crisis que sufre el paciente son reflejas. Pero es frecuente que las crisis reflejas se observen en pacientes que presentan otros síndromes epilépticos. Por ejemplo, estímulos auditivos o táctiles por sorpresa pueden desencadenar crisis en epilepsias mioclónicas de la infancia, y ocurren crisis por fotosensibilidad en la epilepsia mioclónica juvenil y otras epilepsias idiopáticas.

No se considera crisis refleja la que está precipitada por factores inespecíficos, como el estrés o la falta de sueño. Pero esta división es motivo de debate.

Hay dos variedades principales de crisis reflejas: las provocadas por estímulos elementales, como la luz o el ruido, en las que la latencia entre estímulo y ataque es muy breve, y aquellas otras producidas por estímulos psicosensoresiales complejos, como la escritura, la música o la lectura, en las que la latencia del ataque es más larga y la cualidad específica del estímulo es, a veces, muy alta. La inmersión en agua caliente en el baño habitual o durante rituales religiosos también se ha descrito como causa de crisis reflejas. En ocasiones es necesaria la repetición de un estímulo simple para provocar la crisis, como es el caso del frotamiento de la piel o de la fotosensibilidad, y es el propio paciente quien se autoestimula para provocarla.

Ejemplos de estímulos complejos son actividades mentales como jugar al parchís o al ajedrez, hacer cálculos aritméticos, medir distancias imaginariamente, hacer crucigramas, etc., que provocan crisis generalizadas. Los pacientes pueden tener crisis espontáneas.

Estímulos más raros como comer o pensar en la comida, o impresiones emocionales fuertes como ciertos pasajes musicales, la voz de determinada persona, situaciones sociales estresantes o decir mentiras suelen provocar crisis en personas con crisis espontáneas del lóbulo temporal.

Es muy probable que este tipo de crisis sean más frecuentes de lo que se considera, pero que no se diagnostiquen por no interrogar específicamente a los pacientes sobre estos

desencadenantes inhabituales de los ataques, que ellos no refieren por temor a ser considerados perturbados mentales.

La dificultad en establecer una relación causa/efecto entre todos estos estímulos complejos mencionados y las crisis explica que en la nueva clasificación de la ILAE solo se consideren las que se exponen a continuación.

Epilepsia idiopática occipital fotosensible

Es la variedad más frecuente. En el laboratorio de EEG se demuestra la fotosensibilidad provocando la aparición de descargas de puntas o de polipunta-onda con los destellos de un estroboscopio a la frecuencia apropiada, lo más habitual entre 15 y 20 Hz (fig. 17.6). La fotosensibilidad es un rasgo relativamente frecuente en la población, aunque no presente crisis espontáneas. Esta respuesta fotosensible o fotoparoxística debe distinguirse de la respuesta fotomioclónica, que son clonías de la musculatura facial rítmicas con los destellos de la luz, con descargas anteriores en el EEG y que carecen de significado patológico. La respuesta fotosensible que consiste en puntas occipitales en fase con las descargas de luz tampoco tiene valor patológico. La única respuesta fotosensible con significado patológico es la que produce descargas generalizadas de punta-onda (en algunos pacientes pueden ser focales o lateralizadas), acompañadas o no de mioclónías.

La epilepsia fotosensible se manifiesta por crisis mioclónicas o tónico-clónicas. Algunos enfermos solo tienen las crisis provocadas (epilepsia fotosensible «pura»), pero otros presentan, además, crisis espontáneas. Muchos estímulos en la vida ordinaria pueden provocar las crisis, como, por ejemplo, el brillo del sol en el agua o a través de las hojas de los árboles o de los postes del alumbrado, los destellos de una soldadura, la oscilación de una luz fluorescente estropeada o la televisión. La televisión en blanco y negro y desajustada es el estímulo más eficiente para provocar las crisis. Otras veces es el contenido de algún programa o juego con luces centelleantes. Algunos pacientes tienen una atracción compulsiva por la televisión, y se quedan con la nariz «pegada» sobre la pantalla en una situación como de trance. Algunos enfermos se autoprovocan las crisis aleteando sus dedos delante de los ojos frente al sol o mediante una maniobra de elevar los globos oculares y aletear los párpados, lo que les produce una sensación placentera. El tratamiento de elección es el VPA y las medidas preventivas apropiadas (v. «Tratamiento»). Hay que evitar las discotecas y

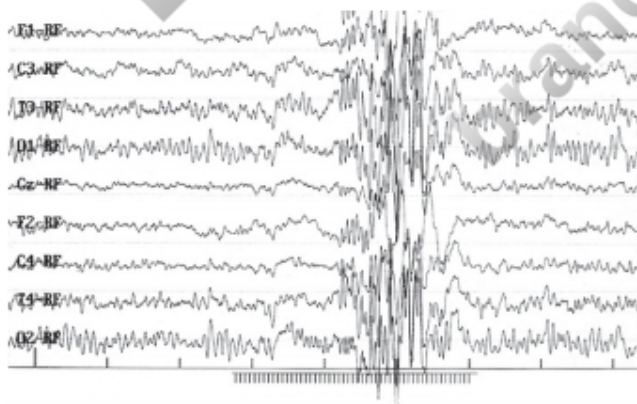


Figura 17.6 Paroxismos epileptiformes fotosensibles (obsérvense en el canal inferior las señales del flash).

los videojuegos con *flash* de alto contraste, usar gafas con filtros azules, reducir el tamaño de las pantallas, no acercarse a la pantalla (usar mando a distancia), colocar la pantalla alejada (tres veces su diámetro) u ocluir un ojo (niños pequeños en los que otras medidas sean difíciles).

Epilepsia primaria de la lectura

Es, quizá, la más frecuente de las crisis desencadenadas por actividades mentales complejas. El contenido de la lectura no suele ser importante para provocar la crisis, pero algunos pacientes identifican factores dentro de la lectura o asociados a ella que les provocan las crisis más fácilmente, como ciertos temas o pasajes concretos, el esfuerzo de comprensión, las lenguas extranjeras o leer en voz alta. Se han descrito dos tipos de crisis. Las más frecuentes son focales y empiezan tras varios minutos de lectura por clonías de la mandíbula o de la lengua y también de la cabeza. Si el paciente interrumpe la lectura se puede detener la crisis; de lo contrario, se puede generalizar. El EEG basal es normal, y aparecen paroxismos epileptiformes en el hemisferio izquierdo durante la crisis. Las crisis menos frecuentes son de tipo parcial complejo y se atribuyen a la descarga de redes parietotemporales.

La epilepsia primaria de la lectura ocurre como un síndrome aislado, sin que los pacientes tengan otro tipo de crisis, pero hay casos en los que pueden mostrar crisis provocadas por otros estímulos relacionados con el lenguaje, como escribir o escuchar un relato. Se ha considerado que el VPA es el tratamiento de elección.

Epilepsia sobresalto

Es una variedad en la que cualquier estímulo sensorial o sensitivo inesperado que sorprenda al enfermo desencadena el ataque. El estímulo más eficaz es un ruido fuerte, aunque la intensidad no es tan importante como la sorpresa. Los estímulos táctiles bruscos también provocan crisis. Suelen ocurrir en niños o jóvenes con lesiones corticales con hemiparesia o tetraparesia, y la crisis afecta al hemicuerpo parético bajo la forma de una breve contracción tónica que puede generalizarse. Se inicia en el EEG por una punta de gran amplitud en vértice, seguida de un ritmo reclutante.

En pacientes con epilepsia generalizada idiopática sensibles a los estímulos también puede que el sobresalto les provoque una crisis. En estos casos, las crisis suelen consistir en una mioclónía generalizada masiva o una breve descarga tónica.

La epilepsia sobresalto se debe distinguir de la hiperekplexia, la cual es un trastorno frecuentemente familiar que puede manifestarse desde los primeros meses de vida, con rigidez muscular y una reacción de sobresalto patológica. Se ha demostrado su relación con mutaciones del gen que codifica la glicina. La crisis de hiperekplexia no tiene expresión en el EEG, pues la descarga es de origen reticular en el tronco cerebral y no es, por tanto, una crisis epiléptica.

Encefalopatías epilépticas

Este grupo de trastornos se individualiza por su dependencia de la edad y su posible gravedad evolutiva. Las encefalopatías epilépticas son una respuesta del cerebro dependiente de la edad ante una variedad de etiologías diferentes. Todas ellas son graves, no solo por su etiología, sino también porque «la actividad epiléptica contribuye al deterioro progresivo de la función cerebral» (ILAE). La causa de muchas de ellas son

mutaciones genéticas cuyo número se amplía continuamente gracias a las técnicas de secuenciación del genoma completo.

Encefalopatía mioclónica precoz

Este síndrome y el de Ohtahara comparten algunos rasgos comunes, como son el comienzo precoz, su carácter grave y que se acompañan en el EEG de un patrón de brotes-supresión.

La encefalopatía mioclónica precoz comienza entre las 2 semanas y los 3 meses de edad. Los niños tienen crisis mioclónicas o focales, retraso del desarrollo, hipotonía, etc. Las causas más frecuentes son la encefalopatía hipóxico-isquémica y la hiperglucemia no cetósica.

Encefalopatía epiléptica infantil precoz o síndrome de Ohtahara

Comienza entre las 4 semanas y los 2 años de edad. Los niños presentan espasmos tónicos extensores, y en el EEG se observa el trazado de brotes-supresión, que puede evolucionar a una hipsarritmia. Las causas más comunes son las malformaciones corticales y la encefalopatía hiperglicémica, pero se han descrito muchas más, y en los últimos años hasta 36 mutaciones en varios genes. El síndrome es maligno y los niños fallecen frecuentemente antes de 1 año. Se les trata con corticoides y LEV, dieta cetógena, ZNS o vigabatrina (VGB).

Síndrome de West

Se caracteriza por la asociación de espasmos mioclónicos masivos, retraso o deterioro psicomotor e hipsarritmia en el EEG. Aparece entre los 3 y los 6 meses, casi siempre antes de los 12. Es familiar en el 10% de los casos. La etiología puede ser genética, por una lesión estructural, una anomalía metabólica o desconocida. Se han descrito mutaciones en más de 15 genes, algunos causales también de las encefalopatías epilépticas precoces. El 60% de los niños ya tienen retraso psicomotor antes de empezar con los espasmos. Las etiologías demostrables incluyen las encefalopatías metabólicas, las malformaciones cerebrales, las secuelas de meningoencefalitis, de isquemia/anoxia perinatal o los síndromes neurocutáneos. Las secuelas hipóxico-isquémicas son la causa principal en algunas series. En este grupo el pronóstico es muy desfavorable, y los niños se quedan con un grave deterioro psicomotor y, con frecuencia, con epilepsia crónica rebelde. En el 30% restante, la etiología del síndrome de West es desconocida. El pronóstico depende del origen de los espasmos. En caso de malformaciones cerebrales o esclerosis tuberosa no operables, el curso es malo, pero en los casos idiopáticos, el pronóstico puede ser favorable.

Los espasmos pueden ser muy ligeros o de gran violencia, y se presentan en forma de salvas, sobre todo al despertar o al adormecimiento, provocados por estímulos sensoriales o espontáneamente. El niño puede tener docenas o cientos de estos espasmos al día. La hipsarritmia es un tipo de trazado de grandes ondas lentas entremezcladas con ondas agudas multifocales, completamente desorganizado (fig. 17.7). La hipsarritmia se fragmenta y aparece en forma de brotes durante el sueño. La expresión en el EEG de los espasmos suele ser un aplanamiento o un ritmo reclusante del trazado. La hipsarritmia no define el síndrome por sí sola y, en ocasiones, está ausente como tal, con anomalías focales bilaterales, en especial en la esclerosis tuberosa. Una hipsarritmia se puede observar transitoriamente en el EEG en otras circunstancias y no conlleva el pronóstico grave del síndrome de West en su conjunto.

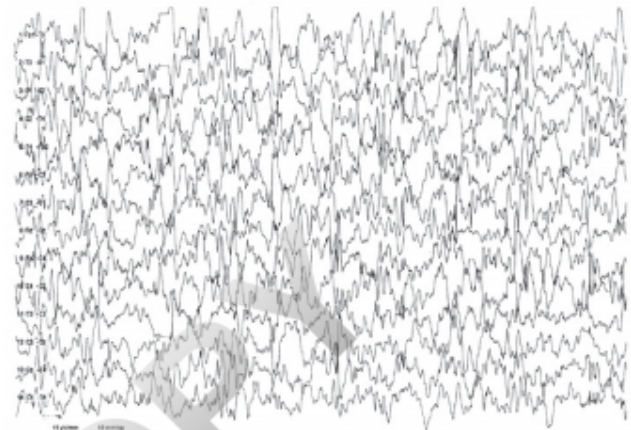


Figura 17.7 Hipsarritmia. Trazado completamente desorganizado de ondas lentas y agudas de alto voltaje que acompaña al síndrome de West.

El tratamiento clásico ha sido con hormona adrenocorticotropa (ACTH), pero dados sus efectos secundarios importantes en los niños, se deja actualmente como segunda alternativa. El primer fármaco es VGB (100 mg/kg/día), que es especialmente eficaz en los espasmos del síndrome de West asociado a esclerosis tuberosa. Otros FAE útiles son VPA y CLB. En conjunto, alrededor de un 60% de los pacientes responden a VGB. Aproximadamente el 80% responden a la ACTH, con desaparición de las crisis y de la hipsarritmia, pero la mayoría de ellos mantienen graves secuelas. Son factores de mal pronóstico la existencia de antecedentes patológicos prenatales o posnatales, el inicio del síndrome antes de los 4 meses y la presencia de crisis epilépticas y de retraso psicomotor antes de los espasmos.

Síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica grave de la infancia

El síndrome de Dravet, o epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI, *severe myoclonic epilepsy of infants*), se caracteriza por comenzar durante el primer año de vida por convulsiones febriles muy prolongadas (*status*) y frecuentes. Más tarde, los niños presentan crisis mioclónicas, ausencias atípicas y otras crisis, además de detención del desarrollo o rasgos autistas. En el EEG hay descargas epileptiformes generalizadas de punta-onda o polipuntas, con fotosensibilidad y lentificación focal o generalizada de la actividad de fondo. Las crisis son muy rebeldes y los niños se quedan con retraso mental.

Tanto los niños con SMEI (~80%) como los que presentan el síndrome denominado *borderland* o SMEB (~70%) tienen mutaciones en el gen *SCN1A*. Las mutaciones en este gen se pueden manifestar por otros síndromes epilépticos, ya sean generalizados, focales o multifocales, a veces graves y seguidos de deterioro cognitivo. La mayoría de ellos pasan por tres etapas bien diferenciadas, que serían la de convulsiones con fiebre, la de crisis catastróficas incontrolables y la de estabilización, con crisis menos frecuentes y con retraso mental residual. Durante los primeros años del proceso tienen una gran sensibilidad a los aumentos súbitos de temperatura, presentando crisis si se les baña con agua muy caliente. Tienen alto riesgo de muerte súbita. Los fármacos más eficaces son gabaérgicos (VPA, CLB y stiripentol), y también TPM, LEV y ZNS. Los inhibidores de canales de sodio están contraindicados, pues empeoran la enfermedad.

Un fenotipo similar al síndrome de Dravet se ha encontrado en pacientes con mutaciones de otros genes, entre los que destaca *PCDH19* (protocadherina 19).

Síndrome de Lennox-Gastaut

Aparece entre los 2 y los 8 años, con un pico máximo entre los 2 y los 4 años. Se caracteriza por los siguientes datos: *a*) la combinación de diferentes tipos de crisis (ausencias atípicas, crisis astatomioclónicas y crisis tónicas) con retraso mental; *b*) la altísima frecuencia de las crisis y de los *status* de mal, y *c*) descargas en el EEG de complejos de punta-onda lenta difusos o multifocales, además de la presencia de ritmos rápidos reclutantes a 10 Hz durante el sueño. Las descargas de punta-onda no son sensibles ni a la hiperventilación ni a la fotoestimulación. La actividad de fondo está lentificada.

Algunos niños con este síndrome han sufrido antes el síndrome de West. Puede acaecer en niños previamente sanos (25%), aunque lo habitual es que los pacientes sufran alguna encefalopatía del mismo tipo que las ya mencionadas en el síndrome de West y también mutaciones en diversos genes. El pronóstico es mejor en los casos idiopáticos que comienzan pasados los 2 años y que muestran una buena respuesta inmediata al tratamiento. En las otras condiciones, en especial cuando se producen frecuentes estados de mal convulsivo o de ausencia, el pronóstico es desfavorable en cuanto al estado mental y neurológico del paciente, por lo que en muchos de ellos ya no es la epilepsia el principal problema cuando alcanzan la edad adulta.

Se tratan con la combinación de VPA y CLB, pero evitando dosis excesivas que, por producir somnolencia, faciliten los *status* subclínicos. Con mucha frecuencia son pacientes extremadamente difíciles de controlar y requieren otros fármacos, como felbamato (FBM), TPM o LTG. En algunos países se ha mantenido la comercialización de FBM exclusivamente para este síndrome, pero en España se ha retirado de la farmacopea. A cambio, se ha introducido recientemente rufinamida (RFN) con esta indicación específica.

Síndrome de Landau-Kleffner

Este síndrome se superpone en parte con el de la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento y constituye la parte más desfavorable del abanico de las epilepsias focales idiopáticas de la infancia. En el 10-20% de los casos se encuentran mutaciones en *GRN2A*. El niño comienza a tener dificultades tanto de expresión como de comprensión, y puede llegar a estar prácticamente mudo y con un estado próximo a la agnosia verbal. La gravedad de la afasia puede oscilar y asociarse o no con otros defectos cognitivos o conductuales (el más frecuente es el síndrome del déficit de atención con hiperactividad).

En el EEG se detecta una actividad profusa epileptiforme de puntas o punta-onda, lateralizadas al hemisferio izquierdo o más difusas o multifocales, que se activan durante el sueño lento y pueden hacerse continuas. Las pruebas de imagen son normales o inespecíficas, y no contribuyen al diagnóstico.

La afasia y la actividad epileptiforme del EEG constituyen la base para el diagnóstico del síndrome. Solo el 70% de los niños (60-90%, según las series) tienen crisis epilépticas habitualmente leves. Algunos FAE pueden agravar las descargas, y en niños con epilepsias benignas focales de la infancia han contribuido a desarrollar el síndrome de Landau-Kleffner, el cual ha mejorado al suprimir los fármacos, por lo que en ciertos casos este síndrome puede considerarse iatrogénico.

En ocasiones el síndrome regresa espontáneamente. El diazepam o CLB y los corticoides en un choque corto han dado el mejor resultado. Algunos autores han propuesto el tratamiento con sultiamo.

Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento

Este síndrome comparte con el síndrome de Landau-Kleffner los mismos rasgos electroencefalográficos, y se considera parte del abanico clínico del mismo proceso patológico. En vigilia, el EEG presenta descargas focales y puede haber crisis también focales o generalizadas. Durante el sueño se activa la punta-onda y llega a ocupar la mayor parte del tiempo del sueño lento. Los FAE clásicos no modifican de manera significativa la actividad paroxística ni la frecuencia de las crisis. Los niños sufren una regresión intelectual y también pueden tener alteraciones del comportamiento.

Epilepsia con retraso mental y duplicaciones en Xp22

Este síndrome excepcional comporta un retraso mental, crisis epilépticas, algunos rasgos dismórficos de la cara y pies varos.

Epilepsias mioclónicas

Este síndrome asocia tres elementos principales: mioclonías parcelares o generalizadas, crisis convulsivas tónico-clónicas y, en algunos casos, deterioro intelectual. Puede haber otros signos neurológicos asociados, como ataxia cerebelosa, alteraciones de los movimientos oculares, de la sensibilidad profunda o de los reflejos y, en algunos casos, deterioro cognitivo. Comienza en la infancia o adolescencia e, incluso, en adultos jóvenes, y su sustrato genético y neuropatológico es muy variado (tabla e17.4). La mayoría se deben a cinco enfermedades: enfermedad de Lafora, enfermedad de Unverricht-Lundborg, ceroidolipofuscinosis, sialidosis y citopatías mitocondriales. En familias aisladas se han descrito otras bases genéticas, como las mutaciones en *PRICKLE1* y en *KCTD7*.

Otras enfermedades hereditarias se expresan menos a menudo por este síndrome, tales como: degeneración dentado-rubro-pálido-luisiana y otras abiotrofias cerebelo-rúbricas, gangliosidosis GM1 y GM2, enfermedad de Huntington, mutaciones en el gen de la neuroserpina, distrofia muscular congénita y deficiencia de biotina. También se presentan con un síndrome similar de mioclonías, crisis convulsivas y ataxia otros procesos adquiridos, como enfermedad de Whipple, malabsorción intestinal con carencia de vitamina E, encefalitis paraneoplásica (linfomas) y enfermedad celíaca. Es de destacar que el síndrome de la epilepsia mioclónica puede aparecer con anticuerpos antigliadina en sangre y LCR, sin indicios clínicos de enfermedad celíaca.

El síntoma más prominente suele ser la polimioclonía, que puede adoptar la forma de sacudidas focales o multifocales, exacerbadas por los gestos voluntarios o los estímulos externos. Las mioclonías generalizadas a menudo se incrementan en frecuencia hasta desembocar en una crisis convulsiva. En el EEG hay una lentificación de la actividad de fondo, al contrario que en las epilepsias mioclónicas idiopáticas. La actividad paroxística de puntas y polipuntas-onda generalizadas es muy abundante. Los potenciales evocados somestésicos pueden ser gigantes. En la ceroidolipofuscinosis, el electrorretinograma está abolido. En la sialidosis se observa una mancha de color rojo cereza en el fondo de ojo.

En cada caso, el diagnóstico se hará por las pruebas bioquímicas o las biopsias oportunas. La sialidosis se puede diagnosticar por análisis enzimático en los leucocitos. Las citopatías mitocondriales se pueden confirmar por biopsia muscular y análisis del ADNmt. También son accesibles al diagnóstico genético la enfermedad de Lafora, la enfermedad de Unverricht-Lundborg y la atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana.

Enfermedad de Lafora

Se hereda con carácter autosómico recesivo por mutaciones en dos genes. El gen *EPM2A* codifica laforina, que es una proteína con actividad fosfatasa que se une a carbohidratos, y el gen *EPM2B/NHLCRC1* que codifica malina, una E₃ ubiquitina ligasa que modula el metabolismo del glucógeno.

La base anatomopatológica son las inclusiones intraneuronales de poliglucosanos anómalos (cuerpos de Lafora) (fig. e17.4). Se encuentran en otros tejidos, como el hígado, el músculo y, muy particularmente, en las glándulas apocrinas de la piel de la axila. La enfermedad de Lafora se considera una enfermedad de depósito de glucógeno o glucogenosis.

La enfermedad suele comenzar en la adolescencia por crisis visuales simples y *mioclonus* parcelares multifocales y generalizadas, que desembocan en crisis convulsivas tónico-clónicas, ausencias y caídas. En el EEG se registra una actividad epileptiforme profusa de puntas y polipunta-onda generalizadas, con gran fotosensibilidad, mientras que se desorganiza la actividad de fondo. Algunos pacientes presentan un cuadro inicial similar al de la epilepsia mioclónica juvenil. La enfermedad progresa rápidamente, con deterioro intelectual y de la marcha, y los pacientes fallecen en unos 10 años. El tratamiento es sintomático con VPA, LEV, clonazepam (CLN) y PB. El PER ha demostrado ser útil en el tratamiento de las crisis mioclónicas y el *mioclonus*.

Enfermedad de Unverricht-Lundborg

Se conoce también como mioclono báltico aunque se ha descrito fuera de los países bálticos, donde es más prevalente. Se debe sobre todo a una mutación del gen *EPM1* o *CSTB* (que codifica la cistatina B). Fenotipos similares se han descrito con otras mutaciones en los genes *PRICKLE1* y *KCNQ1*. Se transmite de manera autosómica recesiva. Desde el punto de vista neuropatológico, no hay inclusiones neuronales de ningún tipo y las lesiones, que predominan en el sistema cerebelo-rubrotalámico, son degenerativas sin rasgos histológicos distintivos.

El cuadro clínico comienza en niños o adolescentes (pico 12-13 años), y consiste en mioclonías sensibles a los estímulos (propioceptivos, auditivos y visuales) que también aparecen de forma espontánea (sobre todo al despertar), crisis convulsivas, temblor intencional e inestabilidad emocional. La intensidad de los síntomas oscila mucho entre días. El EEG es anormal, con actividad epileptiforme generalizada profusa, incluso, a veces, antes de la aparición de las crisis.

La enfermedad es relativamente benigna en su curso y muchos pacientes no presentan deterioro intelectual ni tampoco un síndrome cerebeloso grave, por lo que mantienen su autonomía. Además, tanto las crisis convulsivas como las mioclonías responden a los fármacos habituales (piracetam o LEV, PB, VPA, TPM, ZNS, PER y BZD), pero a menudo el paciente requiere de dos a cuatro FAE.

Ceroidlipofuscinosis

Es un grupo de enfermedades por depósito lisosomal (v. tabla e17.4). Todas tienen en común la acumulación de

lipopigmentos autofluorescentes. Se conocen varios genes cuyas mutaciones producen las diferentes variedades de la enfermedad. Salvo la variedad finlandesa y la del adulto, todas ocasionan pérdida de visión. Además, cursan con crisis convulsivas, mioclonías y deterioro mental. La forma más común es la juvenil (Batten), por mutaciones en el gen *CLN3*.

Crisis que no conllevan necesariamente el diagnóstico de epilepsia

Crisis neonatales benignas

Aparecen en la primera semana de vida (más del 90% entre el tercer y el séptimo días) y constituyen un pequeño porcentaje (el 2-7%) de los casos de convulsiones neonatales, las cuales pueden responder a otras etiologías y tener un pronóstico grave. La principal característica de las crisis es que son clónicas, no tónicas, y alternan de lado. Un tercio de los bebés tienen crisis apnéicas. Las crisis tienden a repetirse agrupadas durante unas horas. Entre las crisis, los niños son normales, pero si se repiten muchas o se les administran fármacos pueden estar cada vez más somnolientos e hipotónicos y menos reactivos. En el EEG intercrítico suele haber un ritmo θ dominante, y durante las crisis se producen descargas variables de punta-onda de predominio rolándico, que pueden difundirse y generalizarse. Se desconoce su causa, aunque en la práctica es preciso descartar cualquier posible etiología (infecciosa, malformativa, vascular o metabólica), y el diagnóstico de benignidad solo se puede aplicar *a posteriori*.

Crisis febriles

Definición

La ILAE las define como crisis asociadas a la fiebre pero sin infección del SNC ni alteración hidrolítica/metabólica, que ocurren en niños de más de 1 mes sin crisis afebriles previas. Algunos autores establecen otros límites de edad; por ejemplo, 3 o 6 meses. En cuanto a su duración, no hay unanimidad, pero se acepta dividirlos en crisis simples de menos de 15 minutos, crisis complicadas de más de 15 minutos y estado de mal por encima de 30 minutos. En las crisis complicadas se incluyen también las que son claramente unilaterales o muy asimétricas, con parálisis poscrítica o que ocurren en las siguientes 24 horas.

Epidemiología y genética

Son extraordinariamente frecuentes (3% de la población infantil), algo más en varones, con el pico máximo de frecuencia entre 1 y 4 años de edad (raras por debajo de 1 y por encima de 6 años). Hay una predisposición genética a sufrirlas (tener un familiar en primer grado es el factor predisponente más importante). Se han descrito ligamientos a varios *loci* (8q13-q21 [FEB1], 19p [FEB2], 2q23-q24 [FEB3], 5q14-q15 [FEB4], 6q22-q24 [FEB5], 18p11 [FEB6]), pero no se ha descrito ninguna mutación en las familias que sufren crisis febriles simples.

Cuando se estudian pacientes con encefalopatías epilépticas, se encuentran portadores de mutaciones en genes de canales de sodio, de receptores GABA-A o de canales HCN cuyo fenotipo, en algunos casos, se limita a crisis febriles. A la inversa, es posible que si se seleccionara a pacientes con crisis febriles complicadas se encontrara con una frecuencia significativa alguna anomalía en los genes implicados en las encefalopatías epilépticas.

El riesgo de convulsiones febriles graves aumenta si hay un antecedente familiar de epilepsia no traumática o con muchas convulsiones febriles en los parientes de primer grado. Son recurrentes en el 30-50% de los casos susceptibles en los siguientes 1-2 años, pero solo el 10% de los niños tienen más de tres crisis. La recurrencia aumenta en los niños con su primera crisis por debajo de 18 meses, con historia familiar en primer grado y con poco aumento de la temperatura.

Clínica

Las crisis pueden ser tónico-clónicas (80%), tónicas (15%) o atónicas (5%), aunque a menudo es difícil precisar los detalles solo por el relato de unos padres asustados. Habitualmente son muy breves y se les llama simples. El 5-9% son de larga duración (> 15-30 minutos) en forma de *status* generalizado o hemigeneralizado, o bien recurren en menos de 24 horas y se catalogan como complicadas, porque pueden dejar lesiones permanentes del lóbulo temporal o de todo un hemisferio cerebral, con secuelas definitivas de epilepsia, retraso mental, hemiplejía y hemiatrofia corporal. Estas convulsiones febriles complicadas se presentan sobre todo en los niños menores de 1 año. Debido a un sesgo de selección, son las que más se observan en los hospitales.

Por datos estadísticos y de historia natural, se acepta que existe una relación causal, no solo una asociación, entre algunas convulsiones febriles complejas o en *status*, la esclerosis del hipocampo y el desarrollo ulterior de epilepsia del lóbulo temporal. En estudios sistemáticos se demuestra que el 12% de los niños con *status* convulsivo febril presentan en la RM sucesiva indicios de esclerosis del hipocampo. Pero las convulsiones febriles no son la única causa de esclerosis del hipocampo con epilepsia del lóbulo temporal, pues muchos enfermos con este síndrome no refieren convulsiones febriles previas.

El riesgo global de epilepsia ulterior en niños con convulsiones febriles es muy bajo, del orden del 3%, el cual se incrementa si concurren otros factores. Los factores predisponentes para tener crisis afebriles (desarrollo de epilepsia) son: una historia familiar de epilepsia (aunque la asociación es débil), el comienzo por debajo o por encima de la edad habitual (< 6 meses, > 6 años), la existencia de un daño neurológico previo o retraso del desarrollo o complicaciones perinatales, y que las crisis sean complicadas.

Diagnóstico

Los niños de más de 18 meses con convulsiones febriles simples no necesitan hospitalización, algo que sí se recomienda en los menores de esa edad y en todos los que tengan crisis complicadas. El primer paso es descartar una etiología infecciosa sistémica o meníngea que requiera tratamiento específico. Las guías para practicar una punción lumbar (PL) son variadas, pero se acepta que es obligada en los niños pequeños (< 1 año) y en todas las crisis complicadas o en *status*.

En las crisis febriles simples no hay ningún beneficio en hacer exploraciones especiales (TC, EEG o PL). En las que se presentan como *status*, el EEG presenta una actividad lenta sobre el hemisferio afectado, y en la RM puede haber una hiperseñal temporal media indicativa de edema y que precede a la esclerosis. La monitorización EEG puede estar indicada si persiste un nivel de consciencia bajo para descartar actividad epileptiforme subclínica. No hay datos seguros en el EEG que sean predictivos de una epilepsia ulterior.

Un diagnóstico diferencial importante en las convulsiones febriles es la gastroenteritis por rotavirus. Las crisis no están directamente relacionadas con la fiebre y aparecen entre los días 1 y 5 del proceso; son frecuentemente generalizadas y se repiten varias veces a lo largo del episodio. No dan lugar a lesiones neurológicas y, una vez superado el cuadro, no se repiten, por lo que no es necesario un tratamiento farmacológico de mantenimiento.

Tratamiento

Las convulsiones febriles, si son prolongadas o se presentan en forma de *status*, se tratan con diazepam, que pueden administrar los padres o los médicos de urgencias por vía rectal (0,5 mg/kg), o con midazolam sublingual o intranasal. También se debe intentar bajar la temperatura del niño con paracetamol y refrigeración externa (compresas de alcohol, bolsas de hielo, baño en agua fría), aunque no todos los expertos recomiendan estos métodos físicos. Estas mismas medidas (diazepam rectal y descenso de la temperatura) pueden realizarlas los padres en los niños predisuestos, que ya han tenido crisis previas, ante el comienzo de cualquier proceso febril, y es la recomendación general más aceptada. No obstante, en ocasiones la convulsión aparece antes de advertirse la subida térmica.

La prevención farmacológica a largo plazo se restringe todo lo posible y se hace con VPA (20-40 mg/kg). Pero dado el riesgo de efectos cognitivos perjudiciales del VPA, se aconseja tratar preventivamente solo a los niños con alto riesgo de recurrencia, según se ha expuesto antes. El tratamiento preventivo no debe administrarse después de los 4 años de edad del niño.

Crisis relacionadas con alcohol, drogas o fármacos

La intoxicación etílica aguda puede provocar crisis convulsivas. Es difícil, en la mayoría de los casos, atribuir la crisis solo al alcohol, por la coexistencia de otros tóxicos y la privación de sueño. Las crisis no suelen suceder en el pico de alcoholemia, sino pasadas unas horas y, a menudo, durante el sueño de recuperación o al despertar de este. Son más frecuentes en los jóvenes, no necesariamente con epilepsia previa, pero constituyen una causa frecuente de recaída en los pacientes con epilepsia de cualquier edad. El daño neurotóxico del alcoholismo crónico puede ser causa de una epilepsia con crisis espontáneas, ya no provocadas por las intoxicaciones.

Varias de las drogas ilícitas utilizadas en los ambientes festivos y muchos fármacos producen crisis (v. cap. 29).

Crisis postraumáticas inmediatas o precoces

Puede haber crisis convulsivas durante las primeras horas de evolución de un traumatismo craneal (crisis inmediatas) o en los primeros 7 días (crisis precoces). Ambas deben tratarse con urgencia. Las crisis inmediatas no comportan por sí mismas un riesgo más elevado de epilepsia postraumática crónica, pero sí las precoces (v. cap. 22).

Diagnóstico

Anamnesis

El diagnóstico de la epilepsia es clínico y se basa en el interrogatorio, ya que a) rara vez el médico asiste a la crisis (salvo en los servicios de urgencias), y b) tanto la exploración como los exámenes complementarios pueden ser normales.

La experiencia indica que hasta el 17% de los pacientes remitidos desde atención primaria o urgencias al neurólogo por sospecha de epilepsia tienen otro diagnóstico; los más frecuentes son síncope y crisis funcionales. Ninguna anomalía paroxística en el EEG prejuzga la existencia de crisis epilépticas. Es necesario, habitualmente, obtener información de un familiar o una persona próxima que haya visto los ataques, pues el paciente no es capaz de describirlos en su totalidad. Los teléfonos modernos son una gran ayuda, y hay que instruir a la familia para que, a poder ser, registre las crisis en vídeo cuando se repiten y hay dudas de diagnóstico. Hay que recabar información sobre todo lo ocurrido antes, durante y después de la crisis.

El diagnóstico de epilepsia debe ser positivo, no se puede hacer por exclusión. En caso de duda, es preferible esperar a que la evolución descarte o confirme el diagnóstico que iniciar un tratamiento de prueba. El diagnóstico completo incluye tres puntos:

1. Las crisis son de naturaleza epiléptica y no de otro tipo (síncope, vértigos, ictus, crisis funcionales, etc.).
2. El tipo de crisis y de síndrome epiléptico, si es posible definirlo.
3. La etiología.

Los antecedentes etiológicos en los que es preciso insistir más son los de traumatismo perinatal, la alteración en el desarrollo psicomotor, las convulsiones febriles, la meningoencefalitis, otros traumatismos craneales, enfermedades neurológicas o psiquiátricas familiares e historia de epilepsia familiar. Para una evaluación completa hay que tener en cuenta, asimismo, la adaptación escolar, social, matrimonial y profesional del enfermo.

Los test psicométricos son muy útiles para cuantificar el estado intelectual y detectar precozmente su deterioro, sea este secundario a la propia enfermedad o al efecto neurotóxico de los fármacos. En las mujeres es muy importante la historia obstétrica, si ha habido embarazos o abortos, y toda la información referida a los ciclos menstruales, toma de anticonceptivos, etc. Además de los análisis que puedan ser sugeridos por la historia y la exploración, deben hacerse siempre una hematimetría, un perfil bioquímico general, un análisis de orina, una radiografía de tórax, un electrocardiograma (ECG) y un EEG. La serología de sífilis solo se justifica si hay algún indicio clínico o epidemiológico. Un avance reciente es la identificación de encefalitis autoinmunes (v. cap. 31) que, con frecuencia, cursan con crisis epilépticas; en casos seleccionados está indicado solicitar anticuerpos anti-NMDA, anti-GABA-B, anti-Kv1, anti-Lg-1 y anti-Caspr2.

Electroencefalografía en el diagnóstico y tratamiento de las epilepsias

El EEG es una exploración fundamental en el diagnóstico de la epilepsia. Tanto las crisis epilépticas como las descargas intercríticas son fenómenos transitorios y traducen una alteración de la función cerebral que no siempre se relaciona con daños estructurales demostrables con las técnicas vigentes.

El EEG posee una alta resolución temporal, es decir, puede traducir cambios que ocurren durante breves milisegundos, como las puntas epilépticas; además, da la opción

a una monitorización prolongada, durante horas o días. Su resolución espacial es limitada. El EEG registra una actividad propagada, porque se necesita la activación sincronizada de al menos 10-20 cm² de corteza para generar una actividad que se pueda registrar en la superficie de la piel. Esta actividad siempre llega distorsionada al atravesar la dura, el cráneo y el cuero cabelludo. Por eso, algunas crisis epilépticas generadas por descargas muy localizadas no modifican el EEG de superficie. El EEG tiene importantes limitaciones a la hora de localizar con exactitud el origen de las crisis epilépticas. El análisis computarizado de la actividad cortical en red puede ayudar a detectar crisis, como, por ejemplo, temporales medias, que no se aprecian en el EEG de superficie.

Tanto las descargas críticas como las intercríticas son transitorias y un EEG ordinario tiene una duración aproximada de 20 minutos, por lo que la mayoría de las veces solo se registra actividad intercrítica, presente únicamente en el 50% de los adultos con epilepsia en un primer EEG de vigilia estándar. Este siempre incluye maniobras de activación, como la hiperventilación y la estimulación luminosa intermitente, que son más o menos eficaces según los tipos de epilepsia. La sensibilidad del EEG aumenta al realizar un registro de sueño y existen algunas activaciones especiales, por ejemplo para las epilepsias reflejas, pero aun así hasta en el 10% de los epilépticos adultos nunca se registra actividad intercrítica. Dado el coste de las exploraciones de sueño o prolongadas, hay que seleccionarlas bien, de acuerdo con el problema del paciente. Si se sospecha una epilepsia focal, es preferible hacer un EEG de sueño nocturno. Por el contrario, si la duda diagnóstica es la de una epilepsia generalizada, la privación de sueño seguida de un registro diurno o con siesta puede ser más eficaz. Estas pruebas se deben solicitar solo si se piensa resolver una duda de interés práctico o que modifique el tratamiento. La especificidad de las descargas epileptiformes depende de su correcta identificación, que debe ajustarse a la definición establecida y aceptada internacionalmente. La terminología que se emplea para designar las descargas interictales es la de punta, onda aguda o punta-onda. Las descargas ictales se caracterizan por la organización repetitiva de estos grafoelementos, que evolucionan en frecuencia y distribución, apareciendo y desapareciendo con relativa brusquedad. Si esta descarga se produce en una zona cortical no elocuente, no origina síntomas clínicos, configurando lo que se llama una crisis electrográfica; en el momento en el que la descarga alcanza una zona elocuente se produce una crisis clínica. Las descargas epileptiformes pueden ser confundidas con artefactos o con actividades fisiológicas y, además, existen variantes de la normalidad más frecuentes en regiones temporales, que pueden originar un diagnóstico erróneo. Por ello, incluso en la era de la tecnología digital, su identificación sigue sujeta a la subjetividad del que lo interpreta, por lo que su experiencia y correcta formación son esenciales.

La presencia de actividad paroxística intercrítica no es sinónimo de epilepsia. Aproximadamente el 1% de los adultos sanos presentan este tipo de grafoelementos, cifra que disminuye al 0,3% si excluimos a los que posteriormente desarrollan epilepsia y que aumenta al 20% entre los portadores de patología cerebral sin epilepsia. Otro factor que influye en la posibilidad de desarrollar epilepsia en individuos sanos es el

tipo de alteraciones que presenten; por ejemplo, es mayor en niños con punta-onda lenta bilateral (< 2,5 Hz) que en niños con puntas centrotemporales.

En la mayoría de los casos se puede llegar al diagnóstico y a la caracterización del tipo de epilepsia por la historia, y puede ser suficiente con el EEG intercrítico si se plantean dudas. Solo en algunas ocasiones es necesario registrar un episodio crítico, fundamentalmente cuando hay una mala respuesta al tratamiento médico o se observa un cambio en el comportamiento de la epilepsia. Las características del EEG crítico o intercrítico forman parte de la definición de algunos síndromes epilépticos.

Para obtener registros críticos está indicada la monitorización con video-EEG prolongada mediante técnicas de telemetría que permiten al paciente una movilidad relativa durante el registro. Se colocan, además, electrodos para registrar la actividad ECG, muscular, ocular, etc., lo que ayuda de forma importante al diagnóstico diferencial. La digitalización del EEG permite almacenar la información de varios días, y la vídeo-sincronía establece un paralelismo entre la semiología clínica y la actividad cerebral. Además, permite un análisis objetivo y detallado del fenómeno clínico, con obvias ventajas frente a la descripción facilitada por los familiares. Esta monitorización está indicada solo en casos que presenten episodios críticos frecuentes, al menos uno a la semana. Se realizan en unidades especializadas con control de enfermería las 24 horas, y durante el ingreso se disminuye la medicación antiepiléptica para facilitar el registro de crisis.

Es muy importante conocer e identificar la semiología de las crisis epilépticas y saber que no siempre se relacionan con una descarga epiléptica en el EEG, como es el caso de muchas de las auras y de las crisis focales que se originan en áreas profundas de la línea media, sobre todo crisis frontales. Estas últimas no se relacionan siempre con una descarga focal, porque lo que se registra en superficie es una actividad propagada, en ocasiones tan rápida que lo que se ve en el EEG es una alteración difusa.

El EEG puede servir para apoyar el diagnóstico de epilepsia en algunos casos, para la clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos y para identificar signos de intoxicación medicamentosa. Además, puede dar alguna orientación sobre la retirada de medicación en ciertos síndromes epilépticos infantiles, no así en los adultos. En casos concretos puede identificar crisis que no se habían reconocido previamente, como algunas en relación con cambios cognitivos leves y alteraciones clínicas muy sutiles o aquellas que se producen durante el sueño y que el enfermo no reconoce.

Un caso especial es el del *status* epiléptico, en el que el EEG puede ser la única manera de monitorizar la respuesta al tratamiento o de identificar como *status* no convulsivos algunos estados confusionales o trastornos del comportamiento. La existencia o la cantidad de actividad intercrítica no son una guía sobre la eficacia del tratamiento o sobre la frecuencia de crisis que presenta el paciente. La ausencia de actividad en el EEG no debe poner nunca en duda el diagnóstico clínico bien fundado de epilepsia.

En el caso concreto de la cirugía de la epilepsia, es muy importante localizar el origen de la crisis; con ese objetivo, se pueden utilizar electrodos adicionales de superficie (sistema 10-10) y, si fuera necesario, electrodos intracraneales.

Magnetoencefalografía

La magnetoencefalografía (MGE) se basa en la detección de los campos magnéticos generados por las corrientes eléctricas neuronales. Es más sensible que el EEG convencional, pero su elevado coste y las dificultades de instalación relegan su empleo a algunos centros altamente especializados.

Neuroimagen por tomografía computarizada y resonancia magnética

La TC y la RM permiten identificar fácilmente la mayoría de las lesiones macroscópicas causales de las epilepsias, pero es preciso establecer unos criterios de selección o prioridad para indicar las pruebas de imagen y evitar un gasto innecesario.

En los síndromes epilépticos idiopáticos bien definidos, como la epilepsia benigna infantil con paroxismos centrotemporales, la epilepsia con ausencias típicas o la epilepsia mioclónica juvenil, la necesidad de pruebas de neuroimagen es mínima. Cuando se trata de epilepsias secundarias a lesiones ya sospechadas o conocidas por la historia y sin potencial evolutivo (p. ej., epilepsia postraumática del adulto [fig. 17.8], secuelas de traumatismo de parto o infecciones infantiles, de anoxia, de ictus o de lesiones posquirúrgicas), repetir la neuroimagen es redundante.

La indicación es prioritaria en todas las epilepsias con crisis generalizadas o focales de causa desconocida, en especial si es de reciente comienzo o la exploración neurológica es anormal, o si en el EEG existen signos de sufrimiento cerebral focal.

La RM es más sensible que la TC, pero con criterios de coste/beneficio la ILAE propuso, para el uso racional de la RM, que las principales indicaciones serían las siguientes:

- Crisis de comienzo focal a cualquier edad.
- Crisis generalizadas o no clasificadas de comienzo en el primer año de vida o en la edad adulta.
- Epilepsias de difícil control farmacológico.
- Cambio de patrón de las crisis o disminución en su control.
- Aparición de déficit neurológico o neuropsicológico.

La RM es superior a la TC para detectar algunas lesiones como pequeños gliomas (fig. 17.9), cavernomas (fig. 17.10), esclerosis del hipocampo (fig. 17.11), displasias corticales

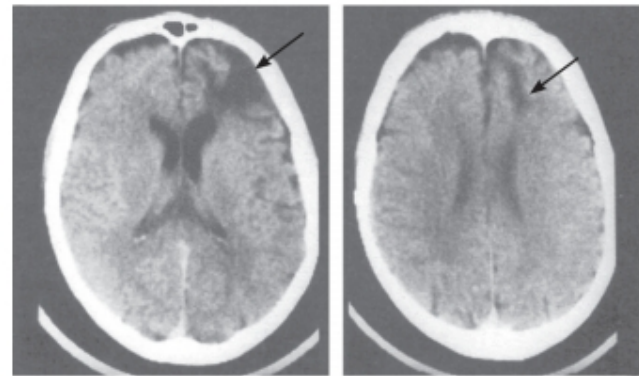


Figura 17.8 Epilepsia postraumática. Lesiones características de contusión frontal en la TC.

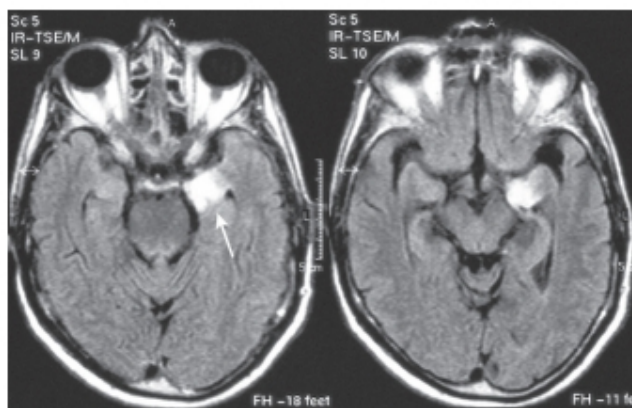


Figura 17.9 RM en la epilepsia focal. Astrocitoma (flecha) en el uncus del hipocampo de un paciente con crisis focales del lóbulo temporal.

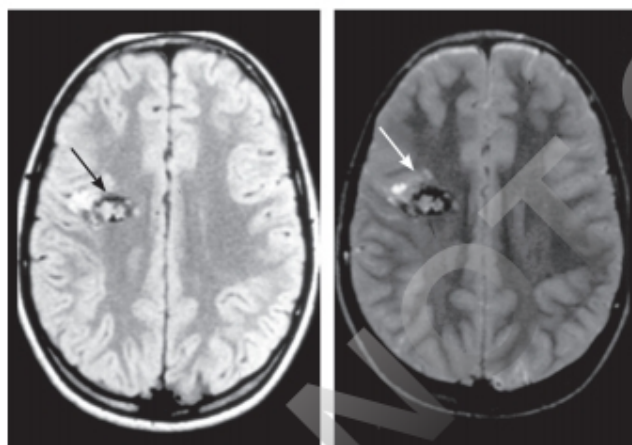


Figura 17.10 RM en la epilepsia focal. Cavernoma en la circunvolución rolándica en un paciente con crisis motoras de tipo «jacksoniano».

(fig. 17.12), heterotopias (fig. 17.13) u otras malformaciones corticales como las que se asocian a agenesia del cuerpo calloso (fig. 17.14).

La sensibilidad de la RM aumenta con los equipos de campo más alto (3T) y protocolos especiales. Entre estos se encuentran el estudio volumétrico del hipocampo, que detecta su atrofia; el estudio volumétrico en tres dimensiones de la corteza cerebral, que permite diagnosticar pequeñas malformaciones y disgenesias, y la relaxometría en T2, que es más fiable que el análisis visual cualitativo para detectar la esclerosis del hipocampo. Estos protocolos resultan de particular interés en los pacientes con epilepsia crónica farmacorresistente, con el fin de encontrar lesiones inadvertidas en la TC o en la RM convencional, algunas de las cuales son extirpables quirúrgicamente. Debido a su alta sensibilidad, la RM ofrece algunas imágenes de aparente lesión que desaparecen en una segunda exploración y se relacionan con alteraciones bioquímicas o edema poscríticos. Una causa rara pero bien descrita de imágenes regresivas en la RM y crisis epilépticas focales o generalizadas es el síndrome MELAS.

La espectroscopia por RM (ERM) permite estudios bioquímicos de neurotransmisores y metabolitos cerebrales. La ERM de protones detecta en los focos epilépticos una reducción de la

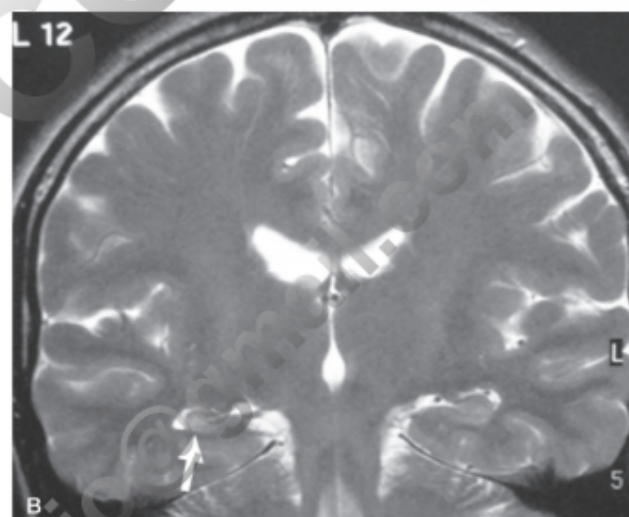
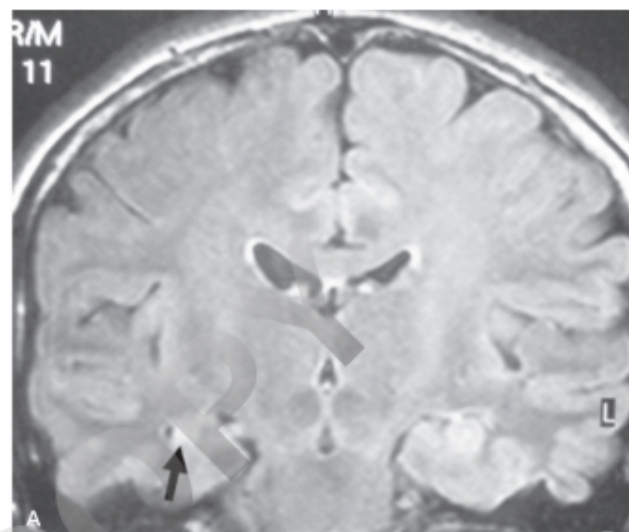


Figura 17.11 RM en la epilepsia focal. Esclerosis del hipocampo en un paciente con crisis focales del lóbulo temporal. A. Atrofia e hiperseñal en secuencia FLAIR. B. Obsérvese la reducción de volumen del hipocampo derecho (flecha).

relación entre el pico de la concentración de N-acetil-aspartato respecto a los de creatina y colina, lo cual se interpreta como un reflejo de la pérdida neuronal. La ERM del fósforo permite estudiar las concentraciones de fosfatos de alta energía, de fosfatos inorgánicos y del pH; en los focos epilépticos se suele detectar un incremento del pH y de los fosfatos inorgánicos, y un descenso de los monoésteres de fosfato.

La RM funcional (RMf) se basa en la detección de cambios en la perfusión cerebral debido a la activación neuronal. Requiere el empleo de tareas (motoras o verbales) que generen cambios de perfusión en determinadas áreas cerebrales. Se usa cada vez más en lugar del test de Wada (que requiere un cateterismo intraarterial e inyección de contraste yodado y un barbitúrico o propofol) para lateralizar el lenguaje antes de la cirugía y evitar un déficit tras la resección del lóbulo temporal. Se ha observado una congruencia entre ambas pruebas del 89% para el lóbulo temporal derecho y del 72% para el izquierdo.

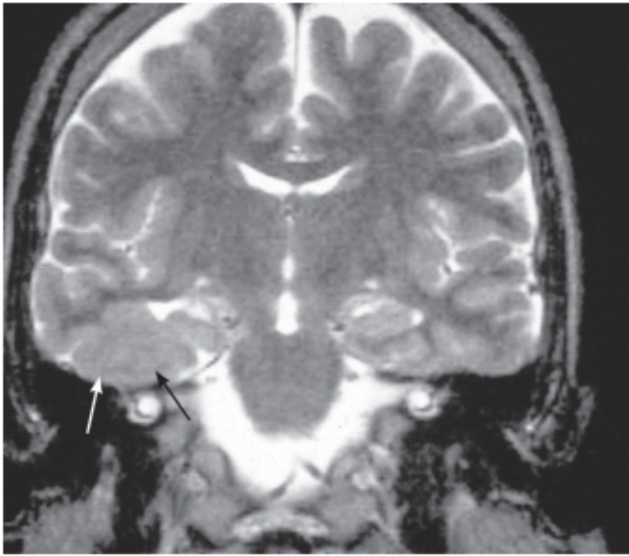


Figura 17.12 RM en la epilepsia focal. Displasia cortical de las circunvoluciones basales temporales en un paciente con crisis focales complejas del lóbulo temporal.

Neuroimagen funcional

La aportación de la PET y de la SPECT en el diagnóstico de las epilepsias es selectiva y está limitada, en la práctica, al diagnóstico de las epilepsias refractarias y a su evaluación prequirúrgica. En el ámbito de la investigación, ambas técnicas tienen utilidad para el estudio de las alteraciones neuroquímicas de los receptores y los neurotransmisores en la patogenia de las crisis.

En los estudios intercríticos, tanto la SPECT con hexametilpropilenoamina oxima (HMPAO) como la PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) objetivan áreas de hipoperfusión o de hipometabolismo, respectivamente, en los focos epilépticos crónicos. En la epilepsia del lóbulo temporal pueden lateralizar el foco. En la epilepsia del lóbulo frontal y en otras localizaciones extratemporales, la PET puede ser capaz de detectar la localización del foco por su hipometabolismo, aunque su sensibilidad oscila entre el 30 y el 60%.

Para los estudios críticos, la SPECT con ^{99m}Tc -HMPAO o con ^{99m}Tc -etil-dicisteinato, que es más estable, permite inyectar el radiotrazador durante la monitorización con vídeo-EEG en el momento en que se detecta el comienzo de la crisis, y así obtener las imágenes críticas hasta 7 horas después (fig. 17.15), lo cual es técnicamente imposible con la PET. La relación topográfica de las anomalías de la SPECT crítica con la localización eléctrica en el EEG exige la práctica de la SPECT en los primeros segundos de la crisis. Transcurridos más de 30 segundos, la correlación es mala, pues el radiotrazador difunde conforme se propaga la crisis, y la imagen puede ser incluso contradictoria, con una aparente localización de la crisis en el hemisferio contralateral. La técnica SISCOM permite fusionar mediante un programa informático adicional la sustracción entre la SPECT crítica y la SPECT intercrítica con la RM.

La PET ofrece grandes posibilidades que aún no se han trasladado a la práctica ordinaria, como el análisis de alteraciones moleculares en receptores, neurotransmisores, transportadores, marcadores de inflamación, etc., que pueden aportar avances en dos campos en este momento inciertos: a) conocer qué cambios

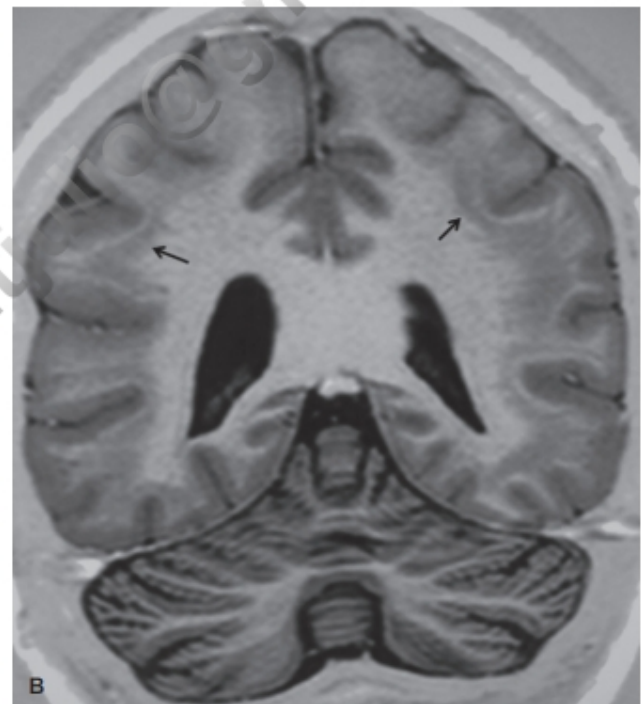
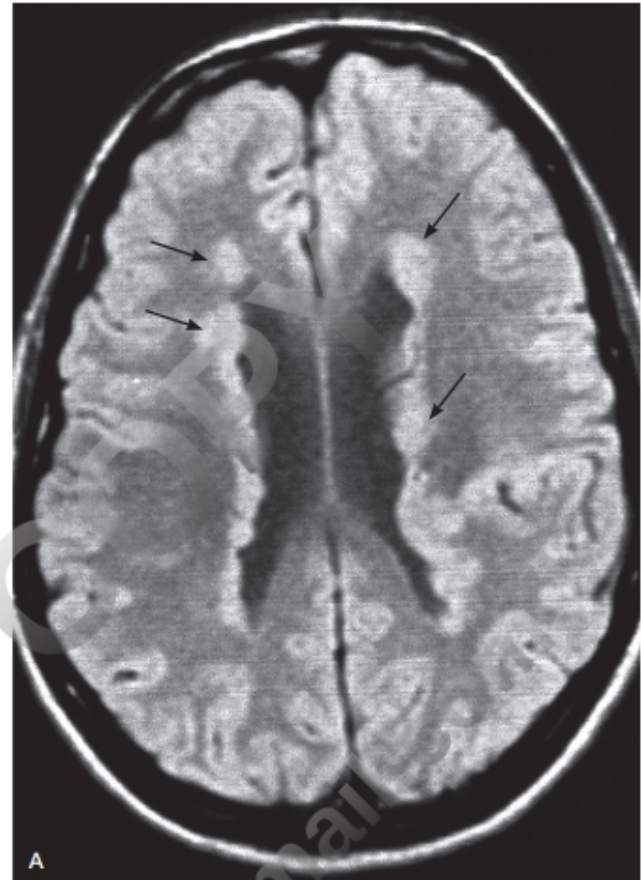


Figura 17.13 RM en la epilepsia focal. A. Heterotopias nodulares subependimarias. B. Heterotopia en banda subcortical («doble córtex»).

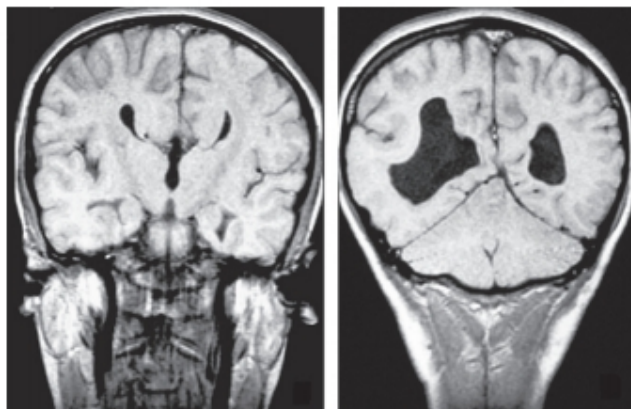


Figura 17.14 RM en la epilepsia focal. Anomalías de giración en un caso de agenesia del cuerpo calloso.

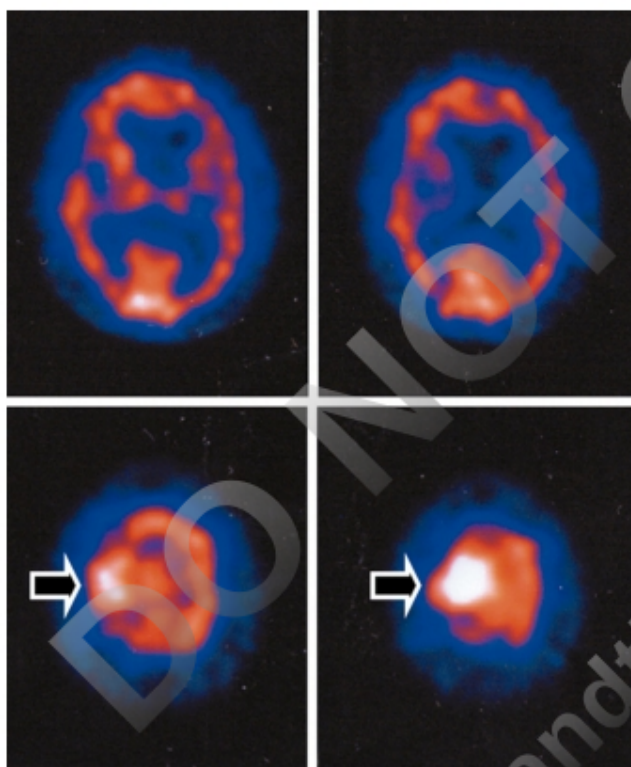


Figura 17.15 SPECT crítica en un paciente con crisis focales motoras de la pierna. Foco de hiperperfluación parasagital.

ocurren en el cerebro durante el desarrollo de un foco epiléptico (epileptogénesis) y cómo se podría evitar, y b) obtener una clasificación de los síndromes y las epilepsias que supere la etapa electroclínica y pase a la bioquímica/molecular.

Estudios genéticos

La complejidad genética de las epilepsias hace que su estudio sea difícil en la práctica clínica diaria. Al margen de programas de investigación, los estudios genéticos en la práctica se limitan a: a) la sospecha de mutaciones mitocondriales; b) las encefalopatías epilépticas de inicio en los primeros 2 años de vida;

c) encefalopatías mioclónicas progresivas; d) epilepsias familiares con crisis generalizadas o focales, y e) casos aislados en adultos con epilepsias rebeldes inexplicadas, en donde pueden ser de gran ayuda para evitar otras exploraciones complementarias. Las técnicas utilizadas van desde la secuenciación de un gen en particular, si hay una sospecha de un síndrome específico, hasta la secuenciación masiva mediante paneles de decenas o cientos de genes o la secuenciación del exoma completo.

Diagnóstico diferencial

Las crisis de epilepsia plantean un diagnóstico diferencial con una gran cantidad de fenómenos paroxísticos o de trastornos neurológicos que se presentan en forma de episodios repetidos (cuadro 17.5) (sobre el diagnóstico de las crisis de pérdida de consciencia transitoria, v. cap. 10) (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>). En la mayor parte de ellos, el diagnóstico se obtiene con un interrogatorio adecuado. Un método útil para facilitar el diagnóstico es conseguir de la familia una grabación en vídeo de un episodio.

Una salvedad muy importante que debe tenerse en cuenta es que, si bien en la clínica ordinaria los límites entre las epilepsias, la migraña, las parasomnias, las ataxias o las discinesias paroxísticas pueden establecerse de una manera más o menos tajante, estos procesos pueden compartir mecanismos patogénicos o fisiopatológicos comunes (canalopatías o trastornos neuroquímicos), y pueden coexistir en ciertas personas o síndromes (sobre todo de base genética).

Espasmos del sollozo

Ocurren en niños pequeños entre los 6 meses y los 3 años de edad. El llanto, generalmente por frustración o dolor, se inter-

CUADRO 17.5 Fenómenos paroxísticos no epilépticos

En la infancia

- Espasmos del sollozo
- Vértigo paroxístico benigno
- Parasomnias
- Tics y movimientos repetitivos
- Jaqueca de tipo basilar

En adolescentes y adultos jóvenes

- Síncopes vasodepresores
- Narcolepsia-cataplejía
- Migrañas con aura
- Crisis de inconsciencia psicógena
- Movimientos anormales paroxísticos

En adultos y ancianos

- Drop-attacks
- Vértigo de Ménière
- Crisis de isquemia cerebral transitoria
- Síncopes cardiogénicos y del seno carotídeo
- Amnesia global transitoria

A cualquier edad

- Crisis de hipoglucemia

rumpe, y el niño se queda en apnea, con cianosis e inconsciencia, hasta que rompe a llorar y a respirar de nuevo.

Crisis de vértigo paroxístico benigno del niño

Se presenta en niños de 1 a 3 años de edad que súbitamente sufren episodios de pérdida de equilibrio, tienden a agarrarse a un mueble o a la persona mayor que esté más cerca y se muestran atemorizados. No producen pérdida de conocimiento y pueden asociar palidez y nistagmo. Al cesar la crisis, que suele durar alrededor de 1 minuto, reanuda su juego normalmente.

Parasomnias

Se dividen en dos tipos: las del sueño NREM y las del sueño REM (v. cap. 27).

Las parasomnias de sueño NREM (terrores nocturnos, sonambulismo, somniloquio, enuresis primaria) son propias de la edad infantil, aunque pueden persistir en la edad adulta. Con frecuencia se asocian entre sí, y aparecen preferentemente en el primer tercio de la noche. Rara vez plantean problemas difíciles de diagnóstico diferencial con las crisis epilépticas, en cuyo caso se solventan con el registro poligráfico de sueño nocturno. El síndrome de la conducta anormal durante el REM ocurre en personas adultas o en ancianos sin causa aparente o por efecto de diversos fármacos o del alcohol y, sobre todo, en el curso de enfermedades neurodegenerativas (Parkinson), de las que puede ser su primera manifestación clínica. El paciente vocaliza sus sueños, grita, hace gestos violentos de pelea o contra su pareja y puede caer de la cama. Son episodios estereotipados, por lo que su diagnóstico no es difícil y se confirma en la polisomnografía.

Migraña

La interrelación etiopatogénica entre migraña y epilepsia es compleja:

- **Asociación fortuita.** Dado que son trastornos frecuentes, pueden coexistir en el mismo paciente.
- **Predisposición constitucional.** La migraña es de dos a cuatro veces más común en personas con epilepsia que en la población general.
- **Etiología común.** Si en un enfermo se asocian crisis epilépticas y migrañas, es obligado sospechar que una lesión focal (como fístula arteriovenosa, meningioma o enfermedad de Sturge-Weber) o una enfermedad mitocondrial explique toda la clínica del paciente.
- **Migralepsia.** Este concepto se refiere a una crisis de migraña que culmina con una crisis epiléptica secundaria a la isquemia focal o a otra alteración metabólica cortical durante el aura migrañosa.
- **Cefalea de tipo migraña sintomática de una crisis epiléptica.** Las crisis epilépticas focales occipitales y las crisis focales del lóbulo temporal se pueden seguir de una cefalea pulsátil muy similar a una migraña.

Desde el punto de vista clínico, las crisis de migraña con aura clásica pueden confundirse con las crisis epilépticas focales visuales o somatosensitivas. En la migraña suele haber un antecedente familiar, puede haber historia de otras migrañas sin aura; la frecuencia de las crisis es baja y, sobre todo, el desarrollo de los síntomas visuales o sensitivos es lento y progresivo, durante varios minutos antes de la cefalea, mientras

que en las crisis epilépticas focales es muy breve y rápido en su difusión. En la migraña las parestesias suelen comenzar por el dedo meñique o la palma de la mano y afectan parcheadamente a la mano, a la boca, a la lengua y, a veces, al pie; en las crisis epilépticas, las parestesias suelen ser dolorosas, comienzan por el dedo pulgar y se extienden muy rápidamente, en unos segundos, por todo el hemicuerpo.

En la migraña con aura de tipo basilar, la cefalea aparece tras los síntomas de vértigo, fosfenos, escotomas, parestesia de las extremidades y ataxia, con alteraciones vegetativas y obnubilación, a veces intensa, lo que puede hacer pensar en un estado poscrítico. El desarrollo progresivo de la crisis y la lentificación del EEG sin anomalías paroxísticas ayudan a establecer el diagnóstico correcto. El hallazgo de anomalías menores en el EEG de un paciente con migraña no puede sustentar el diagnóstico de epilepsia ni aunque haya respuesta a los FAE, pues algunos de ellos, como VPA o TPM, son útiles en la prevención de la migraña.

Síncopes

Son crisis breves de inconsciencia por una hipoxia cerebral global, y se distinguen varios subtipos por la etiología o la fisiopatología (v. cap. 10). Los síncope, al provocar pérdida de consciencia, plantean un diagnóstico diferencial con las crisis generalizadas, el cual depende de una anamnesis cuidadosa y no de los exámenes complementarios.

El problema de diagnóstico más acuciante se plantea cuando el síncope produce convulsiones por una anoxia cerebral prolongada (síncope convulsivo). Las convulsiones pueden ocurrir en cualquier variedad de síncope, más frecuentemente en los síncope cardiogénicos por bloqueo auriculoventricular (crisis de Stokes-Adams). Las convulsiones de los síncope suelen ser muy breves, bien una extensión tónica o, más a menudo, unas pocas sacudidas clónicas de la cabeza y los brazos en flexión. En ese momento, el enfermo se puede morder la lengua, pero un detalle importante para el diagnóstico diferencial es que se morderá la punta y no la parte lateral o el carrillo, como en las crisis epilépticas. En los síncope, el paciente puede sufrir golpes y heridas, pero lesiones más graves, como luxaciones de hombro o aplastamientos vertebrales, apuntan a una crisis epiléptica.

Síndrome de narcolepsia-cataplejía

El enfermo sufre, por un lado, crisis de sueño invencible y, por otro, crisis de hipotonía muscular desencadenadas por estímulos sorpresa, por la cólera o la risa, en las que puede caer al suelo, inmóvil, pero consciente y sin trastornos respiratorios (v. cap. 27).

Crisis de inconsciencia funcional (o psicógena)

Las crisis funcionales se pueden asociar con estados depresivos manifiestos, pero la mayoría de los pacientes tienen un trastorno psiquiátrico de conversión. Ocurren más a menudo en mujeres, y existe una relación estadísticamente significativa con una historia familiar negativa y abusos físicos y sexuales en la infancia. Otras crisis funcionales no son conversivas y tienen relación con estados de ansiedad, simulación (síndrome de Münchhausen), alteración de la personalidad o abusos de tóxicos. Es frecuente la comorbilidad con dolor crónico o fibromialgia.

Las crisis funcionales o crisis seudoepilépticas (v. cap. 10) pueden dividirse en dos grandes tipos, que con frecuencia se alternan en el mismo individuo. Unas cursan con inercia e hipotonía y las otras con movimientos exagerados.

Las crisis psicógenas de tipo inerte suelen empezar de forma lenta; el paciente se ensimisma, queda silencioso y, finalmente, cierra los ojos. Puede permanecer así sentado, como en un trance, manteniendo posturas seudocatatónicas cuando se le levanta un brazo, o bien acaba por caerse. La caída se hace más o menos lentamente al suelo o a un sofá, y se queda hipotónico y sin responder a estímulos ambientales. La apariencia del enfermo es de sueño fisiológico, sin trastornos de la respiración. La exploración ocular proporciona unos datos valiosísimos para el diagnóstico diferencial: *a)* los ojos están en la posición primaria de la mirada, no algo estrábicos como en los enfermos en coma; *b)* los reflejos pupilares son normales; *c)* el enfermo parpadea a un ruido (palpada) y conserva el reflejo de amenaza; *d)* si el paciente tiene los párpados cerrados y alguien intenta abrírselos, se resiste, y *e)* pero al soltar los párpados estos se caen rápidamente y no lentamente, como ocurre en los enfermos en coma.

Las crisis funcionales de tipo hipercinético, o seudoconvulsivas, cursan con agitación psicomotriz. Suelen comenzar de forma explosiva después de un contratiempo emocional. El enfermo se tira al suelo gritando y comienza con una conducta inapropiada y muy exagerada; insulta, se rompe la ropa o patea. Los movimientos no son convulsivos sino semiintencionales, por lo que el enfermo brega duramente con los que intentan sujetarle hasta que se queda exhausto, y a menudo termina la crisis llorando.

En ocasiones, la crisis tiene un aspecto más teatral, en la que el paciente adopta posturas místicas o hace gestos abigarrados con las manos, deambula por la habitación y rechaza el contacto con los demás. La violencia en las crisis psicógenas puede ser autodirigida y el paciente se lesiona a sí mismo durante la crisis; estas conductas autodestructivas se acompañan más a menudo de incontinencia de esfínteres y de actitudes suicidas.

Algunas características son comunes a todas las variedades de crisis funcionales, y las diferencias frente a las crisis epilépticas son: *a)* su sugestionabilidad, por lo que es fácil provocarlas y observarlas; *b)* mayor incidencia en presencia de allegados o personas relevantes, por lo que no rara vez ocurren en la consulta; *c)* son muy raras a la noche y en tal caso no son durante el sueño, y *d)* su larga duración (la mayoría más de 5 minutos). En la **tabla e17.5** se recogen otras características apreciables durante las crisis. Las características diferenciales de las crisis funcionales y de las crisis epilépticas se resumen en las **tablas 17.4 y 17.5**.

Puede suceder que un paciente tenga ambos tipos de crisis, epilépticas y funcionales. Del 5 al 20% de los pacientes remitidos a una consulta de epilepsia por crisis refractarias al tratamiento farmacológico tienen crisis funcionales, lo que refleja bien la dificultad del diagnóstico diferencial.

Las crisis frontales son las de diagnóstico diferencial más difícil, y en estos casos es necesaria la monitorización con vídeo-EEG. A veces las crisis psicógenas son prolongadas y simulan un *status* rebelde al tratamiento habitual, lo que puede originar una iatrogenia importante, con ingreso en la UCI y tratamientos agresivos. El tratamiento a largo plazo de las crisis funcionales debe ser con psicoterapia, pero su control es difícil.

Tabla 17.4 Principales criterios de diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y crisis psicógenas

| Criterio de diagnóstico | Crisis epiléptica convulsiva tónico-clónica | Crisis epiléptica focal | Crisis psicógena |
|---|---|-------------------------|------------------|
| Variabilidad con respecto a patrones conocidos | Poca | Poca | Importante |
| EEG crítico | Anormal | Generalmente anormal | Normal |
| EEG poscrítico | Anormal | Anormal | Normal |
| Relación de las crisis con el tratamiento farmacológico | Importante | Bastante | Ninguna |
| Nivel de prolactina poscrítico | Siempre elevado | A veces elevado | Normal |

Tabla 17.5 Criterios secundarios de diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y crisis psicógenas

| Criterio de diagnóstico | Crisis epiléptica convulsiva tónico-clónica | Crisis epiléptica focal | Crisis psicógena |
|-------------------------------|---|---|------------------------------|
| Comienzo | Paroxístico | Paroxístico (pero con cierta progresión) | Gradual |
| Aura | Breve o ninguna | Breve pero bien caracterizada o estereotipada | Prolongada pero imprecisa |
| Confusión o sueño poscríticos | Intenso | Variable | No |
| Molestias poscríticas | Cefaleas, mialgias Amnesia, sueño, confusión | Variables (cefalea, amnesia, disfasia, confusión) | Ninguna, llanto, agotamiento |
| Sugestionabilidad | Ninguna | Muy rara | Frecuente |
| Memoria durante la crisis | Ninguna | Mínima, parcial | Detallada |
| Conducta agresiva | No | Rara y no dirigida | Frecuente y dirigida |

Discinesias paroxísticas

El espasmo carpopedal o facial de la tetania se distingue por su duración, por su localización y por ser fácilmente reproducible con la hiperpnea y la isquemia. Las distonías agudas son espasmos musculares abigarrados de la cara, el cuello y el tronco, producidos frecuentemente por fármacos antidopaminérgicos. Hay una variedad de coreoatetosis familiar paroxística que se desencadena por el ruido o el movimiento brusco, y otra con crisis espontáneas (v. cap. 18). En algunas canalopatías hereditarias pueden coexistir varias manifestaciones paroxísticas, como distonía o corea, migraña, ataxia y epilepsia.

Drop-attacks

Se denominan así las caídas por debilidad súbita de las piernas, sin pérdida de conocimiento ni ningún otro síntoma neurológico acompañante. Una variedad benigna de estas caídas al suelo se observa en mujeres de mediana edad, y no se siguen, pasado el tiempo, de ninguna manifestación patológica grave. Otra variedad se produce en personas mayores ateromatosas o con bajo gasto cardíaco, por isquemia vertebrobasilar. En la epilepsia del lóbulo temporal o en la epilepsia con crisis astatomioclónicas puede haber caídas bruscas al suelo, pero no son nunca la única manifestación epiléptica.

Ataques isquémicos transitorios cerebrales

Los ataques isquémicos transitorios (AIT) del territorio carotídeo pueden cursar con convulsiones del hemisferio contralateral, pero eso es raro y lo habitual es que produzcan un cuadro deficitario con paresia e hipotonía. En general, las crisis epilépticas duran 1-2 minutos, y los AIT, más de 15. A veces el diagnóstico diferencial es muy difícil, porque tras una crisis epiléptica focal motora, aunque sea muy breve, puede quedar una parálisis transitoria (parálisis de Todd) que remeda la paresia de una isquemia. Por otro lado, un enfermo que ha tenido previamente un infarto, sin déficit o con él, puede sufrir más tarde crisis epilépticas si la zona infartada se convierte en un foco epileptógeno (epilepsia postinfarto).

Crisis hipoglucémicas

Pueden llegar a producir inconsciencia y convulsiones, pero solo después de un largo período de mareo, sudor, sensación de hambre, confusión o conducta anormal. Si estos pródromos faltan (p. ej., cuando la hipoglucemia sucede por la noche), el diagnóstico diferencial es más difícil. Se debe sospechar en pacientes diabéticos mayores que toman antidiabéticos orales de vida media prolongada.

Amnesia global transitoria

Es un episodio de comienzo brusco, pero de larga duración, habitualmente de varias horas, que se caracteriza por la pérdida selectiva de la memoria anterógrada y la ausencia de otros síntomas como alucinaciones, disfasia, confusión o convulsiones, que suelen acompañar a los fenómenos amnésicos de las crisis focales. Si el episodio amnésico es breve y repetido, se debe sospechar que pueda ser de origen epiléptico (amnesia epiléptica transitoria) (v. cap. 11).

En la tabla 17.6 se resumen los datos del diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas con algunos otros episodios agudos.

Pronóstico

El pronóstico de las epilepsias oscila entre los máximos límites posibles debido a su heterogeneidad. Hay síndromes absolutamente benignos que remiten totalmente; otros que, sin desaparecer, son perfectamente controlables con la medicación y permiten una vida normal, y otros, por último, que son rebeldes al tratamiento. No se debe hablar nunca, a ningún paciente, del pronóstico en general de las epilepsias, sino del síndrome en particular que a él le afecta.

Muchos enfermos con epilepsia están más incapacitados por sus graves defectos intelectuales y motores, derivados de lesiones orgánicas cerebrales, que por las mismas crisis. No se debe cometer el error de generalizar a todos los tipos de epilepsias el pronóstico desfavorable de las poblaciones seleccionadas de enfermos graves crónicos ingresados en los asilos (lo que ocurrió, desgraciadamente, en el pasado).

El pronóstico, en general, depende de factores como la etiología, el tipo de crisis, la edad de comienzo y la prontitud de un

Tabla 17.6 Características clínicas de algunos de los trastornos incluidos en el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas

| Característica clínica | Crisis epiléptica | Síncope | AIT | Amnesia global transitoria | Migraña |
|------------------------|-------------------|--------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Aura | Sí (no siempre) | No (pródromos) | No | No | Sí |
| Inicio | Agudo | Agudo/variable | Agudo | Agudo | Gradual |
| Duración | 1-2 minutos | Segundos-minutos | Minutos-horas | Horas | 20-30 minutos |
| Movimientos | Variables | Pérdida de tono | Déficit motor focal | No | Habitualmente no |
| Incontinencia | Variable | Muy rara | No | No | No |
| EEG | Epileptiforme | Generalmente lento | Lento focal o generalizado | Normal | Normal o lento |
| Recuperación | Lenta/confuso | Rápida/alerta | Alerta | Alerta | Generalmente alerta (cefalea, 50%) |

AIT, ataque isquémico transitorio.

tratamiento adecuado. El tipo de epilepsia es más importante que el tipo de crisis. Tienen mejor pronóstico las epilepsias idiopáticas que las sintomáticas. Las epilepsias más graves (encefalopatías epilépticas) suelen iniciarse en la infancia. El pronóstico es tanto peor cuanto mayor sea la evidencia clínica o en la neuroimagen de la existencia de lesiones orgánicas cerebrales, cuanto más bajo sea el nivel intelectual, si el paciente sufre más de un tipo de ataques, si la edad de comienzo fue muy precoz y cuanto más larga sea la duración de la enfermedad.

Si no hay una lesión evolutiva, es posible hacer un pronóstico muy aproximado de la evolución desde los primeros meses de tratamiento. Si el paciente responde al primer ensayo de tratamiento y está libre de crisis durante 1-2 años, tiene un 95% de probabilidades de conseguir la remisión de la enfermedad. Por el contrario, si los ataques no cesan a pesar del tratamiento y persisten durante 5 años, las probabilidades de remisión descienden al 40%. El pronóstico de recurrencia de las crisis si se suprime la medicación después de un período de remisión prolongado (de 3 a 5 años) es variable en función de lo rebelde que haya sido la epilepsia para su control, pero puede cifrarse en cerca del 50% en una población general.

Tratamiento

El tratamiento de las epilepsias es puramente farmacológico en los pacientes más favorables: aquellos con respuesta total a la medicación, buen estado mental y neurológico, y buena inserción social y familiar. Pero en muchos otros con crisis rebeldes, polimedicaos y con defectos asociados que repercuten en su calidad de vida se requiere un tratamiento multidisciplinario.

En el 50-60% de los pacientes, el tratamiento farmacológico es sencillo, eficaz al primer intento y requiere muy poca supervisión; esta puede realizarla el médico general, con visitas muy espaciadas al neurólogo. Alrededor del 20% de los enfermos necesitan, para suprimir los ataques, ajustes o combinaciones de fármacos que suponen más experiencia y frecuentes controles por parte del especialista. Otro 20% de los pacientes son incontrolables con los fármacos actualmente disponibles, y son posibles candidatos a tratamiento quirúrgico.

La mayor parte del 70% de los pacientes que se ven libres de crisis lo consiguen con el primer o el segundo fármaco. De ahí que el diagnóstico de farmacoresistencia se pueda establecer mucho antes de lo que se hace habitualmente.

Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento farmacológico en los pacientes con epilepsia es conseguir el control total de sus crisis sin producir efectos adversos. El buen uso de los FAE requiere unos conocimientos básicos de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Cuando se elige un FAE, hay que tener en cuenta su espectro de acción, sus efectos adversos a corto y largo plazo, su vida media y su influencia en el ciclo reproductor. La elección considerará si se trata de una mujer, de un niño, de un anciano o de una persona de nuevo diagnóstico.

Fármacos antiepilépticos

Un FAE ideal para uso clínico debería tener un mecanismo de acción bien conocido y definido, ser eficaz para todo tipo

de crisis; tener una farmacocinética sencilla, sin unión a las proteínas y sin metabolitos activos para evitar interacciones con otros FAE u otros fármacos en general; ser de vida media larga, ser soluble en agua; presentar una buena relación eficacia/efectos secundarios, con baja toxicidad en relación con la dosis; carecer de reacciones idiosincrásicas y de teratogenicidad, ser fácil de usar por el médico y el paciente, y con poca necesidad de controles de laboratorio. Además, debería ser barato, dada la necesidad de su administración diaria durante años. Los FAE actualmente en uso, a pesar de su amplísima prescripción, están muy lejos de ese perfil de un FAE ideal, y los más modernos son muy costosos e inaccesibles para muchos pacientes en los países donde no existe una seguridad social estatal.

Los FAE disponibles se dividen, arbitrariamente, en tres generaciones (cuadro 17.6).

Varias BZD (diazepam, lorazepam, midazolam, CLN) son muy eficaces para el tratamiento agudo de las convulsiones por vía i.v. (v. «Crisis continuas o estado de mal epiléptico»), pero solo dos, CLB y CLN, son de alguna utilidad en el tratamiento crónico por vía oral. La PHT (y su profármaco fosfenitoína), el PB, el ácido valproico (VPA), el LEV y la lacosamida (LCM) también pueden administrarse i.v. en el estado de mal, y en postoperatorios u otras situaciones en las que el paciente no pueda alimentarse por vía oral. El VPA y el diazepam están disponibles para administración rectal. Midazolam se puede administrar por vía sublingual e intranasal.

CUADRO 17.6 Fármacos antiepilépticos (FAE) y sus abreviaturas

FAE de primera generación

Fenobarbital (PB)
Fenitoína (PHT)
Primidona (PRM)
Etosuximida (ESM)
Carbamazepina (CBZ)
Valproato (VPA)
Clobazam (CLB)
Clonazepam (CLN)

FAE de segunda generación

Vigabatrina (VGB)
Lamotrigina (LTG)
Gabapentina (GBP)
Felbamato (FBM)
Topiramato (TPM)
Tiagabina (TGB)
Oxcarbazepina (OXC)
Levetiracetam (LEV)
Pregabalina (PGB)
Zonisamida (ZNS)

FAE de tercera generación

Eslicarbazepina (ESL)
Lacosamida (LCM)
Perampanel (PER)
Rufinamida (RFN)
Brivaracetam (BRV)

Los FAE son eficaces si se prescriben correctamente (para el síndrome o tipo de crisis adecuado). El rango terapéutico de muchos de ellos es estrecho, lo que significa que la concentración requerida en el interior del SNC para que sea eficaz está muy próxima a la que produce los efectos secundarios y, por tanto, se hace difícil encontrar un equilibrio entre ambas.

Las características farmacocinéticas y las dosis estándar de los FAE están resumidas en la [tabla e17.6](#).

El mecanismo de acción de los FAE es conocido solo parcialmente, mejor en unos que en otros casos, y se resume en la [tabla 17.7](#). El resultado final de todos esos mecanismos de acción es el de incrementar los potenciales inhibidores de las descargas neuronales. Un conocimiento básico del mecanismo de acción de los FAE es necesario para elegir una asociación entre ellos que sea racional, evitando la asociación de dos FAE con el mismo mecanismo de acción. Esto es importante si tenemos en cuenta que todos los nuevos FAE se comercializan, en un principio, para su empleo asociado con otro.

Tabla 17.7 Resumen del mecanismo de acción principal de los fármacos antiepilépticos (FAE)

| Tipo de fármaco | Mecanismo de acción | FAE |
|--------------------------------------|--|------------------------------|
| Bloqueantes de los canales de sodio | Estado inactivado rápido | PHT, CBZ, LTG, OXC, RFN, ESL |
| | Estado inactivado lento | LCM, ESL |
| Bloqueantes de los canales de calcio | Canales activados alto voltaje | GBP, PGB |
| | Canales T del núcleo reticular del tálamo | ESM |
| Gabaérgicos | Prolongación de la apertura de los canales de Cl | Barbitúricos |
| | Aumento de la frecuencia de apertura de los canales de Cl | BZD |
| | Inhibición de la transaminasa GABA | VGB |
| | Bloqueo de la recaptación sináptica de GABA | TGB |
| Otros | Inhibición de la anhidrasa carbónica | Acetazolamida |
| | Modulación de la proteína 2A de la vesícula sináptica | LEV, BRV |
| | Apertura de los canales de potasio K _v 7 neuronales | RTG |
| | Antagonista selectivo del receptor AMPA | PER |
| | Mecanismo de acción múltiple | VPA, TPM, ZNS |

BRV, brivaracetam; BZD, benzodiazepinas; CBZ, carbamazepina; ESL, eslicarbazepina; ESM, etosuximida; GBP, gabapentina; LCM, lacosamida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; OXC, oxcarbazepina; PER, perampanel; PHT, fenitoína; PGB, pregabalina; RFN, rufinamida; RTG, retigabina; TGB, tiagabina; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; VPA, valproato; ZNS, zonisamida. Modificado de Brodie. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:82.

Los FAE difieren unos de otros en dos aspectos fundamentales: en sus interacciones (v. [tabla e17.6](#)) y en su perfil de efectos adversos ([tabla 17.8](#)). La interacción es la modificación del efecto de un fármaco debido a la acción de otro que se administra simultáneamente y puede tener lugar a nivel de la absorción, de la distribución o de la eliminación del fármaco. Los FAE de segunda y tercera generación tienen muchas menos interacciones farmacocinéticas. La reacción adversa es el efecto nocivo, no intencionado, producido por un fármaco en dosis terapéuticas. Las reacciones adversas pueden ser dependientes de la dosis, y, por tanto, del mecanismo de acción del fármaco, o independientes de la dosis (idiosincrásicas).

Fenobarbital

Es un barbitúrico de acción prolongada. El mecanismo de acción es complejo, pues incrementa la actividad del receptor GABA-A, inhibe la excitabilidad glutamatérgica y afecta a la conductancia del sodio, el potasio y el calcio. Posee una biodisponibilidad comprendida entre el 80 y el 100%, y una cinética lineal. La dosis habitual en adultos es de 50 a 200 mg/día; en niños, 3-8 mg/kg/día en una o dos tomas (vida media larga). Es un potente inductor enzimático con muchas interacciones. Interfiere en las vitaminas D, B₁₂, K y ácido fólico, que conviene suplementar en los tratamientos crónicos por el riesgo de raquitismo, osteoporosis y anemias. También produce muchos efectos sobre el tejido conectivo, como nódulos subcutáneos ([fig. e17.5](#)), retracción de Peyronie (del pene) y de Dupuytren ([fig. e17.6](#)), y reumatismos con síndrome hombro-mano ([fig. e17.7](#)). Es un potente anticonvulsiónante, y es muy barato y fácil de dosificar. A pesar de esas ventajas, debe considerarse un fármaco de última opción, pues puede producir efectos adversos neurotóxicos sutiles incluso con niveles terapéuticos (20-40 mg/l), sobre todo en niños. Una vez introducido es difícil de retirar, y se debe hacer muy lentamente, por el riesgo de crisis de privación.

Primidona

La primidona (PRM) se metaboliza rápidamente en feniletilmalonamida (PEMA) y PB, por lo cual tiene un perfil farmacológico similar a este último. Su interés terapéutico es, hoy día, casi nulo.

Fenitoína

La PHT tiene una estructura química derivada de los barbitúricos. Su mecanismo de acción principal es el bloqueo de los canales del sodio dependientes del voltaje. Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 90%. Tiene una cinética no lineal que complica su manejo. Conforme aumenta su nivel en sangre, tanto el aclaramiento como la vida media plasmática se alargan por saturación, por lo que pequeños incrementos de dosis producen grandes aumentos del nivel plasmático. Se une a las proteínas del plasma en proporción muy elevada (90%), lo que se traduce en la posibilidad de muchas interacciones cuando otro fármaco desplaza a la PHT e incrementa su fracción libre. Se metaboliza casi en su totalidad por vía hepática a través de los citocromos del subtipo CYP2C9, lo cual hace que tenga una gran cantidad de interacciones con otros fármacos, incluidos algunos FAE. El nivel plasmático considerado terapéutico está entre 10 y 20 mg/l. Produce numerosos efectos secundarios, el más frecuente y característico de los cuales es la hipertrofia gingival ([fig. e17.8](#)), y puede llegar a

Tabla 17.8 Efectos secundarios principales de los fármacos antiepilépticos

| Fármaco | Efectos adversos dosis-dependientes | Efectos adversos idiosincrásicos |
|-----------------|---|--|
| Ácido valproico | Alteraciones gastrointestinales, Aumento de peso, temblor Alopecia, ovario poliquístico e hiperandrogenismo | Insuficiencia hepática aguda Pancreatitis aguda, encefalopatía hiperamoniémica |
| Fenitoína | Ataxia, nistagmo, somnolencia, atrofia cerebelosa, cefalea, corea, distonía, neuropatía periférica, hipertrofia gingival, hirsutismo, rasgos faciales toscos, alteraciones del metabolismo óseo, deficiencia de folatos | Discrasias sanguíneas, lupus inducido por fármacos, síndrome de Stevens-Johnson, nefritis intersticial |
| Carbamazepina | Diplopía, ataxia, sedación, tics, asterixis, hiponatremia, leucopenia, agranulocitosis Síndrome de Stevens-Johnson Alteración de la conducción cardíaca, hiponatremia | Anemia aplásica, necrólisis epidérmica tóxica |
| Fenobarbital | Sedación, fatiga, depresión, deterioro cognitivo, irritabilidad, agresividad, impotencia sexual, induración plástica del pene, retracción palmar de Dupuytren, periartrosis escapulohumeral | Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica |
| Primidona | Igual que fenobarbital | |
| Etosuximida | Molestias gástricas, cefalea, sedación, agitación | Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson |
| Clonazepam | Fatiga, sedación, ataxia, agresividad, hipercinesia, trombocitopenia | Ninguno |
| Clobazam | Igual que clonazepam | |
| Gabapentina | Somnolencia, fatiga, agresividad, ataxia, molestias gástricas | Ninguno |
| Lamotrigina | Temblor, ataxia, diplopía, molestias gástricas, insomnio | Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidad, exantema (<i>rash</i>) cutáneo |
| Felbamato | Irritabilidad, insomnio, anorexia, náuseas, cefalea | Anemia aplásica, hepatotoxicidad |
| Vigabatrina | Adormecimiento, fatiga, cefaleas, mareos, temblor, aumento de peso, trastornos gastrointestinales, cuadros psicóticos, reducción del campo visual | Excepcionales |
| Tiagabina | Mareo, nerviosismo, somnolencia, temblor, trastorno del lenguaje, dificultad de atención, psicosis | No descritos |
| Oxcarbazepina | Mareo, sedación, ataxia, hiponatremia | No descritos |
| Topiramato | Cefalea, alteración de la memoria, lentitud mental, alteraciones de la conducta, parestesias, litiasis renal, glaucoma, pérdida de peso | Pérdida de peso, litiasis renal |
| Zonisamida | Mareo, anorexia, irritabilidad, alteración cognitiva | Erupción cutánea, litiasis renal, pérdida de peso |
| Levetiracetam | Mareo, alteración de la conducta, astenia, somnolencia | No descritos |
| Pregabalina | Somnolencia, mareo, aumento del apetito, agresividad, ataxia, molestias gastrointestinales, edema periférico | No descritos |
| Rufinamida | Cefalea, mareo, fatiga, somnolencia | Síndrome de hipersensibilidad |
| Lacosamida | Mareo, cefalea, náuseas, diplopía | No descritas |
| Eslicarbazepina | Mareo, cefalea, somnolencia, diplopía, náuseas/vómitos, incoordinación | Erupción cutánea Hipersensibilidad |
| Perampanel | Mareo, somnolencia, irritabilidad, | No descritos |
| Brivaracetam | Somnolencia, mareo | Cefalea |

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ser neurotóxica. Una única intoxicación aguda es capaz de dejar secuelas definitivas, como atrofia cerebelosa (fig. e17.9). Es útil en epilepsias focales y generalizadas y es económico, pero dados los problemas derivados de su farmacocinética y de los efectos adversos, debe considerarse hoy día un fármaco de última opción. Se puede administrar por vía i.v. y es muy

eficaz para el tratamiento del estado de mal convulsivo, pero puede producir hipotensión y parada cardíaca.

Carbamazepina

La CBZ actúa sobre los canales neuronales del sodio y en varios receptores de neurotransmisores (monoaminas, acetilcolina,

NMDA). Se absorbe de forma lenta, errática e impredecible por vía oral. Pueden aparecer picos plasmáticos a lo largo de las horas sucesivas a su ingesta. Su biodisponibilidad es de aproximadamente el 80%. Se une a las proteínas plasmáticas en una amplia proporción (75%). Su principal metabolito en el hígado es el CBZ-epóxido, producido por la isoenzima CYP3A4 de los citocromos P450, y es el responsable de muchos de sus efectos secundarios y de parte de su efecto antiepiléptico. Su metabolismo es autoinducido, lo que hace que al comienzo del tratamiento sea más lento que cuando se lleva un tiempo con este, pudiendo requerir un aumento de la dosis a las 3-5 semanas del inicio. Es un potente inductor enzimático, por lo que tiene numerosas interacciones con otros fármacos, incluidos otros FAE. La dosis inicial debe ser baja, y el incremento progresivo, para evitar los efectos secundarios sedantes. El nivel considerado terapéutico está entre 6 y 12 mg/l. Ha sido un fármaco de primera línea para crisis focales y generalizadas, en niños y adultos. Puede agravar las crisis de ausencia y las mioclonías.

Ácido valproico

Es un ácido graso cuyo mecanismo de acción es complejo, pero resulta ser gabaérgico y, además, modula los canales T del calcio (de ahí su eficacia en las ausencias) y la conductancia del potasio y del sodio. La biodisponibilidad es del 100%. Su unión a las proteínas es dependiente de la concentración y ronda el 90%. Su vida media de eliminación oscila entre 12 y 16 horas, y el nivel plasmático terapéutico se encuentra entre 50 y 100 mg/l. No produce metabolitos activos. La dosis habitual de mantenimiento en adultos es de 500-2.500 mg/día, y en los niños, de 20-40 mg/kg/día. Ha sido de primera elección en las crisis generalizadas convulsivas y no convulsivas, en especial en las idiopáticas, pero se está sustituyendo por los FAE más modernos con menos efectos secundarios. Sus principales problemas son la hepatotoxicidad en los niños pequeños, la teratogenicidad y los problemas endocrinos en las mujeres. Produce, frecuentemente, alopecia, obesidad y temblor.

Etosuximida

La ESM tiene un mecanismo de acción único entre los FAE, al disminuir las corrientes de calcio en los canales T del tálamo y, más específicamente, en el núcleo reticular, lo que reduce la sincronización talamocortical. Se administra exclusivamente por vía oral. No se une a las proteínas del plasma ni tiene metabolitos activos, por lo que sus interacciones son mínimas. Debe administrarse en dos o tres tomas diarias. La dosis media para adultos es de 750-2.000 mg/día, y para niños, de 20-40 mg/kg de peso/día. Tiene numerosos efectos secundarios de tipo gastrointestinal. Su indicación se restringe a las crisis de ausencia en los niños. En adolescentes y adultos, la mayoría de los autores prefieren VPA por su efecto añadido frente a las crisis convulsivas, del que carece la ESM, pero el VPA produce más trastornos de atención y otros efectos secundarios. Ambos fármacos, VPA y ESM, tienen un efecto sinérgico y se pueden combinar en pacientes con ausencias rebeldes a uno de ellos.

Benzodiazepinas

Las BZD son fármacos de primera línea para el tratamiento i.v. de los estados de mal. En las epilepsias crónicas tienen un interés menor como fármacos de segunda línea en algunos casos rebeldes. El CLB tiene un rango de indicación amplio

y el CLN se suele reservar para las epilepsias mioclónicas graves, en especial en los niños. Ambos tienen el inconveniente general de las BZD de inducir sedación y tolerancia con pérdida de efectividad pasados unos meses en casi la mitad de los pacientes. Su retirada es a veces problemática por la aparición de crisis por supresión. El CLB puede ser también útil como ansiolítico y tranquilizante para administrar intermitentemente a los pacientes epilépticos en situaciones de estrés, viajes, exámenes e insomnios ocasionales que les puedan precipitar un ataque.

Vigabatrina

Es un inhibidor irreversible de la transaminasa que metaboliza el GABA y resulta, por tanto, un gabaérgico. Su indicación actual se reduce prácticamente al síndrome de West (sobre todo el secundario a esclerosis tuberosa). Produce a menudo una reducción periférica del campo visual por toxicidad sobre los fotorreceptores retinianos (fig. e17.10), que hay que vigilar con campimetría, electroretinograma y tomografía de coherencia óptica, por lo que ha pasado a una última opción terapéutica fuera del síndrome de West. En dosis elevadas produce intensas hiperséñales en la RM en los ganglios de la base, el tronco y el nervio dentado, que son asintomáticas y reversibles.

Felbamato

Solo está indicado en las ausencias complejas rebeldes (síndrome de Lennox-Gastaut), pero la observación de casos mortales de anemia aplásica y también de fracaso hepático han hecho que su uso haya sido restringido en algunos países, y en otros (España entre ellos) se ha retirado definitivamente.

Lamotrigina

Es un derivado triazínico. Su mecanismo de acción principal es el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje. Tiene una cinética lineal con una fijación a las proteínas del 55%. Tiene escasas interacciones con otros FAE clásicos, aunque no se recomienda su uso simultáneo con CBZ u OXC. El VPA aumenta su vida media. Es posible que la asociación LTG-VPA tenga efecto sinérgico en el tratamiento de epilepsias refractarias. La sertralina y la fluoxetina aumentan los niveles en suero de la LTG al 100 y al 50%, respectivamente, mientras que la olanzapina, la rifampicina y el ritonavir aumentan su aclaramiento y disminuyen los niveles entre el 20 y el 40%. La dosis diaria para un adulto es de 200 a 600 mg. Los efectos secundarios más importantes son neurotóxicos, pero el margen terapéutico parece clínicamente útil. El exantema cutáneo es el principal efecto indeseable idiosincrásico no neurológico; puede ser muy grave (epidermólisis generalizada) (fig. e17.11) y es más frecuente si se asocian LTG y CBZ. Es eficaz en las crisis focales y secundariamente generalizadas. También está indicada en epilepsias generalizadas idiopáticas, pero puede empeorar las mioclonías.

Gabapentina

Es un análogo del GABA, pero no es gabaérgico. Actúa en los canales del calcio. Tiene una vida media corta, no se fija a las proteínas, no se metaboliza ni interacciona con los FAE convencionales. Las dosis hasta ahora utilizadas van de 600 a 3.600 mg/día en los adultos, que se deben fragmentar en varias tomas. Los efectos secundarios sobre el SNC son similares a

los de otros FAE. No se han descrito reacciones de hipersensibilidad. Es poco eficaz en crisis rebeldes, en ausencias o en mioclonías. Sus características farmacocinéticas permiten recomendarlo en pacientes polimedificados, sobre todo ancianos con crisis focales o secundariamente generalizadas, no muy graves.

Topiramato

El TPM es un monosacárido sustituido (sulfamato) cuyo mecanismo de acción es complejo: bloquea los canales del sodio, aumenta la inhibición GABA-A, reduce la excitación glutamatergica de los receptores AMPA e inhibe los canales de calcio de alto voltaje. Es también inhibidor de la anhidrasa carbónica (riesgo de litiasis renal). Se ha utilizado en epilepsias focales y generalizadas. Su vida media es larga. En dosis de 200 a 600 mg/día (adultos) reduce las crisis significativamente (50% en el 44% de los pacientes y > 75% en el 20%). Su tolerabilidad es buena, aunque aproximadamente el 16% de los pacientes dejan la medicación por efectos adversos como fatiga, cefalea, lentitud mental, ataxia, somnolencia, alteraciones de la conducta, anorexia o parestesias. Produce pérdida de peso, que puede ser importante en los niños y jóvenes. La asociación con LEV incrementa la anorexia, la pérdida de peso y el nerviosismo. La asociación con VPA facilita la hiperamoniemia con riesgo de encefalopatía.

Tiagabina

La tiagabina (TGB) inhibe la recaptación del GABA, sobre todo por la glía. Es, por tanto, indirectamente gabaérgico. Es muy sedante, por lo que la relación eficacia/tolerabilidad es muy estrecha y es un fármaco con una utilidad limitada.

Oxcarbazepina

Es un análogo de la CBZ que se ha desarrollado para evitar la autoinducción enzimática y disminuir las interacciones de esta última. La biotransformación de la OXC no produce un metabolito epóxido, sino un metabolito activo, derivado monohidróxido (MHD), que es el responsable de la eficacia clínica. Su introducción no precisa ser tan lenta como la de la CBZ y, en caso de sustitución de un fármaco por otro, puede hacerse de forma bastante rápida (a la proporción de 1 mg de CBZ por 1,5 mg de OXC). Se une a las proteínas en un 38%. Tiene una cinética lineal y eliminación renal. Induce el CYP3A4, pero inhibe el CYP2C19. La asociación de OXC aumenta los niveles de PHT y PB. No se recomienda asociarla con LTG. Puede administrarse en dos tomas diarias y la dosis habitual de mantenimiento en adultos está comprendida entre los 900 y los 2.400 mg/día. La tolerabilidad es buena y carece de los efectos adversos idiosincrásicos graves de la CBZ. Produce a menudo hiponatremia, que rara vez es grave, pero se debe vigilar, sobre todo en ancianos o en personas que toman diuréticos. Su principal indicación son las epilepsias con crisis focales.

Levetiracetam

El LEV es un derivado del piracetam. Tiene un mecanismo de acción complejo por su unión a las vesículas sinápticas SV2A, y en menor medida sobre corrientes de calcio y GABA. Se absorbe rápida y casi completamente por vía oral, y alcanza su concentración plasmática máxima en 1-2 horas. La absorción no se ve alterada por los alimentos. La cinética es lineal y la unión a proteínas prácticamente inexistente. No se metaboliza en el hígado y la excreción es renal. No produce metabolitos. El nivel plasmático estable se alcanza en 48 horas. La adición de LEV

puede aumentar los niveles de PHT, pero no tiene interacciones con otros FAE. La dosis inicial es de 500-1.000 mg/día, y la de mantenimiento, de 1.000-3.000 mg/día. Se administra en dos tomas diarias. El incremento de la dosis puede ser bastante rápido, pero produce irritabilidad y alteraciones de conducta a menudo, sobre todo en varones jóvenes. Se ha demostrado eficaz en epilepsias focales y generalizadas idiopáticas, y para estas últimas puede ser el fármaco de elección. Por la ausencia de interacciones también se debe considerar en pacientes polimedificados por otros motivos, en especial con antineoplásicos. En pacientes en tratamiento inmunodepresor se debe reducir la dosis de LEV a la mitad. Está disponible por vía i.v., y su uso en estados de mal convulsivo es cada vez más frecuente.

Pregabalina

El mecanismo de acción de la pregabalina (PGB) no está relacionado con el GABA. Se une a la subunidad α -2 δ de los canales de calcio dependientes del voltaje. Reduce la liberación de neurotransmisores como el glutamato, la noradrenalina y la sustancia P. Tiene una biodisponibilidad oral de casi el 100%. Su farmacocinética es lineal; no se une a proteínas, ni se metaboliza por el hígado, y se excreta por vía renal al 100%. La vida media es de 6,5 horas, lo que hace que deban tomarse dos o tres tomas al día. La dosis eficaz es a partir de 150 mg/día hasta 600, como dosis máxima. No interacciona con otros FAE ni con anticonceptivos orales. Los principales efectos adversos son somnolencia, ataxia, aumento de peso, temblor y edema periférico. Sus efectos cognitivos negativos son leves con las dosis habituales. Está indicada como tratamiento combinado en crisis focales y secundariamente generalizadas. Puede empeorar las ausencias y las mioclonías.

Zonisamida

La ZNS es un derivado del benzisoxazol con un grupo sulfonamida. Bloquea los canales del sodio dependientes de voltaje y reduce la actividad de los canales de tipo T del calcio. Es un fármaco de amplio espectro, útil en crisis focales y generalizadas. La absorción es rápida y completa por vía oral, se une a proteínas entre un 40 y un 60% y se metaboliza en el hígado (67%) a través del CYP3A4. El 85% se elimina por vía renal como ZNS o metabolitos inactivos. Tiene una vida media muy larga, lo que permite una sola toma al día. La dosis inicial es de 50 mg/día, y se incrementa lentamente. La dosis eficaz está comprendida entre 300 y 500 mg/día. Risperidona puede disminuir los niveles de ZNS hasta el 50%. Los efectos adversos más frecuentes son irritabilidad, ataxia, alteraciones de la memoria, somnolencia, pérdida de peso, oligohidrosis y nefrolitiasis.

Rufinamida

Tiene su indicación como un fármaco coadyuvante en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut.

Lacosamida

Sus efectos antiepilépticos se deben a la potenciación selectiva de la inactivación lenta de los canales del sodio dependientes de voltaje. Se absorbe de manera rápida y completa por vía oral. Su unión a proteínas es mínima (< 15%). Debe tomarse dos veces al día. La dosis de mantenimiento es de 200-400 mg/día (incremento semanal de 100 mg/día). Las interacciones farmacocinéticas son muy bajas. Es útil en crisis focales con o sin generalización secundaria. Está disponible en presentación oral (comprimidos y solución) e i.v. Se recomienda precaución

cuando se administra a pacientes con cardiopatías graves, problemas de la conducción cardíaca y a aquellos que los que tomen fármacos que aumentan el intervalo PR. Los efectos adversos más frecuentes son mareos, cefaleas, náuseas y diplopía.

Acetato de eslicarbamazepina

Es un antagonista de los canales del sodio dependientes de voltaje, que pertenece a la misma familia que la CBZ y la OXC. No se metaboliza a epóxido responsable de los efectos adversos de la CBZ. Está aprobado para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria. Se metaboliza rápida y ampliamente a eslicarbamazepina (ESL). La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (30%). Presenta una semivida eficaz de entre 20 y 24 horas, lo que hace que pueda administrarse con una sola toma diaria. La dosis recomendada es de 800 mg/día (rango, 400-1.200 mg/día). Presenta una farmacocinética lineal que no se ve afectada por la insuficiencia hepática leve-moderada. Puede ser necesario ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal de moderada a grave. Tiene propiedades inhibitorias de la CYP2C19 e inductoras de CYP3A4m. Los efectos adversos más frecuentes son mareo, somnolencia, cefalea, náuseas, diplopía y vómitos. La hiponatremia sucede en menos del 1% de los pacientes y generalmente es asintomática. Está contraindicado su uso en pacientes con bloqueos de la conducción cardíaca. Al igual que sucede con la CBZ, se debe tener precaución al administrarlo a pacientes de origen thai y del grupo étnico chino Han, por la posibilidad de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson (HLA-B 1502 positivo).

Perampanel

Es un antagonista no competitivo de los receptores AMPA del glutamato en la neurona postsináptica. Se absorbe fácilmente por vía oral. El PER se une a proteínas en un 95%. Presenta cinética lineal. Puede administrarse en una sola toma, pues su vida media es de 105 horas, que se reducen a 25 si se administra asociada a inductores potentes de enzimas hepáticas. La dosis eficaz oscila entre 4 y 12 mg/día, y está indicado como terapia añadida en crisis de inicio parcial y crisis generalizadas idiopáticas en adolescentes y adultos. Se metaboliza por oxidación primaria mediada por el CYP3A y glucuronización, por lo que inductores potentes de estas vías metabólicas, como PHT, CBZ y OXC, reducen significativamente los niveles de PER. Por su parte, el uso de PER a dosis altas puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen progesterona. Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, mareo, irritabilidad y ganancia de peso.

Brivaracetam

El BRV posee mayor afinidad y selectividad por las vesículas sinápticas SV2A que LEV. Ha sido aprobado para el tratamiento de crisis focales en pacientes mayores de 16 años, añadido a otro FAE. Se absorbe completamente por vía oral, y se une escasamente a proteínas. Su farmacocinética es lineal. La vida media es de unas 8 horas, lo que permite administrarlo en dos tomas. La dosis diaria estándar oscila entre 100 y 200 mg, pero puede incrementarse en casos individuales. Se metaboliza principalmente por hidrólisis y secundariamente por hidroxilación mediada por el CYP2C19. Los metabolitos no son activos y se eliminan por vía renal. No presenta interacciones significativas con otros FAE, pero el uso concomitante con CBZ aumenta las concentraciones de CBZ-epóxido, y la rifampicina y la hierba

de San Juan disminuyen la concentración de BRV. Los efectos adversos más frecuentes son mareo, somnolencia y fatiga.

Inicio del tratamiento

Iniciar un tratamiento antiepiléptico exige un diagnóstico seguro. La decisión de tomar un FAE, además de exponer al paciente a sus efectos secundarios, le confirma su «condición de epiléptico», lo cual puede repercutir de una manera negativa en su autoestima, en sus relaciones sociales y en su educación o empleo. Ante la duda del diagnóstico, es preferible abstenerse y dar al paciente un tiempo de observación antes que un ensayo de tratamiento. Estos ensayos pueden tener dos consecuencias nefastas si el paciente no tiene, en realidad, epilepsia. El enfermo puede sufrir crisis de otro tipo (p. ej., migrañas) y, sin embargo, mejorar con el FAE, dando una falsa confirmación de un diagnóstico equivocado. O bien el paciente puede ir mal (p. ej., si tiene crisis funcionales) y, en lugar de revisar el diagnóstico, el paciente es catalogado definitivamente de sufrir epilepsia con crisis rebeldes y entra en una carrera infernal de ensayos de todos los FAE disponibles.

Los FAE actuales son sintomáticos (anticrisis), no patogénicos (antiepileptogénicos). No evitan los mecanismos por los que un agregado neuronal se transforma en un foco epiléptico (epileptogénesis primaria). Los FAE no curan ningún tipo de epilepsia ni la previenen si se dan a título profiláctico, por ejemplo en los pacientes con traumatismo craneal o intervención neuroquirúrgica. Sin embargo, algunos datos indican que un tratamiento antiepiléptico eficaz puede evitar la evolución grave de un foco epiléptico hacia la aparición de crisis más complejas y rebeldes (epileptogénesis secundaria).

¿Cuándo iniciar el tratamiento?

Si las crisis se precipitan solo en determinadas circunstancias (privación de sueño, abuso de alcohol, uso de cannabis o ciertos fármacos, etc.), se debe aconsejar evitar los factores desencadenantes antes de iniciar un tratamiento farmacológico crónico. Los principales factores precipitantes de crisis que se debe enseñar a los pacientes a evitar, si es posible, se recogen en el **cuadro 17.7**. Otro ejemplo sería el de los niños con epilepsia focal benigna, que en la mayoría de los casos tampoco requieren tratamiento.

En adolescentes o adultos jóvenes que tienen un primer ataque convulsivo, sobre todo si ocurre en una situación especial de estrés o falta de sueño, se aconseja una actitud expectante, pues puede que no vuelva a repetirse. El riesgo de recurrencia varía ampliamente de unos estudios a otros, del 27 al 84%. La mayoría acepta

CUADRO 17.7 Factores precipitantes de las crisis epilépticas

| |
|--|
| Sueño, privación de sueño, despertar |
| Ciclo menstrual |
| Tóxicos (alcohol, cocaína, cannabis) |
| Privación de alcohol y sedantes (benzodiazepinas) |
| Factores generales: fiebre, hipoglucemia, estrés |
| Fármacos que disminuyen el «umbral convulsivo»: antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, neurolépticos, teofilina, antibióticos |
| Desencadenantes de crisis «reflejas»: estimulación luminosa intermitente, ruido o sobresalto, lectura, juegos de concentración mental, música |

que un 50-80% de las personas que tienen una primera crisis (no febril) manifestarán una segunda en los 6 meses siguientes. El riesgo disminuye al 9% en los 6 meses posteriores. La probabilidad de recurrencia depende de varios factores, como son:

- La etiología, pues es mayor en el caso de que la crisis sea secundaria a una lesión estructural. Para las crisis idiopáticas el riesgo es de aproximadamente el 50%.
- La edad: el riesgo es mayor por debajo de los 16 años o por encima de los 60 años.
- El tipo de crisis: las crisis focales tienen más tendencia a la recurrencia que las generalizadas.
- El EEG: un primer EEG con puntas o complejos punta-onda aumenta mucho el riesgo de tener más crisis y apoya el inicio de un tratamiento, pero el valor predictivo de un EEG normal o con otro tipo de anomalías no está claro.

La existencia de crisis previas no reconocidas es una experiencia frecuente que, en un paciente que consulta por primera vez por una crisis generalizada convulsiva, la anamnesis detallada detecta que el paciente ha tenido previamente crisis de ausencia, o crisis focales o, incluso, crisis generalizadas, por ejemplo nocturnas, que no se han identificado. Es posible sospecharlas por episodios de conducta automática nocturna, episodios de caída de la cama con traumatismos inexplicados, o por el hecho de haber despertado con mordeduras en la lengua, cefalea y dolores musculares, etc. La ILAE aconseja tratar desde la primera crisis no provocada en las siguientes circunstancias:

- EEG patológico (sobre todo en el caso de actividad epileptiforme generalizada).
- Anomalías en la exploración neurológica.
- Crisis de comienzo focal.
- Lesión en la TC/RM.
- En el caso de ancianos (en un gran porcentaje de casos se trata de epilepsias vasculares).

No obstante, en todos los casos la decisión debe ser individualizada, teniendo en cuenta la opinión del paciente y valorando que los beneficios superen las desventajas (tabla 17.9).

| Tipo de crisis | Norma general | Excepciones |
|------------------------------|---------------|---|
| Crisis única | No tratar | Lesión orgánica cerebral, examen neurológico anormal Síndrome epiléptico defenido (por historia familiar, EEG) EEG patológico (descargas epileptiformes) Ancianos Criterio en contra del paciente o de la familia |
| Crisis repetidas (dos o más) | Tratar | Factores desencadenantes bien identificados y evitables (alcohol, otros tóxicos, privación de sueño) Intervalo intercrisis muy largo (superior a 4-5 años) Síndromes benignos de la infancia |

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

¿Cómo iniciar el tratamiento?

Lo ideal en una persona con nuevo diagnóstico de epilepsia es hacerlo con el fármaco adecuado para el tipo de crisis o epilepsia que padece, en monoterapia, a la menor dosis eficaz posible para tratar de evitar los efectos adversos y teniendo en cuenta sus condiciones personales. Pero todo esto no es fácil y no siempre es posible.

Al comunicar el diagnóstico es importante que el paciente (o sus padres, en el caso de los niños) reciba una información lo más completa posible sobre el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico, el pronóstico y las diferentes alternativas de tratamiento. De la buena relación médico-paciente puede depender en muchos casos el cumplimiento del tratamiento. Esto exige que las primeras revisiones sean frecuentes y que el paciente tenga sensación de seguridad y de control de la medicación.

Elección del fármaco (fig. 17.16)

La elección del fármaco más idóneo es cada vez más difícil por la proliferación de nuevos FAE. Estudios realizados en pacientes con epilepsia de nuevo diagnóstico han demostrado que aproximadamente el 40-60% de los pacientes pueden quedar libres de crisis con el primer fármaco administrado de forma adecuada. Solo las crisis generalizadas no convulsivas (ausencias típicas) tienen la ESM como tratamiento específico y el VPA como alternativa. En las demás formas de epilepsia, la elección del fármaco depende solo en parte del tipo de ataques, y hay que tomar en consideración otros factores individuales del paciente. Una propuesta de selección del fármaco en función del tipo de síndrome epiléptico figura en la tabla 17.10. Aunque esta propuesta es ampliamente aceptada, hay muchas diferencias en la preferencia del fármaco según la experiencia y la tradición de los servicios en los diferentes países. En todo caso, conviene no cometer ciertos errores; por ejemplo, la CBZ puede empeorar las epilepsias con mioclonías, y tanto esta como la PHT empeoran las ausencias. La CBZ, el VPA y otros FAE pueden empeorar las crisis focales benignas de la infancia. A continuación se ofrecen un resumen de las indicaciones según el tipo de epilepsia:

- **Epilepsias idiopáticas benignas infantiles y epilepsia con paroxismos centrotemporales.** Si las crisis son poco frecuentes es recomendable no instaurar tratamiento antiepiléptico. En caso de necesidad, el fármaco de primera elección será CLB.
- **Epilepsias generalizadas idiopáticas.** Ya se ha mencionado el caso especial de las ausencias. Si son crisis convulsivas se indican VPA, LEV, LTG o TPM.
- **Epilepsias focales sintomáticas (con o sin generalización secundaria).** De los FAE clásicos se recomienda CBZ, y entre los nuevos LEV, LCM, LTG o ESL, aunque prácticamente todos tienen esta indicación. Hay que adecuar la dosis y su incremento dependiendo del paciente y del fármaco elegido.
- **Epilepsias generalizadas sintomáticas.** Los síndromes de West y de Lennox-Gastaut, así como el grupo de epilepsias mioclónicas graves de la infancia son, en general, resistentes al tratamiento, y hay que utilizar politerapia, siempre teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los FAE.

En estudios comparativos realizados entre FAE clásicos y nuevos no se ha demostrado una mayor eficacia de unos sobre otros, aunque sí menos efectos adversos en el caso de los últimos.

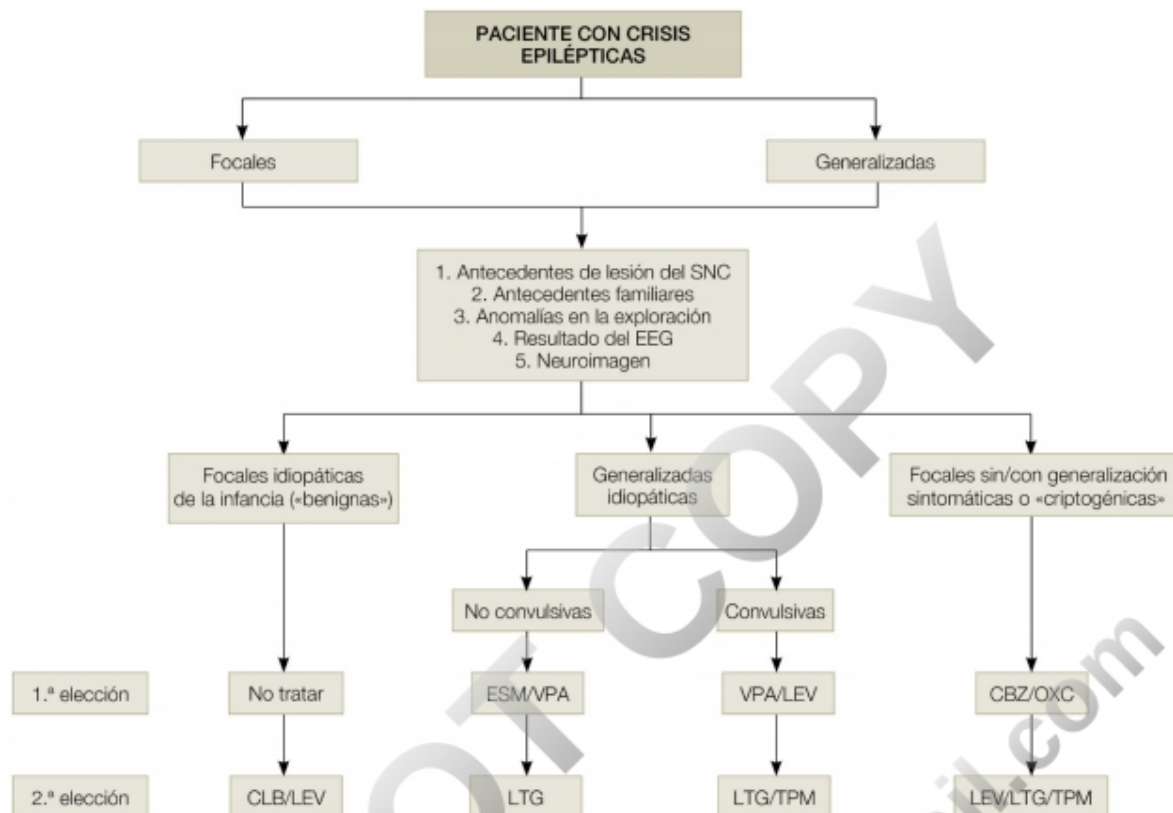


Figura 17.16 Diagrama de decisiones en la elección de los fármacos antiepilépticos. CLB, clobazam; CBZ, carbamazepina; ESM, etosuximida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; OXC, oxcarbazepina; SNC, sistema nervioso central; TPM, topiramato; VPA, valproato.

Los FAE se deben introducir de manera progresiva, en especial los de mayor efecto sedante o con peor tolerabilidad. En las primeras semanas tras el inicio del tratamiento es conveniente volver a ver al enfermo para reiterarle las normas generales del tratamiento, vigilar los efectos adversos de los FAE y monitorizar los niveles plasmáticos si se considera necesario.

Monoterapia y politerapia

El ideal de la monoterapia solo se puede mantener en los casos más favorables, mientras que en más de un tercio de los pacientes hay que asociar fármacos. No hay ensayos controlados que demuestren la superioridad de la politerapia, que se basa en la experiencia. Se recomienda guiarse por el mecanismo de acción principal para guiar la politerapia. No se deben asociar los fármacos que actúan sobre el canal del sodio, ni dos gabaérgicos, porque se incrementan mucho los efectos secundarios con escaso beneficio clínico. Se considera más adecuado añadir a los FAE inhibidores del canal del sodio, un inhibidor de la excitación glutamatérgica como TPM o uno de los gabaérgicos. La combinación de LTG con VPA parece tener un efecto sinérgico beneficioso y es la biterapia que obtiene más remisiones ($\leq 20\%$), mientras que la mayoría de las otras solo consigue un 5%.

Cumplimiento del tratamiento

Existen muchos estudios que demuestran un bajo cumplimiento del tratamiento entre los pacientes con epilepsia. Para mejorar la toma diaria de la medicación hay que explicar a los enfermos

repetidamente los objetivos del tratamiento, cómo el ajuste de la medicación se hace por tanteo y tranquilizarles sobre sus efectos secundarios. Hay que dar a conocer a los pacientes los síntomas clínicos de alarma de los principales efectos secundarios graves. Es fundamental explicar detalladamente la necesidad de un cumplimiento estricto y la gravedad de un abandono brusco, que son dos de las principales causas de la falta de eficacia de los FAE y de estados de mal graves. El cumplimiento disminuye si los pacientes tienen que tomar muchas dosis y muchos comprimidos cada día. Siempre que sea posible, se administrarán los fármacos en una o dos dosis. Hay que reforzar el cumplimiento con medidas adicionales, como, por ejemplo, el uso de pastilleros o alarmas programadas para avisar a la hora apropiada.

Cambio del tratamiento

Todo cambio de FAE se debe hacer de forma gradual, aunque no hay una pauta uniforme y establecida. Si se ha comprobado que un fármaco es ineficaz, se introduce otro de manera progresiva, y hacia la segunda o tercera semana, cuando se presume que el segundo fármaco ha alcanzado ya niveles terapéuticos, se retira el primero; una pauta aceptable es retirar el fármaco a razón de un cuarto de la dosis total cada 1-2 semanas, a excepción del PB, que se retira cada 2 semanas o aun más lentamente.

Supresión del tratamiento

Solo la toxicidad comprobada y relacionada con los FAE es razón suficiente para suspender un tratamiento antiepiléptico.

Tabla 17.10 Elección del fármaco antiepiléptico según el tipo de síndrome

| Tipo de síndrome | Fármaco de elección |
|---|---|
| Epilepsia benigna infantil (con paroxismos rolándicos o en otra localización) | Clobazam |
| Epilepsia generalizada con ausencias típicas | Etosuximida Ácido valproico |
| Epilepsia generalizada con ausencias atípicas | Ácido valproico Lamotrigina |
| Síndrome de West | Vigabatrina Ácido valproico (altas dosis) Hormona adrenocorticotropa |
| Síndrome de Lennox-Gastaut | Ácido valproico (altas dosis) Rufinamida Felbamato (uso restringido) Lamotrigina/topiramato |
| Epilepsia mioclónica juvenil | Levetiracetam/ácido valproico Lamotrigina |
| Epilepsia con «gran mal» del despertar | Levetiracetam/ácido valproico Fenobarbital o fenitoína Lamotrigina |
| Convulsiones febriles (profilaxis a largo plazo) | Ácido valproico (casos seleccionados) |
| Epilepsia fotosensible y epilepsia sobresalto | Ácido valproico Clonazepam |
| Epilepsia con crisis focales simples o complejas | Carbamazepina/ oxcarbazepina/eslicarbazepina Lamotrigina Levetiracetam Topiramato Gabapentina Tiagabina Fenitoína Ácido valproico |
| Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas | Ácido valproico/levetiracetam Lamotrigina Topiramato Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital |

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tico. Si el tratamiento es eficaz y sin efectos secundarios, no debe modificarse por ninguna razón. No se debe suprimir o reducir para hacer un control del EEG ni por enfermedades intercurrentes menores. Si el enfermo va a someterse a una intervención quirúrgica leve o a anestias locales (p. ej., para correcciones dentarias), no se debe tomar ninguna precaución especial. En caso de anestesia general, se debe advertir al anestesista del tratamiento antiepiléptico, pero, en general, no hay interferencia en el procedimiento quirúrgico; el paciente debe tomar su medicación normalmente hasta unas horas antes de la operación y reanudarla de inmediato cuando comience la alimentación oral. Entre tanto, puede recibir la medicación por vía parenteral o rectal, según la disponibilidad.

Los FAE no alteran la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, se considera que tras un plazo de varios años sin crisis se puede plantear la supresión del tratamiento. Ese plazo de tiempo y el riesgo asumido de recidiva son variables que dependen esencialmente del tipo de epilepsia y, en segundo lugar, de otros factores, como la edad de inicio, la existencia de lesiones cerebrales, retraso en el neurodesarrollo, anomalías epileptiformes persistentes en el EEG, número de fármacos ensayados para conseguir el control, crisis focales, historia familiar de epilepsia y la duración de la enfermedad.

El tipo de epilepsia o síndrome epiléptico es más importante que el tipo de crisis para decidir una retirada de la medicación. La decisión de suprimir el tratamiento ha de ser completamente individualizada y aconsejada por un neurólogo experto que conozca bien el pronóstico y la historia natural del síndrome que padece cada paciente en concreto. Como norma general, se puede aceptar aconsejar la supresión de la medicación en los pacientes, niños y adultos, que llevan de 2 a 5 años libres de crisis, que han sufrido un solo tipo de crisis focales o generalizadas, que tienen una exploración neurológica y un nivel intelectual normales y en quienes, asimismo, el EEG se ha normalizado durante los años de tratamiento. Aun en estas condiciones más favorables, el riesgo general de recidiva es del 31% para los niños y del 39% para los adultos.

En las formas más benignas de epilepsia primaria con ausencias típicas el tratamiento no debe durar más de 2 años tras la desaparición de las ausencias. En las epilepsias benignas de la infancia, como la «epilepsia rolándica», en el supuesto de que hayan requerido tratamiento, este se prolonga unos 2 o 3 años en casos de comienzo precoz, o hasta la adolescencia si se inició más tarde, y entonces se suprime. En los jóvenes con epilepsia mioclónica juvenil suele ser fácil controlar las crisis con la medicación, pero su retirada conlleva la recaída en un porcentaje altísimo, por lo cual es preferible aconsejar al paciente un tratamiento de mantenimiento en dosis bajas de por vida.

La supresión del tratamiento siempre debe ser gradual, y una norma prudente es hacerlo a razón de un cuarto de la dosis total cada 2-3 meses (6-9 meses en total). La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros meses tras la supresión de la medicación. Es una eventualidad rara, pero posible, que una epilepsia bien controlada se haga refractaria cuando recidiva tras una supresión del tratamiento.

Niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos y controles analíticos

La posibilidad de medir el nivel en suero de los FAE se introdujo en la práctica en la década de 1970 y fue una gran ayuda para su uso más racional, en particular de los que tienen una cinética más compleja, como la PHT y la CBZ. Existe la alternativa para muchos fármacos (CBZ, ESM, GBP, LCM, LEV, OXC, PB, PHT, TPM, ZNS) de medir el nivel en saliva que es muy fácil de adquirir, sobre todo en los niños y en urgencias, y que tiene la ventaja de medir la fracción libre, no ligada a proteínas, que es la biológicamente activa. Sin embargo, esta alternativa no se ha generalizado en los laboratorios. De la mayoría de los FAE clásicos se establecieron unos límites terapéuticos que deben interpretarse en términos de probabilidad (la mayoría de los enfermos bien controlados están en esos límites) y no como un objetivo, pues en la práctica ordinaria muchos enfermos se tratan perfectamente usando dosis promedio de los FAE sin necesidad de medir los niveles. Es frecuente que

los enfermos estén libres de ataques con niveles por debajo de los considerados eficaces, pero si el paciente tiene crisis, al médico le ayuda a tomar la decisión de incrementar la dosis del fármaco sin alcanzar los niveles de probable toxicidad. Por ello, la monitorización de los niveles ayuda más a comprender y solucionar los fracasos del tratamiento que cuando el enfermo está bien controlado, en cuyo caso son mucho menos útiles. La determinación de los niveles de FAE rara vez predice reacciones adversas graves, las cuales se suelen presentar inopinadamente.

En términos generales, la monitorización de los niveles es recomendable en algunas situaciones especiales (tabla e17.7), como en casos de politerapia, en personas con insuficiencia renal o retraso intelectual, si hay datos de intoxicación, si se sospecha falta de cumplimiento por parte del paciente y durante el embarazo y puerperio (niveles libres en sangre).

Es una norma práctica de prudencia, dado que muchas interacciones son imprevisibles o no se conocen, vigilar estrechamente a todo paciente que tomando FAE reciba otra medicación, o viceversa. No están bien establecidos los niveles «terapéuticos» de la mayoría de los FAE más modernos, que se manejan en dosis estándar y en función de la respuesta clínica, tanto en términos de eficacia como de efectos adversos.

Interacciones de los fármacos antiepilépticos (tabla e17.8)

Para evitar las interacciones durante la absorción, los FAE se deben administrar separados de otros posibles fármacos. La interacción en la fijación a las proteínas produce el desplazamiento de un fármaco por otro, un fenómeno de gran importancia práctica: el fármaco que sea desplazado aumentará en su fracción libre, la que no está fijada a las proteínas y que es la farmacológicamente activa, por lo que el paciente puede tener signos de toxicidad sin que los niveles totales, que son los que se determinan de manera habitual, estén excesivamente altos.

En el hígado, los fármacos que produzcan una gran inducción enzimática facilitarán la degradación metabólica de otros fármacos y, consiguientemente, disminuirán sus niveles, o bien, al contrario, competirán por la misma vía metabólica y uno de ellos aumentará sus niveles en sangre. La PHT y el PB son grandes inductores enzimáticos y descienden los niveles o aceleran la metabolización del VPA, la CBZ, los anticoagulantes, los anovulatorios orales, los corticoides, el praziquantel y las vitaminas D y K. Muchos fármacos incrementan los niveles de PHT por competición metabólica, como las hidrazidas, la imipramina, la trimetoprima, el cloranfenicol, el metilfenidato, la cimetidina y el propoxifeno. La isoniazida eleva el nivel de PRM y el propoxifeno el de CBZ. Los antagonistas del calcio verapamilo y diltiazem, pero no el nifedipino, aumentan los niveles con riesgo de toxicidad de la CBZ y PHT. Los anticonceptivos orales disminuyen los niveles de LTG. A la inversa, los FAE inductores de enzimas hepáticas disminuyen los niveles de los anticonceptivos orales, lo que supone un riesgo de posibles embarazos.

Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos (v. tabla 17.8)

Los FAE producen una gran cantidad de efectos secundarios. Si se hace un buen seguimiento prospectivo, se observan efectos secundarios en casi la mitad de los casos, aunque es cierto que pocas veces son efectos graves o intensos. Los más frecuentes son mareo, cansancio, somnolencia y reacciones cutáneas leves.

Las pruebas bioquímicas o hematológicas casi nunca advierten de una reacción idiosincrásica grave hepática o hematológica. En pacientes asintomáticos, una hematemetría y un perfil bioquímico general anuales son suficientes, como en el resto de la población. Se debe advertir de las pequeñas modificaciones bioquímicas esperables que carecen de significado patológico, como una ligera elevación de la γ -glutamyl transferasa (en todos los FAE con capacidad de inducción enzimática hepática), el aumento del volumen corpuscular (PB), una leve hiponatremia (CBZ, OXC) o una ligera plaquetopenia (VPA). Los FAE inductores enzimáticos incrementan la homocisteína, lo que se corrige con dosis bajas de ácido fólico. Es muy importante advertir a los pacientes de los síntomas de alarma de una posible complicación grave, y que son: sangrado por las encías, equimosis, erupciones cutáneas, dolor abdominal, vómitos, ictericia, estupor y aumento de los ataques. Un caso de vigilancia especial lo constituyen los niños menores de 2 años, que pueden tener un defecto metabólico congénito o mitocondriopatía y sufrir una hepatopatía grave si reciben VPA; en estos casos, está justificado un cribado metabólico completo con gasometría, niveles de lactato y piruvato, ácidos orgánicos, amonio y carnitina. Se deben monitorizar los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico no solo con los FAE antiguos sino también con los nuevos por su relación con el desarrollo de una polineuropatía.

Resistencia al tratamiento farmacológico

Cuando un paciente no responde al primer tratamiento se debe ensayar una segunda opción y, si sigue teniendo crisis, procede derivarlo a un centro especializado (fig. 17.17), donde se deben considerar varias posibilidades:

- Un error en el diagnóstico, lo que no es raro con síncopes y crisis psicógenas.
- Mal cumplimiento del tratamiento, con ingesta nula o errática de los medicamentos.
- Error en la selección del fármaco.
- Una causa no diagnosticada en primera instancia, como un tumor de lento crecimiento, una enfermedad degenerativa o una displasia cortical.

Si no existe ninguna de esas causas de error, se deben utilizar al menos dos FAE en monoterapia o biterapia antes de establecer el diagnóstico de refractariedad.

Es importante reconocer una epilepsia refractaria de forma precoz para derivar a los pacientes a unidades de epilepsia y asegurar el diagnóstico, optimizar el tratamiento o plantear la posibilidad de un tratamiento quirúrgico. Hay factores que alertan hacia la refractariedad de las crisis, como una frecuencia inicial de crisis alta (excepto las crisis de ausencia), asociar varios tipos de crisis, la presencia de *status* epilépticos y, en algunos casos, el tipo de síndrome epiléptico.

Consejos generales y régimen de vida

La mayoría de los enfermos epilépticos que viven en su medio familiar no deben tener ninguna restricción en su dieta y régimen de vida, superados los viejos prejuicios que les prohibían el café, el chocolate, las bebidas gaseosas, el deporte, etc. La hiperventilación durante el ejercicio físico no tiene los mismos efectos que la realizada en reposo y que se utiliza durante el registro EEG para activar las anomalías paroxísticas. Los niños pueden practicar deporte, incluso bañarse, vigilados por un

monitor. Solo están prohibidos los deportes de máximo riesgo no supervisables, como el alpinismo o la pesca submarina, y los que requieran empleo de vehículos a motor. El uso de la televisión, ordenadores o videojuegos y la asistencia a discotecas solo están restringidos en el caso de epilepsias fotogénicas.

Hay dos precauciones generales: la abstención de alcohol y de otras drogas y mantener un sueño nocturno regular, pues la privación de sueño es un factor desencadenante de primer orden de todas las crisis epilépticas. Los derivados del cannabis y la cocaína desencadenan crisis frecuentemente.

Los enfermos con epilepsia de inteligencia normal no deberían sufrir ninguna discriminación laboral si están bien controlados. El permiso para conducir vehículos o maquinaria pesada es motivo de polémica. La legislación vigente en España exige, al menos, 1 año sin crisis con alteración del nivel de consciencia, y tiene en cuenta el tipo de crisis, si son diurnas o solo nocturnas, y si el carné es para conductor profesional o no lo es.

Al margen de las disposiciones legales, los médicos tienen una grave responsabilidad en el consejo a los pacientes con epilepsia no controlada para que se abstengan de conducir. No se debe autorizar la conducción a los pacientes que presenten la llegada de

la crisis de inconsciencia por un aura y aseguran que les da tiempo a hacerse a un lado en la carretera y parar, porque está comprobado que esto no es cierto en muchos casos. En cambio, se debe ser más liberal en permitir la conducción a los pacientes con muy bajo riesgo de accidente, por ejemplo con crisis solo nocturnas o muy espaciadas, y que toman bien la medicación sin abuso de alcohol. El problema principal lo plantean los jóvenes, para quienes sentirse discriminados sin permiso de conducir es un grave trastorno psicológico; para muchos de ellos, la perspectiva de poder tener el permiso es un motivo adicional para cuidar mejor su enfermedad, tomar bien el tratamiento y no hacer excesos.

El riesgo de herencia directa de los síndromes epilépticos es tan bajo y su gravedad tan moderada que no se plantea ningún consejo genético, salvo en casos especiales. Este consejo está indicado, obviamente, cuando la epilepsia es sintomática de una encefalopatía hereditaria grave.

Tratamiento en niños

En el caso de los niños, la elección del primer fármaco es todavía más difícil que en los adultos por sus repercusiones

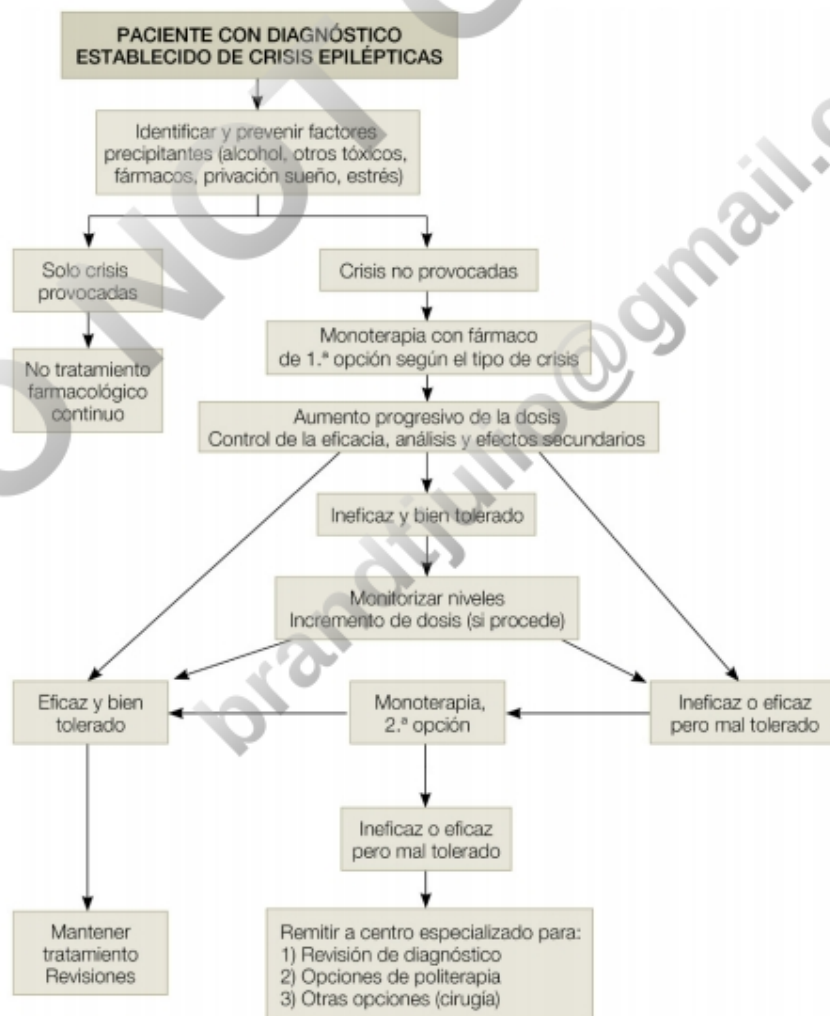


Figura 17.17 Diagrama de decisiones en el tratamiento farmacológico de las epilepsias.

sobre el desarrollo cerebral y el aprendizaje. Además, los niños presentan más tipos de crisis y síndromes epilépticos que los adultos. Por otra parte, los ensayos clínicos de los nuevos FAE no incluyen a niños o lo hacen en fases más tardías y en pequeños grupos.

La tolerabilidad y los efectos adversos también son diferentes en este grupo de edad; por ejemplo, es más frecuente y más grave el exantema producido por LTG y la hepatotoxicidad del VPA en niños menores de 2 años. El PB, que en los adultos produce sedación, provoca en los niños irritabilidad e hiperactividad. Esto se ha descrito ya con algunos de los nuevos FAE.

Debido a que los niños tienen un metabolismo más rápido que los adultos, la dosis necesaria en mg/kg de peso es relativamente mayor, pero el incremento de dosis debe ser incluso más lento para evitar los efectos adversos.

Tratamiento en el anciano

En la actualidad, la prevalencia de personas mayores de 70 años en tratamiento por epilepsia es el doble que la de los niños, y el número va en aumento. La principal causa de epilepsia por encima de los 65 años es la enfermedad vascular cerebral. El 0,7% de este grupo de edad recibe tratamiento antiepiléptico, y la epilepsia ocupa el tercer lugar en los problemas neurológicos, después de la demencia y el ictus. Existen una serie de problemas específicos del tratamiento que se resumen en el cuadro 17.8. En estudios comparativos entre diversos FAE en los que se combinan eficacia y tolerabilidad, medidas por el porcentaje de pacientes que mantienen el tratamiento a los 12 meses, los FAE que han obtenido mejor resultado en este segmento de pacientes han sido la LTG y el LEV.

Tratamiento en la mujer

Control de natalidad

Los anticonceptivos orales no aumentan la frecuencia de las crisis. Los niveles de LTG pueden descender un 50% con riesgo de crisis al administrar anticonceptivos orales y, a la inversa, sus niveles se incrementan mucho al suprimirlos. La eficacia de los anticonceptivos orales disminuye si se administran junto con FAE que sean inductores enzimáticos, por lo que en estos casos se recomiendan métodos de barrera, dispositivos intrauterinos o medroxiprogesterona intramuscular (cuadro 17.9).

CUADRO 17.8 Características de las epilepsias y su tratamiento en el anciano

Causas de epilepsia propias de la edad (ictus, demencias)
Importancia del diagnóstico diferencial (síncopes, accidente vascular cerebral, etc.)
Concurrencia de otras patologías (modificación de la farmacocinética por insuficiencia hepática o renal, interacciones de los fármacos antiepilépticos con otra medicación frecuente, como anticoagulantes, antidiabéticos, antihipertensivos, etc.)
Diferencias farmacocinéticas
Diferencias farmacodinámicas
Peligro de precipitar fallos funcionales (ataxia, caídas, fallos de memoria) por los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos

CUADRO 17.9 Efectos de los fármacos antiepilépticos sobre los anticonceptivos orales

Disminuyen la eficacia

Carbamazepina
Fenobarbital
Fenitoína
Primidona
Oxcarbazepina
Topiramato*
Eslicarbazepina

No alteran la eficacia

Valproato
Benzodiazepinas
Gabapentina
Lamotrigina**
Tiagabina
Vigabatrina
Levetiracetam
Pregabalina
Zonisamida
Lacosamida

*El topiramato solo induce, a partir de unos 200 mg/día, el metabolismo de los estrógenos, no de los progestágenos.

**La lamotrigina parece inducir el metabolismo solo de los progestágenos.

Ciclo menstrual y crisis

El 75% de las crisis se producen en relación con el ciclo menstrual y, en ocasiones, solo con la menstruación (epilepsia catamenial). El incremento de las crisis coincide con el predominio estrogénico en el ciclo (los estrógenos facilitan las crisis), o con una caída en los niveles de progesterona (esta hormona aumenta el umbral convulsivo). Existen algunas medidas para tratar de controlar mejor este tipo de crisis, como son la administración de progesterona en la segunda mitad del ciclo o de BZD (la más empleada es CLB) de forma cíclica en los días de más riesgo de las crisis.

Disfunciones reproductoras

Las mujeres con epilepsia tienen una mayor incidencia de anomalías del ciclo menstrual (amenorrea, metrorragias, variaciones en la duración de este) y síndromes ginecológicos, como ciclos anovulatorios y el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ). Desde hace años se conoce la relación de este síndrome con el VPA, aunque se ignora su fisiopatología. El SOPQ se asocia con obesidad y masculinización (hirsutismo). Este síndrome puede revertir al sustituir el VPA por LTG.

Embarazo

Se calcula que el 0,5% de todas las mujeres embarazadas sufren crisis epilépticas. Todo embarazo en una mujer con epilepsia debe considerarse de alto riesgo y vigilarse en consecuencia.

El embarazo siempre debe ser planificado. Si la paciente está libre de crisis en los últimos 2 años se puede intentar retirar la medicación y esperar 6 meses para la concepción. Si no se puede retirar la medicación, y dado que el efecto teratogénico de los fármacos se produce muy pronto tras la concepción, hay que indicar

que, tan pronto como abandone las medidas anticonceptivas, tome una dosis de 5 mg/día de ácido fólico. No hay ningún FAE que esté especialmente indicado durante el embarazo. La dosis del FAE que se indique debe ser la menor eficaz posible y fraccionada en varias tomas, para evitar que los picos altos del fármaco en la sangre materna faciliten el paso al feto. En las mujeres con alto riesgo de recaída, en especial con crisis convulsivas, no se debe reducir la medicación, porque, probablemente, son más perjudiciales para el feto las consecuencias de una o varias crisis convulsivas que los efectos de los fármacos.

El efecto del embarazo sobre el número de crisis es impredecible, aunque en general las mujeres bien controladas o con crisis poco frecuentes no suelen empeorar, lo cual ocurre solo cuando la epilepsia está muy activa (más en las epilepsias sintomáticas que en las idiopáticas). Aproximadamente la tercera parte de las mujeres con epilepsia empeoran durante el embarazo. El incremento de las crisis, cuando ocurre, se relaciona con la disminución de los niveles plasmáticos de los FAE, el estrés, la privación de sueño y el abandono de la medicación, como factores más frecuentes. También puede desempeñar una función el incremento durante el embarazo del estrógeno, que aumenta la excitabilidad neuronal.

Aunque la mayoría de las pacientes con epilepsia tienen un embarazo y un parto normales, se aprecia un porcentaje algo más elevado de hemorragias vaginales, abortos, partos prematuros e intervenciones obstétricas en el parto. Una crisis generalizada tónico-clónica es excepcional que provoque la muerte fetal intrauterina, pero el estado de mal y las crisis durante el trabajo de parto ocasionan una mortalidad fetal elevada. Las crisis recurrentes pueden tener efectos nocivos en el cerebro del feto debido a la hipoxia.

Se han descrito síndromes dismórficos por PHT, PB y otros derivados barbitúricos. Son fetopatías similares a las de otros muchos fármacos o drogas tomados en dosis altas durante el embarazo, como el bien conocido síndrome alcohólico fetal. En algunos estudios, los niños expuestos a PHT durante el embarazo han tenido un cociente intelectual menor que los controles. Se han descrito trastornos cognitivos y disminución del coeficiente intelectual en niños nacidos de madres tratadas con VPA (dosis > 800 mg/día). La toma de ácido fólico antes y durante el embarazo mejora el desarrollo intelectual.

Las malformaciones fetales importantes son dos veces más frecuentes (4-6%) que en la población general (2-4%), especialmente labio leporino, hendidura del paladar y defectos del tabique cardíaco. Hay una relación entre la toma de VPA y CBZ y la aparición de un defecto del cierre del tubo neural en una proporción del 1-2 y del 0,5-1%, respectivamente. Los defectos del cierre neural se producen muy pronto en el desarrollo del feto y se previenen con ácido fólico, al igual que en las gestantes no epilépticas. Las disrafias se pueden diagnosticar durante el embarazo por la ecografía de alta calidad (durante las semanas 18-19). La mayoría de las otras malformaciones mayores se pueden detectar mediante ecografía en las semanas 18-22. El riesgo teratógeno se incrementa exponencialmente con la politerapia.

El riesgo teratógeno de los fármacos clásicos en monoterapia es asumible, con la excepción del VPA, que es el que más teratogenia produce (global, 10,73%; > 1.500 mg/día, 24,2%; < 700 mg/día, 5,6%). La experiencia en seres humanos con los FAE nuevos es limitada, pero de los datos disponibles se deduce que el riesgo teratógeno de LTG, LEV y OXC es bajo, y se autoriza su uso durante el embarazo.

La inhibición de la vitamina K puede dar lugar a un síndrome hemorrágico en el feto en las primeras 24 horas. Con los nuevos FAE no es de temer este efecto, pero se aconseja, tradicionalmente, prescribir vitamina K en dosis de 20 mg/kg desde la semana 37 si el FAE utilizado puede inducir un déficit de aquella (especialmente el PB). La administración de 1 mg en el momento del parto a la madre y al recién nacido es, seguramente, suficiente.

Lactancia

La lactancia materna es muy beneficiosa para el bebé y no debe ser contraindicada en las mujeres con epilepsia. A pesar de que en el período neonatal es posible un aumento de los niveles de FAE en la sangre materna, el paso a la leche es insignificante en el caso de los FAE con alta unión a proteínas y algo mayor en FAE como LTG o TPM. Se pueden tomar medidas adicionales, como son fraccionar la dosis total del FAE en varias tomas, dar el pecho tras unas horas de haber tomado la medicación y vigilar los signos de intoxicación en el recién nacido (somnia excesiva, disminución del apetito, etc.). La decisión de dar de mamar debe individualizarse teniendo en cuenta los factores a favor y en contra, así como la postura personal de la madre.

Tratamiento del estado de mal convulsivo

Un estado de mal convulsivo es una urgencia médica. Las primeras decisiones en la atención extrahospitalaria se resumen en la figura 17.18. Muchos estudios han confirmado que cuanto más precoz es el tratamiento, más probabilidades hay de controlar las crisis. Por eso se recomienda que el tratamiento comience antes del traslado al hospital. El primer fármaco que se debe utilizar (tabla 17.11) es diazepam u otras BZD de acción rápida, como CLN, lorazepam o midazolam, que son igual de eficaces. El diazepam se puede emplear en los niños por vía rectal (de 0,2 a 0,3 mg/kg), incluso en los adultos (20 mg). El preparado comercial (Stesolid®) es muy práctico, pero también se puede administrar la solución i.v. por vía rectal. Midazolam es una alternativa incluso más eficaz, tanto por vía intranasal como intramuscular (10 mg en adultos, 5 mg en niños). Estudios



Figura 17.18 Diagrama de decisiones en el estado de mal. UCI, unidad de cuidados intensivos.

Tabla 17.11 Tratamiento farmacológico del estado de mal epiléptico (en adultos)

| Fármaco | Dosis | Ritmo | Vía |
|---|--|-------------------------------------|---|
| En atención extrahospitalaria | | | |
| Diazepam | 10-20 mg | — | Rectal |
| Midazolam | 10 mg | — | i.m. (intranasal o sublingual en los niños) |
| En atención hospitalaria. Primer escalón | | | |
| Diazepam | 10-20 mg | 2 mg/min | i.v. |
| Lorazepam* | 4 mg | 2 mg/min | i.v. |
| En atención hospitalaria. Segundo escalón | | | |
| Fenitoína | 700-1.000 mg | 50 mg/min | i.v. |
| Fosfenitoína* | 1.000 mg | 100 mg/min | i.v. |
| Valproato sódico | 15 mg/kg (bolo) | 1-3 mg/min | i.v. |
| | Seguidos de perfusión | 1 mg/kg/h | i.v. |
| Fenobarbital | 400-600 mg | 100 mg/min | i.v. |
| Levetiracetam | 500-1.000 mg (bolo) | 500-1.000 mg/12 h | i.v. |
| Lacosamida | 200-400 mg | — | i.v. |
| En atención hospitalaria. Tercer escalón (en la UCI) | | | |
| Propofol | 2 mg /kg (uno o dos bolos) seguidos de perfusión | 5-10 mg/kg/h | i.v. |
| Tiopental | 100-250 mg (bolo) seguidos de perfusión | En unos 20 segundos 3-5 mg/kg/ h | i.v. |
| Midazolam | 0,1-0,3 mg/kg (bolo) seguidos de perfusión | < 4 mg/min | i.v. |
| | | 0,05-0,4 mg/kg/h | i.v. |

*No disponibles en España.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; UCI, unidad de cuidados intensivos.

comparativos en niños para controlar una crisis febril prolongada (> 5 minutos) o una recurrencia han demostrado igual eficacia de midazolam intranasal (0,2 mg/kg hasta un máximo de 10 mg) o intrabucal que diazepam rectal (0,3-0,5 mg/kg hasta un máximo de 20 mg) y se considera el midazolam como la alternativa con mejor índice coste/beneficio.

Una vez en el hospital, si el paciente llega en una fase avanzada del *status* convulsivo, con signos de hipoxia grave y colapso circulatorio, debe ser ingresado directamente en la UCI. En estos enfermos ya muy inestables el riesgo de agravamiento de la situación cardiorrespiratoria por los fármacos es muy alto, y es en quienes se dan más accidentes de iatrogenia cuando se administran fármacos potencialmente depresores sin tener ni medios ni experiencia en reanimación. Este mismo riesgo existe en los toxicómanos o en los *status* de personas que han abusado de alcohol, cocaína u otras drogas, y en quienes la respuesta a los FAE puede acompañarse de efectos indeseables imprevisibles.

En primera instancia, hay que limpiar la vía aérea superior de sangre y secreciones, colocar una sonda de Guedel y administrar oxígeno. Hay que monitorizar el ECG, utilizar un pulsioxímetro y disponer el material de intubación por si fuera necesario. Se toma una muestra de sangre para determinar glucemia, iones, gases, pH y bicarbonato, calcio, niveles de FAE (si estaba previamente en tratamiento), y detectar la presencia de tóxicos exógenos (también en orina). Si existe sospecha de hipoglucemia, deben administrarse 50 ml de glucosa al 50%

por vía i.v., pero no sistemáticamente, y si hay datos de malnutrición o alcoholismo, 500 mg de tiamina i.v. y 50 mg de niacina.

Se administrará diazepam, 10-20 mg disueltos en 10 ml de suero por vía i.v. Esta dosis, si se administra lentamente (2-5 minutos), no suele tener efecto depresor respiratorio. Si no fuera efectiva, se puede repetir al cabo de unos 10 minutos, controlando de forma estrecha el ritmo respiratorio. En muchos centros se prefiere el lorazepam (2-4 mg) al diazepam por su efecto más prolongado y con menos riesgo de depresión respiratoria. El efecto del diazepam, como el de todas las BZD, es pasajero, por lo que se recomienda asociar uno de los fármacos del segundo escalón. Los bolos repetidos y las perfusiones continuas conllevan el riesgo de acumulación y de efectos secundarios graves (depresión respiratoria, hipotensión, sedación), por lo que su uso debe ser restringido (midazolam en la UCI).

El segundo escalón cuando el *status* no responde a las BZD lo constituyen cinco fármacos: PHT, PB, LEV, VPA o LCM en las dosis y pautas de la tabla 17.11. Los metaanálisis indican que su eficacia es similar. La PHT conlleva el riesgo de arritmia cardíaca, por lo que se debe monitorizar el ECG, pero tiene un efecto más prolongado.

Si no hay respuesta a los dos primeros escalones de tratamiento, se considera como un *status* refractario y el paciente debe ser necesariamente trasladado a la UCI, donde se procede a la anestesia con propofol, midazolam o tiopental (que tiene más efectos secundarios, sobre todo colapso circulatorio y aumento

de infecciones) La anestesia comporta un peor pronóstico para el paciente. Cuando las crisis han desaparecido durante 12 horas, la medicación debe retirarse de forma lenta en otras 12 horas.

Si el *status* persiste 24 horas a pesar de la anestesia, o si se reactiva al suprimirla, se considera «superrefractario». Las medidas en tales casos vienen avaladas por series de pocos casos publicados, y son ketamina, anestésicos volátiles, piridoxina, magnesio, corticoides, hipotermia y resección quirúrgica de la lesión (si existe).

El control EEG de la respuesta a la medicación es una medida necesaria, puesto que es posible que los fármacos consigan la relajación del paciente y la desaparición de las convulsiones, pero no de las descargas eléctricas corticales (estado de mal *sutil*). En ese caso, el cese de las convulsiones hace desaparecer el riesgo de las complicaciones sistémicas (rabdomiólisis, hipertermia, acidosis, etc.), pero no el del daño neuronal irreversible secundario a la actividad paroxística no controlada. Cuando los pacientes son anestesiados con barbitúricos, el control EEG también es útil para mantener la perfusión en el ritmo que provoca un patrón de «brotos supresión» (salvas de actividad eléctrica con intervalos de silencio eléctrico).

Una vez controladas las convulsiones, hay que proceder a diversas medidas diagnósticas y terapéuticas, si es que no se han podido hacer previamente:

- Para el diagnóstico etiológico, como PL o TC (sospecha de meningoencefalitis, traumatismo, tumor o hemorragia subaracnoidea).
- De tratamiento general, en particular de las numerosas complicaciones del propio *status*, como hipoxia, hipertermia, crisis adrenérgica con repercusión cardíaca, acidosis metabólica, rabdomiólisis, fracaso renal agudo, edema pulmonar, edema cerebral o desequilibrio hidroelectrolítico.
- De tratamiento específico de las enfermedades ya mencionadas y de otras posible causas, como encefalopatía hipertensiva, eclampsia o infecciones sistémicas.
- Reanudar el tratamiento antiepiléptico en los pacientes que lo hubieran abandonado.

La morbimortalidad del estado de mal convulsivo es elevada, sobre todo en el estado refractario y cuando evoluciona a un estado no convulsivo *sutil*. La morbimortalidad depende en gran parte de la causa. Así, es menor en los pacientes epilépticos que sufren *status* por abandono de la medicación o por una enfermedad menor febril intercurrente, y es mucho mayor cuando el *status* es sintomático de una agresión aguda cerebral. Se ha diseñado una tabla sencilla para puntuar la gravedad del estado de mal (tabla e17.9).

Tratamiento quirúrgico

Indicaciones y selección de los pacientes

Se entiende por cirugía de la epilepsia toda operación neuroquirúrgica que tiene como finalidad controlar las crisis epilépticas. Habitualmente se trata de pacientes portadores de una lesión benigna o estática, y el objetivo de la intervención es librarlos de las crisis, que son su auténtico problema, no de la lesión, que por sí misma suele ser inofensiva. Operar a pacientes con tumores cerebrales que se han manifestado por crisis epilépticas es neurocirugía oncológica, no cirugía de la epilepsia.

El tratamiento quirúrgico se plantea en el 20-30% de los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico (epilepsias farmacorresistentes). De ellos, el 20-40% son candidatos a una cirugía resectiva, que representa una alternativa eficiente y curativa. La experiencia acumulada sobre la eficacia y seguridad de la cirugía de la epilepsia es muy amplia. Las estadísticas indican que no crece como debiera el número de pacientes operados, ni decrece el tiempo medio de evolución, a pesar de que está bien establecido que la farmacorresistencia se puede confirmar en solo 2 años de observación y que aumentar el tiempo de duración de la epilepsia disminuye las perspectivas de éxito de la cirugía. Aun así, los resultados en pacientes operados por encima de los 45 años son satisfactorios. En el cuadro e17.5 se resumen las conclusiones principales del tratamiento quirúrgico de las epilepsias.

Aunque los programas de evaluación prequirúrgica puedan parecer caros, el beneficio supera el coste, sobre todo si se tiene en cuenta el precio de los nuevos FAE y el hecho de que, en general, el 50-70% de los jóvenes afectados van a quedar libres de crisis tras la cirugía y serán capaces de desarrollar una función productiva en la sociedad. La decisión de indicar un tratamiento quirúrgico no se debe demorar durante años, especialmente en los niños y adolescentes, en quienes el desarrollo psicomotor, la escolarización, la madurez sexual y personal y la inserción social se pueden ver seriamente afectados por una epilepsia en actividad. Una lesión focal potencialmente extirpable puede producir una encefalopatía epiléptica con graves repercusiones en el desarrollo psicomotor en solo 6 meses. Los niños toleran mejor que los adultos la cirugía de una lesión cerebral epileptógena; pueden soportar resecciones corticales más amplias sin déficit residual y, en muchos casos, la resección del tejido anormal no solo no se sigue de déficit, sino que facilita el desarrollo neuropsicológico del niño y mejora su conducta.

Además de padecer una epilepsia farmacorresistente, para ser candidato quirúrgico hay que tener en cuenta el número y el tipo de crisis y su repercusión en la calidad de vida del paciente. Padecer alguna crisis ocasional, sobre todo si es nocturna, a pesar de múltiples ensayos de tratamiento, confiere a la epilepsia el carácter de farmacorresistente, pero no justifica necesariamente una intervención quirúrgica.

El objetivo del estudio prequirúrgico es localizar y definir mediante diferentes métodos la zona epileptógena, para poder resecarla o desconectarla sin ocasionar déficits neurológicos o cognitivos. Tras una completa historia clínica y un análisis de la semiología de las crisis, la parte fundamental de ese estudio es la monitorización continua mediante vídeo-EEG. Se colocan electrodos de superficie en el cuero cabelludo y se disminuye o suprime la medicación habitual para conseguir registrar un mínimo de cuatro o cinco crisis de las que habitualmente padece el paciente. En ocasiones es preciso emplear técnicas invasivas para localizar mejor la zona epileptógena, implantando electrodos subdurales o intracerebrales. Este es el caso de la estereoelectroencefalografía (SEEG, *stereoelectroencephalography*), que permite mapear las redes epileptógenas mediante la implantación de electrodos intracerebrales por técnicas estereotáxicas.

La RM craneal debe incluir protocolos especiales con estudios volumétricos y en tres dimensiones, relaxometría, espectroscopia e imagen funcional de las áreas motoras o del lenguaje, siempre que sea posible. La SPECT crítica ayuda a

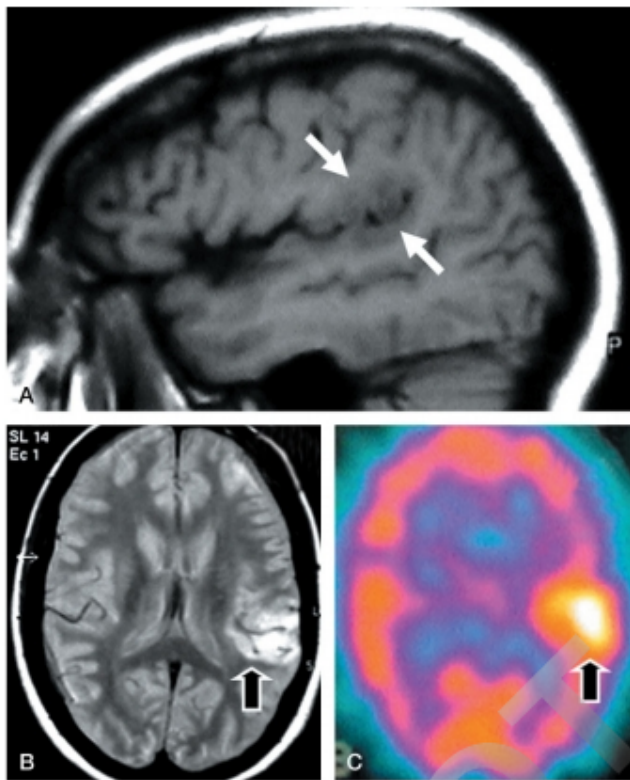


Figura 17.19 Epilepsia neocortical. Buena relación entre la displasia cortical observable en la RM (A y B) y la hiperperfusión en la SPECT crítica (C).

localizar la zona de inicio de la crisis (fig. 17.19). La técnica de superposición de imágenes de SPECT y RM (SISCOM, *subtraction ictal SPECT co-registered to MRI*) ayuda en la localización del origen de las crisis. Otros métodos menos utilizados son la estimulación magnética transcranial (en combinación con SEEG) o la estimulación transcranial ultrasónica, que puede controlar la actividad neuronal.

En la actualidad la intervención más frecuente es la lobectomía para la epilepsia con esclerosis medial temporal, las resecciones corticales para las epilepsias extratemporales con lesiones circunscritas y muy pocas intervenciones multilobulares o hemisferectomías/hemisferotomías para los síndromes hemisféricos epilépticos (hemimegalencefalia, Stuger-Weber y Rasmussen).

Es imprescindible hacer un estudio neuropsicológico completo. La existencia de defectos intelectuales o psiquiátricos graves contraindica la cirugía, pues son los que condicionan el futuro del paciente al margen de si tiene o no crisis. A esta regla general se pueden hacer excepciones individuales, como, por ejemplo, en algunos pacientes psicóticos capaces de dar su consentimiento para ser operados y cuyo tratamiento psiquiátrico puede mejorar si están libres de crisis.

La selección de candidatos debe hacerse en unidades de epilepsia multidisciplinarias y a la luz de los datos disponibles. La premisa que se debe considerar sería que un paciente que cumpla criterios para cirugía de epilepsia tiene 1/11 probabilidades de mejoría con el próximo FAE y 2/3 probabilidades de mejoría con la cirugía.

Cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal

La sensibilidad de los equipos de RM permite predecir con gran seguridad si la base patológica del caso es una esclerosis de las estructuras mediales temporales u otro tipo de lesión, como pequeños tumores, displasias o malformaciones vasculares. Estas cuatro lesiones se reparten en proporción diferente de una serie quirúrgica a otra por los sesgos de selección, pero en conjunto constituyen el 90% del total. En algunas series hasta el 30% de los pacientes tienen una patología doble, con esclerosis medial asociada con otra lesión en el mismo lóbulo temporal o en otra área cerebral. Estos casos hacen más complicadas la decisión y la técnica quirúrgica.

La epilepsia del lóbulo temporal es heterogénea en la clínica y en su substrato neuropatológico, por lo que las opciones quirúrgicas son variables. La dicotomía básica se establece entre la epilepsia medial y la neocortical.

Epilepsia medial temporal

Aproximadamente el 60% de los casos de epilepsia del lóbulo temporal tienen como base patológica una esclerosis del hipocampo, observable a simple vista en la RM convencional por atrofia macroscópica y alteraciones de la señal en secuencias de T2 y FLAIR (v. fig. 17.11). En casos dudosos se hacen mediciones volumétricas del hipocampo para demostrar el lado atrófico. La RM de 3T permite ver anomalías incluso de la estructura interna del hipocampo. La existencia de una esclerosis del hipocampo como base patológica mejora el pronóstico quirúrgico.

La semiología característica de las crisis mediales, los datos aportados por el vídeo-EEG de superficie y la neuroimagen pueden ser suficientes para la localización del foco epileptógeno; en casos de dudosa lateralización se pueden emplear electrodos de foramen oval o subdurales. En la PET-FDG practicada en un período intercrítico se suele demostrar un área de hipometabolismo de la glucosa. En la SPECT intercrítica puede observarse un área de hipoperfusión coincidente con el foco epiléptico, pero la sensibilidad de esta técnica es baja. La SPECT crítica es asequible, y se puede coordinar el estudio de vídeo-EEG con la inyección del radioligando en el instante en que se detecta el comienzo de la crisis. En estas condiciones ideales, con una inyección del radioligando antes de 30 segundos desde el comienzo de la crisis se detecta un área de hiperperfusión. La técnica de SISCOM ayuda en la localización del origen de la crisis. El estudio neuropsicológico puede detectar un defecto de memoria verbal o visual que apoye una disfunción izquierda o derecha, respectivamente.

En condiciones ideales, todos los resultados (clínica, EEG, RM, imagen funcional, neuropsicología) deben ser congruentes y definir la zona epileptógena, pero puede haber informaciones discrepantes que se resuelven mediante nuevos registros u otras pruebas. La prueba de Wada consiste en la anulación funcional de un hemisferio mediante la inyección intracarotídea de propofol o amobarbital, y sirve para lateralizar el lenguaje. Es, no obstante, una prueba engorrosa, con riesgo, a veces difícil de interpretar y en muchos centros no se practica o se ha sustituido por los estudios de RMf.

En los pacientes con evidencia de esclerosis medial bitemporal el problema es complicado. Si todas las crisis tienen su origen en un mismo lado, la cirugía en principio no estaría descartada, aunque el riesgo de amnesia residual es mayor. Si las crisis son independientes, bilaterales, tanto en los registros

EEG como en la SPECT crítica, el paciente no sería considerado candidato quirúrgico, sin necesidad de registros profundos.

En los casos bien seleccionados de epilepsia medial temporal, la cirugía ofrece buenos resultados (Engel I) en el 50-70% (incluso > 80% en algunas series), con una morbimortalidad inferior al 5%. La resección puede limitarse al hipocampo y amígdala (amigdalohipocampectomía selectiva) o bien extenderse a la neocorteza e incluir toda la parte anterior del lóbulo temporal (lobectomía temporal anteromedial). Dos metaanálisis han concluido que los resultados de la lobectomía anterior pueden ser mejores.

En general, las secuelas de la cirugía son leves. La más frecuente es la cuadrantanopsia superior homónima contralateral al lado intervenido por sección de las radiaciones ópticas. Las resecciones temporales izquierdas tienden a producir defectos en la memoria verbal, y las derechas en la memoria visual, y en ambos lados hay un defecto leve en la memoria autobiográfica. Los estudios con RMf permiten objetivar la reorganización de los circuitos del lenguaje tras la lobectomía, la cual es diferente si la resección es derecha o izquierda. Ocurrió una amnesia global grave en las lobectomías bilaterales (el famoso caso HM), pero puede ocurrir con una resección unilateral si el otro lado presenta esclerosis insospechada de estructuras mediales. Esta eventualidad es hoy día excepcional gracias a las técnicas de imagen estática y funcional. Los estudios a largo plazo (hasta 10 años) revelan que el estado cognitivo permanece estable, sin empeoramiento de la memoria.

Los beneficios de la cirugía no son solo la reducción de las crisis, sino que con ello se reduce la mortalidad, se mejora la calidad de vida y la inserción social de los pacientes y se reduce la comorbilidad psiquiátrica, aunque puede haber una depresión postoperatoria que requiera tratamiento específico; en algún caso puede ser intensa, con riesgo de suicidio. No hay relación entre la depresión y el tipo de patología (tumor o esclerosis medial).

La decisión de operar a los pacientes con neuroimagen normal es controvertida, pues no hay acuerdo en la literatura en cuanto a los resultados. En algunas series el resultado es similar al de los pacientes con lesiones demostradas en la RM, mientras que en otras series los buenos resultados descienden al 55% a los 5 años. La remisión de las crisis se puede producir inmediatamente tras la cirugía, pero, a veces, pasados unos meses aparece el fenómeno conocido como *running-down* y las crisis se van espaciando. El plazo para la supresión del tratamiento farmacológico es variable, de unos meses a 2 años. Datos recientes indican que el porcentaje de recaídas es menor si se mantiene una dosis mínima de un FAE. Entre el 14 y el 36% de los pacientes que se quedan libres de crisis tras la cirugía vuelven a presentarlas tras 2-5 años de suprimirles el tratamiento. La persistencia de crisis tras la intervención puede deberse a una resección insuficiente, a una mala localización del origen de las crisis o a la existencia de una patología doble con error en el foco de origen de las crisis.

Epilepsias temporales con otras lesiones

En estos casos, la localización eléctrica del «foco» epiléptico no siempre coincide con la zona de lesión macroscópicamente visible en la RM. Siempre hay que demostrar que la lesión o el tejido inmediatamente perilesional es el origen de las crisis. En estos casos se habla de «área epileptógena». Dentro del «área epileptógena» se pueden distinguir cuatro zonas: a) zona o lesión

estructural macroscópica detectada por imagen; b) zona epileptógena origen de las descargas EEG intercríticas; c) zona del déficit funcional detectable por test neuropsicológicos o neurológicos, y d) zona del comienzo ictal y zona generadora de la sintomatología ictal. El resultado de la cirugía es mejor si se pueden extirpar todas las zonas y no solo la eléctricamente más activa, o solo la lesión. La «lesionectomía» rara vez resuelve el problema.

Cirugía en otras áreas corticales («extratemporal»)

La cirugía en otras áreas corticales epileptógenas distintas del lóbulo temporal es posible, pero los resultados dependen del tipo de lesión. En los casos en los que se identifica una displasia cortical focal de tipo II, sobre todo si esta se localiza en el fondo de un surco, se obtienen resultados excelentes en el 90% de los pacientes. En los casos sin lesión en la imagen, los resultados son malos, y en epilepsias frontales pueden ser de menos del 30% de los pacientes libres de crisis a los 5 años.

En los pacientes con epilepsia extratemporal no hay un protocolo de estudio ni una cirugía estándar, y cada caso debe considerarse de manera individual. Muchos pacientes, sobre aquellos en los que no se identifica una lesión en la RM, necesitarán un estudio mediante vídeo-EEG con electrodos profundos o subdurales que incluya el registro espontáneo de crisis y el mapeo por estimulación cortical. Si se identifica un foco eléctrico localizado, es posible operar a pacientes con neuroimagen normal. La causa subyacente más frecuente suele una displasia cortical no visible en la RM (fig. 17.20).

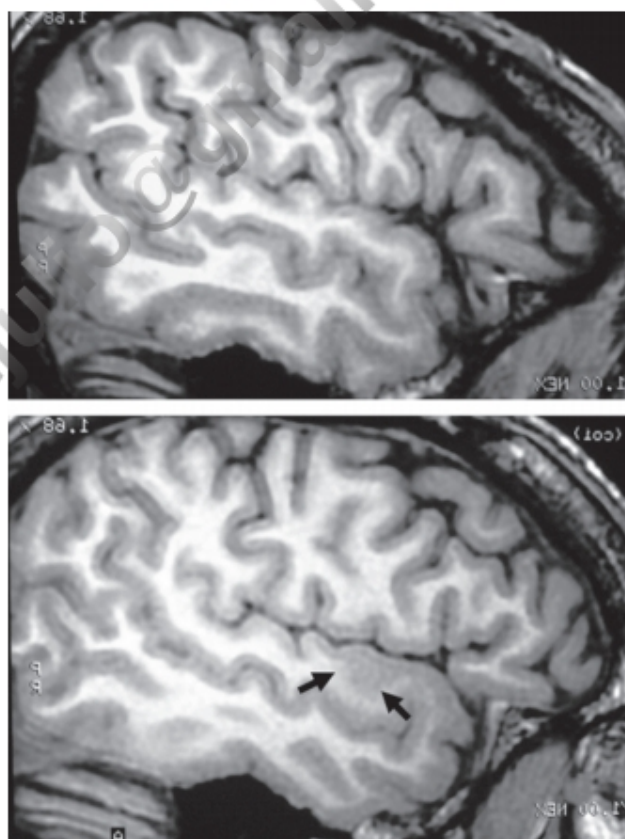


Figura 17.20 Displasia cortical focal en la circunvolución temporal superior.

El principio general de que para un buen resultado es preciso extirpar la lesión y la zona epileptógena tiene algunas excepciones, que es preciso tener en cuenta en la decisión de operar. Por ejemplo, en pacientes con varios focos de esclerosis tuberosa o de displasia cortical, la extirpación de la lesión más activa puede conllevar resultados aceptables. Está demostrado que la actividad epiléptica surge del propio tubérculo. Lo mismo en la extirpación guiada por registro intraoperatorio de una polimicrogiria uni- o bilateral. La capacidad epileptógena de las displasias es muy variable, y en el mismo paciente una puede ser la causa de las crisis mientras que las otras son silentes o solo producen puntas intercríticas, por lo que la cirugía no está necesariamente contraindicada.

Otras indicaciones y técnicas quirúrgicas

En los casos de epilepsias de origen hemisférico o generalizadas en las que no es posible actuar focalmente, las técnicas de desconexión constituyen una alternativa paliativa. La hemisferectomía clásica consistía en la extirpación quirúrgica de la práctica totalidad del hemisferio afecto, con un alto índice de complicaciones (hemosiderosis tardía, hidrocefalia). Es por ello que la técnica ha evolucionado hacia la desconexión de las estructuras neocorticales sin exéresis del tejido cerebral (hemisferotomía). Actualmente está indicada en la encefalitis de Rasmussen, epilepsias catastróficas de la infancia, síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía, enfermedad de Sturge-Weber, entre otras, con resultados favorables hasta en el 60-90% de los casos según algunas series. La callosotomía o sección del cuerpo calloso, total o limitada a los dos tercios anteriores, es también una técnica de desconexión que está indicada en pacientes con epilepsia generalizada intratable; el retraso mental no es una contraindicación. La sección del cuerpo calloso pretende impedir la difusión de las crisis. Las crisis que mejor responden son las que provocan caídas (crisis atónicas, tónicas o mioclónicas), sobre todo en el contexto del síndrome de Lennox-Gastaut. Se puede conseguir una mejoría de las crisis hasta en el 60% de los pacientes. Las complicaciones inmediatas a la callosotomía (estado de mal, mutismo acinético, incontinencia, bradicinesia, alteraciones motoras manuales por desconexión) son transitorias y mejoran en los siguientes 3 meses.

La termoablación estereotáxica se ha utilizado con buen resultado en la indicación específica de un nódulo solitario de heterotopia periventricular.

Estimulador del nervio vago

Es la técnica paliativa más indicada en casos muy seleccionados de pacientes con epilepsias refractarias y que no son candidatos a cirugía directa del foco epiléptico. Su mecanismo de acción no es bien conocido, aunque se cree que está implicado el sistema adrenérgico. El porcentaje de respondedores a esta terapia (reducción de las crisis en $\geq 50\%$) se sitúa en el 40-60%; menos del 5% de los pacientes queda libre de crisis. Los efectos adversos (3% de los casos) son leves (ronquera, dolor de garganta, cefalea, mareos), y su principal desventaja es su elevado coste.

Estimulación cerebral profunda

La estimulación bilateral del núcleo anterior del tálamo consigue resultados favorables en el 50% de los casos. Actualmente

es la diana intracerebral más utilizada en epilepsia. Entre sus efectos adversos hay que señalar las alteraciones de memoria y la depresión.

Cirugía con bisturí de rayos γ

Se ha utilizado en la epilepsia temporal medial, con resultados discretos y no es eficaz en otras localizaciones. La radiocirugía no está exenta de riesgos, tales como empeoramiento de las crisis, defectos del campo visual (50%), amnesia verbal (25%), cefaleas (70%) y un edema tan intenso que exija una lobectomía (3%).

La mayor experiencia de la radiocirugía con bisturí de rayos γ se tiene en los hamartomas diencefálicos (que suelen producir crisis gelásticas). En los niños los resultados son favorables en el 60%, siendo precisa la radiación completa del hamartoma, pues la técnica de «desconexión» es ineficaz.

Dieta cetógena

Es una dieta rica en grasas y pobre en proteínas e hidratos de carbono. La cetosis que se produce se considera el principal factor antiepiléptico. Tiene una gran cantidad de efectos secundarios y es difícil de llevar. Su utilidad queda restringida prácticamente a niños, sobre todo en casos de deficiencia de GLUT-1 o piruvato deshidrogenasa.

Problemas psicológicos y psiquiátricos

Estos problemas son frecuentes en los pacientes con epilepsia. Muchos estudios sobre su frecuencia están sesgados por la selección de la muestra, sea entre pacientes institucionalizados o entre los que se atienden en consultas especializadas. Pero aun en estudios comunitarios casi la tercera parte de los pacientes con epilepsia están diagnosticados de ansiedad o depresión.

Alteraciones psicológicas

Las más comunes en los adultos son la ansiedad y la depresión, por diversos factores asociados tales como la propia naturaleza de la enfermedad, las limitaciones que las crisis y el tratamiento médico imponen al desarrollo personal, el rechazo social, así como el efecto depresor de muchos fármacos. Hay muchos datos que sugieren una comorbilidad entre epilepsia, depresión, suicidio y migraña. La depresión que aparece después de la cirugía de la epilepsia es relativamente frecuente ($\leq 10\%$ de los casos, aunque en nuestra experiencia no ha ocurrido ningún suicidio en 130 pacientes operados por lobectomía temporal). En general no es grave, pero debe vigilarse, porque en algunas experiencias ha conducido al suicidio. En algunos estudios se ha detectado una mayor incidencia de ideas suicidas entre los pacientes que toman los FAE modernos con más efecto afectivo (LEV, VGB, TGB, TPM) frente a los que toman los que no tienen ese efecto (LTG, GBP, PGB, OXC). El tratamiento farmacológico de la depresión es problemático, porque todos los antidepresivos, tanto los tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), facilitan las crisis (v. cap. 29). Los tetracíclicos son los de mayor riesgo. También el litio facilita los ataques. Se ha sugerido que doxepina sería el menos peligroso, pero en la práctica el uso de los modernos ISRS no conlleva un riesgo inaceptable.

Trastornos psiquiátricos

Trastornos de la personalidad

Los trastornos de la personalidad se observan sobre todo en los pacientes que asocian otros factores etiológicos como defectos intelectuales, mala inserción familiar, desajuste social y escolar, reacción desfavorable del paciente a la enfermedad y iatrogenia por los fármacos. Entre los epilépticos no hay desviaciones sexuales particulares. Al contrario de lo que se decía antiguamente, se ha detectado en los hombres con epilepsia del lóbulo temporal una mayor tendencia a la hiposexualidad y al celibato que a la hipersexualidad. Hay comunicaciones anecdóticas de ninfomanía, exhibicionismo o fetichismo, sin pruebas de una relación con la epilepsia en sí misma, ni de que esas conductas sean estadísticamente más frecuentes entre los epilépticos que en el resto de la población.

Entre los pacientes con crisis focales de origen temporolímico se ha descrito como prevalente una personalidad con excesiva adhesión interpersonal (viscosidad afectiva), tendencia a escribir largas cartas o poemas farragosos, a veces con una letra de tamaño desmesurado (hipergrafía), y una preocupación anormal por temas metafísicos, religiosos o de influencias cósmicas. Sin duda que estos rasgos de personalidad se encuentran en ciertos epilépticos, pero muchos dudan de que sean más frecuentes que en otras personas con disfunciones del sistema límbico sin epilepsia y, en cualquier caso, solo aparecen en una mínima parte de los pacientes si no se seleccionan sesgadamente en consultas especializadas. Las series modernas de cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal confirman que es esperable una mejoría en el ajuste social y en la personalidad en la mitad de los casos operados, en especial en los portadores de una esclerosis medial del lóbulo temporal (que también son los que más mejoran en cuanto al número de crisis).

Tampoco hay ninguna relación general entre las epilepsias y la conducta antisocial violenta. Con frecuencia los pacientes encefalopatas y oligofrénicos tienen reacciones agresivas, pero esto es independiente de que padezcan o no crisis epilépticas. La inmensa mayoría de los psicópatas antisociales o criminales condenados no son epilépticos, aunque algunos hayan recibido sustanciales reducciones de condenas gracias a la utilización hábil y abusiva del EEG por sus abogados y peritos médicos. El estudio sistemático de algunas series de criminales ha demostrado una incidencia alta entre ellos de disfunción orgánica cerebral de diferentes etiologías, historia de malos tratos en la infancia, paranoia y alcoholismo, pero no de epilepsia.

Un problema frecuente es el de los pacientes con crisis psicógenas pseudoepilépticas, cuyo tratamiento comienza con una buena información a los pacientes de la naturaleza del problema. Solo con esa intervención llevada a cabo por una persona experta (el propio neurólogo que hace el diagnóstico), cuando es bien aceptada por el paciente, se consigue que un porcentaje importante de ellos mejoren y que cesen las crisis o se hagan más espaciadas; sobre todo, disminuye su dramatismo y la frecuentación de los servicios de urgencias. Si a pesar de ello persisten las crisis, se hace necesaria una intervención multidisciplinaria con apoyo psicológico y psiquiátrico, pues los pacientes con este trastorno no solo tienen un serio distrés psicológico sino también una comorbilidad psiquiátrica importante, como ansiedad o depresión. No hay un método terapéutico reconocido como más eficaz.

Psicosis

La psicosis se presenta de dos maneras evolutivas: de forma episódica o permanente. En ambos casos el fenotipo más frecuente es de tipo paranoide.

La psicosis episódica puede tener relación o no con las crisis, o se puede desencadenar por cambios en la medicación, en especial de los fármacos que tienen más efecto gabaérgico. Ocasionalmente la crisis psicótica se puede provocar por la supresión de un fármaco (p. ej., VPA). El LEV es el FAE más implicado en la inducción de una crisis psicótica. También se han descrito con LTG y TPM, además de con los clásicos. Rara vez tienen psicosis los pacientes bajo tratamiento con CBZ.

Los trastornos de tipo psicótico se relacionan, sobre todo, con las crisis temporolímicas, con datos en el EEG y en la imagen de anomalías más complejas que en los pacientes sin psicosis. Es posible que la repetición de psicosis poscríticas facilite el desarrollo de psicosis permanente. Los pacientes con síndromes psicóticos permanentes, más a menudo de tipo paranoide o esquizofrénico, pueden sufrir oscilaciones en su estado según los fármacos o los ataques. Los estados psicóticos permanentes ocurren con independencia del buen o mal control de las crisis, e incluso sin relación con el resultado de una intervención quirúrgica. Los pacientes con psicosis relacionadas con las crisis tienen mayor riesgo de psicosis permanente posquirúrgica. Pero la psicosis puede aparecer en pacientes curados tras la cirugía que no eran psicóticos previamente. La psicosis es una contraindicación general para la cirugía, salvo en casos muy sopesados individualmente.

Todavía se debate si los estados psicóticos en la epilepsia temporolímica se relacionan o no con el lado lesionado y el sustrato patológico.

Los pacientes epilépticos con psicosis permanente o intermitente son el prototipo, junto con los encefalopatas oligofrénicos que además tienen ataques, de la minoría de pacientes epilépticos ingresados en los asilos. Por razones ancestrales, estos seres desgraciados eran catalogados en los asilos por el síntoma más aparente, la epilepsia, y a ella se atribuían sus trastornos mentales, en lugar de considerar que ambos son expresión de su daño cerebral. Este error se ha difundido durante años a través de cierta literatura médica psiquiátrica, y ha contribuido a extender una imagen peyorativa de las epilepsias en general, que no se ajusta a la realidad de una mayoría de pacientes epilépticos bien controlados e integrados en la vida normal.

El tratamiento farmacológico de las psicosis conlleva el riesgo de provocar crisis, pues todos los neurolepticos disminuyen el umbral convulsivo. Las fenotiazinas y, sobre todo, la clozapina son los de mayor riesgo. Se ha calculado que los nuevos antipsicóticos (olanzapina, risperidona) tienen un riesgo similar al haloperidol, y son los que deberían indicarse.

Alteraciones cognitivas

Debe prestarse mucha atención al estado cognitivo de los pacientes. Más de la mitad de ellos aquejan deterioro de la memoria, de la atención y de la concentración. Estas quejas son más frecuentes en personas con epilepsia del lóbulo temporal, si padecen epilepsias refractarias, si están en tratamiento con determinados fármacos (p. ej., PB o TPM), o en politerapia, o bien si presentan estado de ánimo depresivo. El funcionamiento cognitivo es un componente crítico en la calidad de vida de los

pacientes con epilepsia, y debe evaluarse en aquellos casos con epilepsia refractaria, sobre todo en la selección, antes y después de la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal.

Problemas sociales y legales

Los pacientes con epilepsia soportan, además de las consecuencias inevitables de sufrir una enfermedad crónica, un *plus* derivado de la imagen social peyorativa de la enfermedad. La inmensa mayoría ocultan su enfermedad salvo a sus más allegados. No la declaran cuando intentan acceder a un puesto de trabajo o a la obtención de un permiso de conducir, de armas o de cualquier otro tipo. Las asociaciones de ayuda mutua no se desarrollan con la pujanza que deberían tener, pues los pacientes no acuden para no declarar su enfermedad. Solo aquellos que han asumido situarse en un nivel social de enfermo crónico y protegido suelen participar en ellas, lo cual no hace sino contribuir a que esa imagen de enfermedad degradante sea la que se transmite a la sociedad.

Los pacientes a quienes se diagnostica epilepsia tienen algunas restricciones sociales, las más importantes de las cuales son: la conducción de vehículos, la utilización privada de armas de fuego, el acceso a la práctica de determinadas actividades deportivas y la donación de sangre, y, desde el punto de vista laboral, profesiones que incluyan la tenencia y uso reglamentario de armas de fuego, títulos de pilotaje de aeronaves y helicópteros, de controlador aéreo, de profesiones marítimas, de buceador profesional y de ferroviario. Estas restricciones legales son diferentes de uno a otro estado. La ley española prohíbe conducir a personas que hayan tenido crisis en el transcurso del último año (Real Decreto 772/1997).

En caso de licencias para conductores profesionales, este período se aumenta a 5 años, sin crisis y sin tratamiento. Si las crisis son *exclusivamente* durante el sueño, es posible obtener el permiso de conducción tras un período de 1 año durante el cual el paciente presente solo crisis durante el sueño. Si existen crisis mioclónicas, se requiere un período mínimo de 3 meses (1 año para profesionales) libre de crisis. En caso de una crisis convulsiva única, deberá pasar un período mínimo de 6 meses para la obtención del permiso (mínimo 12 meses para profesionales).

Los problemas legales derivan, en gran parte, de la influencia perniciosa de cierta bibliografía psiquiátrica en la práctica forense, y de la influencia de esta, a su vez, en los tribunales, que han creado una jurisprudencia inaceptable desde el punto de vista neurológico. Esta jurisprudencia negativa se ha extendido a todos los códigos (civiles, laborales, eclesiásticos, militares, etc.), y debería revisarse. La consideración de la epilepsia en términos generales como una enfermedad mental conlleva abusos en diversos sentidos. Por una parte, todo paciente con epilepsia, por el hecho de serlo, ve limitados sus derechos y puede verse privado de su capacidad en términos jurídicos. Por otro lado, el abuso ante los tribunales de recurrir a la disminución de la consciencia durante las crisis o durante los períodos precríticos o poscríticos, a la supuesta agresividad de los pacientes en esos momentos o a los trastornos permanentes de personalidad, ha permitido extender la falta de imputabilidad a delincuentes amparados por una etiqueta injustificada de sufrir epilepsia, a veces apoyando el diagnóstico solo en hallazgos inespecíficos del EEG. La imputabilidad de un paciente con epilepsia en un acto criminal debe evaluarse de manera individual, no bajo unos principios generales que solo contribuyen a perjudicar la imagen social de la mayoría de ellos.

Bibliografía

- Aghakhani Y, Liu X, Jette N, Wiebe S. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: A systematic review. *Epilepsia* 2014;55:1892-901.
- Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:433-9.
- Bast T, Carmant L. Febrile and other occasional seizures. *Hand Clin Neurol* 2013;111:477-91.
- Bauer J, Buchmüller L, Reuber M, Burr W. Which patients become seizure free with antiepileptic drugs? An observational study in 821 patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2008;117:55-9.
- Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Shinnar S, Bazil C, et al. Multicenter study of epilepsy surgery. Reduction of AEDs in postsurgical patients who attain remission. *Epilepsia* 2006;47:64-71.
- Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006;60:73-9.
- Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015;14:615-24.
- Binder LM, Salinsky MC. Psychogenic nonepileptic seizures. *Neuropsychol Rev* 2007;17:405-12.
- Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CS, Polster T, van Nieuwenhuizen O, et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol* 2012;11:784-91.
- Brodie MJ. Pharmacological treatment of drug-resistant epilepsy in adults: a practical guide. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:82.
- Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-54.
- Brown RJ, Syed TU, Benbadis S, LaFrance WC Jr, Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2011;22:85-93.
- Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 2008;131:2243-63.
- Camfield P, Camfield C. Monitoring for adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006;47:31-4.
- Cervenka MC, Kaplan PW. Epilepsy. *Semin Neurol* 2016;36:342-9.
- Claassen J, Rivielo JJ, Silbergleit R. Emergency neurological life support: status epilepticus. *Neurocrit Care* 2015;23:5136-42.
- Cleary RA, Baxendale SA, Thompson PJ, Foong J. Predicting and preventing psychopathology following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2013;26:322-34.
- Cleary RA, Thompson PJ, Thom M, Foong J. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy: Risk factors and postsurgical outcome? *Epilepsy Research* 2013;106:264-72.
- Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:922-30.
- Fernandez-Alvarez E. Polymorphic, benign, nonepileptic, paroxysmal, infantile movements (Fejerman condition). *J Pediatr Neurol* 2015;13:231-6.
- Fernández-Torre JL, Kaplan PW. Subacute encephalopathy with seizures in alcoholics (SESA syndrome) revisited. *Seizure* 2014;23:393-6.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-30.
- Fowle AJ, Binnie CD. Uses and abuses of the EEG in Epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 3):10-8.
- French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 1):3-7.
- Gataulina S, Dulac O. Rasmussen's encephalitis: are there new, better therapeutic medical and surgical guidelines? *Epilepsia* 2010;51(Suppl 1):92-3.
- Gong DJ, Lerman AM. Practice update: review of anticonvulsant therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:39.
- Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl 4):9-18.
- Guilliam FG. Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005;18:129-33.
- Helbig J, Lowenstein DH. Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Curr Opin Neurol* 2013;26:179-85.
- Helbig K, Farwel Hagman K, Shinde D, Mroske C, Powis Z, Li S, et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genetics Med* 2016;18:898-905.
- Hingray C, Biberon J, El-Hage W, de Toffol B. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:263-9.
- Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 2007;20:188-93.
- Immonen A, Jutila L, Muraja-Murro A, Mervaala E, Äikiä M, Lamusuo S, et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010;11:2260-9.
- Jackson MJ, Turkington D. Depression and anxiety in epilepsy. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl):i45-7.
- Janzky J, Janzky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005;128:395-404.
- Jette N, Sander JW, Keezer MR. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *Lancet Neurol* 2016;15:982-94.
- Jette N, Wiebe S. Update on the surgical treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2013;26:201-7.
- Kasper BS, Kasper EM, Pauli E, Stefan H. Phenomenology of hallucinations, illusions, and delusions as part of seizure semiology. *Epilepsy Behavior* 2010;18:13-23.
- Kasteleijn-Nolst Trenite DGA. Provoked and reflex seizures: Surprising or common? *Epilepsia* 2012;53(Suppl 4):105-13.
- Kellinghaus C, Lüders HO. Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2004;6:223-9.
- Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. 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.
- Koeppe MJ, Caciagli L, Pressler RM, Lehnertz K, Beniczky S. Reflex seizures, traits, and epilepsies: from physiology to pathology. *Lancet Neurol* 2016;15:92-105.
- Korff CM, Scheffer IE. Epilepsy classification: a cycle of evolution and revolution. *Curr Opin Neurol* 2013;26:163-7.
- Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol* 2010;9:27-9.
- Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011;369:919-26.
- La Fougere C, Rominger A, Forster S, Geisler J, Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy. A critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15:50-5.
- Lam AD, Zepeda R, Cole A, Cash SS. Widespread changes in network activity allow non-invasive detection of mesial temporal lobe seizures. *Brain* 2016;139(Pt 10):2679-93.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2017;16:523-31.
- Lesca G, Depienne C. Epilepsy genetics: The ongoing revolution. *Rev Neurol (Paris)* 2015;171:539-57.
- Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DL, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol* 2014;75:178-85.
- Malkan A, Beran RG. An appraisal of the new operational definition of epilepsy—Then and now. *Epilepsy Behav* 2014;41:217-20.
- Martinez-Ferri M, Peña Mayor P, Perez Lopez-Fraile I, Escartin Siquier A, Martin Moro M, Forcadas Berdusan M; registro EURAP España. Comparative study of antiepileptic drug use during pregnancy over

- a period of 12 years in Spain. Efficacy of the newer antiepileptic drugs lamotrigine, levetiracetam, and oxcarbazepine. *Neurologia*. 2016 Jul 21. pii: S0213-4853(16)30080-9.
- McGovern RA, Banks GP, McKhann GM II. New techniques and progress in epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:65.
- Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006;13:445-50.
- Møller RS, Wuttke TV, Helbig I, Marini C, Johannesen KM, Brilstra EH, et al. Mutations in GABRB3: From febrile seizures to epileptic encephalopathies. *Neurology* 2017;88(5):483-92.
- Monaghan TA, Delanty N. Lafora disease: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2010;24:549-61.
- Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2015;385:884-98.
- Mostacci B, Bisulli F, Alvisi L, Tomson T. Ictal characteristics of psychogenic nonepileptic seizures: What we have learned from video/EEG recordings—A literature review. *Epilepsy Behav* 2011;22:144-53.
- Myers C, Mefford H. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med* 2015;7:91.
- Nabbout R. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 6):54-6.
- Noachar S, Binnie C, Ebersole J, Manguière F, Sakamoto A, Westmoreland B. A glossary of terms commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:21-41.
- Pal DK, Ferries C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, Caraballo R, et al. Idiopathic focal epilepsies: the “lost tribe”. *Epileptic Disord* 2016;18:252-88.
- Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008;131:2264-86.
- Pandolfo M. Pediatric epilepsy genetics. *Curr Opin Neurol* 2013;26:137-45.
- Patterson KP, Baram TZ, Shinnar S. Origins of temporal lobe epilepsy: febrile seizures and febrile status epilepticus. *Neurotherapeutics* 2014;11:242-50.
- Perucca E, Tomson T. Prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet* 2006;367:1467-9.
- Pohlmann Eden B. Issues when treating epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand* 2005;112:40-6.
- Reid DN, Prunetti L, Samuelsson L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M, et al. Mutations in PROSC disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitamin-B6-dependent epilepsy. *Am J Hum Genet* 2016;99:1325-37.
- Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus. *Arch Neurol* 2005;62:1698-702.
- Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014;13:1114-26.
- Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966-77.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-21.
- Scheffer IE, Mefford HC. Epilepsy: Beyond the single nucleotide variant in epilepsy genetics. *Nat Rev Neurol* 2014;10:490-1.
- Shbarou R, Mikati MA. The expanding clinical spectrum of genetic pediatric epileptic encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23:134-42.
- Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134:2802-18.
- Shorvon SD, Perucca E, Fish DR, Dodson WE, editors. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004.
- Sillanpää M, Gissler M, Schmidt D. Efforts in epilepsy prevention in the last 40 years: lessons from a large nationwide study. *JAMA Neurol* 2016;73(4):390-5.
- Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy—Prospective, long term population based study. *Brain* 2006;129:617-24.
- Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010;363:2522-9.
- Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD008497.
- Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, Brodie MJ. Antiepileptic drug combinations—have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res* 2012;98:194-8.
- Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in adults—insights into the invisible. *Nat Rev Neurol* 2016;12:281-94.
- Symonds JD, Zuben SM, Johnson MR. Advances in epilepsy gene discovery and implications for epilepsy diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2017;30:193-9.
- Tague A, Howell K, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304-16.
- Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain* 2008;131:2287-94.
- Thom M, Mathern GW, Cross JH, Bertram EH. Mesial temporal lobe epilepsy: how do we improve surgical outcome? *Ann Neurol* 2010;68:424-34.
- Van Baalen A, Vezzani A, Hausler M, Kluger G. Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics* 2017;48:5-18.
- Varakdar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014;13:195-205.
- Vining EP. Ethosuximide in childhood absence epilepsy—older and better. *N Engl J Med* 2010;362:843-5.
- West S, Nolan SJ, Newton R. Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence. *Epileptic Disord* 2016;18:113-21.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224.
- Whelan H, Harmelink M, Chou E, Salloway D, Khan N, Patil R, et al. Complex febrile seizures—A systematic review. *Dis Mon* 2017;63(1):5-23.
- Willmore LJ, Lowenstein DH. Epilepsy and trauma: a persistent challenge. *Neurology* 2010;75:202-3.
- Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017;44:48-52.
- Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014;23:167-74.
- Zaccara G, Messori A, Cincotta M, Burchini G. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand* 2006;114:157-68.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de estos fármacos es de elección en la epilepsia mioclónica juvenil?
 - a. Vigabatrina.
 - b. Carbamazepina.
 - c. Valproato.
 - d. Fenobarbital.
2. Una joven de 20 años acude al médico porque desde hace 6 meses tiene unos episodios que comienzan con una mala gana en el epigastrio, que le asciende hacia la garganta; a continuación tiene una gran angustia y miedo, y durante 1 o 2 minutos no contesta si le hablan. Ha notado que estos síntomas son más frecuentes cuando está nerviosa o durante la menstruación. La exploración neurológica, el EEG y la RM cerebral son normales. ¿Cuál de estas es la mejor opción?
 - a. Remitirla al psiquiatra.
 - b. Repetir la RM.
 - c. Hacer un EEG de sueño.
 - d. Iniciar un tratamiento antiepiléptico.
3. En la epilepsia benigna infantil con paroxismos centrotemporales, una de las siguientes afirmaciones es cierta:
 - a. Nunca se ve en dos hermanos.
 - b. Todos los niños con paroxismos en el EEG tienen crisis.
 - c. Todos los niños que tienen crisis requieren tratamiento.
 - d. Las crisis tienen predominio nocturno.
4. El tratamiento específico de las ausencias típicas es:
 - a. Etosuximida.
 - b. Carbamazepina.
 - c. Fenitoína.
 - d. Fenobarbital.
5. En las epilepsias generalizadas idiopáticas, ¿cuáles son los fármacos de primera elección?
 - a. Clobazam/lamotrigina.
 - b. Carbamazepina/oxcarbazepina.
 - c. Fenitoína/topiramato.
 - d. Valproato/levetiracetam.
6. El patrón EEG que acompaña a las ausencias típicas es:
 - a. La punta-onda generalizada a 3 Hz.
 - b. La punta-onda multifocal.
 - c. La punta-onda a 2 Hz.
 - d. Los ritmos rápidos reclutantes.
7. En la epilepsia mioclónica juvenil no se observa uno de los siguientes tipos de crisis:
 - a. Mioclonías espontáneas.
 - b. Mioclonías fotosensibles.
 - c. Ausencias.
 - d. Crisis focales complejas.
8. Cuál de estas afirmaciones es cierta referida a las crisis psicógenas pseudoepilépticas?
 - a. Son más frecuentes en los hombres.
 - b. Nunca son farmacorresistentes.
 - c. Pueden simular un *status* epiléptico.
 - d. Nunca se observan en ancianos.

9. En el síndrome de Lennox-Gastaut se observan todos los siguientes tipos de crisis excepto una:
 - a. Crisis de ausencia típica.
 - b. Crisis astatomioclónica.
 - c. Crisis tónicas.
 - d. Crisis tónico-clónicas.
10. La base estructural más frecuente de las crisis gelásticas es:
 - a. La esclerosis del hipocampo.
 - b. El hamartoma hipotalámico.
 - c. El hamartoma de la región pineal.
 - d. La displasia cortical frontal.

Respuestas

1. Correcta: c. Valproato ha demostrado una gran eficacia en el control de todos los tipos de crisis en la epilepsia mioclónica juvenil (ausencias, mioclonías, crisis generalizadas convulsivas). De los nuevos fármacos, es también eficaz el levetiracetam.
2. Correcta: d. La descripción de las crisis de baja de consciencia precedidas de aura epigástrica y de trastornos afectivos, todas breves y estereotipadas, son altamente indicativas de crisis epilépticas amigdalohipocámpicas. No está indicado administrarle ansiolíticos ni remitirla al psiquiatra. Repetir la RM no aportará más datos. Un EEG de sueño puede ser de ayuda, pero no es necesario para comenzar un tratamiento antiepiléptico.
3. Correcta: d. Las crisis de este tipo de epilepsia benigna infantil ocurren preferentemente durante el sueño. Los otros supuestos son falsos: es a menudo familiar, muchos niños tienen paroxismos en el EEG pero no tienen crisis, y muchos niños no necesitan tratamiento.
4. Correcta: a. La etosuximida solo está indicada en las ausencias típicas por inhibir las corrientes de calcio de tipo T en el tálamo.
5. Correcta: d. El valproato y el levetiracetam son los fármacos de primera elección en las epilepsias generalizadas idiopáticas, aunque otras opciones (c o d) son alternativas correctas.
6. Correcta: a. El ritmo punta-onda a 3 Hz es patognomónico de las ausencias típicas.
7. Correcta: d. En la epilepsia mioclónica juvenil se ven todos los tipos de crisis propuestos menos las parciales complejas, que son propias de las epilepsias focales corticales.
8. Correcta: c. Las crisis psicógenas pueden parecer un estado de mal y los pacientes reciben tratamiento intensivo en la UCI. Son más frecuentes en mujeres, son farmacorresistentes, se pueden observar en personas ancianas y es fácil provocarlas por sugestión.
9. Correcta: a. Las ausencias típicas son propias de las epilepsias idiopáticas.
10. Correcta: b. Las crisis gelásticas se asocian característicamente al hamartoma hipotalámico.

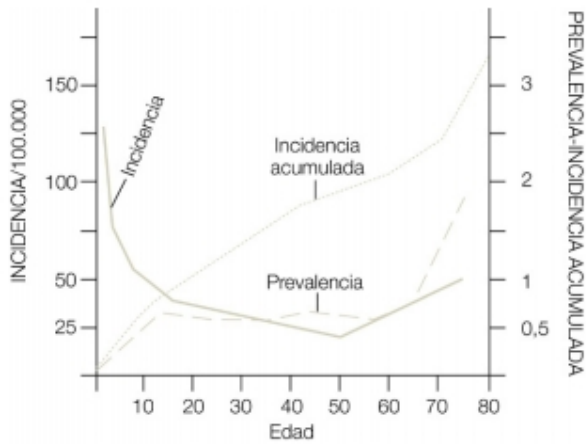


Figura e17.1 Curvas de incidencia y prevalencia de las epilepsias en relación con la edad.

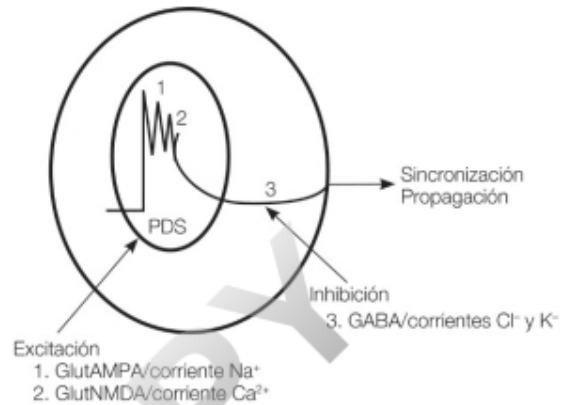


Figura e17.2 Esquema de los mecanismos básicos implicados en la epileptogénesis. 1. El «cambio de despolarización paroxística» (PDS) depende de la activación de receptores de tipo AMPA. 2. Los siguientes potenciales dependen de los de tipo NMDA con sus correspondientes corrientes isotónicas. 3. El período de hiperpolarización que sigue al PDS depende de la activación de receptores GABA y de corrientes de los iones Cl⁻ y K⁻. También dependen de mecanismos gabaérgicos los potenciales postsinápticos que se generan alrededor del foco epiléptico y que tienden a inhibir la propagación de la excitación.

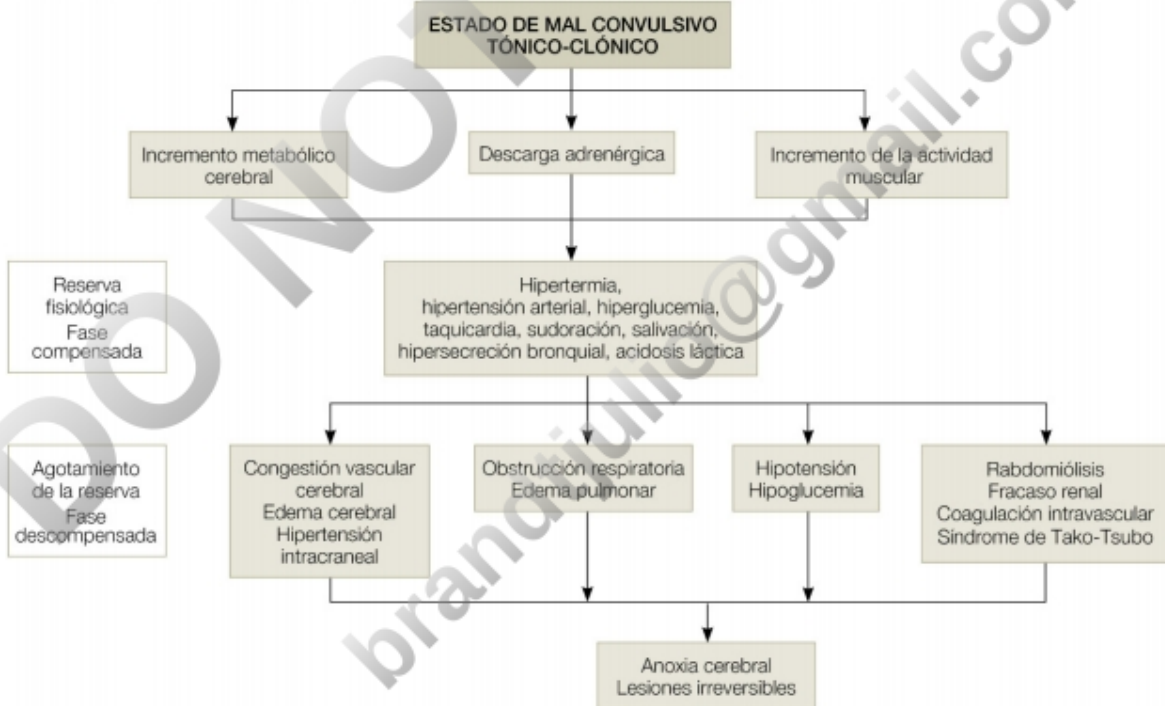


Figura e17.3 Cascada fisiopatológica del estado de mal convulsivo.

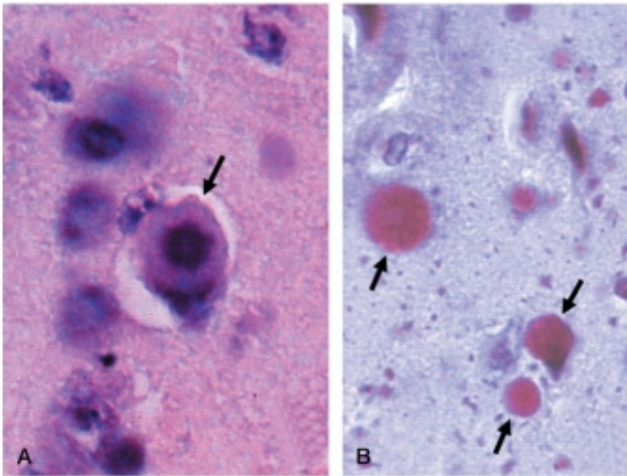


Figura e17.4 Epilepsia mioclónica. Biopsia cortical. **A.** Cuerpo concéntrico de Lafora (tinción de hematoxilina-eosina). **B.** Carmin de Best para polisacáridos.



Figura e17.7 El reumatismo por fenobarbital es una respuesta idiosincrásica no dependiente de la dosis y se suele manifestar por hombro doloroso con limitación de su movilidad y cambios vegetativos en las manos, con edema y alteraciones vasomotoras (síndrome hombro-mano).



Figura e17.5 Nódulos subcutáneos como efecto secundario conectivo del fenobarbital.



Figura e17.6 Retracción palmar de Dupuytren facilitada por la toma prolongada de fenobarbital.



Figura e17.8 Hipertrofia gingival por fenitoína.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

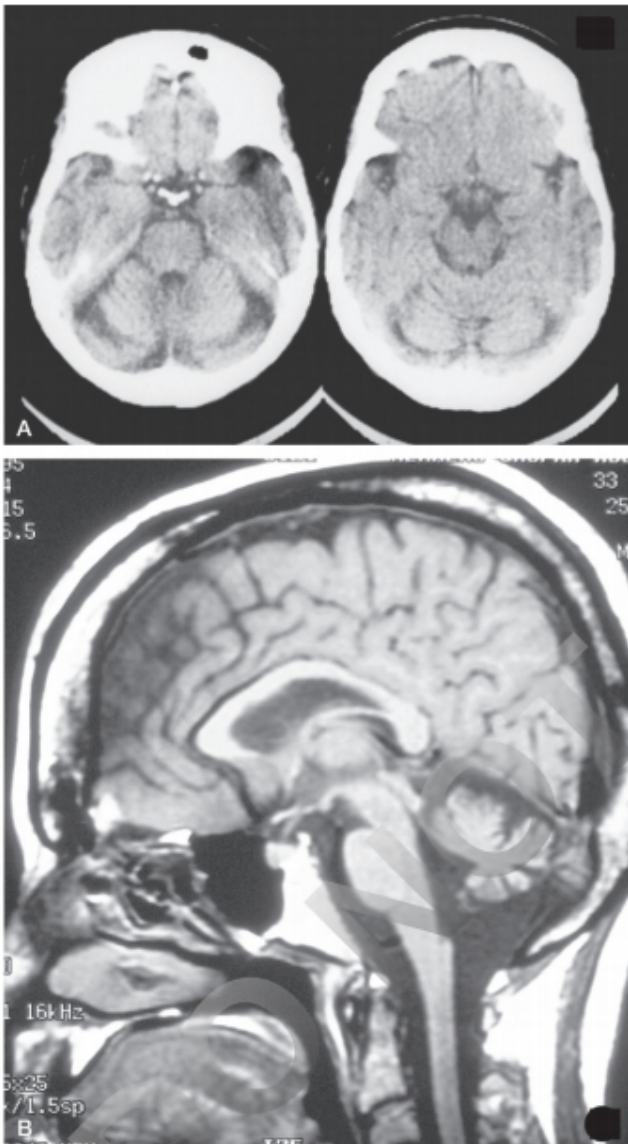


Figura e17.9 Ejemplos de atrofia cerebelosa por fenitoína. **A.** TC cerebral de un caso de intoxicación aguda con secuelas definitivas. **B.** RM de una paciente con ingesta crónica de fenitoína.

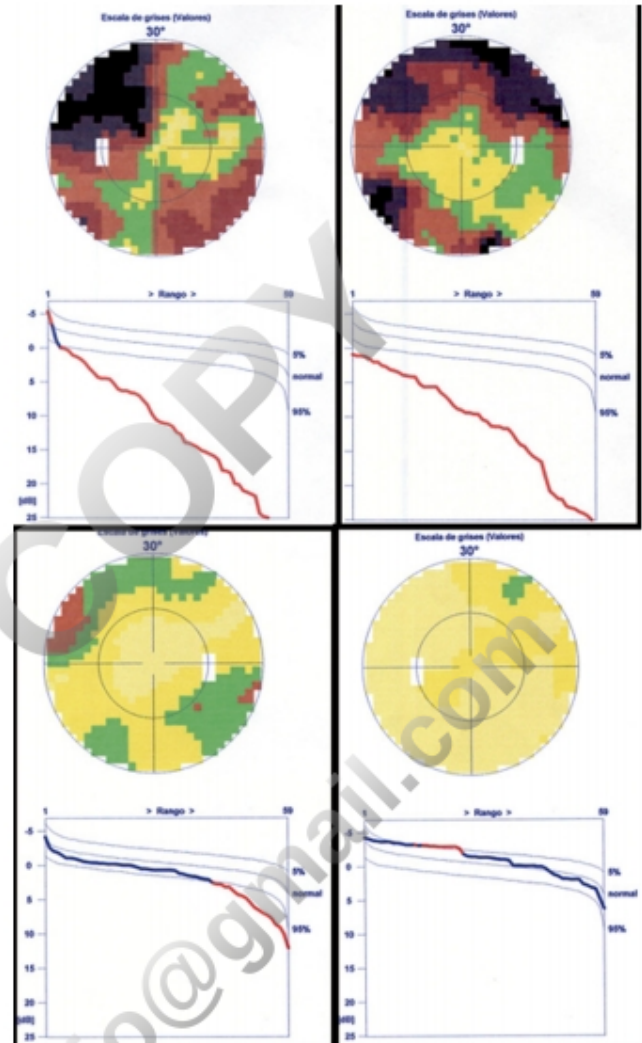


Figura e17.10 Reducción del campo visual por vigabatrina, reversible al suprimir el tratamiento.



Figura e17.11 Exantema por lamotrigina que llegó a producir una epidermolísis generalizada.

| Tabla e17.1 Datos estimados de incidencia y prevalencia de las epilepsias en una población estándar de 1 millón de habitantes en los países desarrollados | |
|---|--|
| Categoría | N.º de casos por millón de habitantes o porcentaje |
| Casos incidentes (casos nuevos por año) | |
| Crisis febriles | 500 |
| Crisis única | 200 |
| Epilepsia (crisis repetidas) | 800 |
| Casos prevalentes | |
| Epilepsia en actividad | 5.000 |
| Epilepsia en remisión | 15.000 |
| Gravedad de las crisis en la epilepsia activa (prevalencia) | |
| Más de una crisis a la semana | 15% |
| Entre una crisis a la semana y una al mes | 25% |
| Entre una crisis al mes y una al año | 60% |
| Tipo de crisis (prevalencia) | |
| Crisis focales | 15% |
| Crisis focales secundariamente generalizadas | 60% |
| Crisis generalizadas tónico-clónicas | 20% |
| Otras crisis generalizadas | 5% |
| Necesidad de atención médica (casos prevalentes) | |
| Atención médica ocasional | 65% |
| Atención médica regular | 30% |
| Cuidados en centros especiales | 5% |

Tabla e17.2 Bases genéticas de las epilepsias y otros síndromes neurológicos

| Grupo o categoría patológica | Tipo | Subunidad | Síndromes relacionados (en la mayoría de los genes se han descrito más fenotipos de los señalados) |
|------------------------------|---|----------------|---|
| Canalopatías | Canal de Na dependiente del voltaje | <i>SCN1A</i> | Síndrome de Dravet Otras epilepsias (GEFS+) Migraña hemipléjica familiar |
| | | <i>SCN1B</i> | Epilepsias generalizadas (GEFS+) Epilepsia frontal nocturna familiar |
| | | <i>SCN2A</i> | Crisis neonatales-infantiles benignas |
| | | <i>SNC4A</i> | Parálisis periódica Paramiotonía congénita Miastenia infantil |
| | | <i>SNC8A</i> | Atrofia cerebelosa |
| | | <i>SCN9A</i> | Insensibilidad congénita al dolor Eritromelalgia, dolores paroxísticos |
| | Canal de K dependiente del voltaje | <i>KCNQ2</i> | Convulsiones neonatales familiares benignas 1 |
| | | <i>KCNQ3</i> | Convulsiones neonatales familiares benignas 2 |
| | | <i>KCNA1</i> | Epilepsia focal Ataxia periódica 1 |
| | | <i>KCNA2</i> | Fenotipo variable (epilepsia infantil resistente o sensible a los fármacos) |
| | | <i>KCNT1</i> | Fenotipo variable (epilepsia infantil con focos variables, síndrome de West, encefalopatía infantil precoz) |
| | Canal de Cl | <i>CLCN2</i> | EGI |
| | Canal de Ca | <i>CACNA1A</i> | EGI Ataxia episódica de tipo 2 |
| | | <i>CACNA1H</i> | Ausencias infantiles |
| | | <i>CACNB4</i> | EGI |
| Proteínas de receptores | Receptor nicotínico de acetilcolina | <i>CHRNA4</i> | Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante 1 |
| | | <i>CHRNA7</i> | Aumento de riesgo de EGI Esquizofrenia |
| | | <i>CHRN2</i> | Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante 2 |
| | Receptores GABA-A (ligando del canal de Cl) | <i>GABRA1</i> | EGI |
| | | <i>GABRG2</i> | EGI, síndrome de Dravet |
| | | <i>GABRB3</i> | EGI, GEFS+ |
| | | <i>GABRD</i> | EGI |
| | Receptor NMDA | <i>GRIN1</i> | Encefalopatía, alteración del desarrollo, movimientos anormales, con epilepsia grave |
| | | <i>GRIN2A</i> | Epilepsias focales idiopáticas, síndrome de Landau-Kleffner |
| | | <i>GRIN2B</i> | Epilepsias focales idiopáticas, síndrome de Landau-Kleffner |
| | | <i>GRIN2D</i> | Epilepsia infantil grave |
| | Otros genes | Otros | <i>LGI1</i> |
| <i>MASS/VLGR1</i> | | | Crisis febriles y no febriles |
| <i>SLC2A1 (GLUT1)</i> | | | Ausencias y otros fenotipos variados |
| <i>GNAO1</i> | | | Encefalopatía de comienzo precoz |
| <i>GATOR</i> | | | Epilepsia familiar con displasias corticales |

EGI, epilepsia generalizada idiopática; GEFS+, epilepsia generalizada con crisis febriles plus.

Tabla e17.3 Características clínicas de los dos síndromes amnésicos/cognitivos relacionados con una epilepsia del lóbulo temporal (ELT)

| Síndrome | Datos clínicos |
|---|--|
| Síndrome de la amnesia epiléptica transitoria | Episodios recurrentes de amnesia con testigos Conservación (con testigos) durante las crisis de otras funciones cognitivas Al menos uno de los siguientes datos a favor de una ELT: <ul style="list-style-type: none"> • Actividad epileptiforme en el EEG • Síntomas simultáneos, como automatismos oroalimentarios, alucinaciones olfativas, etc. Respuesta a la medicación antiepiléptica |
| Síndrome epiléptico amnésico | Episodios de amnesia aguda y transitoria Trastornos de memoria ictales e interictales objetivos Crisis de ELT (bien caracterizadas) Respuesta al tratamiento antiepiléptico (de los episodios de amnesia, de la amnesia y de las crisis) |

Tabla e17.4 Epilepsias mioclónicas

| Enfermedad | Gen/proteína |
|---|--|
| Unverricht-Lundborg. EPM1 | <i>CSTB</i> /cistatina B |
| Lafora. EPM2A | <i>EPM2A</i> (tirosin-fosfatasa)/laforina |
| Lafora. EPM2B | <i>NHLRC1</i> (malina) |
| Epilepsia mioclónica con ataxia | <i>KCTD7</i> /canal potasio |
| Síndrome de mioclonías de acción Fallo renal. EPM4 | <i>SCARB2/LIMP2</i> |
| Epilepsia mioclónica con ataxia. EPM5 | <i>PRICKLE</i> /señalización no canónica |
| Epilepsia mioclónica progresiva «North Sea». EPM6 | <i>GOSR2</i> |
| Ceroidlipofuscinosis (NCL) | |
| CNCL (congénita) | <i>CTSD</i> /catepsina D |
| INCL (infantil) | <i>CLN1</i> /palmitoil proteína tioesterasa 1 |
| LINCL 2 (infantil tardía) | <i>CLN2</i> /tripeptidil peptidasa proteína 1 |
| JNCL 3 (juvenil) | <i>CLN3</i> /palmitoil proteína δ -9 desaturasa |
| ANCL 4 (del adulto) | Desconocido |
| vInLINCL 5 (infantil tardía) | <i>CLN5</i> /desconocida |
| vLINCL 6 (infantil tardía) | <i>CLN6</i> /desconocida |
| vturkLINCL 8 (infantil tardía) | <i>CLN8</i> /desconocida |
| Otras enfermedades | |
| Gaucher de tipo 3 | Galactocerebrosidasa |
| Sialidosis de tipo 1 | <i>Neu 1</i> /sialidasa |
| Síndrome MERFF | Mutaciones puntuales, ADNmt |
| Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana (ADRPL) | Expansión CAG/poliglutamina |
| Huntington (infantojuvenil) | Expansión CAG/ huntingtina |
| FENIB | <i>PI12</i> /neuroserpina |
| Tay-Sachs (gangliosidosis GM2) | Hexosaminidasa A |
| EPM por mutaciones en <i>KCNC1</i> | <i>KCNC1</i> |
| EPM con amiotrofia espinal | <i>ASAH1</i> (ceramidasa ácida) |
| EPM, epilepsia progresiva mioclónica; FENIB, encefalopatía familiar con cuerpos de inclusión de neuroserpina. | |

Tabla e17.5 Datos útiles en el diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y psicógenas apreciables durante el desarrollo de la crisis

| Dato clínico | Crisis epiléptica | Crisis no epiléptica |
|--|-------------------|----------------------|
| Actividad motora ondulante | Muy rara | Frecuente |
| Movimientos asincrónicos de las extremidades | Raros | Frecuentes |
| Movimientos intencionados | Muy raros | Ocasionales |
| Movimientos rítmicos de la pelvis | Raros | Ocasionales |
| Opistótonos | Muy raro | Ocasional |
| Balaceo lateral de la cabeza | Raro | Frecuente |
| Atonía prolongada | Muy rara | Ocasional |
| Llanto | Muy raro | Ocasional |
| Vocalización en la fase tónico-clónica | Muy rara | Ocasional |
| Párpados cerrados | Raros | Muy frecuentes |
| Resistencia a la apertura de párpados | Muy rara | Frecuente |
| Reflejo pupilar fotomotor | Alterado | Conservado |
| Convulsión más de 2 minutos | Muy rara | Frecuente |
| Reactividad durante la inconsciencia | Muy rara | Ocasional |
| Mordedura lateral de la lengua o carrillo | Frecuente | Muy rara |
| Mordedura de la punta de la lengua | Muy rara | Ocasional |

Tabla e17.6 Fármacos antiepilépticos y su farmacocinética

| Fármaco | Dosis diaria | N.º mínimo de dosis | Unión a proteínas | Días hasta nivel estable | Niveles terapéuticos (µg/ml) |
|-----------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------|------------------------------|
| Fenitoína | A: 150-400 N: 5 mg/kg | 2 | 90% | 7-21 | 10-20 |
| Carbamazepina | A: 400-1.600 N: 10-30 mg/kg | 2-3* | 75% | 2-6 | 6-12 |
| Ácido valproico | A: 600-3.000 N: 20-50 mg/kg | 2* | 92% | 4 | 50-100 |
| Fenobarbital | A: 90-200 N: 2-6 mg/kg | 1 | 45% | 10-30 | 15-40 |
| Primidona | A: 250-1.500 N: 15-30 mg/kg | 2 | 20% | 10-30** | 15-40** |
| Etosuximida | A: 500-1.500 N: 10-25 mg/kg | 2 | 0% | 7-14 | 60-100 |
| Lamotrigina | A: 100-400 N: 3-15 mg/kg | 2 | 55% | 3-15 | 4-60 |
| Vigabatrina | A: 1.000-3.000 N: 40-100 mg/kg | 1-2 | 0% | 2 | 5-10 |
| Tiagabina | A: 10-30 N: 0,5-2 mg/kg | 2-3 | 96% | 7 | 80-450 |
| Oxcarbazepina | A: 600-2.400 N: 10-30 mg/kg | 2 | 67%*** | 20-25 | 50-125 |
| Gabapentina | A: 900-3.600 N: 50-100 mg/kg | 3 | 0% | 3-4 | 2-20 |
| Pregabalina | A: 150-600 N: NA | 2-3 | 0% | 1-2 | 3-9 |

Tabla e17.6 Fármacos antiepilépticos y su farmacocinética (cont.)

| Fármaco | Dosis diaria | N.º mínimo de dosis | Unión a proteínas | Días hasta nivel estable | Niveles terapéuticos (µg/ml) |
|-----------------|------------------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------|------------------------------|
| Topiramato | A: 100-400 N: 1-10 mg/kg | 2 | 15% | 4-8 | 6-8 |
| Levetiracetam | A: 1.000-3.000 N: 10-40 mg/kg | 2 | < 10% | 2 | 3-34 |
| Zonisamida | A: 100-600 N: 2-8 mg/kg | 1-2 | 40% | 10-15 | 45-180 |
| Rufinamida | A: 400-3.200 N: 200-1.000 mg/kg | 2 | 34% | | |
| Lacosamida | A: 100-400 mg/kg N: NA | 2 | < 15% | 3 | 0,02-12 |
| Eslicarbazepina | A: 400-1.200 mg/kg N: NA | 1 | 30% | 4-5 | 3-35 |
| Perampanel | A: 2-8 mg/kg N: NA | 1 | 95% | 14 | 180-980 |
| Brivaracetam | A: 50-200 mg/kg | 2 | < 20% | 2-3 | 0,05-2 |

A, adultos; N, niños; NA, no aprobado.
 *Existen formas retardadas.
 **De fenobarbital como su principal metabolito.
 ***Su metabolito derivado monohidróxido (MHD) se une en un 38%.

Tabla e17.7 Situaciones en las que está indicado el control de los niveles de los fármacos antiepilépticos (FAE)

| Indicación | Comentario |
|---|--|
| Al inicio hasta el ajuste de la primera dosis | Es el nivel de referencia |
| Al incrementar la dosis y calcular su magnitud | Esto es más importante en los FAE con cinética dependiente de la dosis |
| Cuando la toxicidad es difícil de identificar | En el caso de niños o pacientes con defectos mentales |
| Si las crisis persisten a pesar de una dosis adecuada | Identifica pacientes con un metabolismo acelerado y malos cumplidores |
| Cuando es esperable un cambio farmacocinético | En casos de niños en rápido crecimiento, ancianos polimedicados, embarazo, intervenciones quirúrgicas, o enfermedades hepáticas o renales intercurrentes |
| Si se cambia la formulación | Preparados de absorción rápida a lenta, o viceversa, cambio de producto de marca a genérico o entre genéricos |
| Si se produce un cambio clínico inesperado | Ayuda a entenderlo rápidamente |

Tabla e17.8 Interacciones entre sí de los fármacos antiepilepticos*

| Fármaco que ya toma | Fármaco que se introduce | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|----|-----|--------|-----|----|------|-----|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|---|
| | ESM | PB | PHT | VPA | CBZ | PR | CLZ | VGB | LTG | TPM | GBP | TGB | LEV | OXC | PGB | ZNS | ESL | PER | BRV | |
| Etosuximida (ESM) | X | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| Fenobarbital (PB) | = | X | ↓ | ↑↑ | = | - | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| Fenitoína (PHT) | = | ↓ | X | ↑ | = | > | = | = | = | ↑ | = | = | = | ↑ | = | = | ↑ | = | ↑ | = |
| Ácido valproico (VPA) | ¿↓? | ↓↓ | > | X | ↓ | ↓ | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| Carbamazepina (CBZ) | = | ↓↓ | ↓↓ | ↑↑(*) | X | ↓ | = | = | ↑↑ (¿*?) | = | = | = | = | - | = | ↑↑ (*) | = | = | = | = |
| Primidona (PR) | = | - | ↓ | ↑ (¿?) | ↓ | X | (¿?) | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| Clonazepam (CLZ) | = | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | = | X | = | = | = | = | = | = | = | = | (¿?) | = | = | = | = |
| Vigabatrina (VGB) | = | = | = | = | = | = | = | X | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| Lamotrigina (LTG) | = | ↓ | ↓ | ↑↑ | ↓↓ | ↓↓ | = | = | X | = | = | = | = | ↓ | = | = | ↓ | = | = | = |
| Topiramato (TPM) | = | = | ↓ | = | ↓↓ | = | = | = | = | X | = | = | = | = | = | = | - | = | = | = |
| Gabapentina (GBP) | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | X | = | = | = | = | = | = | = | = | = |
| Tiagabina (TGB) | = | ↓ | ↓ | > | ↓ | ↓ | = | = | = | = | = | X | = | = | = | = | = | = | = | = |
| Levetiracetam (LEV) | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | X | = | = | = | = | = | = | = |
| Oxcarbazepina (OXC) | (¿?) | ↓↓ | ↓↓ | ↑ | - | ↓↓ | = | = | = | = | = | = | = | X | = | = | = | = | ↑ | = |
| Pregabalina (PGB) | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | = | X | = | = | = | = | = |
| Zonisamida (ZNS) | = | ↓↓ | ↓↓ | ↓ | ↓↓ | ↓↓ | = | = | = | = | = | = | = | = | = | X | = | = | = | = |
| Eslicarbazepina (ESL) | = | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | = | = | = | = | = | = | = | - | = | = | X | = | = | = |
| Perampanel (PER) | = | = | ↓↓ | = | ↓↓ | = | = | = | = | = | = | = | = | ↓↓ | = | = | ↓ | X | = | = |
| Brivaracetam (BRV) | = | = | ↓ | = | ↓ | = | = | = | = | = | = | = | - | = | = | = | ↓ | = | = | X |

*Esta tabla resume de manera muy esquemática lo que ocurrirá probablemente si un paciente que ya toma un fármaco antiepileptico de la columna de la izquierda recibe otro de la fila superior. No se deben asociar fenobarbital y primidona.

-, asociación inadecuada; ↑, aumento leve del nivel plasmático total; ↑↑, aumento grave del nivel plasmático total; ↓, disminución leve del nivel plasmático total; ↓↓, disminución grave del nivel plasmático total; >, aumento de la fracción libre; (*), aumento del metabolito epóxido; (¿?), interacción dudosa; =, interacción ausente o desconocida.

Tabla e17.9 Escala de Gravedad del Estado de Mal Epiléptico (STESS, Status Epilepticus Severity Score)

| Variable | Dato | Puntuación* |
|---------------------------|---|-------------|
| Nivel de consciencia | Alerta/somnolencia/confusión | 0 |
| | Estupor/coma | 1 |
| Tipo de <i>status</i> | Focal simple o complejo, mioclonías o ausencias | 0 |
| | Convulsivo generalizado | 1 |
| | No convulsivo en coma | 2 |
| Edad (años) | < 65 | 0 |
| | > 65 | 2 |
| Historia previa de crisis | Sí | 0 |
| | No | 1 |

*Puntuación total: 0-6.

CUADRO e17.1 Fenomenología de las alucinaciones, ilusiones y distorsiones mentales como parte de la semiología de las auras o crisis epilépticas

Alucinaciones simples

Proceden de áreas sensitivas o sensoriales primarias
Son visuales, auditivas, gustativas, olfativas y/o somatosensitivas

Alucinaciones complejas

Percepción de escenas visuales o audiciones musicales
Componentes psíquicos, de experiencias, dismnésicos y emocionales:

- Estado de ensoñación (*dreamy-state*)
- *Déjà vu* (ilusión de familiaridad, identificación del presente con el pasado, duplicado del pasado, clarividencia [*prescience*]/anticipación)
- *Jamais vu*, desrealización, despersonalización
- Alucinaciones de estados emocionales (miedo o felicidad, placer, excitación sexual)

Alucinaciones o fenómenos integratorios complejos

Místicos/extáticos, espirituales, supranaturales
Autoscopia, sensación de salir de uno mismo (*out-of-body experience*), presencia de otro
Cambios de identidad

CUADRO e17.2 Etiología de la epilepsia parcial continua

Lesiones residuales vasculares o postraumáticas (del área motora primaria y adyacentes)
Tumores primarios o metastásicos
Hiperglucemia no cetósica («coma hiperosmolar»)
Infecciones (encefalitis virales focales, abscesos, granulomas)
Encefalitis de tipo Rasmussen
Citopatías mitocondriales (síndrome de MELAS) y otras poliodistrofias (Alpers)
Fármacos (antibióticos, antipsicóticos, antidepresivos, teofilina)
Ictus cerebrales (infartos arteriales y venosos, hemorragias y malformaciones vasculares)
Epilepsia parcial continua idiopática

CUADRO e17.3 Clasificación de las epilepsias y los síndromes epilépticos

Epilepsias focales

Epilepsias focales idiopáticas:

- Epilepsias focales idiopáticas de la edad pediátrica:
 - Crisis infantiles benignas no familiares
 - Epilepsia infantil con paroxismos centrotemporales («epilepsia rolándica»)
 - Epilepsia focal occipital con crisis vegetativas o síndrome de Panayiotopoulos
 - Epilepsia occipital de comienzo tardío (de Gastaut)
 - Otros síndromes de epilepsia focal de la infancia
- Epilepsias focales familiares autosómicas dominantes:
 - Crisis neonatales familiares
 - Crisis infantiles familiares
 - Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante
 - Epilepsia familiar del lóbulo temporal

Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas)

- Epilepsias límbicas
- Epilepsias neocorticales:
 - Síndrome de Rasmussen
 - Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía
 - Epilepsias sintomáticas del lóbulo frontal

Epilepsias generalizadas

Epilepsias generalizadas idiopáticas:

- Epilepsia mioclónica de la infancia
- Epilepsia con crisis astatomioclónicas
- Epilepsia con ausencias de la infancia
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- Epilepsia con ausencias juveniles
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas
- Epilepsias generalizadas (genéticas) con crisis febriles plus (GEFS+)

Epilepsias generalizadas metabólico-estructurales

Epilepsias reflejas

Epilepsia idiopática occipital fotosensible
Epilepsia primaria de la lectura
Epilepsia sobresalto

Encefalopatías epilépticas

Encefalopatía mioclónica precoz
Encefalopatía epiléptica infantil precoz o síndrome de Ohtahara
Síndrome de West
Síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI)
Síndrome de Lennox-Gastaut
Síndrome de Landau-Kleffner
Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento
Epilepsia con retraso mental limitada a las mujeres

Epilepsias mioclónicas

Enfermedad de Lafora
Enfermedad de Unverricht-Lundborg
Ceroidolipofuscinosis

Crisis que no conllevan necesariamente el diagnóstico de epilepsia

Crisis neonatales benignas
Crisis febriles
Crisis relacionadas con alcohol, drogas o fármacos
Crisis postraumáticas inmediatas o precoces

CUADRO e17.4 Principales características de la epilepsia temporolímica con esclerosis medial como sustrato patológico

Antecedente de convulsiones febriles complicadas en la mayoría de los casos
Intervalo libre medio de 7,5 años entre la posible agresión inicial y el comienzo de la epilepsia temporolímica
Las crisis parciales complejas son el tipo de crisis predominante
Las crisis convulsivas tónico-clónicas no son frecuentes
No hay correlación entre la atrofia del hipocampo o de la amígdala que se detecta en la resonancia magnética y la edad del paciente, el número o frecuencia de las crisis convulsivas, ni los años de evolución
Los estados de mal no convulsivos son raros
Las auras de contenido visceral-abdominal son muy frecuentes
La enfermedad epiléptica es evolutiva y, con los años, las crisis focales se hacen más complejas
El electroencefalograma de superficie, tanto ictal como interictal, puede mostrar incongruencias con la localización de la lesión, y las descargas pueden ser alternantes o bilaterales
El tratamiento quirúrgico da buenos resultados

CUADRO e17.5 Conclusiones generales del tratamiento quirúrgico de las epilepsias

En el diagnóstico preoperatorio

El protocolo básico obligatorio es la monitorización con vídeo-EEG, el estudio neurológico-neuropsicológico y la RM de alta resolución
Para localizar mejor la zona epileptógena, se pueden añadir secuencias especiales en RM, EEG de alta resolución, MGE, PET-FDG intercítico, y SPECT/SISCOM intercítico y crítico

Para reducir riesgos de déficit posquirúrgico, se pueden utilizar RM funcional o test de Wada para lateralizar el lenguaje y reducir el riesgo de amnesia grave, tractografía del asa de Meyer para reducir el defecto campimétrico, RM otras funciones y tractografía de la vía piramidal

En los resultados

El porcentaje de pacientes libres de crisis en las series recientes tiene márgenes muy amplios: epilepsia medial temporal, 53-84%; epilepsia neocortical, 36-76%, y hemisferectomía, 43-79%

Los resultados en tumores glioneurales son muy buenos (80% libres de crisis)

Los resultados de la lobectomía temporal anterior son superiores a los de la hipocampoamigdalectomía selectiva

Son predictores de mal pronóstico en la cirugía de la epilepsia extratemporal las displasias de tipo I, la resección incompleta de la zona epileptógena, la ausencia de descargas epileptiformes focales en el EEG y una mayor duración de la enfermedad

La morbilidad global de la cirugía resectiva persistente pasados 3 meses es del 4,7%, y la mortalidad oscila entre el 0 y el 4%

La lobectomía temporal del lado dominante para el lenguaje produce muy a menudo defectos de memoria verbal

MGE, magnetoencefalografía; PET-FDG, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; SISCOM, superposición de imágenes de SPECT y RM; SPECT, tomografía por emisión de fotón simple.

DO NOT
brandtjulio@gmail.com