

4.ª EDICIÓN

MANUAL DE EPILEPSIA

THOMAS R. BROWNE
GREGORY L. HOLMES

 Wolters Kluwer | Lippincott
Williams & Wilkins



Cortesía:

MEZHITIN® (Memantina)

DOZHER® (Donepezilo)

Manual de epilepsia

4.^a edición

Thomas R. Browne, M.D.

*Professor of Neurology (retirado),
Boston University School of Medicine,
Boston, Massachusetts*

Gregory L. Holmes, M.D.

*Professor of Neurology and Pediatrics,
Dartmouth Medical School;
Chairman, Department of Neurology,
Dartmouth-Hitchcock Medical Center,
Lebanon, New Hampshire*

Av. Príncep d'Astúries, 61, 8.º 1.^a
08012 Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwespanol@wolterskluwer.com

Traducción:

Javier Vizcaíno Guillén

Licenciado en Medicina y Cirugía,
Especialista en Neuropsicología cognitiva humana

Revisión:

Maria Sueiras Gil

Médico especialista en Neurofisiología Clínica,
Servicio de Neurofisiología Clínica,
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

El editor no es responsable de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que contiene. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos e interacciones farmacológicas que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico. Se insta al lector a consultar los prospectos informativos de los fármacos o dispositivos para obtener la información referente a las indicaciones, contraindicaciones, dosis, advertencias y precauciones que deben tenerse en cuenta. El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible.

Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)

Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.

Copyright de la edición en español © 2009 Wolters Kluwer Health España, S.A.
ISBN edición española: 978-84-96921-30-6

Edición española de la obra original en lengua inglesa *Handbook of Epilepsy, fourth edition*, de Thomas R. Browne y Gregory L. Holmes, publicada por Lippincott Williams & Wilkins.

Copyright © 2008 Lippincott Williams & Wilkins
351 West Camden Street
Baltimore, MD 21201
530 Walnut Street
Philadelphia, PA 19106
ISBN edición original: 978-0-7817-7397-3

Composición: Anglofort, S.A.
Impresión: Data Reproductions Corp.
Impreso en: USA



MEZHITIN® (Memantina)

DOZHER® (Donepezilo)

Dedicado al personal y los participantes del Camp Wee-Kan-Tu, un campamento para niños con epilepsia patrocinado por la Massachusetts-Rhode Island Epilepsy Foundation. Los niños que conviven con las crisis epilépticas durante 24 horas al día, 7 días a la semana, tienen mucho que enseñar nos sobre la epilepsia.



MEZHITIN® (Memantina)

DOZHER® (Donepezilo)

Prefacio

Los autores que escriben un prefacio para una nueva edición de un libro médico comentan a menudo que la especialidad en cuestión (sea la que sea) está experimentando un proceso de cambio permanente, y por esto se justifica la aparición de una nueva edición. En el caso de la epilepsia, la situación no ha cambiado de forma significativa y es bastante similar a la que existía cuando se publicó la tercera edición del *Manual de epilepsia*, en 2004. La epilepsia sigue siendo uno de los problemas neurológicos más frecuentes en niños y adultos, sin distinción de edad, género, nacionalidad o grupo étnico. Además, existe cierta preocupación por la posibilidad de que se observe un aumento de la incidencia de la epilepsia en Estados Unidos a medida que los soldados que hayan sufrido lesiones en la cabeza vuelvan a casa. En las personas con epilepsia se observa una incidencia elevada de una gran variedad de trastornos comórbidos, que incluyen la depresión, el suicidio, el déficit de atención, los problemas de aprendizaje, las migrañas y las alteraciones de la conducta, más allá de las crisis convulsivas. A pesar de la disponibilidad de una nueva generación de antiepilépticos y de estimuladores del nervio vago, la epilepsia sigue siendo difícil de tratar. Aproximadamente el 30%-40% de las personas que la padecen siguen presentándola a pesar de los fármacos, la dieta y el tratamiento quirúrgico.

Por todas estas razones, creemos que está justificada una nueva edición de este manual. Para tratar de forma efectiva la epilepsia es necesario un enfoque integrado, y ya no se puede juzgar el éxito del tratamiento sólo a partir del número de crisis. Es importante que los encargados de la asistencia a pacientes epilépticos reconozcan y respondan al resto de necesidades de los afectados. La aparición de una nueva generación de antiepilépticos ha hecho que el tratamiento sea ahora más exigente, y resulta esencial conocer y comprender los mecanismos de acción, indicaciones, interacciones y efectos secundarios de todos estos nuevos fármacos. El médico que tiene a su cargo pacientes epilépticos tiene muchas más opciones que hace unos años y, aunque los retos son grandes, las recompensas de tratar la epilepsia son incluso mayores.

Como en las primeras tres ediciones del libro, el objetivo ha sido revisar la información disponible sobre los aspectos principales de la epilepsia y hacerlo de forma concisa, actualizada y orientada a la clínica. Este libro no

pretende ser una enciclopedia, pero esperamos que estimule al lector interesado y le anime a consultar alguno de los excelentes tratados de epilepsia existentes. Esperamos también que este libro se utilice en la clínica y a la cabecera del enfermo para obtener información actual y exacta sobre la epilepsia y su tratamiento. Con este objetivo, la estructura del texto pretende facilitar al médico la rápida localización de la información.

El éxito de las primeras tres ediciones ha sido muy gratificante para nosotros, y esperamos que esta edición tendrá la misma acogida que las tres primeras.

Si el Manual de epilepsia resulta útil a algún paciente, aunque sólo sea uno, nuestros esfuerzos no habrán sido en vano.



MEZHITIN[®] (Memantina)

DOZHER[®] (Donepezilo)

Índice de capítulos

- [1. Epilepsia: definiciones y conceptos generales](#)
- [2. Tipos de crisis](#)
- [3. Epilepsias de inicio a cualquier edad: epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas](#)
- [4. Epilepsias de inicio neonatal \(desde el nacimiento hasta los 2 meses\): epilepsias focales y generalizadas](#)
- [5. Epilepsias de inicio en la infancia \(entre los 2 y los 12 meses\)](#)
- [6. Epilepsias de inicio en la niñez \(de 1 a 12 años\)](#)
- [7. Epilepsias de inicio juvenil y del adulto \(a partir de los 12 años\)](#)
- [8. Crisis que no conllevan necesariamente un diagnóstico de epilepsia](#)
- [9. Diagnóstico y diagnóstico diferencial](#)
- [10. Conducta diagnóstico-terapéutica](#)
- [11. Fármacos antiepilépticos](#)
- [12. Estado epiléptico](#)
- [13. Consideraciones específicas para las mujeres y los ancianos](#)
- [14. Morbilidad asociada](#)
- [15. Asesoramiento](#)
- [16. Índice alfabético de materias](#)

1 Epilepsia: definiciones y conceptos generales

I. Definición de epilepsia

Hipócrates consideraba que la epilepsia es un proceso orgánico del cerebro. Sin embargo, muchos autores de la Antigüedad creían que las crisis comiciales eran obra de fuerzas sobrenaturales. La palabra *epilepsia* procede de una palabra griega que significa «ser tomado desde arriba» (*epi*, «sobre, encima de», y *lepsis*, «coger, tomar, agarrar») y describe una fuerza que se apodera de la víctima.

A finales del siglo XIX, J. H. Jackson sentó las bases de la comprensión de la epilepsia a través del análisis detallado de casos individuales. A partir de sus observaciones, Jackson (15) formuló la definición moderna de epilepsia: «una descarga ocasional, excesiva y desordenada del tejido nervioso». Jackson también afirmó que: «esta descarga puede tener cualquier grado de intensidad, se produce en toda clase de situaciones patológicas a todas las edades y bajo innumerables circunstancias». Su énfasis en la descripción clínica de las crisis, empezando por su forma de aparición, condujo al concepto de epilepsia focal con la posterior propagación de la descarga a otras células.

La epilepsia es un síntoma complejo provocado por una amplia gama de procesos patológicos del cerebro. Se caracteriza por la descarga ocasional (paroxística), excesiva y desordenada de neuronas, que puede detectarse a través de las manifestaciones clínicas, de los registros electroencefalográficos (EEG) o de ambos medios a la vez. Las descargas paroxísticas de las neuronas tienen lugar cuando el umbral de disparo de las membranas neuronales disminuye por debajo de la capacidad de los mecanismos estabilizadores intrínsecos de éstas para impedir esta activación (v. sección VI). La crisis puede ser localizada y permanecer circunscrita a su foco o

puede extenderse a otras regiones del cerebro. Si el tamaño del área de descarga es lo bastante grande, se produce una convulsión clínica; en caso contrario, los efectos pueden limitarse a perturbaciones eléctricas localizadas y asintomáticas. El lugar concreto del cerebro que esté afectado determinará la expresión clínica de la crisis. Cuando las descargas sincronizadas de una población neuronal se registran mediante un EEG en el cuero cabelludo, los paroxismos se observan como puntas, ondas lentas y potenciales de punta-onda.

Para el paciente con epilepsia, este trastorno se define en términos más personales, como lo que experimenta o recuerda de la experiencia, lo que otras personas observan y describen, la frecuencia y duración de las crisis, y el impacto sobre la propia imagen y la adaptación social.

II. Partes de una crisis epiléptica

El período durante el cual la crisis tiene realmente lugar se denomina *ictus* o *período ictal*. El *aura* es la primera parte reconocible de una crisis y la única que recuerda el paciente; puede servir de aviso. La fase inmediatamente posterior a la crisis recibe el nombre de *período posictal*. El intervalo entre crisis epilépticas es el *período interictal*.

III. Tipos de crisis epilépticas y de epilepsia: clasificaciones

Se utilizan dos tipos de clasificaciones de la epilepsia: *a)* clasificaciones de las crisis epilépticas y *b)* clasificaciones de las epilepsias. Las primeras tratan de clasificar cada crisis individual como un episodio único a partir de la información clínica y del EEG; las segundas tienen por objeto clasificar los síndromes en los que el tipo o los tipos de crisis constituyen una o varias de las manifestaciones del síndrome, pero no las únicas. En estas últimas clasificaciones también se incluyen características como la etiología, la edad de inicio, la genética y los signos de patología del cerebro.

La clasificación de las crisis epilépticas que se utiliza en el presente libro es la revisión de 1981 de la *Clinical and electroencephalographic*

classification of epileptic seizures of the International League Against Epilepsy (a la que en adelante nos referiremos como *Clasificación internacional de las crisis epilépticas*) (5). En 2001, la International League Against Epilepsy (ILAE) propuso una nueva clasificación de las crisis epilépticas (6); ésta todavía no ha sido aceptada y resulta engorrosa en la práctica clínica. Los autores han optado por seguir utilizando la clasificación aprobada.

En 2001, la ILAE también propuso una clasificación revisada de las epilepsias y los síndromes epilépticos (8) para sustituir la revisión de 1989 de la *Classification of epilepsies and epileptic syndromes* de la ILAE. La revisión de 2001 no ha sido aún aprobada, pero se han descrito tantos síndromes epilépticos nuevos desde 1989, que los autores han optado por utilizar en este volumen la clasificación de 2001.

A. Clasificación internacional de las crisis epilépticas

La *Clasificación internacional de las crisis epilépticas* se resume en la [tabla 1-1](#) y se presenta en detalle en la [tabla 2-1](#). Las crisis se dividen primero en dos grandes categorías: *a*) crisis parciales (las que empiezan en un área relativamente pequeña del cerebro) y *b*) crisis generalizadas (las que son bilaterales y simétricas y carecen de un inicio local). A continuación, las crisis se clasifican en función de las manifestaciones clínicas y EEG concretas. En las secciones III.A.1-8 se presenta un resumen de las manifestaciones clínicas de los principales tipos de crisis epilépticas reconocidos en la *Clasificación internacional de las crisis epilépticas*. La descripción completa de los rasgos clínicos y EEG de cada tipo de crisis epiléptica puede encontrarse en el [capítulo 2](#).

Tabla 1-1. Resumen de la *Clasificación internacional de las crisis epilépticas*

- I. Crisis parciales (focales, locales)
 - A. Crisis parciales simples (sin afectación de la consciencia)
 - B. Crisis parciales complejas (crisis del lóbulo temporal o psicomotoras; alteración de la consciencia)
 - C. Crisis parciales que evolucionan hacia crisis secundariamente generalizadas (tónico-clónicas [*grand mal*], tónicas o clónicas)
 - II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)
 - A. Crisis de ausencia (*petit mal*)
 - B. Crisis mioclónicas
 - C. Crisis tónicas
 - D. Crisis atónicas
 - E. Crisis clónicas
 - F. Crisis tónico-clónicas (*grand mal*)
 - III. Crisis epilépticas no clasificadas (debido a datos incompletos)
-

1. Crisis parciales simples (focales). Las crisis parciales simples están causadas por una descarga cortical local, que provoca unos síntomas comiciales correspondientes al área cerebral donde descarga y no se acompaña del deterioro de la consciencia. Las crisis parciales simples pueden consistir en signos o síntomas motores, sensoriales, vegetativos o psicológicos, o en combinaciones de los mismos (v. cap. 2).

2. Crisis parciales complejas (psicomotoras o del lóbulo temporal). La distinción clave entre las crisis parciales simples y las complejas es que en las segundas se produce una alteración del nivel de consciencia y en las primeras, no. El *deterioro de la consciencia* se define como la incapacidad para responder de manera normal a los estímulos externos, debido a una alteración del estado de alerta o de la capacidad de respuesta.

Al iniciarse una crisis parcial compleja, puede aparecer cualquiera de los signos o síntomas (motrices, sensoriales, vegetativos o psíquicos) de una crisis parcial simple sin que se altere la consciencia, lo que constituiría un aura. La característica central de las crisis parciales complejas es el trastorno de la consciencia, que puede presentarse precedido o no por un aura parcial simple. Es posible que durante el período de alteración de la consciencia no esté presente ningún otro signo o síntoma, o que aparezcan

automatismos (es decir, actos inconscientes de carácter «automático» y de los cuales el paciente no guarda recuerdo alguno). La crisis suele finalizar de manera gradual, con un período posictal de somnolencia o confusión (v. cap. 2).

3. Crisis de ausencia(*petit mal*). Las crisis de ausencia consisten en la aparición y desaparición bruscas de una reactividad alterada, acompañada de un patrón EEG distintivo de punta-onda a 3 Hz. Carecen de aura y los síntomas posictales son escasos o están ausentes. La mayoría de las crisis de ausencia dura 10 s o menos y pueden acompañarse de ligeros componentes clónicos, de componentes atónicos, tónicos o vegetativos, o de automatismos. Las crisis de ausencia suelen manifestarse por primera vez entre los 5 y los 12 años y a menudo desaparecen espontáneamente durante la adolescencia (v. cap. 2).

4. Crisis mioclónicas. Las crisis mioclónicas consisten en contracciones musculares breves y repentinas, que pueden ser generalizadas o localizadas, simétricas o asimétricas, y sincrónicas o asincrónicas. Generalmente no se detecta ninguna pérdida de consciencia (v. cap. 2).

5. Crisis tónicas. Las crisis tónicas consisten en un aumento brusco del tono muscular de los músculos axiales, de las extremidades o de ambos, lo que produce una serie de posturas características. Normalmente existe una pérdida parcial o completa de la consciencia y aparecen marcados fenómenos vegetativos. La alteración posictal de la consciencia suele ser breve, aunque puede prolongarse durante varios minutos. Las crisis tónicas son relativamente raras y suelen iniciarse entre 1 y 7 años (v. cap. 2).

6. Crisis atónicas. Las crisis atónicas consisten en una pérdida repentina del tono muscular. La desaparición del tono muscular puede limitarse a un grupo de músculos, como los del cuello, lo que provocaría la caída de la cabeza, o afectar a todos los músculos del tronco y hacer que el paciente llegue a caerse al suelo (v. cap. 2).

7. Crisis clónicas. Las crisis clónicas tienen lugar casi exclusivamente al principio de la niñez. Se inician con la pérdida total o parcial de la consciencia, asociados a una hipotonía brusca o a un espasmo tónico breve y generalizado. A continuación, y durante un período que puede durar entre uno y varios minutos, se producen espasmos bilaterales que suelen ser asimétricos y que pueden afectar predominantemente a una extremidad. Durante la crisis, la amplitud, la frecuencia y la distribución espacial de los

espasmos pueden mostrar grandes variaciones de un momento a otro. En otros niños, sobre todo en los que cuentan entre 1 y 3 años, los espasmos mantienen un carácter bilateral y sincrónico durante toda la crisis. La recuperación posictal puede ser rápida o puede aparecer un período prolongado de confusión o coma (v. cap. 2).

8. Crisis tónico-clónicas(*grand mal*). Antes de la fase tónica de una crisis tónico-clónica puede aparecer actividad comicial focal o espasmos bilaterales en las extremidades. El inicio de la crisis está marcado por una pérdida de consciencia y el aumento del tono muscular (fase tónica), que generalmente provoca primero una postura rígida en flexión, seguida de una postura rígida en extensión. Después se producen espasmos rítmicos bilaterales que van espaciándose (fase clónica). Se observan marcados fenómenos vegetativos durante las fases tónica y clónica. En la fase posictal aparece en primer lugar un aumento del tono muscular, seguido por flaccidez; puede existir incontinencia. El paciente se despierta tras pasar por unas etapas de coma, estado confusional y somnolencia (v. cap. 2).

B. Clasificación internacional de las epilepsias

La *Clasificación internacional de las epilepsias* ([tabla 1-1](#)) empieza dividiendo las epilepsias en función de los tipos globales de crisis: generalizadas o focales. Las primeras incluyen las crisis con una activación inicial de neuronas de los dos hemisferios cerebrales, mientras que las segundas comprenden aquellas crisis con una activación inicial de un grupo de neuronas de un solo hemisferio. Hay que tener en cuenta que los términos *focal*, *localizado*, *parcial*, y *local* a menudo se utilizan como sinónimos.

A continuación, las epilepsias se clasifican según su etiología: idiopáticas, sintomáticas o familiares ([tabla 1-2](#)). *Idiopático* significa que se produce de forma espontánea, debido a una causa oscura o desconocida. Las epilepsias *sintomáticas* constituyen síntomas de una alteración cerebral conocida. El término *familiar* indica que se debe a un defecto genético conocido. También se utilizan tres categorías especiales: *epilepsias reflejas*, *encefalopatías epilépticas* y *epilepsias mioclónicas progresivas*. Finalmente, algunos trastornos pueden provocar crisis que no conllevan necesariamente el diagnóstico de epilepsia: las crisis crónicas no provocadas.

Tabla 1-2. Ejemplo de clasificación de los síndromes epilépticos

Grupos de síndromes	Síndromes específicos	
Epilepsias focales idiopáticas de la edad pediátrica	Crisis infantiles benignas no familiares	
	Epilepsia benigna de la niñez con paroxismos centrotemporales	
	Epilepsia occipital benigna de comienzo precoz de la niñez (tipo Panayiotopoulos)	
Epilepsias focales familiares (autosómicas dominantes)	Epilepsia occipital de comienzo tardío de la niñez (tipo Gastaut)	
	Crisis neonatales familiares benignas	
	Crisis infantiles familiares benignas	
	Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante	
	Epilepsia familiar del lóbulo temporal	
Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas)	Epilepsia familiar focal con focos variables	
	Epilepsias límbicas	
	Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo	
	Epilepsia del lóbulo temporal mesial definida por etiologías específicas	
	Otros tipos definidos por su localización y etiología	
	Epilepsias neocorticales	
	Síndrome de Rasmussen	
	Síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía	
	Otros tipos definidos por su localización y etiología	
	Crisis parciales migratorias de la infancia temprana	
Epilepsias generalizadas idiopáticas	Epilepsia mioclónica benigna de la infancia	
	Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas	
	Epilepsia con ausencias de la infancia	
	Epilepsia con ausencias mioclónicas	
	Epilepsias generalizadas idiopáticas con fenotipo variable	
	Epilepsia con ausencias juvenil	
	Epilepsia mioclónica juvenil	
	Epilepsia con crisis generalizadas únicamente tónico-clónicas	
	Epilepsias generalizadas con crisis febriles plus (EGCF+)	
	Epilepsia idiopática fotosensible del lóbulo occipital	
Epilepsias reflejas	Otras epilepsias visuales	
	Epilepsia primaria de la lectura	
	Epilepsia sobresalto	
	Epilepsia idiopática fotosensible del lóbulo occipital	
	Otras epilepsias visuales	
	Epilepsia primaria de la lectura	
	Epilepsia sobresalto	
	Encefalopatía mioclónica precoz	
	Síndrome de Ohtahara	
	Síndrome de West	
Síndrome de Dravet (conocido anteriormente como epilepsia mioclónica grave de la infancia)		
Encefalopatías epilépticas (en las que las alteraciones epileptiformes pueden contribuir a la difusión progresiva)	Estado mioclónico en encefalopatías no progresivas	
	Síndrome de Lennox-Gastaut	
	Síndrome de Landau-Kleffner	
	Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño de ondas lentas	
	Véase enfermedades específicas	
	Epilepsias mioclónicas progresivas	Crisis neonatales benignas
		Crisis febriles
		Crisis reflejas
		Crisis relacionadas con la abstinencia de alcohol
		Crisis relacionadas con fármacos o sustancias químicas
Crisis únicas o grupos aislados de crisis		
Crisis muy esporádicas (oligoepilepsia)		
Crisis que no conllevan necesariamente el diagnóstico de epilepsia		Crisis neonatales benignas
		Crisis febriles
		Crisis reflejas
	Crisis relacionadas con la abstinencia de alcohol	
	Crisis relacionadas con fármacos o sustancias químicas	
	Crisis únicas o grupos aislados de crisis	
	Crisis muy esporádicas (oligoepilepsia)	

De Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803, con autorización.

A partir de estas categorías, las epilepsias se dividen en ocho grupos

([tabla 1-2](#)); dentro de cada uno de ellos se encuadran una serie de síndromes epilépticos específicos basándose en la agrupación específica del tipo o los tipos de crisis, la etiología, la genética y la edad concretas, además de los indicios de patología cerebral ([tabla 1-2](#)). Cada grupo de edad es vulnerable a una cantidad limitada de epilepsias y de síndromes epilépticos, y la edad en el momento de aparición constituye un parámetro útil para determinar la epilepsia y el síndrome epiléptico que sufre un paciente. Si se conoce la edad del paciente cuando apareció la epilepsia y el tipo o los tipos de crisis, la clasificación de la epilepsia y del síndrome epiléptico de un paciente se limita a unas pocas opciones. Este principio es el que se utiliza para presentar las epilepsias y los síndromes epilépticos en función de la edad de inicio en los capítulos 3 a 8, con el fin de reducir las opciones en un paciente determinado a un número manejable.

IV. Epidemiología

Las medidas que se utilizan para describir la epidemiología de la epilepsia son la prevalencia, la incidencia acumulada y la incidencia. La prevalencia es el porcentaje de la población que está afectada por la epilepsia en un momento dado. Diversos estudios han informado que la prevalencia de la epilepsia en Estados Unidos es de 5 a 8 por 1.000 o, aproximadamente, de entre 1,25 y 2 millones de personas. En la [figura 1-1](#) se muestra la prevalencia de la epilepsia por edades.

La incidencia acumulada es la proporción de una población en la que aparece epilepsia durante un período de tiempo determinado ([fig. 1-1](#)). El riesgo de epilepsia desde el nacimiento hasta los 20 años es de aproximadamente un 1% y llega al 3% a los 75 años. Cabe esperar que en torno al 3% de las personas tenga epilepsia en algún momento de sus vidas.

La incidencia es la aparición de nuevos casos de epilepsia por unidad de personas-tiempo. Normalmente se calcula que la incidencia de epilepsia es de 30 a 50 por 100.000 personas-año. También puede indicarse la incidencia según el tipo clínico de la crisis ([fig. 1-2](#); [tabla 1-3](#)).

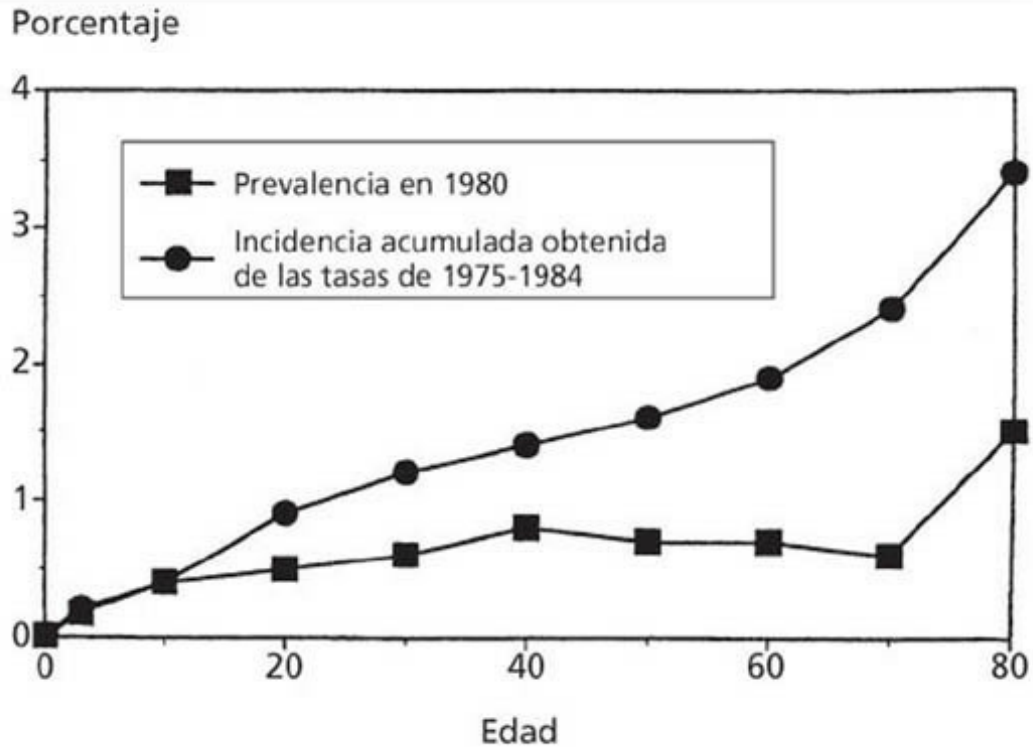


Figura 1-1. Prevalencia e incidencia acumulada de la epilepsia en Rochester, Minnesota, EE.UU. (De Annegers JF. Epidemiology of epilepsy. En: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:131-138, con autorización.)

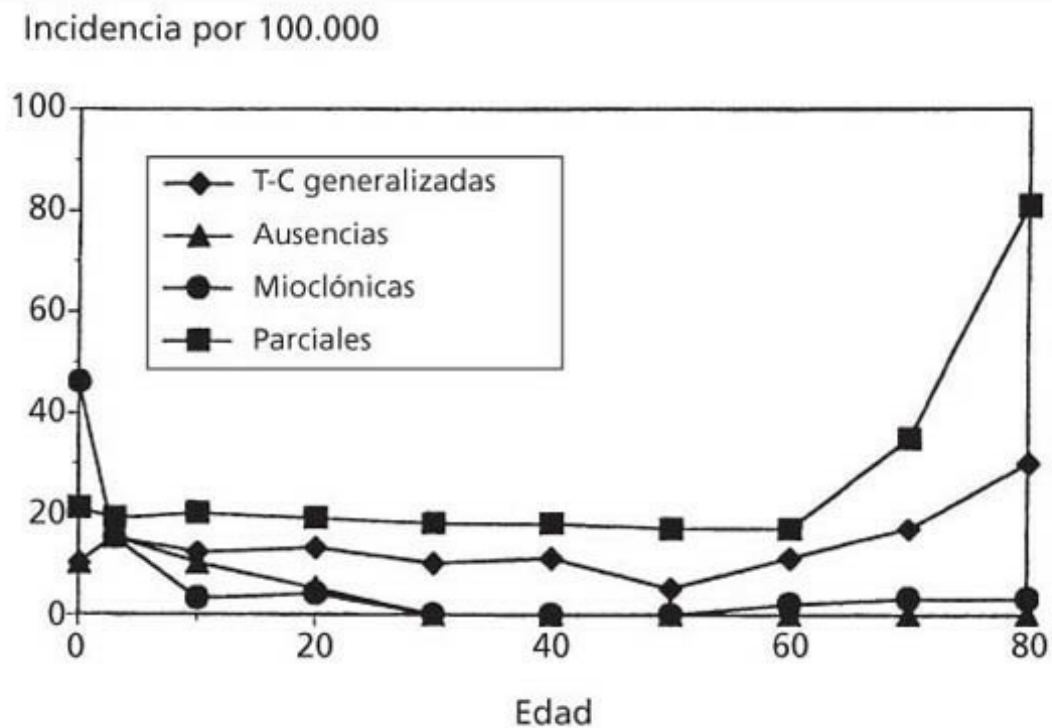


Figura 1-2. Tasas de incidencia de la epilepsia según el tipo de crisis en Rochester, Minnesota, EE.UU., 1935-1979. T-C, tónico-clónicas. (De Annegers JF. Epidemiology of epilepsy. En: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:131-138, con autorización.)

Tabla 1-3. Incidencia de epilepsia según el tipo de crisis

Tipo de crisis	Incidencia
Parcial simple	12,8
Parcial compleja	10,4
Parcial múltiple o no clasificada	7,2
Exclusivamente tónico-clónica	12,5
Incompletamente generalizada asociada o no a crisis tónico-clónicas	6,1
Ausencia asociada o no a crisis tónico-clónicas	3,4
Otras	4,5

Nota: tasa media anual por 100.000 habitantes. Calculada para Rochester, Minnesota, EE.UU., 1945-1964.

De Annegers JF. Epidemiology of epilepsy. En: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:131-138, modificado con autorización.

En las [figuras 1-1](#) y [1-2](#) se observa que la prevalencia y la incidencia acumulada de epilepsia y la incidencia de crisis parciales disminuyen espectacularmente en la población de edad avanzada; este fenómeno se trata de forma más detallada en el capítulo 13.

V. Genética de la epilepsia

Se desconoce la contribución de la genética a la mayoría de los síndromes epilépticos. Sin embargo, se han realizado progresos considerables en la definición de la genética de determinados síndromes epilépticos. Los síndromes epilépticos pueden transmitirse por herencia mendeliana simple y también a través de una herencia compleja, en la que más de un gen, con o sin la influencia de factores adquiridos, determinan el fenotipo.

En varios síndromes hereditarios, la epilepsia puede constituir el problema neurológico primario al que se enfrenta el paciente. Por ejemplo, los niños con convulsiones neonatales familiares benignas sufren crisis durante sus primeros meses de vida, pero por lo demás son normales. En los trastornos autosómicos identificados hasta el momento, cuya principal manifestación es

la epilepsia, las patologías de los canales iónicos se han revelado como la causa de esta última. En otros síndromes genéticos, la epilepsia es un componente de un trastorno junto a otros problemas neurológicos. Por ejemplo, los niños con los síndromes de Angelman o de Rett sufren un retraso mental grave y déficits motores, además de la epilepsia.

Las epilepsias genéticas conocidas se enumeran en la [tabla 1-4](#).

VI. Mecanismos básicos de la epilepsia

La epilepsia es un trastorno paroxístico caracterizado por descargas neuronales anómalas. Aunque sus causas son múltiples, la alteración fundamental es secundaria a las descargas sincrónicas anormales de una red de neuronas. La epilepsia puede ser el resultado de anomalías en las membranas neuronales o de un desequilibrio entre las influencias excitadoras y las inhibitoras.

En la presente sección revisaremos en primer lugar los principios básicos de la generación y finalización de la actividad comicial: excitación e inhibición de las membranas neuronales, excitación e inhibición de las neuronas por neurotransmisores, generación de los potenciales del EEG, generación de las descargas interictales y generación y cese de la actividad ictal. Los distintos tipos de crisis se producen debido a la excitación e inhibición de redes neuronales específicas. Este punto se comentará para las crisis parciales y las crisis de ausencia en la segunda parte de la sección.

A. Principios sobre la generación y el cese de la actividad comicial

1. Excitación e inhibición de las membranas neuronales. Las membranas neuronales están formadas por bicapas lipídicas con proteínas que cruzan la membrana y forman canales iónicos. Cada neurona tiene un potencial de reposo que representa la diferencia de amplitud entre el interior y el exterior de la célula. Esta diferencia de potencial existe debido a la separación de las cargas positivas y negativas a ambos lados de la membrana celular. En el espacio extracelular situado junto a la membrana predominan los iones Na^+ y Cl^- , mientras que en el espacio intracelular encontramos K^+ , proteínas y ácidos orgánicos. Las membranas son permeables al Na^+ , Cl^- y K^+ , pero no lo son a los iones orgánicos grandes y las proteínas. Dado que las bicapas lipídicas actúan como una barrera

para la difusión de iones, el exceso neto de cargas positivas en el exterior y de cargas negativas en el interior produce un potencial de reposo de la membrana de aproximadamente -50 mV a -80 mV .

A través de la membrana se producen fugas de iones; éstos se desplazan desde las zonas donde su concentración es elevada a aquellas donde es baja: el Na^+ pasa al interior y el K^+ al exterior. Con el tiempo, las concentraciones interna y externa (a ambos lados de la membrana) pueden modificarse. La bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ extrae Na^+ del interior de la célula e introduce K^+ , para compensar así las fugas. Esta bomba, que moviliza Na^+ y K^+ contra sus gradientes electroquímicos netos, necesita energía, que obtiene a partir de la hidrólisis del trifosfato de adenosina. La disminución de la negatividad de ese estado polarizado se denomina *despolarización* y su incremento se conoce como *hiperpolarización*. Los cambios en la permeabilidad de la membrana que permiten la entrada de Na^+ a la célula provocan una despolarización, mientras que aquellos que permiten que el K^+ salga de la célula o que entre Cl^- dan como resultado una hiperpolarización.

Tabla 1-4. Síndromes epilépticos cartografiados

Tipo	Síndrome	Herencia	Cromosoma	Gen	Función
Generalizadas Idiopáticas	Convulsiones neonatales familiares benignas (EBN1)	Autosómica dominante	20q	<i>KCNQ2</i>	Canal de potasio voltaje-dependiente
	Convulsiones neonatales familiares benignas (EBN2)	Autosómica dominante	8q	<i>KCNQ3</i>	Canal de potasio voltaje-dependiente
	Epilepsia con ausencias de la niñez con crisis tónico-clónicas generalizadas	Compleja	8q24		
	Ausencias de la niñez que evolucionan a epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)	Compleja	1p		
	Epilepsia con ausencias juvenil	Compleja	21q22.1	<i>GRIK1</i>	Glur5 (receptor de kainato)
	EMJ	Compleja	6p		
	EMJ	Compleja	15q14	<i>CHRNA7</i>	
Crisis situacionales	Epilepsia mioclónica familiar de la edad adulta	Autosómica dominante	8q24		
	Febriles (FEB1)	Autosómica dominante	8q13-21		
	Febriles (FEB2)	Autosómica dominante	19p13.3	<i>SCN1B</i>	Subunidad β del canal de sodio
Relacionadas con su localización (parciales)	Febriles (FEB3)	Autosómica dominante	2q24		
	Epilepsia generalizada con crisis febriles	Autosómica dominante	2q21-33		
	Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	Autosómica dominante	19q13.1		
	Convulsiones infantiles benignas familiares (CIBF)	Autosómica dominante	9q11-13		
	CIBF más coreoatetosis paroxística	Autosómica dominante	16q		
	Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante (EFNAD) (ENFL1)	Autosómica dominante	20q13.3	<i>CHRNA4</i>	
	EFNAD (ENFL2)	Autosómica dominante	15q24		
	Epilepsia del lóbulo temporal autosómica dominante	Autosómica dominante	10q22-24		
	Epilepsia parcial familiar con focos variables	Autosómica dominante	¿2?		
	Epilepsia rolándica benigna de la niñez con paroxismos centrotemporales	Compleja	15q14	¿ <i>CHRNA7</i> ?	
Progresivas	Unverricht-Lundborg (EPM1)	Recesiva	21q22.3	<i>CSTB</i>	Cistatina B (expansión minisatélite inestable)
	Enfermedad de Lafora (EPM2)	Recesiva	6q24	<i>EPM2A</i>	Tirosina fosfatasa

De Treiman L, Treiman D. Genetic aspects of epilepsy. En: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:115-130, con autorización.

Además de los canales iónicos con permeabilidad selectiva en estado de reposo, existen canales que pueden cerrarse y abrirse («con puerta») según varias configuraciones. Los conceptos de apertura y cierre describen la transición de un canal entre sus distintos estados. La mayoría de los canales con puerta están cerrados cuando la membrana se encuentra en reposo. Cada canal iónico tiene como mínimo un estado abierto y dos cerrados. En los canales dependientes de la amplitud, es este último, a

través de la membrana, el que determina si tiene lugar un cambio en la conformación de la membrana que puede abrir el canal. En el caso del canal de Na^+ dependiente de la amplitud ([fig. 1-3](#)), el canal permanece cerrado hasta que la membrana empieza a despolarizarse. En ese momento, el canal se abre y entra Na^+ , provocando una mayor despolarización que conducirá a un potencial de acción ([fig. 1-4](#)). Poco después de abrirse, el canal de Na^+ se desactiva y cesa la corriente de Na^+ . El canal sólo dejará de estar inactivado cuando la membrana esté hiperpolarizada y entonces volverá a su estado de reposo.

2. Excitación e inhibición de las neuronas por neurotransmisores. En la membrana hay segmentos de proteínas que se prolongan hacia fuera y actúan como receptores. Los receptores ionótrofos modifican directamente la conductancia del canal iónico al unirse al neurotransmisor. Como ejemplos de receptores ionótrofos se encuentran los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA_A) que aumentan la conductancia del Cl^- y los receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) que aumentan la conductancia del Na^+ y del Ca^{2+} . Los neurotransmisores (como el GABA) que provocan la hiperpolarización de la neurona dan lugar a potenciales inhibidores postsinápticos (PIPS), con lo que determinan un aumento de la negatividad intracelular respecto al estado basal. Los neurotransmisores que provocan la despolarización (como los aminoácidos excitadores) dan lugar a potenciales excitadores postsinápticos (PEPS) y causan un flujo de entrada de cargas positivas a través de la membrana sináptica, haciendo que el ambiente extracelular se vuelva relativamente negativo. El que una neurona genere o no un potencial de acción depende del equilibrio relativo entre PEPS y PIPS. La [figura 1-5](#) muestra el flujo de corriente con PEPS y PIPS.

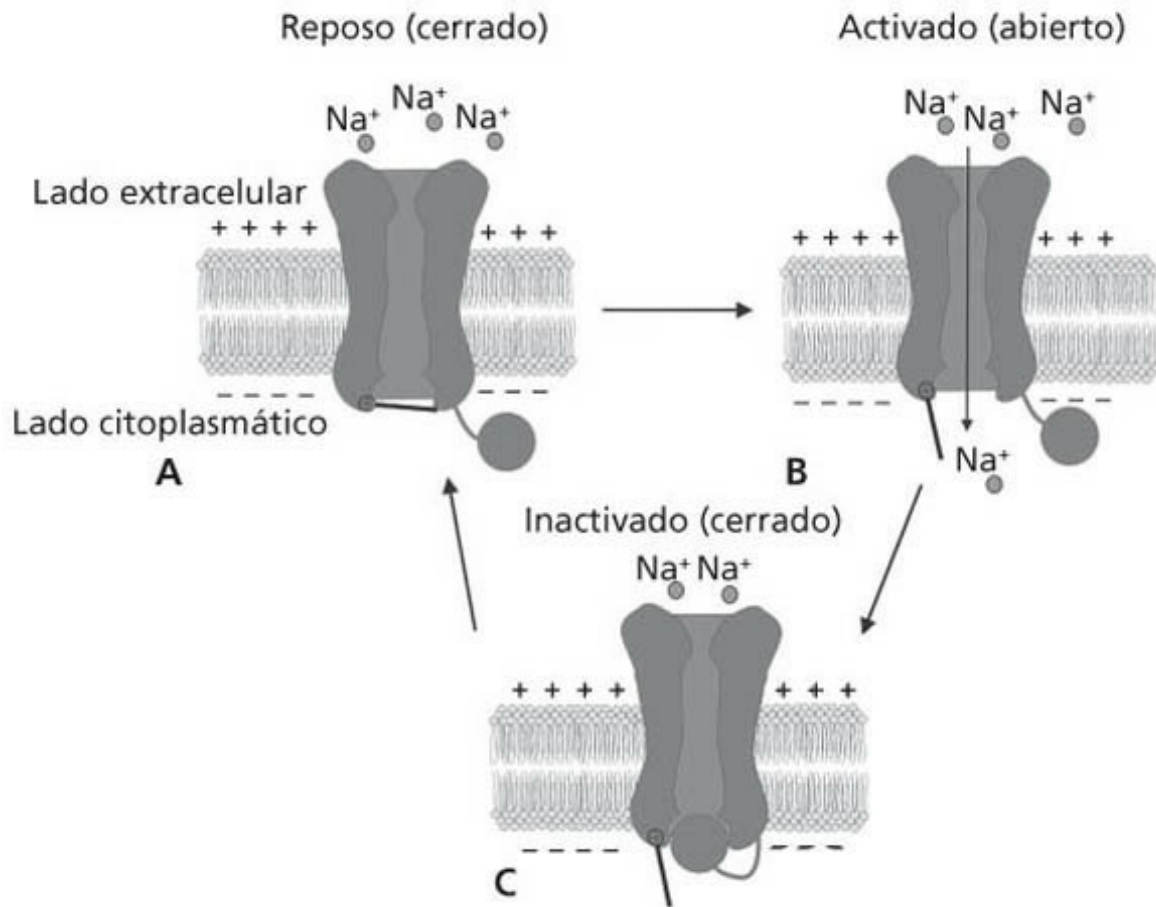


Figura 1-3. Canal de Na⁺ sensible a la amplitud. En el estado de reposo(A), la puerta de activación (*línea negra*) está cerrada, y la puerta de inactivación (*bola y cadena*) está abierta. No fluye Na⁺ debido a que la puerta de activación está cerrada. Al despolarizarse la membrana, tiene lugar un cambio de conformación del canal y se abre la puerta de activación(B). Entonces se produce un flujo de Na⁺, seguido de la inactivación por cierre de la puerta de inactivación(C), lo que impide que entren más iones Na⁺. Cuando la membrana se repolariza, se abre la puerta de inactivación, se cierra la puerta de activación y el canal queda preparado para otro ciclo(A).

Un segundo tipo de receptor de neurotransmisores es el receptor metabótopo. Cuando un transmisor se une a uno de estos receptores, activa un sistema de segundo mensajero (proteína fijadora de guanilnucleótido [proteína G]). A continuación, la proteína G activada puede abrir un canal iónico o activar una enzima, como una ciclasa (monofosfato de adenosina cíclico) o una hidrolasa, y afectar así a la

producción de nuevas moléculas mensajeras dentro de la célula. Hay que tener en cuenta que los receptores $GABA_A$ son receptores ionótrofos que potencian la conductancia del Cl^- , mientras que los receptores $GABA_B$ son receptores metabótrofos que se aco-plan, a través de proteínas G, a canales iónicos de K^+ .

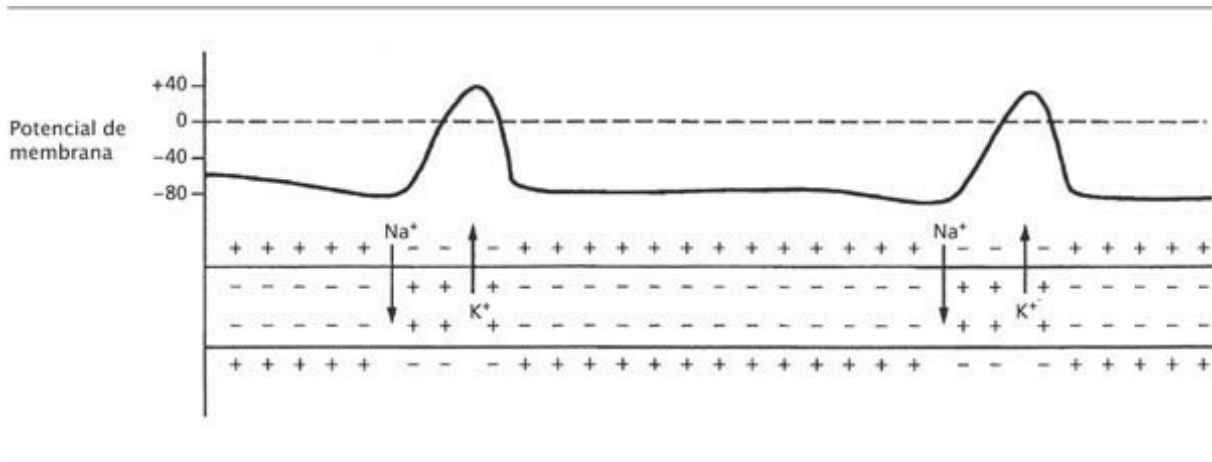


Figura 1-4. Propagación del potencial de acción a lo largo del axón como resultado de los cambios en los potenciales de membrana. En reposo, el interior de la neurona tiene carga negativa respecto al espacio extracelular. El potencial de acción se genera durante la ruptura transitoria del gradiente entre los iones de potasio (K^+) y sodio (Na^+).

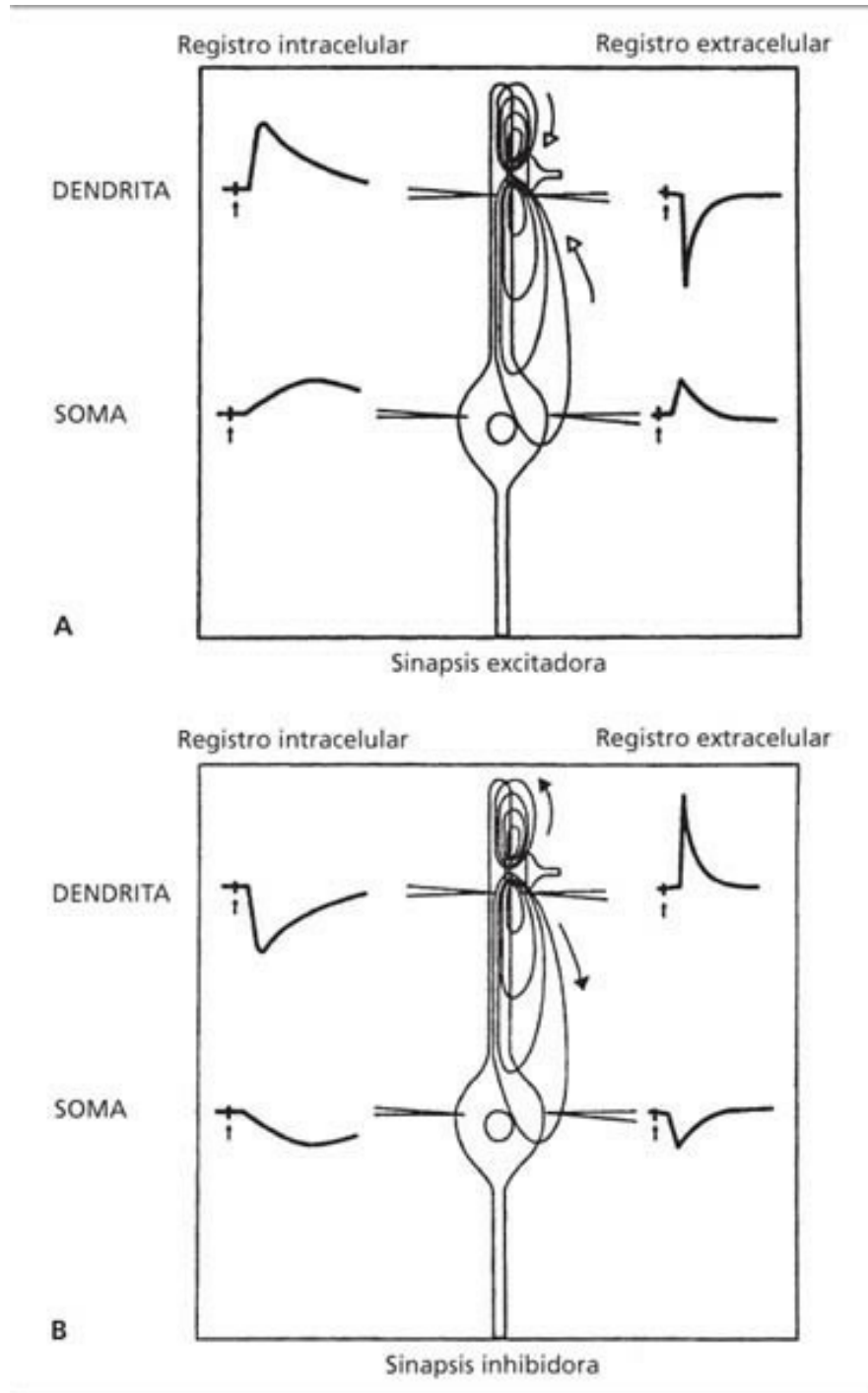


Figura 1-5. Ejemplos de flujos de corriente como resultado de un potencial excitador postsináptico(A) y de un potencial inhibitor postsináptico(B) en las dendritas apicales.

3. Generación de potenciales electroencefalográficos. El EEG se basa en la conducción de corrientes iónicas generadas por las células nerviosas a través del espacio extracelular. Los potenciales registrados en el EEG

proceden de los flujos de corriente extracelulares resultantes de la suma de PEPS y PIPS. El EEG no registra la actividad de neuronas aisladas, sino que depende de la adición de miles o de millones de potenciales postsinápticos (PPS), por lo que representa la actividad de una gran población neuronal. Aunque los potenciales de acción nerviosos producen unos cambios de amplitud más elevados que los PEPS y los PIPS, la falta de conjunción y la corta duración de los potenciales nerviosos suele contribuir poco a la actividad EEG. Durante las crisis, cuando tiene lugar la descarga sincrónica de grandes grupos de células, los potenciales de acción pueden contribuir a las descargas del EEG.

4. Generación de descargas interictales. La característica distintiva de la neurona epiléptica en los modelos experimentales de epilepsia es la despolarización masiva. Durante una descarga interictal, la membrana celular cercana al soma sufre una despolarización relativamente larga (de 100 μ s a 200 μ s) y de una amplitud relativamente elevada (aproximadamente de 10 mV a 15 mV), asociada a salvas de actividad de puntas ([fig. 1-6](#)). Esta despolarización dura mucho más que aquella que se observa en los PEPS, cuya duración oscila entre los 10 μ s y los 16 μ s. Esta larga despolarización tiene el efecto de generar un tren de potenciales de acción que se alejan del soma a lo largo del axón de la neurona y se conoce como *cambio paroxístico de despolarización* (PDS, *paroxysmal depolarization shift*). Las similitudes generales de los eventos neuronales subyacentes en la epileptogénesis interictal en focos epileptógenos crónicos, que se han estudiado tanto en animales de experimentación como en la corteza cerebral humana, sugieren que los mecanismos que producen dichas descargas son parecidos.

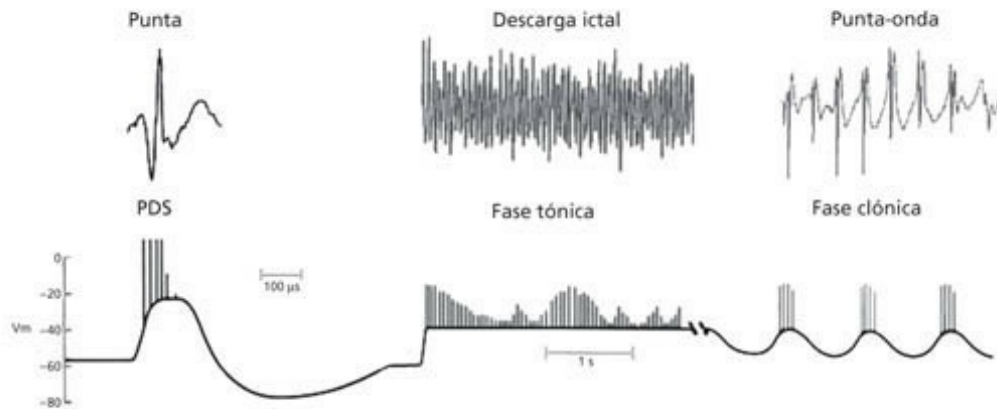


Figura 1-6. Relación entre la punta-onda y la descarga ictal electroencefalográficas (EEG) y el cambio despolarizador intracelular. La aplicación de penicilina en la superficie cortical produce un foco epiléptico. El cambio paroxístico de despolarización (*paroxysmal depolarization shift*, PDS) es parecido a un potencial excitador postsináptico y provoca una ráfaga de potenciales de acción. El PDS desencadena un pico en el EEG, el cual corresponde a la despolarización, mientras que la onda lenta que sigue a la punta corresponde a la repolarización posterior a la despolarización. Si persiste el PDS y no es seguido por una hiperpolarización, se producen puntas repetidas y una crisis clónica. Durante la fase siguiente, tienen lugar potenciales inhibidores amplios que alternan con cambios paroxísticos de despolarización recurrentes y rítmicos. Generalmente, este patrón coincide con el estado clónico de la crisis.

Se han llevado a cabo abundantes estudios intracelulares de epilepsia experimental en focos producidos mediante la aplicación de penicilina en el neocórtex y en el hipocampo del gato. A los pocos minutos de la aplicación local de penicilina en la corteza, aparecen ondas agudas de alta amplitud en el EEG, asociadas a PDS en los registros intracelulares. Al PDS interictal le sigue una amplia hiperpolarización, que tiene el efecto de limitar la duración de los paroxismos interictales. Es importante recordar que un área epiléptica está constituida por numerosas neuronas alteradas que descargan de manera anormalmente sincrónica. Los PDS pueden producirse debido a alteraciones intrínsecas de la membrana en un grupo de neuronas o debido a un exceso de señales excitadoras (o a un defecto de señales inhibitoras) sobre un grupo de neuronas.

Con el tiempo puede producirse una pérdida progresiva de la hiperpolarización tras el PDS en el foco epiléptico. Durante las crisis, las neuronas epilépticas sufren una despolarización prolongada con ondas de potenciales de acción durante la fase tónica de la crisis y oscilaciones de los potenciales de membrana con salvas de potenciales de acción durante la fase clónica, separadas por períodos de calma. El registro EEG sobre el cuero cabelludo muestra en ese momento puntas continuas, que generalmente coinciden con la fase tónica de una crisis tónico-clónica generalizada. Durante la siguiente etapa, se producen potenciales inhibidores amplios (con la lentificación o el aplanamiento del EEG de superficie). Por lo general, este patrón coincide con la fase clónica de la crisis.

5. Generación de la actividad ictal. Aunque los sucesos que llevan desde el estado interictal al estado ictal no se conocen a fondo, pueden participar varios mecanismos posibles. Las alteraciones implicadas pueden incluir trastornos de las membranas neuronales o bien de los neurotransmisores excitadores o inhibidores ([fig. 1-7](#)). Las despolarizaciones prolongadas pueden desencadenarse por descensos de la inhibición sináptica, aumentos de la excitación sináptica, alteraciones en los flujos de K^+ o Ca^{2+} o cambios en las concentraciones extracelulares de los iones. Estos fenómenos pueden tener lugar no sólo en el microentorno del foco epiléptico, sino también en puntos distantes, a través de las vías sinápticas. Los cambios «corriente abajo» pueden ser los responsables de la generalización de la crisis. Las distintas manifestaciones conductuales y EEG de la crisis dependen de la diseminación de la descarga y de qué núcleos corticales o subcorticales concretos se pongan a descargar sincrónicamente.

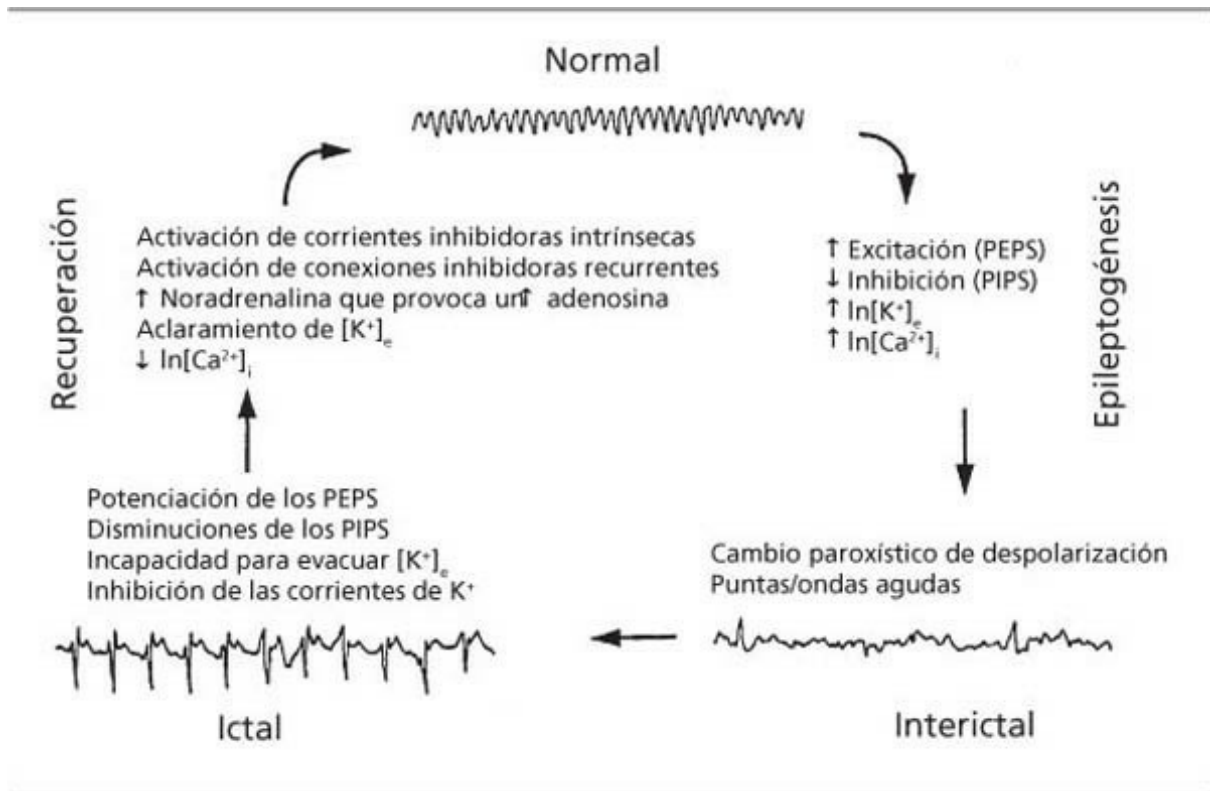


Figura 1-7. Posibles mecanismos de los sucesos interictales e ictales. $[Ca^{2+}]_i$, concentración de Ca^{2+} intracelular; $[K^+]_e$, K^+ extracelular; PEPS, potenciales excitadores postsinápticos; PIPS, potenciales inhibitorios postsinápticos.

6. Cese de la actividad comicial. Los mecanismos responsables de la finalización de las crisis se conocen mal. Generalmente se considera que las convulsiones generalizadas terminan a consecuencia de procesos inhibitorios activos, por lo que se asume que dichos mecanismos, así como la despolarización en bloque, son los responsables del fin de la crisis y del marcado descenso de amplitud que registra el EEG posictal. Como se muestra en la [figura 1-7](#), la crisis puede acabar por la activación de circuitos inhibitorios en la neurona o en la red neuronal, por cambios en el ambiente extracelular (como el descenso de K^+ extracelular) o debido a la eliminación de Ca^{2+} intracelular.

También existen ciertos indicios de que algunos agentes endógenos, como la noradrenalina o la adenosina, que han mostrado acciones anticonvulsivas en modelos animales experimentales, podrían estar implicados en el cese de las crisis. Éstas podrían provocar la activación del sistema noradrenalínico *locus caeruleus*-cortical, lo que aumentaría la

adenosina extracelular y determinaría un descenso en la excitación.

B. Redes neuronales y tipos especiales de crisis

Aunque no hay duda de que la epilepsia se inicia a nivel celular, es preciso recordar que se trata de un trastorno de una red de neuronas. La importancia de las redes es especialmente evidente en los casos de las crisis parciales y las crisis de ausencia.

1. Crisis parciales y modelo de facilitación (sensibilización) inducida (*kindling*). La utilización del modelo de penicilina que hemos comentado anteriormente en la sección VI.A.4 ha propiciado grandes avances en la comprensión de la formación del foco epiléptico. Sin embargo, el modelo de facilitación (sensibilización) experimental o *kindling* puede aportar una información de mejor calidad acerca de cómo se alteran las redes neuronales durante la epileptogénesis, sobre todo en las crisis parciales. El *kindling* consiste en la aplicación repetida de un estímulo eléctrico, inicialmente subconvulsivo, de manera local en determinadas estructuras del cerebro, lo que induce la aparición de actividad comicial en el EEG (posdescarga) y la progresiva intensificación de cambios conductuales, que acaban culminando en una crisis generalizada. Aunque la forma más habitual de provocar el *kindling* son las estimulaciones eléctricas, la administración repetida de diversos agentes epileptógenos (como el pentilentetrazol, la flurotil lidocaína, la cocaína o la picrotoxina) o de agentes colinérgicos puede conducir también a la aparición gradual de crisis generalizadas. Una vez establecida, esta sensibilidad incrementada se mantiene a largo plazo y se considera que el animal está «sensibilizado» (*kindled*). La facilitación experimental inducida no se limita al agente utilizado inicialmente para el *kindling*, sino que puede determinar un aumento de la susceptibilidad a la crisis ante otros agentes inductores. El *kindling* goza en la actualidad de una amplia aceptación como modelo animal de la epilepsia parcial.

En el modelo de *kindling* hay tres mecanismos subyacentes a la aparición de crisis parciales. En primer lugar, las pruebas indican que tiene lugar una potenciación de la transmisión mediada por el receptor de NDMA en las células granulosas dentadas. Esto sugiere que los estímulos excitadores que recibe el hipocampo estarían aumentados en el dentado. Un segundo mecanismo es la pérdida de las neuronas del *hilus* del hipocampo que normalmente activan a las células inhibitoras en cesta. La

pérdida de estas neuronas hilares conduce a una pérdida de la inhibición de las células granulosas dentadas y a un aumento de la excitación del hipocampo. El tercer mecanismo del *kindling* es la reorganización sináptica de las señales de salida de las células granulosas-células excitadoras. Después del *kindling*, se ha constatado el crecimiento aberrante de los axones de las células granulosas (denominadas *fibras musgosas*) hacia el interior de la capa molecular interna del dentado. El crecimiento de axones con fibras musgosas se observa con facilidad mediante el método de Timm, una técnica histoquímica que tiñe de forma selectiva las terminales axónicas musgosas debido a su elevado contenido en cinc. Dado que es presumible que el neurotransmisor de las fibras musgosas sea el glutamato, estas condiciones sinápticas aberrantes pueden contribuir al estado de hiperexcitabilidad que provoca o facilita las descargas anómalas. En el modelo de *kindling* se ha observado que el efecto neto de dicha reorganización sináptica es excitador.

2. Crisis de ausencia. La observación de que en las crisis de ausencia aparecen descargas de punta-onda a 3 Hz simultánea y sincrónicamente en todas las localizaciones de los electrodos hizo que pronto los investigadores conjeturasen que los mecanismos fisiopatológicos de las crisis de ausencia debían implicar a estructuras «profundas» con conexiones difusas entre los dos hemisferios (v. cap. 2, [fig. 2-1](#)). Diversos estudios recientes sugieren que el mecanismo subyacente básico de las crisis de ausencia afecta a circuitos talamocorticales e implica la generación de ritmos oscilantes anómalos en la red neuronal. El circuito neuronal es responsable de crear las salvas talamocorticales oscilantes que se observan durante las crisis de ausencia. El circuito implicado en el disparo de las salvas talamocorticales incluye neuronas piramidales corticales, neuronas talámicas de relevo y el núcleo reticular del tálamo (NRT). Las principales conexiones sinápticas del circuito talamocortical incluyen fibras glutamatérgicas entre células piramidales neocorticales y el NRT; conexiones GABAérgicas entre células del NRT que activan receptores GABA_A, y fibras GABAérgicas procedentes de las neuronas del NRT que activan receptores GABA_A y GABA_B en neuronas talámicas de relevo ([fig. 1-8](#)). El NRT está en situación de ejercer una gran influencia en el flujo de información entre el tálamo y la corteza cerebral. Las células del NRT disparan salvas rítmicas (descarga oscilante) durante los períodos de

sueño y disparan puntas aisladas de forma continua (descarga tónica) durante la vigilia.

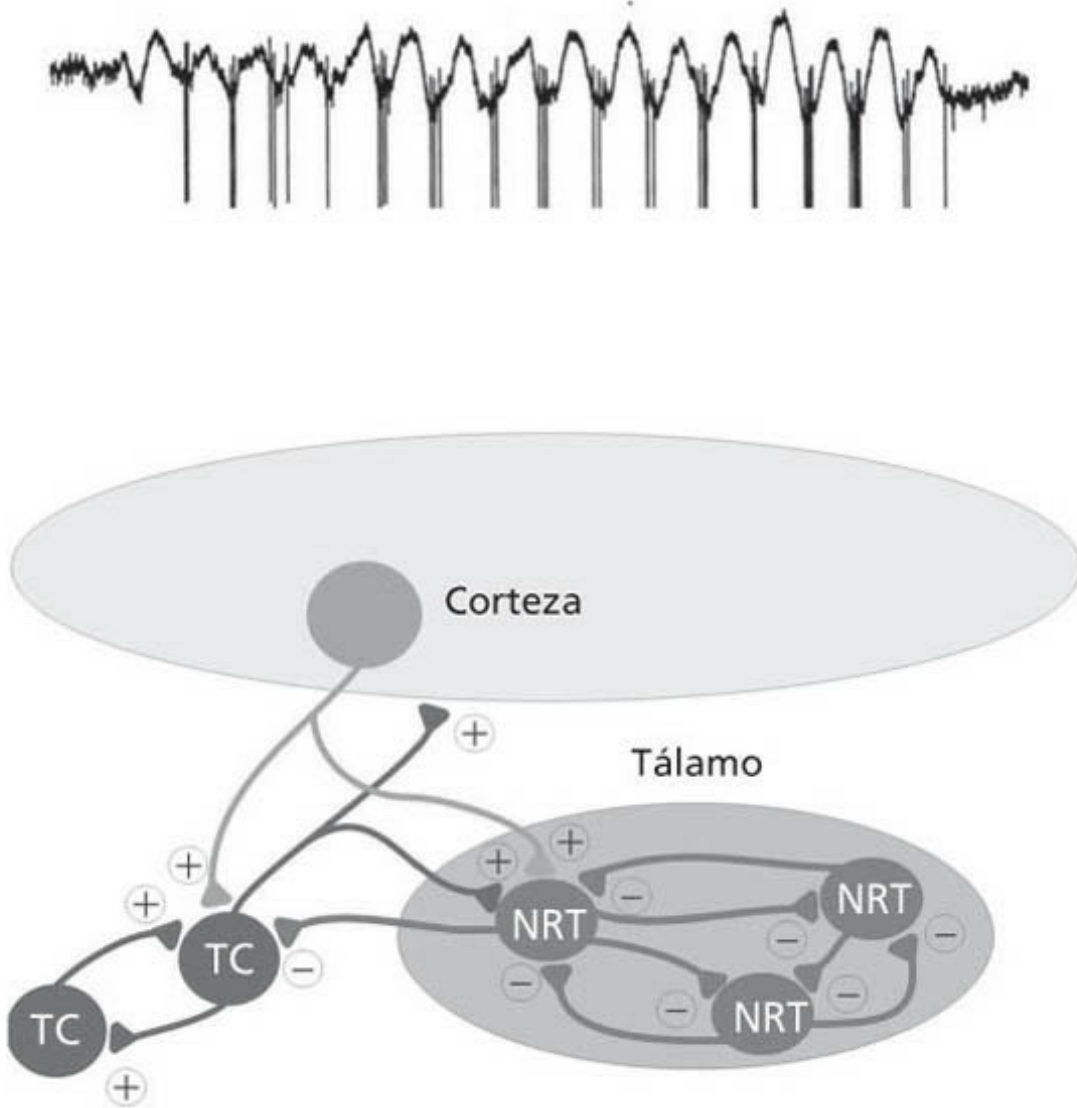


Figura 1-8. Principales poblaciones neuronales y conexiones de los circuitos talamocorticales responsables de las crisis de ausencia. Las células piramidales de la corteza se conectan recíprocamente a través de sinapsis excitadoras con las neuronas de relevo talámicas (TC). Las células piramidales de la corteza y las neuronas TC excitan a las neuronas GABA (ácido γ -aminobutírico)-érgicas del núcleo reticular talámico (NRT). El NRT inhibe a las neuronas de relevo TC; este proceso se mide tanto por receptores GABA_A y GABA_B como por conductancias de K⁺ dependientes de la amplitud y de Ca²⁺. La hiperpolarización resultante desactiva la corriente de

calcio de umbral bajo, lo que provoca una despolarización y potenciales de acción. Estas descargas son capaces de volver a excitar el núcleo reticular talámico y continuar así el ciclo de oscilaciones, lo que provoca complejos punta-onda.

Los fenómenos intracelulares que hacen posible que las neuronas del NRT sean capaces de alternar entre los modos de descarga oscilante y tónico son los canales T de Ca^{2+} de umbral bajo presentes en las neuronas talamocorticales y del NRT. Estos canales T Ca^{2+} constituyen una propiedad clave de la membrana, implicada en la excitación con descarga en salvas y se asocian con el cambio del modo de disparo oscilante al modo de salvas en las células talamocorticales. Basta una ligera despolarización de estas neuronas para activar los canales y permitir la entrada del Ca^{2+} extracelular. La despolarización adicional provocada por la entrada de Ca^{2+} superará el umbral para el disparo de una ráfaga de potenciales de acción. Después de la activación de los canales T, éstos se inactivan con bastante rapidez; de ahí la T de «transitorio». La activación de los canales T exige una hiperpolarización relativamente prolongada. La hiperpolarización mediada por el receptor GABA_B es un factor primario en la reactivación de los canales T.

Los ritmos oscilantes anómalos que se observan en las crisis de ausencia podrían deberse a alteraciones de los canales T Ca^{2+} o a un aumento de la actividad GABA_B . En algunos modelos animales de crisis de ausencia, la activación del canal T Ca^{2+} en el NRT difiere significativamente de la que tienen los animales de control. Es probable que esos canales T aberrantes sean el sustrato de las crisis de ausencia. En otros modelos se ha encontrado un aumento de receptores GABA_B en poblaciones neuronales talámicas y neocorticales respecto a los animales de control. Tal como cabría esperar teniendo en cuenta los circuitos talamocorticales implicados en las crisis de ausencia, en los modelos animales de ausencias los agonistas GABA_B producen un aumento de la frecuencia de las crisis, mientras que los antagonistas GABA_B , una disminución. Otros sistemas de neurotransmisores (concretamente, el serotoninérgico, el noradrenérgico y el colinérgico) pueden influir en los circuitos talamocorticales y, por tanto, en la frecuencia de crisis de ausencia. Sin embargo, el sistema GABA parece ser el sistema crítico en la patogenia de las crisis de ausencia.

Fibras GABAérgicas colaterales recurrentes originadas en neuronas del NRT activan los receptores GABA_A de las neuronas adyacentes del NRT. De este modo, la activación de receptores GABA_A en el NRT provoca la inhibición de las señales inhibitorias que salen hacia las neuronas talámicas de relevo. Debido al descenso de la activación GABA_B, disminuyen las probabilidades de que tenga lugar el cese de la activación del Ca²⁺, lo que causaría un descenso de las descargas oscilantes. Sin embargo, cabría esperar que la activación directa GABA_A y GABA_B de las neuronas talámicas de relevo tuviera efectos negativos, incrementara la hiperpolarización, y, por tanto, aumentara la probabilidad de que los canales T se reactivasen.

Como puede anticiparse a partir de estos hallazgos en animales, las observaciones clínicas indican que los tres fármacos eficaces para el tratamiento de las crisis de ausencia, como el valproato, la etosuximida, y la trimetadiona, suprimen las corrientes T. Asimismo, hay datos clínicos que sugieren que la vigabatrina, que aumenta las concentraciones endógenas de GABA y de este modo la activación de los receptores GABA_B en las neuronas talámicas de relevo, provoca el empeoramiento de las ausencias en pacientes. Sin embargo, el clonazepam, que activa de manera preferente el GABA en el NRT, puede ser muy eficaz como agente antiausencias.

C. Efectos del desarrollo

Los niños tienen un elevado riesgo de sufrir crisis comiciales en sus primeros meses y años de vida. La propensión del cerebro inmaduro a las convulsiones se ha demostrado en diversos modelos experimentales. Los mecanismos subyacentes responsables de esta mayor excitabilidad durante dicho período de la vida no se conocen por completo, pero no hay duda de que dependen de la edad. Durante el período posnatal inicial, un momento en el que el cerebro inmaduro es muy susceptible a las convulsiones, el GABA ejerce una acción excitadora paradójica, lo que plantea la hipótesis de que la mayor excitabilidad se deba a los efectos excitadores del GABA y no a sus acciones inhibitorias. La falta de una inhibición eficiente a tiempo fijo, el retraso madurativo de las corrientes postsinápticas mediadas por GABA_B y la elevada resistencia de entrada de las pequeñas neuronas compactas facilitarían la generación de potenciales de acción y de

actividades sincronizadas. En etapas más avanzadas del desarrollo, como en la segunda semana posnatal en los roedores, el aumento de la excitación puede desempeñar un papel adicional en la propensión del cerebro inmaduro a sufrir actividad comicial. Al madurar, las colaterales axónicas y sus sinapsis sufren una regresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Annegers JF. Epidemiology of epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:131-138.
2. Ayala GF, Dichter M, Gummit RJ, et al. Genesis of epileptic interictal spikes: new knowledge of cortical feedback systems suggests a neurophysiologic explanation of brief paroxysms. *Brain Res* 1973;52:1-17.
3. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006;5:1055-1063.
4. Browne TR, Holmes GL. Primary care: epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 344:590-595.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22: 489-501.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-390.
7. Crunelli V, Leresche N. A role for GABA_B receptors in excitation and inhibition of thalamocortical cells. *TINS* 1991;14:16-21.
8. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
9. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35(suppl 2):S1-S6.
10. Holmes GL. Models for generalized seizures. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:415-424.

11. Holmes GL, Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res* 2001;49:320-325.
12. Holmes GL, Khazipov R, Ben-Ari Y. Basic neurophysiology and the cortical basis of EEG. In: Blume AS, Rutkove SB, eds. *The clinical neurophysiology primer*. Totowa, NJ: Humana Press; 2000:719-733.
13. Hosford DA, Clark S, Cao Z, et al. The role of GABA_B receptor activation in absence seizures of lethargic (lh/lh) mice. *Science* 1992;257:398-401.
14. Huguenard JR, Prince DA. Clonazepam suppresses GABA_B-mediated inhibition in thalamic relay neurons through effects in nucleus reticularis. *J Neurophysiol* 1994;71:2576-2581.
15. Jackson JH. Lectures of the diagnosis of epilepsy. In: Taylor J, ed. *Selected writings of John H. Jackson*, Vol 1. New York: Basic Books; 1951: 276-307.
16. Jones SW, Swanson TH. Basic cellular neurophysiology. In Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:3-24.
17. Kohling R. Voltage-gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia* 2002;43: 1278-1295.
18. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 1999;79:1317-1372.
19. Lin FH, Cao Z, Hosford DA. Increased number of GABA_B receptors in the lethargic (lh/lh) mouse model of absence epilepsy. *Brain Res* 1993; 608:101-106.
20. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Oxfordshire: Blandon Medical Publishing; 2002.
21. Privitera M. Complications of epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(suppl 2):1-68.
22. Snead OC III. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol* 1995;37:146-157.
23. So NK. Epileptic auras. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 299-308.

24. Song I, Kim D, Choi S, et al. Role of the alpha1G T-type calcium channel in spontaneous absence seizures in mutant mice. *J Neurosci* 2004;24: 5249-5257.
25. Strauss DJ, Day SM, Shavelle RM, et al. Remote symptomatic epilepsy: does seizure severity increase mortality? *Neurology* 2003;60:395-399.
26. Treiman L, Treiman D. Genetic aspects of epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:115-130.
27. Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001.
28. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.

2 Tipos de crisis

Una crisis epiléptica se clasifica como un episodio único a partir de los datos clínicos y electroencefalográficos (EEG). La clasificación de las crisis epilépticas que se utiliza en el presente libro es la revisión de 1981 de la *Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures of the International League Against Epilepsy* (a la que en adelante nos referiremos como *Clasificación internacional de las crisis epilépticas*). En 2001, la International League Against Epilepsy (ILAE) propuso una nueva clasificación de los tipos de crisis epilépticas, pero todavía no ha sido aceptada y en su forma actual resulta engorrosa para su uso general. Los autores han optado por seguir utilizando en este texto la clasificación aprobada.

La *Clasificación internacional de las crisis epilépticas* se presenta en la [tabla 2-1](#). Las crisis se dividen primero en dos amplias categorías: *a*) crisis parciales (las cuales se inician en una localización relativamente pequeña del cerebro) y *b*) crisis generalizadas (las que son bilateralmente simétricas y no tienen un inicio focal). Además, las crisis también se clasifican según las manifestaciones clínicas y EEG particulares de cada una de ellas. En este capítulo se presentan las manifestaciones clínicas y EEG de los principales tipos de crisis que contempla la *Clasificación internacional de las crisis epilépticas*.

I. Crisis parciales (focales, locales)

A. Crisis parciales (focales) simples

1. Definiciones. Las crisis parciales simples son causadas por una descarga cortical focal que produce unos síntomas comiciales que se corresponden

con la función del área del cerebro que descarga, sin que se vea afectada la consciencia. Las crisis parciales simples pueden consistir en signos y síntomas motores, sensoriales, vegetativos o psíquicos. Tanto en las crisis parciales simples como en las crisis parciales complejas (CPC) pueden observarse los mismos signos y síntomas. La diferencia crucial es que en las segundas existe afectación de la consciencia y en las primeras, no. La *alteración de la consciencia* se define como la incapacidad para responder de manera normal a los estímulos externos debido a una alteración del estado de alerta o de la capacidad de respuesta. Esta última se refiere a la capacidad del paciente para obedecer órdenes simples o realizar movimientos voluntarios, mientras que el *estado de alerta* se refiere al contacto del paciente con los sucesos que tienen lugar durante el período en cuestión y al recuerdo que guarda de los mismos.

Tabla 2-1. Clasificación internacional de las crisis epilépticas

- I. Crisis parciales (focales, locales)
 - A. Crisis parciales simples (sin alteración de la consciencia)
 - 1. Con signos motores
 - 2. Con síntomas sensoriales
 - 3. Con signos o síntomas vegetativos
 - 4. Con síntomas psíquicos
 - B. Crisis parciales complejas (crisis del lóbulo temporal o psicomotoras; alteración de la consciencia)
 - 1. Inicio parcial simple, seguido de deterioro de la consciencia
 - a. Con manifestaciones parciales simples (A.1-A.4), seguidas por un deterioro de la consciencia
 - b. Con automatismos
 - 2. Con deterioro de la consciencia desde el inicio
 - a. Únicamente con deterioro de la consciencia
 - b. Con automatismos
 - C. Crisis parciales que evolucionan hacia crisis secundariamente generalizadas (tónico-clónicas, tónicas o clónicas)
 - 1. Crisis parciales simples (A) que evolucionan hacia crisis generalizadas
 - 2. Crisis parciales complejas (B) que evolucionan hacia crisis generalizadas
 - 3. Crisis parciales simples que evolucionan hacia crisis parciales complejas y luego hacia crisis generalizadas
- II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)
 - A. Crisis de ausencia (*petit mal*)
 - B. Crisis mioclónicas
 - C. Crisis tónicas
 - D. Crisis atónicas
 - E. Crisis clónicas
 - F. Crisis tónico-clónicas (*grand mal*)
- III. Crisis epilépticas no clasificadas (debido a datos incompletos)

De la Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501, modificado con autorización.

2. Semiología de las crisis. Las manifestaciones de una crisis dependen de la región de la corteza donde se originan y de sus funciones. De acuerdo

con la *Clasificación internacional de las crisis epilépticas*, las manifestaciones de las crisis parciales simples pueden dividirse en cuatro grupos: *a)* con signos motores; *b)* con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales; *c)* con síntomas o signos vegetativos, y *d)* con síntomas psíquicos.

a. Crisis parciales simples con signos motores. Se trata de una de las variedades de crisis parciales simples que se observa con mayor frecuencia. Al menos durante su inicio, los síntomas son siempre estrictamente contralaterales al foco hemisférico y pueden consistir en la expresión de fenómenos excitadores (positivo-irritativos), inhibidores (negativo-supresivos o paralíticos) o de una combinación de ambos.

La forma más simple de una crisis parcial simple con signos motores es la clonía, que consiste en la alternancia rítmica de la contracción y la relajación de grupos musculares controlados por la circunvolución precentral. Los episodios pueden ser autolimitados (crisis focal clónica), recurrentes (estado epiléptico focal motor) o continuos (epilepsia parcial continua). La propagación de la descarga por las áreas contiguas de la circunvolución precentral da lugar a la característica secuencia de implicación progresiva de grupos musculares de las crisis jacksonianas. Los fenómenos paralíticos pasajeros (parálisis de Todd) son una manifestación posictal común de las crisis clónicas excitadoras, sobre todo si son graves o reiteradas. En las crisis somáticas inhibidoras, se producen déficits sensoriales o disestesias y debilidad.

Las crisis versivas consisten en movimientos oculares conjugados con giros de la cabeza hacia el mismo lado. Las crisis de los lóbulos parietal y temporal pueden producir movimientos versivos homolaterales o contralaterales, y las crisis occipitales suelen dar lugar a movimientos versivos contralaterales.

Las crisis posturales consisten en posturas distónicas asimétricas de las extremidades, que pueden asociarse a vocalizaciones o a una pérdida del habla.

Las crisis afásicas consisten principalmente en pérdida del habla o incapacidad para verbalizar, o ambas, con una preservación completa de la consciencia. También puede aparecer afemia (cese del habla), así como vocalizaciones (crisis fonatorias).

b. Crisis parciales simples con síntomas somatosensoriales o

sensoriales especiales. Las crisis somatosensoriales se describen normalmente como «adormecimiento», «hormigueos», «picazón» o «una descarga eléctrica débil» y pueden originarse en áreas poscentrales (lo más frecuente) o precentrales. Con menos frecuencia, existe una sensación de movimiento, un deseo de moverse o una incapacidad para hacerlo. La sensación somatosensorial inicial puede ser la única manifestación de una crisis. La descarga focal puede extenderse a la corteza sensorial adyacente y producir una marcha jacksoniana de fenómenos sensoriales. Una descarga focal también puede propagarse hacia la corteza motora adyacente y producir síntomas motores.

Las crisis visuales que se inician con síntomas visuales simples son indicativas de un foco en el lóbulo occipital. Las crisis parciales simples visuales que consisten en síntomas positivos elementales, como destellos de luz o de color en el hemicampo contralateral, son más frecuentes que las constituidas por síntomas negativos, como escotomas o hemianopsia. Las ilusiones (distorsiones de los estímulos visuales) o alucinaciones visuales (percepción de un estímulo que no está presente en la actualidad) suelen representar fenómenos comiciales que se originan en la región temporal posterior.

Las crisis auditivas que se originan junto a la región cortical de Heschl de la primera circunvolución temporal pueden producir fenómenos auditivos simples que suelen describirse como «murmullos», «zumbidos» o «siseos». Las ilusiones o alucinaciones auditivas más complejas proceden de descargas originadas en las áreas asociativas auditivas del lóbulo temporal.

Las crisis olfativas y gustativas consisten en ilusiones o alucinaciones olfativas o gustativas, que normalmente se presentan como olores o sabores desagradables.

Las crisis vertiginosas pueden consistir únicamente en una sensación vaga de mareo o inestabilidad. Las sensaciones vertiginosas sin alteración de la consciencia son expresiones muy frecuentes de fenómenos irritativos vestibulares (periféricos o centrales), aunque se han descrito también como manifestaciones epilépticas auténticas de focos comiciales localizados en la porción media o posterior de la primera circunvolución temporal (epilepsia en tornado).

c. Crisis parciales simples con síntomas o signos vegetativos. Los

síntomas vegetativos que acompañan a las crisis parciales simples pueden consistir en sensaciones epigástricas, rubefacción o palidez, sudoración, dilatación pupilar, diaforesis, piloerección, náuseas, vómitos, borborigmos o incontinencia.

d. Crisis parciales simples con síntomas psíquicos. Los síntomas psíquicos de las crisis parciales simples pueden incluir disfasia, dismnesia, manifestaciones cognitivas, síntomas afectivos, ilusiones o alucinaciones estructuradas.

Los síntomas disfásicos pueden tomar la forma de pérdida del habla, vocalizaciones o palilalia (repetición involuntaria de una sílaba o frase).

Los síntomas dismnésicos—distorsiones de la memoria—pueden presentarse como desorientación temporal, estado onírico, escenas retrospectivas, sensación de que una experiencia ya ha ocurrido antes (*déjà vu*, cuando es visual; *déjà entendu*, si es auditiva) o de que algo familiar es nuevo (*jamais vu*, para las visuales; *jamais entendu*, para las auditivas). Ocasionalmente, un paciente puede experimentar la rápida reminiscencia de episodios pasados (visión panorámica).

Los síntomas cognitivos pueden incluir estados oníricos, distorsiones del sentido del tiempo y sensaciones de irrealidad, distanciamiento o despersonalización.

Los síntomas afectivos pueden consistir en miedo, placer, desagrado, depresión, furia, ira, irritabilidad, júbilo o sensaciones eróticas. Algunos sujetos pueden tener reacciones afectivas inadecuadas ante estímulos de su entorno, posiblemente debido a que malinterpretan las señales aferentes durante la crisis. El miedo es el síntoma afectivo más frecuente y puede acompañarse de signos objetivos de actividad vegetativa como dilatación pupilar, palidez, rubefacción, piloerección, palpitaciones e hipertensión.

A diferencia de los síntomas afectivos de los trastornos psiquiátricos, los síntomas de las crisis parciales aparecen en ataques que duran unos pocos minutos, tienden a no estar provocados por estímulos ambientales y generalmente remiten con rapidez. Con menos frecuencia, los pacientes describen hilaridad, júbilo, serenidad, satisfacción y placer (crisis extásicas, epilepsia de Dostoievski). Las sensaciones agradables pueden ser parecidas al placer sexual o tener un carácter diferente. Durante un aura, el placer sexual puede consistir en excitación sexual o en un orgasmo. Las emociones y las conductas violentas durante las crisis parciales se

comentan posteriormente, en la sección I.B.4.c. Las ilusiones son percepciones distorsionadas, en las que los objetos se perciben deformados. Pueden producirse ilusiones poliópicas, como diplopía monocular, macropsia, micropsia y distorsiones de la distancia. Pueden experimentarse distorsiones del sonido, como microacusia y macroacusia. Es posible la despersonalización, la sensación de que la persona está fuera de su cuerpo. El paciente puede experimentar una percepción alterada del tamaño o el peso de una extremidad.

Las alucinaciones estructuradas son percepciones sin el correspondiente estímulo externo y pueden afectar a los sentidos somatosensorial, visual, auditivo, olfativo o gustativo. Las crisis originadas en las áreas receptoras primarias tienden a producir alucinaciones bastante primitivas, mientras que las que nacen en áreas de asociación tienden a acompañarse de síntomas más elaborados.

e. Crisis parciales complejas con inicio parcial simple. Si una crisis parcial simple originada en una parte circunscrita de un lóbulo se propaga y afecta a zonas más amplias del cerebro, acompañada de un deterioro de la consciencia, se clasifica como CPC con inicio parcial simple.

f. Crisis parciales simples que evolucionan hacia crisis secundariamente generalizadas. Las crisis de inicio parcial simple pueden extenderse y desembocar en crisis secundariamente generalizadas (tónico-clónicas, tónicas o clónicas).

3. Hallazgos electroencefalográficos

a. Electroencefalograma interictal. Cuando se realizan múltiples EEG (incluida la monitorización de larga duración) y se consideran todo tipo de anomalías, se encuentran EEG interictales anómalos en el 80%-90% de los pacientes con crisis parciales simples. Únicamente un 50% o menos de los EEG interictales individuales de rutina muestran alteraciones. Las anomalías más habituales son descargas focales de puntas u ondas agudas, lentificación o supresión de la actividad de fondo normal. En muchos pacientes no se objetivan anomalías EEG focales por diversas razones: *a)* las puntas son un fenómeno intermitente paroxístico; *b)* las puntas u ondas lentas que se originan en regiones pequeñas de la corteza pueden sufrir una importante atenuación en el cuero cabelludo, y *c)* las puntas u ondas lentas pueden originarse en áreas corticales alejadas de la convexidad y no ser registradas en el registro de superficie sobre el cuero cabelludo. Los

registros adicionales de rutina, la privación de sueño y el registro EEG prolongado aumentan las posibilidades de encontrar anomalías en el EEG en un paciente cuyo EEG inicial es normal.

b. Electroencefalograma ictal. En el momento en que se inicia la crisis clínica, la mayoría de los pacientes con crisis focales muestran una transformación del EEG de superficie del patrón interictal a un patrón rítmico sostenido. La frecuencia inicial de la transformación ictal rítmica (TIR) oscila habitualmente entre 13 Hz y 30 Hz, aunque puede ser más lenta. A medida que la crisis avanza, la TIR sufre un aumento de amplitud y una disminución de frecuencia progresivos. La propagación hacia áreas adyacentes del cerebro se manifiesta por la aparición de TIR en estas regiones. El cese de la actividad ictal rítmica puede asociarse a la aparición gradual de actividad de ondas lentas y de puntaonda lenta, cuya frecuencia disminuye de manera progresiva y da paso seguidamente a una lentificación, a una disminución de amplitud posictales o a ambos a la vez. La actividad ictal rítmica también puede desaparecer repentinamente. En la minoría de casos que no muestran TIR, el patrón interictal de actividad mixta lenta y rápida (o bien actividad de fondo normal) se mantiene sin que puedan apreciarse cambios durante la crisis clínica.

4. Mecanismos básicos. Véase el [capítulo 1](#), sección VI.

5. Diagnóstico diferencial. En los adultos, las crisis parciales simples deben diferenciarse de la migraña, el síncope, los accidentes isquémicos transitorios, la enfermedad de Ménière y las crisis psicógenas. En los niños, los tics, la corea y los temblores pueden provocar en ocasiones una confusión diagnóstica. El diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas se trata en el [capítulo 9](#).

6. Síndromes epilépticos. En la [tabla 1-2](#) del [capítulo 1](#) se enumeran los síndromes epilépticos. Las crisis parciales habitualmente forman parte de los siguientes grupos de síndromes: epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas (v. [cap. 3](#)), epilepsias focales idiopáticas de la infancia y la niñez (v. [caps. 4, 5 y 6](#)) y epilepsias focales familiares (autosómicas dominantes) (v. [caps. 3, 4 y 5](#)).

7. Etiología, conducta a seguir y pronóstico. La etiología, el tratamiento y el pronóstico se comentan en el [capítulo 3](#).

B. Crisis parciales complejas (crisis psicomotoras o del lóbulo temporal)

1. Definiciones. La manifestación central de las CPC es el *deterioro de la consciencia*, que se define como la incapacidad para responder normalmente a los estímulos exógenos debido a una alteración del estado de alerta o de la capacidad de respuesta. La *capacidad de respuesta* se refiere a la capacidad del paciente para obedecer órdenes sencillas o efectuar movimientos voluntarios, y el *estado de alerta*, al contacto del paciente con lo que ocurre durante el período en cuestión y a su capacidad para recordarlo.

El período de deterioro de la consciencia puede estar precedido o no por signos o síntomas de una crisis parcial simple. Durante estos momentos es posible que no aparezcan otras manifestaciones o pueden presentarse automatismos (es decir, actos no reflejos que se realizan «automáticamente», sin una voluntad consciente, y de los cuales el paciente no conserva ningún recuerdo).

2. Semiología de las crisis

a. Clasificación. La *Clasificación internacional de las crisis epilépticas* divide las CPC en cuatro grupos (v. [tabla 2-1](#)): a) CPC con un inicio parcial simple seguido únicamente por una alteración de la consciencia; b) CPC con inicio parcial simple seguido de alteración de la consciencia y automatismos; c) CPC con alteración de la consciencia desde el inicio y únicamente con este síntoma, y d) CPC con alteración de la consciencia desde el inicio y automatismos. La semiología de las crisis durante una CPC se describe a partir de tres áreas principales: a) alteración de la consciencia; b) tipos de inicio parcial simple, y c) automatismos.

b. Deterioro de la consciencia. Durante el período de alteración de la consciencia, los pacientes pueden parecer inexpresivos o asustados. Aunque en ocasiones sean capaces de recordar sensaciones vagas, éstos no se dan cuenta de que haya sucedido algo más que esto.

c. Tipos de inicio parcial simple. Los inicios parciales simples con signos motores, con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales, con signos o síntomas vegetativos y con síntomas psíquicos ya se han comentado anteriormente, en las secciones I.A.2.a-d. Los síntomas psíquicos pueden aparecer como parte de una crisis parcial simple, sin que haya alteración de la consciencia. Resulta más habitual que los síntomas psíquicos se presenten asociados a una alteración de la consciencia como parte de una CPC. La frecuente asociación de síntomas psíquicos y

automatismos motores en las CPC es la causa de que éstas se denominasen anteriormente *crisis psicomotoras*.

d. Automatismos. Un automatismo es una actividad motora involuntaria, más o menos coordinada, que tiene lugar durante el estado de obnubilación de la consciencia, ya sea en el mismo momento o después de una crisis epiléptica, y que suele seguirse de una amnesia del episodio. El automatismo puede ser simplemente la continuación de una actividad que se estaba realizando cuando se inició la crisis o puede tratarse de una acción nueva que aparece asociada al deterioro ictal de la consciencia. Normalmente, la actividad resulta cotidiana, a menudo provocada por el entorno del sujeto o por sensaciones que tiene éste durante la crisis; ocasionalmente se observan conductas fragmentarias, primitivas, infantiles o antisociales. En más del 90% de las CPC registradas en vídeo pueden detectarse automatismos.

Durante un automatismo pueden producirse cinco tipos de fenómenos: alimentarios, miméticos, gestuales, ambulatorios y verbales. Los fenómenos alimentarios incluyen movimientos automáticos de masticación, aumentos de la salivación y borborigmos. Los fenómenos miméticos incluyen movimientos de la cara que conforman expresiones de miedo, desconcierto o tranquilidad inexpresiva; hilaridad (crisis gelásticas), y llanto (crisis lacrimógenas). Los fenómenos gestuales incluyen movimientos repetitivos de dedos y manos y gestos sexuales. Los fenómenos ambulatorios incluyen deambular o correr (crisis cursivas) y el paciente puede, sin darse cuenta, ir apartando o derribando obstáculos o desplazarse en medio del tráfico. Los fenómenos verbales incluyen frases cortas, exclamaciones o palabrotas, que habitualmente se repiten de forma automática. Las palabras vocalizadas espontáneamente pueden reflejar una experiencia previa.

e. Caídas bruscas(*drop attacks*). Se trata de una pérdida súbita de la consciencia acompañada de la pérdida del tono postural y de una caída que puede ocurrir durante una CPC. Generalmente, este tipo de pacientes han sufrido crisis durante varios años antes de que se inicien las caídas, lo que sugiere un aumento progresivo del ritmo de propagación con el tiempo.

f. Formas compuestas de crisis parciales complejas. La mayoría de las CPC están formadas por una combinación de los síntomas que se enumeran anteriormente. DelgadoEscueta y cols. (2) han observado que la

mayor parte de las CPC consistían en formas compuestas de dos tipos.

Durante la fase temprana de un ataque de tipo I, el paciente se encontraba básicamente inmóvil e inicialmente no respondía al dolor superficial ni al profundo. Tras aproximadamente 10 s, se observó una segunda fase de 10 s a 60 s de duración. En ese intervalo, el paciente seguía arreactivo y mostraba automatismos reiterados como masticaciones, parpadeos y degluciones. En la tercera fase, la más prolongada de una crisis de tipo I (entre 30 s y 12 min), se apreciaba una alteración menos profunda de la consciencia. Podían interrumpirse los automatismos y el paciente respondía en ocasiones a los estímulos ambientales. Esta fase puede caracterizarse como un *estado obnubilado*.

Los ataques de tipo II consistían en automatismos reactivos durante la alteración de la consciencia. No se observaba un estado de inmovilidad y arreactividad, aunque se producían movimientos estereotipados. Los automatismos que tenían lugar durante los estados obnubilados de los ataques de tipo II y la tercera fase de los ataques de tipo I se consideraron reactivos, ya que la conducta parecía tener un carácter intencional. Existía amnesia del episodio completo. Las respuestas motoras eran coordinadas y bastaban para llevar a cabo las acciones que pretendía el paciente; se observaron respuestas tanto adecuadas como inadecuadas.

g. Crisis parciales complejas que evolucionan hacia crisis generalizadas. Las descargas comiciales de una CPC pueden generalizarse secundariamente y producir una crisis generalizada (tónico-clónica, tónica o clónica; v. sección I.C, más adelante).

h. Estado epiléptico de crisis parciales complejas. Véase el [capítulo 12](#).

3. Hallazgos electroencefalográficos

a. Interictales. Las manifestaciones interictales de las CPC incluyen puntas, ondas agudas y lentificaciones focales. Estas anomalías se observan con mayor frecuencia en la región temporal anterior, pero muchas afectan a otras áreas. Las alteraciones pueden ser focales o bilaterales (sincrónicas o asincrónicas). Las descargas originadas en la superficie mesial del lóbulo frontal pueden aparecer como descargas bilaterales en el EEG de superficie (simulando descargas generalizadas).

b. Electroencefalograma ictal. Durante una CPC clínica, los electrodos del EEG de superficie pueden registrar cualquiera de los siguientes

patrones: *a*) ritmo sostenido de puntas u ondas agudas y actividad rítmica; *b*) atenuación de la amplitud (supresión); *c*) ondas lentas rítmicas; *d*) actividad rápida de 10 Hz a 30 Hz; *e*) complejos punta-onda; *f*) otros cambios o variantes de los cinco anteriores, o *g*) ningún cambio (del 10% al 30% de los pacientes). Estos patrones pueden ser focales, lateralizados, bilaterales o difusos.

c. Electroencefalograma posictal. El EEG posictal suele consistir en actividad lenta generalizada o localizada. La lentificación posictal localizada aporta información sobre la lateralización o localización del punto de origen de la CPC en aproximadamente el 40% de los registros.

d. Técnicas electroencefalográficas especiales. Aproximadamente el 50% de los EEG de rutina que se realizan a pacientes con CPC son patológicos. Este porcentaje puede aumentar hasta el 90% si se realizan estudios seriados, con privación de sueño (haciendo que el paciente duerma 4 h o menos la noche anterior al estudio), con electrodos temporales adicionales (generalmente, T1 y T2, y, como alternativa, electrodos esfenoidales) y con una monitorización EEG prolongada. Cuando existe la sospecha clínica de CPC y el EEG de rutina es normal, debe indicarse la realización de un EEG tras privación de sueño y derivaciones temporales. En caso de que sea normal, hay que pensar en una monitorización EEG prolongada.

4. Aspectos neuroconductuales de las crisis parciales complejas. Los pacientes con CPC suelen presentar: *a*) lesiones en estructuras límbicas (que provocan problemas cognitivos y conductuales); *b*) crisis que afectan a estructuras límbicas, y *c*) dificultades psicosociales secundarias a *a*) o *b*). De este modo, las CPC se asocian a una serie de problemas neuroconductuales complejos.

a. Activación emocional de las crisis parciales complejas. Los pacientes con CPC son vulnerables a la activación emocional de la actividad comicial, debido a que las estructuras anatómicas afectadas durante las CPC son las que intervienen en las respuestas emocionales normales. Por el contrario, la disminución del estrés emocional (que puede tener lugar durante la hospitalización) puede reducir la incidencia de CPC.

b. Personalidad interictal. Varios autores han descrito una «personalidad interictal» en pacientes con CPC, caracterizada por rasgos como «viscosidad», falta de sentido del humor, dependencia, obsesividad, minuciosidad, intereses filosóficos, religiosidad, hipermoralismo,

irascibilidad, atribución personalizada de significado a sucesos triviales, hipergrafia, alteración del interés sexual (hiposexualidad o hipersexualidad) y labilidad emocional.

Aunque algunos pacientes con CPC muestran estos rasgos, es importante tener presente que muchos individuos que no sufren CPC tienen unas personalidades parecidas. Por tanto, se necesitan nuevos estudios para determinar la prevalencia de dichos rasgos en pacientes no seleccionados, su especificidad para las CPC, además de la fisiopatología y psicodinamia de los rasgos. El control farmacológico o quirúrgico de las crisis no modifica los citados rasgos de personalidad.

c. Conducta violenta. El intento de sujetar a un paciente cuyo sensorio está obnubilado durante o después de una crisis tónico-clónica o una CPC puede provocar una conducta defensiva o agresiva. No obstante, los actos de violencia bien organizados, no provocados y dirigidos son excepcionales como manifestación de la epilepsia. El síndrome de descontrol episódico (accesos de ira) no es una forma de CPC (v. [cap. 9](#)).

d. Pérdida de memoria. La afectación o la pérdida de la memoria es un síntoma frecuente del paciente que sufre CPC. La pérdida de la memoria a corto plazo y las dificultades mnésicas subjetivas se han atribuido a una disfunción hipocampal en la epilepsia del lóbulo temporal. Una de las principales alteraciones que se han encontrado en las pruebas psicométricas formales es el bajo rendimiento en las pruebas de denominación en pacientes con CPC y un foco temporal izquierdo en el EEG. A su vez, esta anomia puede interferir negativamente en la ejecución de numerosos subtests verbales de inteligencia y memoria.

e. Psicosis. En algunos pacientes con CPC se han observado cuadros psicóticos que recuerdan a la esquizofrenia paranoide. Algunos autores han publicado, mientras otros lo niegan, que la psicosis de las CPC puede diferenciarse de la esquizofrenia en que los pacientes con CPC conservan más los afectos y están menos aislados socialmente que los pacientes con esquizofrenia.

f. Episodios de vagabundeo (poriomanía). Los pacientes con CPC pueden sufrir episodios prolongados de vagabundeo seguidos de una amnesia retrógrada de esa conducta. El impulso a vagabundear puede representar un automatismo posictal prolongado y se ha publicado que responde a la medicación antiepiléptica.

5. Mecanismos básicos. Véase la sección VI del [capítulo 1](#).

6. Diagnóstico diferencial. En adultos, las CPC tienen que diferenciarse de la crisis de ausencia, el síncope, los accidentes isquémicos transitorios, el síndrome de descontrol episódico, la psicosis, la enfermedad de Ménière y las crisis psicógenas. En los niños deben tenerse en cuenta, además, los terrores nocturnos y el sonambulismo. Estos elementos del diagnóstico diferencial se comentan en el [capítulo 9](#).

7. Síndromes epilépticos. La [tabla 1-2](#) del [capítulo 1](#) contiene una relación de los síndromes epilépticos. Las crisis parciales suelen producirse como parte de los siguientes grupos de síndromes: epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas (v. [cap. 3](#)); epilepsias focales idiopáticas de la infancia y la niñez (v. [caps. 4, 5 y 6](#)), y epilepsias focales familiares (autosómicas dominantes) (v. [caps. 3, 4 y 5](#)).

C. Crisis parciales que evolucionan hacia crisis secundariamente generalizadas (tónico-clónicas, *grand mal*)

1. Definiciones. Las crisis tónico-clónicas consisten en un aumento inicial del tono de determinados músculos (fase tónica), seguido por sacudidas bilaterales y simétricas de las extremidades (fase clónica).

Las crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas se inician con una actividad comicial focal y pueden acompañarse de semiología clínica o EEG de crisis parciales simples, de CPC o de ambas.

Las crisis tónico-clónicas se producen sobre todo en el contexto de las epilepsias focales sintomáticas. Sin embargo, este tipo de crisis pueden aparecer en muchos otros síndromes epilépticos del adulto. Con independencia del síndrome epiléptico, las crisis tónico-clónicas comparten una serie de manifestaciones comunes, que se comentarán en la presente sección. Aquí también se tratarán las manifestaciones especiales de las crisis tónico-clónicas asociadas a las epilepsias sintomáticas focales. Las manifestaciones especiales de las crisis tónico-clónicas asociadas a otros síndromes epilépticos específicos se abordan junto al síndrome epiléptico específico en los [capítulos 3 a 8](#).

2. Semiología de las crisis

a. Aura. Las crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas pueden empezar con signos o síntomas de fenómenos comiciales focales correspondientes al lugar donde se originan (semiología de crisis parcial

simple, de CPC o de ambas). Sin embargo, la mayoría de los pacientes es incapaz de recordar un aura.

b. Fase tónica. La fase tónica suele consistir en un período breve en flexión, seguido de una etapa más larga en extensión. Durante la fase tónica se pierde la consciencia. La fase de flexión suele empezar en la cara (ojos abiertos, globos oculares rotados hacia arriba, boca rígidamente abierta), el cuello (rígido en semiflexión) y el tronco (tórax doblado sobre la pelvis). A continuación, se extiende a las extremidades, donde afecta más a los brazos que a las piernas y más a los músculos proximales que a los distales. Los brazos están elevados, en aducción y en rotación externa; las piernas y los muslos están flexionados, en aducción y en rotación externa.

La fase de extensión se inicia en la musculatura axial, con la extensión de la espalda y el cuello. La boca se cierra con fuerza (puede haber mordedura de la lengua); luego se contraen los músculos torácicos y abdominales, lo que produce en ocasiones un «grito tónico» por la expulsión forzada de aire a través de las cuerdas vocales. Los brazos descienden y se aducen. El antebrazo puede seguir flexionado o puede extenderse y colocarse en pronación. Los dedos pueden cerrarse con fuerza con las muñecas extendidas o extenderse con éstas flexionadas.

Durante el período de transición desde la fase tónica a la clónica (período vibratorio tónico), la tetania se hace menos completa. La rigidez tónica se ve reemplazada por un temblor fino, que aumenta en amplitud y disminuye en frecuencia desde los 8 Hz a los 4 Hz. El temblor está provocado por descensos intermitentes del tono, que se inicia en las extremidades y progresa en sentido proximal.

c. Fase clónica. Durante la fase clónica, la relajación muscular interrumpe completamente la contracción tónica. La recuperación rítmica del tono muscular provoca la aparición de sacudidas rítmicas, las cuales se van espaciando cada vez más hasta que finaliza la crisis. Puede haber mordedura de la lengua por los movimientos clónicos de los maseteros. Cada sacudida puede ir acompañada de un grito.

d. Fenómenos vegetativos. Los fenómenos vegetativos empiezan en la fase preictal, alcanzan el máximo al final de la fase tónica y disminuyen bruscamente al iniciarse la fase clónica. Los fenómenos vegetativos que pueden observarse durante una crisis tónico-clónica incluyen los aumentos

de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, de la presión vesical, del tono esfinteriano, de la salivación y de las secreciones bronquiales, además de la rubefacción, la cianosis, la piloerección y la transpiración.

La apnea empieza con una espiración brusca al principio de la fase tónica y se mantiene durante las fases tónica y clónica (excepto las espiraciones violentas y forzadas coincidentes con las sacudidas clónicas), a menudo también hasta el período posictal temprano. La apnea no puede explicarse únicamente a partir de las contracciones musculares, pues probablemente hay un mecanismo central implicado en su mantenimiento.

e. Fase posictal inmediata. La relajación muscular completa no tiene lugar inmediatamente en la fase posictal. Alrededor de 5 s después de la última sacudida clónica empieza un nuevo período de contracción tónica, que puede durar entre varios segundos y 4 min. El tono muscular presenta el máximo aumento en los músculos cefálicos y puede haber una mordedura de la lengua. Puede producirse la extensión del tronco y de los brazos, pero no con tanta violencia como en la fase tónica.

Entre la última sacudida clónica y la fase tónica posictal inmediata se relajan los músculos del esfínter vesical; en ese momento puede producirse incontinencia.

Las respiraciones se recuperan durante la fase posictal inmediata. La combinación de las mandíbulas apretadas con el aumento de las secreciones produce una obstrucción parcial de la respiración. Las respiraciones son estertorosas y se activan los músculos respiratorios auxiliares. La presión arterial y la resistencia de la piel regresan a la normalidad, pero persiste la taquicardia. La palidez sustituye a la cianosis. La pérdida de consciencia sigue siendo total, y los reflejos pupilares y cutáneos están ausentes. Los reflejos tendinosos profundos están afectados de forma variable.

f. Fase posictal tardía. Hacia el final de la fase posictal, la flaccidez es más o menos completa, la frecuencia cardíaca vuelve a ser normal, los reflejos tendinosos profundos suelen estar disminuidos y la respuesta plantar es a veces extensora. El paciente puede despertar y pasar sucesivamente por etapas de coma, estado confusional y somnolencia, o entrar directamente en el sueño sin despertarse.

g. Duración de las fases. Las duraciones medias de las distintas fases de una crisis tónico-clónica son las siguientes: fase tónica, de 10 s a 30 s; fase

clónica, de 30 s a 50 s; fase posictal inmediata, de 1 min a 5 min; fase posictal tardía, de 2 min a 10 min; total, entre 5 min y 15 min. La duración y la expresión clínica de cada fase son muy variables en las crisis parciales secundariamente generalizadas, lo que sugiere la existencia de múltiples vías de propagación.

h. Estado epiléptico tónico-clónico. Véase el [capítulo 12](#).

3. Complicaciones. A continuación se resumen las posibles complicaciones de las crisis tónico-clónicas, ordenadas según su frecuencia. El estado epiléptico tónico-clónico aumenta el riesgo de todas estas complicaciones.

a. Traumatismo oral. Pueden producirse lesiones en la lengua, los labios y las mejillas.

b. Traumatismo craneal. Las caídas o la actividad clónica pueden provocar fracturas de cráneo, contusiones y hematomas epidurales o subdurales.

c. Fracturas por estrés. Pueden producirse fracturas de vértebras dorsales o lumbares por compresión; suelen ser asintomáticas y se dan con más frecuencia en los sujetos de edad avanzada.

d. Neumonía por aspiración. La aspiración de secreciones o del contenido gástrico regurgitado puede ocurrir mientras los reflejos protectores normales de las vías respiratorias están inhibidos en la fase posictal; puede suponer un compromiso vital.

e. Edema pulmonar posictal. El edema pulmonar posictal es una complicación poco frecuente (inmediata o diferida), que se manifiesta mediante disnea, tos, esputo hemático y radiografía de tórax alterada. Esta complicación suele precisar únicamente oxigenoterapia y debe diferenciarse de la neumonía por aspiración.

4. Hallazgos electroencefalográficos

a. Fase interictal. Durante esta fase pueden encontrarse focalmente puntas, ondas agudas o lentificaciones focales (v. crisis parciales simples y CPC en las secciones previas I.A.3 y I.B.3).

b. Fase inicial. Durante la fase ictal inicial de una crisis tónico-clónica secundariamente generalizada, el EEG puede mostrar atenuación focal, ondas agudas o actividad lenta.

c. Fase tónica. La fase tónica empieza con un período de 1 s a 3 s de duración con aplanamiento del EEG (desincronización) o con una actividad rápida de baja amplitud. A continuación aparecen ondas negativas de superficie a unos 10 Hz que aumentan rápidamente de amplitud (ritmo reclutante epiléptico). Después de aproximadamente 10 s, este ritmo se combina con otro aparentemente separado de ondas lentas, las cuales aumentan de amplitud y disminuyen de frecuencia de 3 Hz a 1 Hz. El ritmo lento se hace progresivamente más prominente y el ritmo reclutante sigue el proceso contrario, hasta que este último únicamente aparece en forma de breves salvas de actividad rápida entre ondas lentas negativas de superficie.

d. Fase clónica. Durante la fase clónica se alternan salvas de ritmo reclutante a 10 Hz con ondas lentas. Las primeras se asocian a sacudidas generalizadas y las ondas lentas se asocian a relajación. Estas últimas se vuelven más lentas y el ritmo reclutante se va espaciando.

e. Fase posictal. Típicamente, el EEG es isoelectrico durante unos pocos segundos a 1 min después de la última sacudida clónica (agotamiento cortical). Seguidamente aparece una actividad muy lenta de baja amplitud. El EEG aumenta progresivamente en amplitud y frecuencia.

5. Mecanismos básicos. Véase la sección VI del [capítulo 1](#).

6. Diagnóstico diferencial. Las crisis parciales que evolucionan hacia crisis secundariamente generalizadas y que tienen lugar como parte de epilepsias focales sintomáticas deben diferenciarse de las crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas que aparecen en el contexto de epilepsias generalizadas/idiopáticas. Las características que sugieren una crisis secundariamente generalizadas son: *a)* evidencias de lesión cerebral estructural (exploración neurológica, estudios de imagen); *b)* inicio con signos o síntomas sugestivos de una crisis parcial simple, una CPC o ambas, y *c)* actividad aguda o lenta focal en el EEG interictal. Las características que sugieren una crisis primariamente generalizada son: *a)* ausencia de indicios de lesión cerebral estructural; *b)* antecedentes familiares de crisis; *c)* coexistencia de crisis mioclónicas o de ausencia; *d)* aparición poco después del despertar; *e)* sacudidas mioclónicas bilaterales al inicio de la crisis, y *f)* punta-onda o polipunta-onda generalizadas en el EEG interictal.

Las crisis tónico-clónicas también deben distinguirse del síncope y de

las crisis psicógenas en pacientes de todas las edades. En los niños, las crisis tónico-clónicas deben diferenciarse de los accesos de apnea y del síndrome del QT largo. El diagnóstico diferencial de las crisis tónico-clónicas en niños se trata en el [capítulo 9](#).

7. Síndromes epilépticos. Los síndromes epilépticos se enumeran en el la [tabla 1-2](#) del [capítulo 1](#). Las crisis parciales suelen aparecer como parte de los siguientes grupos de síndromes: epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas (v. [cap. 3](#)); epilepsias idiopáticas focales de la infancia y la niñez (v. [caps. 4, 5 y 6](#)), y epilepsias focales familiares (autosómicas dominantes) (v. [caps. 3, 4 y 5](#)).

8. Etiología, conducta a seguir y pronóstico. Estos temas se comentan en las secciones I.E-G del [capítulo 3](#).

II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)

A. Crisis de ausencia (*petit mal*)

1. Definiciones. Las crisis de ausencia son crisis generalizadas, indicativas de una participación bihemisférica desde el principio por la clínica y el EEG. Su inicio y su final son rápidos y suelen caracterizarse por un cambio en la expresión facial, inmovilidad con la mirada fija y vacía, y automatismos. Las crisis de ausencia se dividen en típicas y atípicas ([tabla 2-2](#)). Muchos niños con crisis de ausencia pueden encuadrarse también en un síndrome epiléptico característico.

Tabla 2-2. Clasificación de las crisis de ausencia

- I. Crisis de ausencia típicas
 - A. Simples: sólo con afectación de la consciencia
 - B. Complejas
 - 1. Con componentes clónicos leves
 - 2. Con cambios del tono
 - 3. Con automatismos
 - 4. Con componentes vegetativos
 - II. Crisis de ausencia atípicas
 - III. Estado epiléptico de ausencia
-

2. Semiología de las crisis

a. Crisis de ausencia típicas. Aunque las crisis de ausencia típicas pueden darse a cualquier edad, es raro que se inicien antes de los 2 años o después de la adolescencia. El rasgo distintivo de éstas es la supresión de la función mental, normalmente hasta una abolición completa de la alerta, la reactividad y la memoria. Las crisis empiezan bruscamente, sin aura, y suelen durar entre unos pocos segundos y medio minuto, aunque, en ocasiones, pueden prolongarse durante más de 1 min. La actividad en curso se interrumpe abruptamente; el niño sufre un cambio en su expresión facial y queda paralizado (como una estatua). En una crisis de ausencia típica simple, el niño está con la mirada fija y una apariencia inmóvil y distante. Al final de la crisis, el niño suele retomar el gesto, la frase o la actividad interrumpida por la crisis. Nunca se produce fatiga posictal, aunque el niño puede estar confuso durante unos momentos por la «pérdida de tiempo». Ésta puede dar una pista al niño de que ha tenido lugar una crisis, incluso aunque se experimente una amnesia completa de lo ocurrido durante la misma.

La alteración máxima de la capacidad de respuesta suele tener lugar durante los primeros segundos de la crisis de ausencia, independientemente de si la crisis tiene una duración total corta o larga. En ocasiones, la suspensión de la función mental es incompleta, especialmente al final de determinados accesos más largos. En ese momento puede existir una ligera confusión, sin una pérdida completa del estado de alerta. Cuando esto ocurre, el niño puede ser capaz de seguir con una conducta simple y

automática. A veces, la alteración de la consciencia es tan leve que resulta inadvertida para los observadores y únicamente puede detectarse durante la monitorización EEG.

Las crisis de ausencia simples son relativamente raras. La mayoría de las crisis de ausencia típicas son complejas e incluyen actividad clónica o mioclónica, cambios del tono postural y automatismos. Estos últimos son frecuentes en las crisis de ausencia. La conducta automática puede consistir en lamerse los labios, masticar, hacer muecas, rascarse o hurgarse la ropa. Cuanto más dure la crisis más probable es que se acompañe de automatismos. Pueden ejecutarse acciones más complejas, como repartir cartas o mover piezas de ajedrez, si se estaba llevando a cabo esa actividad cuando se inició la crisis. Aunque el habla puede conservarse durante una crisis de ausencia, normalmente se hace más lenta.

b. Crisis de ausencia atípicas. Las ausencias atípicas son aquellas crisis cuyo inicio, final o ambos, no son tan bruscos como en las ausencias típicas; en ellas, también los cambios del tono muscular son más marcados que en las ausencias típicas. Las ausencias atípicas, al igual que las típicas, pueden asociarse a automatismos, componentes clónicos y vegetativos, y cambios del tono; sin embargo, los automatismos no se producen con tanta frecuencia como en las ausencias típicas. Las crisis de ausencia atípicas suelen tener una mayor duración que las ausencias típicas, y en ocasiones se prolongan a lo largo de varios minutos.

c. Estado epiléptico de ausencia. Este tema se trata en el [capítulo 12](#).

3. Hallazgos electroencefalográficos. Un rasgo distintivo de las crisis de ausencia es la aparición súbita, generalizada y simétrica de complejos punta-onda o complejos múltiples punta-onda lenta. En las crisis de ausencia típicas, los complejos punta-onda habitualmente se suceden con una frecuencia de 3 Hz (intervalo, entre 2,5 Hz y 3,5 Hz; [fig. 2-1](#)). En ocasiones, la descarga puede iniciarse con puntas frontales, que pueden ser tanto unilaterales como bilaterales. Únicamente cuando las puntas son persistentemente focales y preceden a la descarga generalizada en varios segundos debe plantearse el diagnóstico de crisis parcial con generalización secundaria. Del mismo modo, tras una descarga generalizada puede tener lugar una actividad frontal delta rítmica sin puntas durante 1 s o 2 s.



Figura 2-1. Crisis de ausencia típica con descargas de punta-onda a 3 Hz. La crisis apareció durante la hiperventilación. Durante la crisis, el niño dejó de hiperventilar. ECG, electrocardiograma.

La hiperventilación es un potente activador de las crisis de ausencia típicas. La imposibilidad de provocar una crisis de ausencia mediante hiperventilaciones de 3 min a 5 min de duración tras varios intentos en un paciente no tratado hace que el diagnóstico de crisis de ausencia sea improbable. La fotoestimulación también puede inducir crisis de ausencia, aunque la frecuencia de activación no es tan elevada como con la hiperventilación.

En niños con crisis de ausencia es común observar puntas focales, sobre todo en la región frontal, o descargas bilaterales frontales de punta-onda. Se ha sugerido que esta actividad representa descargas generalizadas menos activas o intensas que no acabaron de propagarse a la superficie del cerebro.

A diferencia de las descargas habituales de punta-onda a 3 Hz que se producen en las crisis de ausencia típicas, las descargas de punta-onda con una frecuencia de entre 1,5 Hz y 2,5 Hz son más características de las crisis

de ausencia atípicas ([fig. 2-2](#)). El EEG interictal suele estar alterado en los pacientes con ausencias atípicas.

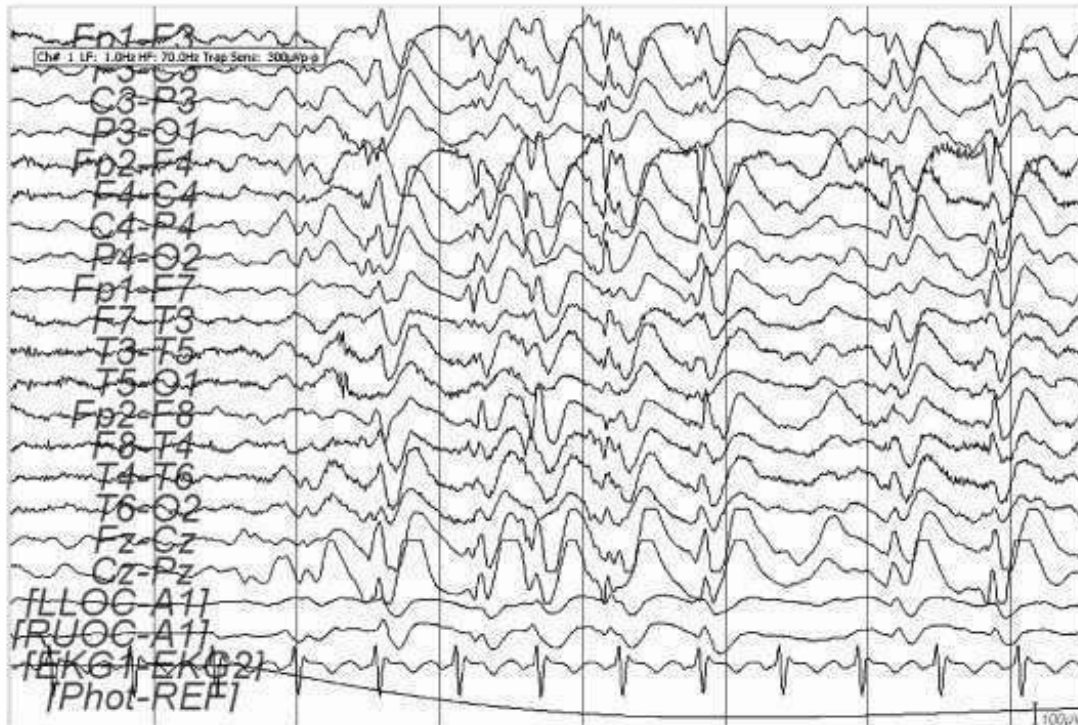


Figura 2-2. Descargas de punta-onda lenta en un niño con el síndrome de Lennox-Gastaut.

4. Mecanismos básicos. La fisiopatología de las crisis de ausencia se trata en la sección VI del [capítulo 1](#).

5. Diagnóstico diferencial. Las crisis de ausencia deben diferenciarse de las CPC y de las ensoñaciones diurnas. El diagnóstico diferencial entre las crisis de ausencia y las CPC se aborda en el [capítulo 9](#).

Las ensoñaciones diurnas se asocian al aburrimiento y pueden «romperse» mediante la estimulación; además, no se asocian con ninguna actividad motora. Los niños con trastornos del espectro autista suelen presentar episodios en los que abandonan las actividades que están llevando a cabo y se quedan con la mirada fija y vacía. Sin embargo, es típico que durante estas conductas aparentemente comiciales no se produzcan automatismos. No obstante, en ocasiones las crisis de ausencia pueden interrumpirse con estimulación y tienden a aumentar durante los

períodos de relajación y cansancio. En cualquier caso, un EEG normal que incluya varios intentos de 3 min a 5 min de hiperventilación, descarta virtualmente las crisis de ausencia.

6. Tipos de epilepsia y síndromes epilépticos. Los síndromes epilépticos se enumeran en la [tabla 1-2](#) del [capítulo 1](#). Las crisis de ausencia típicas suelen aparecer encuadradas en los siguientes síndromes: epilepsia con ausencias de la niñez, epilepsia con ausencias juvenil, síndrome de epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con ausencias mioclónicas (v. [caps. 6](#) y [7](#)). Las crisis de ausencia atípicas se producen como parte del síndrome de Lennox-Gastaut (v. [cap. 6](#)).

7. Etiología. La ausencia de una patología estructural y el intervalo concreto de edades que se observan en la mayor parte de los pacientes con crisis de ausencia típicas implican una etiología hereditaria. Los pacientes con crisis de ausencia atípicas tienen más probabilidades de que su trastorno sea adquirido; a menudo sufren el síndrome de Lennox-Gastaut, el cual se trata en el [capítulo 6](#).

8. Conducta a seguir y pronóstico. Véanse los [capítulos 6](#) y [7](#).

B. Crisis mioclónicas

1. Definición. Las crisis mioclónicas se caracterizan por contracciones bruscas y breves (menos de 350 μ s) que recuerdan a una descarga eléctrica y que pueden ser generalizadas o estar confinadas a la cara y el tronco, a una o más extremidades, o incluso a músculos individuales o grupos de músculos. Las crisis mioclónicas provocan breves salvas de actividad electromiográfica (EMG) sincronizada, que a menudo implica la activación simultánea de músculos agonistas y antagonistas. Las contracciones de los músculos son más rápidas que las de las crisis clónicas.

2. Semiología de las crisis. Cualquier grupo de músculos puede estar afectado en las crisis mioclónicas. Éstas pueden ser espectaculares, haciendo que el paciente se caiga al suelo, o notablemente sutiles, asemejándose a temblores. Debido a la brevedad de las crisis, resulta imposible determinar si existe afectación de la consciencia.

Aunque en ocasiones las crisis mioclónicas pueden constituir el único tipo de crisis presente, suelen producirse en combinación con otros tipos de crisis.

3. Hallazgos electroencefalográficos. Las crisis mioclónicas se asocian

típicamente a descargas generalizadas de punta-onda o de polipunta-onda en el EEG. En la encefalopatía epiléptica mioclónica precoz, el EEG muestra un patrón de salvasupresión.

Las sacudidas mioclónicas pueden correlacionarse con salvas de descargas epileptiformes generalizadas. Sin embargo, el vínculo entre las descargas del EEG y las sacudidas mioclónicas registradas mediante técnicas EMG, la llamada disociación EEG-EMG, puede ser evidente. No obstante, la promediación retrógrada del EEG en el momento de la descarga EMG puede demostrar una asociación temporal entre ambos sucesos. Las crisis mioclónicas se asocian con frecuencia a una mayor fotosensibilidad.

4. Diagnóstico diferencial. Las sacudidas mioclónicas son tan breves que pueden pasar inadvertidas a los padres y los médicos (principalmente las mioclonías palpebrales). Cuando se observan, el diagnóstico no suele ser difícil. Al igual que las crisis parciales simples, las crisis mioclónicas pueden confundirse en ocasiones con tics. Pero éstos son una actividad motora estandarizada y repetitiva, que suele implicar a numerosos grupos, y a diferencia de las crisis, pueden suprimirse voluntariamente. Las crisis de estremecimiento son frecuentes en niños que empiezan a andar y consisten en intensos escalofríos. Típicamente, el niño tiene los brazos flexionados y los hombros en aducción. Los episodios duran desde segundos a minutos y suelen producirse cuando el niño está excitado. Normalmente, tanto los tics como las crisis de estremecimiento pueden distinguirse de las crisis parciales simples mediante criterios clínicos. Sin embargo, en aquellos casos con un diagnóstico dudoso, el EEG puede aportar información útil, pues en los tics y en las crisis de estremecimiento el EEG es normal.

5. Etiología. Las crisis mioclónicas pueden presentarse en trastornos tanto adquiridos como familiares. Virtualmente, cualquier agente etiológico que produzca lesiones cerebrales puede asociarse a las crisis mioclónicas. Por lo tanto, éstas forman parte de muchos tipos de epilepsia y de muchos síndromes epilépticos.

6. Síndromes epilépticos. Los síndromes epilépticos se enumeran en la [tabla 1-2](#) del [capítulo 1](#). Las crisis mioclónicas se producen a cualquier edad, desde neonatos hasta ancianos. Las crisis mioclónicas pueden formar parte de los siguientes grupos de síndromes: epilepsias generalizadas

idiopáticas, encefalopatías epilépticas y epilepsias mioclónicas progresivas. Véanse los [capítulos 4 a 7](#) y las [tablas 4-1, 5-1, 6-1 y 7-1](#).

7. Conducta a seguir y pronóstico. Véanse los [capítulos 3 a 7](#).

C. Crisis tónicas y atónicas

1. Definiciones. Las crisis tónicas son episodios breves consistentes en la aparición súbita de un aumento del tono de los músculos extensores. En caso de que el paciente se encuentre de pie, es típico que se caiga al suelo. La duración de estas crisis es mayor que la de las crisis mioclónicas. La actividad EMG aumenta espectacularmente en las crisis tónicas. Por el contrario, las crisis atónicas consisten en la pérdida súbita del tono muscular. Esta pérdida de tono puede limitarse a un grupo de músculos, como los del cuello, con lo que se produce una caída de la cabeza, o puede afectar a todos los músculos del tronco y provocar la caída al suelo.

2. Semiología de las crisis. Las crisis tónicas se inician frecuentemente con una contracción tónica de los músculos del cuello, lo que determina la fijación de la cabeza en posición erecta, los ojos muy abiertos, y la mandíbula apretada o la boca abierta. Después suele producirse la contracción de los músculos respiratorios y abdominales, lo que provoca un grito agudo y breves períodos de apnea. Las contracciones tónicas pueden extenderse a la musculatura proximal de las extremidades superiores, elevando los hombros y abduciendo los brazos. Las crisis tónicas asimétricas pueden consistir desde una ligera contracción del cuello hasta una contracción tónica de toda la musculatura de un lado del cuerpo. Ocasionalmente, las crisis tónicas terminan con una fase clónica. La retracción de los párpados, la mirada fija, la midriasis y la apnea se asocian habitualmente a la actividad motora, y pueden ser las manifestaciones más prominentes. Las crisis pueden provocar caídas y lesiones.

Las crisis tónicas se activan típicamente por el sueño y pueden presentarse varias veces durante la noche. Son mucho más frecuentes durante el sueño no REM (movimientos oculares rápidos, *rapid eye movement*) que en la vigilia, y normalmente no se producen durante el sueño REM. Durante las crisis tónicas, el paciente está inconsciente, aunque puede despertar de un sueño ligero. Las crisis tónicas a menudo pasan inadvertidas, ya que suelen ser muy breves, con una duración que va de pocos segundos a 1 min; la media es de unos 10 s. En las crisis que se alargan más de unos pocos segundos suele evidenciarse una afectación de

la consciencia. El deterioro posictal, con confusión, cansancio y cefaleas, es habitual. El grado de alteración posictal suele estar relacionado con la duración de la crisis.

Las crisis atónicas empiezan bruscamente, sin sensación premonitoria, y hacen que el paciente, si está de pie, se caiga rápidamente al suelo. Dado que puede producirse una pérdida total del tono, el paciente es incapaz de protegerse y suele herirse. El acceso puede ser fragmentario y provocar la caída de la cabeza y de la mandíbula, o la de una extremidad. En las crisis atónicas puede existir una desaparición breve de la actividad EMG. La consciencia se afecta durante la caída, aunque el paciente puede recuperar el estado de alerta en cuanto choca contra el suelo.

Las crisis tónicas y atónicas pueden aparecer en pacientes de cualquier edad. Sin embargo, lo más frecuente es que se inicien durante la niñez, en el contexto de uno de los síndromes epilépticos que se enumeran en la sección II.C.6.

3. Hallazgos electroencefalográficos. El EEG interictal de los pacientes con crisis tónicas suele ser claramente anómalo y se observa una lentificación de la actividad de base, con puntas multifocales, ondas agudas y salvas de actividad puntaonda irregular. Las manifestaciones EEG ictales de las crisis tónicas suelen consistir en puntas/ritmos rápidos bilaterales sincrónicos de 10 Hz a 25 Hz y una amplitud media o alta, con mayor expresividad en regiones frontales ([fig. 2-3](#)). También puede producirse un simple aplanamiento o desincronización. Ocasionalmente puede haber actividad múltiple punta-onda o actividad lenta difusa durante una crisis tónica.

Las crisis atónicas suelen asociarse a complejos rítmicos punta-onda que pueden ser lentos (de 1 Hz a 2 Hz) o más rápidos, a actividad punta-onda irregular o a actividad punta-onda múltiple.

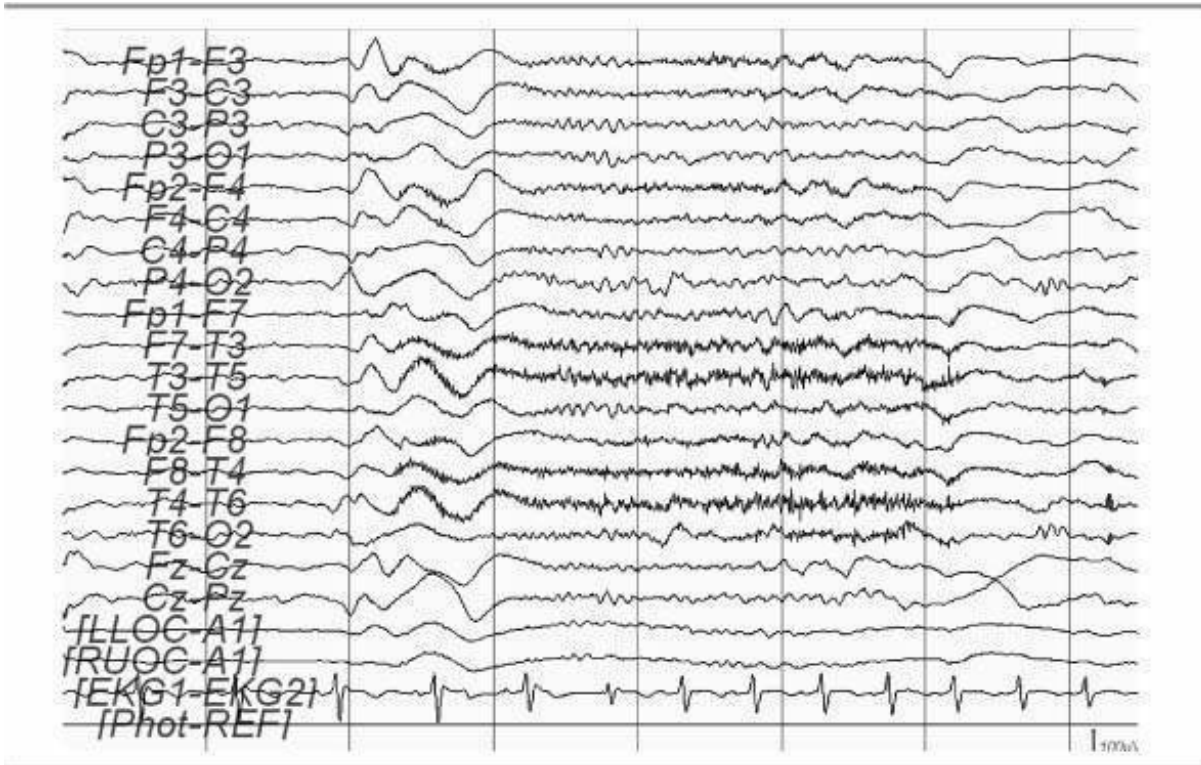


Figura 2-3. Descarga generalizada de puntas rápidas en un paciente con crisis tónicas.

4. Diagnóstico diferencial. Las crisis tónicas no suelen plantear dificultades diagnósticas. A veces, niños con encefalopatías muy graves pueden sufrir episodios de postura en opistótonos que pueden parecerse a crisis tónicas. El registro del episodio normalmente ayuda a diferenciar entre ambos sucesos; las crisis tónicas se asocian a descargas de punta-onda o a una descarga de puntas rápidas, mientras que durante los accesos de opistótonos no se observan descargas epileptiformes.

El tortícolis espasmódico consiste en episodios de inclinación de la cabeza que duran horas o días. Durante los episodios, el niño se muestra irritable, pero no pierde la consciencia. A menudo se encuentran antecedentes de tortícolis o migraña en la familia. El EEG es normal en el tortícolis espasmódico.

La coreoatetosis paroxística es un trastorno raro, normalmente familiar, caracterizado por accesos episódicos de distonía grave, coreoatetosis o ambas. Se han descrito dos tipos: la coreoatetosis distónica paroxística de Mount y Reback, y la coreoatetosis paroxística cinesigénica. En la primera, el paciente presenta bruscamente una distonía grave, y a menudo dolorosa,

que puede afectar a los brazos, las piernas o el tronco, y el habla. La consciencia no se afecta durante las crisis, que se prolongan durante varios minutos u horas y que suelen precipitarse por el alcohol, la cafeína, la excitación, el estrés o la fatiga. Este trastorno se hereda con un patrón autosómico dominante. La coreoatetosis paroxística cinesigénica se caracteriza por la adopción súbita de una postura distónica o coreoatetosis. Los accesos cinesigénicos suelen durar menos que la forma distónica y a menudo son provocados por movimientos súbitos o sobresaltos. Estas crisis pueden producirse cientos de veces al día.

El *spasmus nutans* es un trastorno que aparece en niños que empiezan a andar y se caracteriza por movimientos de cabeceo y nistagmo, a menudo de carácter asimétrico. El cabeceo puede confundirse con las crisis atónicas. El *spasmus nutans* suele ser un cuadro autolimitado, que desaparece tras un período que va de 4 meses a unos pocos años.

5. Etiología. Prácticamente cualquier trastorno capaz de provocar lesiones cerebrales puede cursar con crisis tónicas y atónicas. Las etiologías más frecuentes son la encefalopatía hipóxico-isquémica, los traumatismos craneales, la encefalitis, los accidentes vasculares cerebrales, las anomalías congénitas del cerebro y los trastornos metabólicos.

6. Síndromes epilépticos. Los síndromes epilépticos se enumeran en la [tabla 1-2](#) del [capítulo 1](#). Las crisis tónicas y atónicas se producen habitualmente como parte de un síndrome de Lennox-Gastaut (v. [cap. 6](#)). Las crisis tónicas también pueden aparecer en el contexto de las crisis neonatales (v. [cap. 4](#)) o de convulsiones febriles (v. [cap. 8](#)). Las crisis atónicas también pueden formar parte del síndrome de epilepsia mioclónicaacinéctica (v. [cap. 6](#)). Finalmente, existe una forma de crisis parcial en la que la pérdida del tono tiene un papel prominente.

7. Conducta a seguir y pronóstico. Véanse los [capítulos 4, 6 y 8](#).

D. Crisis clónicas

Las crisis clónicas se producen casi exclusivamente en neonatos y niños pequeños. El episodio se inicia con la pérdida o el deterioro de la consciencia, asociado a una hipotonía súbita o a un espasmo tónico breve y generalizado. A esto sigue un período de uno a varios minutos de sacudidas bilaterales, que a menudo son asimétricas y pueden predominar en una extremidad. Durante la crisis puede observarse una gran variabilidad en la amplitud, la frecuencia y la distribución espacial de las

sacudidas de un momento a otro. En otros niños, sobre todo en los que cuentan entre 1 año y 3 años, las sacudidas son sincrónicas y bilaterales durante toda la crisis. En la fase posictal, la recuperación puede ser rápida o puede haber un período prolongado de confusión o coma.

E. Crisis tónico-clónicas (*grand mal*)

1. Definiciones, semiología de las crisis, hallazgos electroencefalográficos y diagnóstico diferencial. Las crisis tónico-clónicas asociadas a crisis generalizadas son parecidas desde el punto de vista clínico y electroencefalográfico a las crisis tónico-clónicas asociadas a crisis parciales (secundariamente generalizadas). Las diferencias entre estos dos tipos de crisis se han comentado anteriormente, en la sección I.C.6.

2. Tipos de epilepsia y síndromes epilépticos. Los grupos de epilepsias y los síndromes epilépticos se enumeran en la [tabla 1-2](#) del [capítulo 1](#). Las crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas pueden aparecer como parte de los siguientes grupos de epilepsias: generalizadas/idiopáticas, reflejas y crisis que no conllevan necesariamente el diagnóstico de epilepsia.

3. Conducta a seguir y pronóstico. La conducta general ante las crisis tónico-clónicas se comenta en el [capítulo 3](#). El pronóstico de los síndromes concretos que incluyen crisis tónico-clónicas se trata en los [capítulos 3, 5, 6](#) y [7](#).

BIBLIOGRAFÍA

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
2. Delgado-Escueta AV, Bascall FE, Treiman D. Complex partial seizures on closed-circuit television and EEG: a study of 691 attacks on 79 patients. *Ann Neurol* 1982;11:292-300.
3. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the International League Against Epilepsy Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*

2001;42:1212-1218.

4. Gambardella A, Reutens DC, Anderman F, et al. Late-onset drop attacks in temporal lobe epilepsy: a reevaluation of the concept of temporal lobe syncope. *Neurology* 1994;44:1074-1078.

5. Gastaut H. Generalized convulsive seizures without local onset. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol 15: *The epilepsies*. Amsterdam: Elsevier; 1974:107-129.

6. Gastaut H. Generalized nonconvulsive seizures without local onset. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol 15: *The epilepsies*. Amsterdam: Elsevier; 1974:130-144.

7. Holmes GL. Myoclonic, tonic, and atonic seizures in children. *J Epilepsy* 1988;1:173-195.

8. Paolicchi JM. The spectrum of nonepileptic events in children. *Epilepsia* 2002;43(suppl 3):60-64.

9. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss FE. Simultaneous recording of absence seizures with videotape and electroencephalography: a study of 374 seizures in 48 patients. *Brain* 1975;98:427-447.

10. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994;44:1403-1407.

11. Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. (Contains reviews of each seizure type.)

3 Epilepsias de inicio a cualquier edad: epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas

Uno de los grupos de epilepsias aparece en pacientes de cualquier edad: las epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas. Estas epilepsias se enumeran en la [tabla 3-1](#).

A partir de las características de las crisis y del electroencefalograma (EEG), de la edad y de los indicios de patología cerebral, los pacientes con epilepsias focales sintomáticas pueden clasificarse generalmente dentro de uno de los diversos síndromes epilépticos, según dónde se encuentre el presunto origen de las crisis: lóbulo temporal mesial, lóbulo temporal lateral, lóbulo frontal, lóbulo parietal o lóbulo occipital. El síndrome de Rasmussen y el síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía también se incluyen en este grupo de epilepsias.

I. Epilepsias del lóbulo temporal

A. Características generales

Pueden producirse crisis parciales simples, parciales complejas o secundariamente generalizadas (que se comentan en el [cap. 2](#)), las cuales se inician generalmente en la niñez o al principio de la edad adulta. Las crisis pueden presentarse aleatoriamente, a intervalos o agrupadas. Las crisis parciales simples se caracterizan por síntomas vegetativos o psíquicos, o por ambos a la vez, y por determinados fenómenos sensoriales, como ilusiones o alucinaciones olfativas y auditivas. La sensación más común es un creciente malestar epigástrico ascendente.

B. Características del electroencefalograma convencional

Los EEG convencionales pueden mostrar: *a)* una ausencia de alteraciones; *b)* una asimetría ligera o pronunciada de la actividad de fondo, o *c)* puntas

temporales, ondas agudas u ondas lentas (unilaterales o bilaterales, sincrónicas o asincrónicas; pueden no limitarse a las regiones temporales).

C. Subtipos

1. Crisis temporales mesiales. Las crisis temporales mesiales constituyen la forma más común de epilepsia del lóbulo temporal y habitualmente se ajustan a la siguiente descripción general. Las crisis se caracterizan por un malestar epigástrico ascendente, náuseas, intensos signos vegetativos y otros síntomas, que incluyen borborigmos, eructos, palidez, hinchazón de la cara, rubefacción, detención de la respiración, dilatación pupilar, miedo, pánico y alucinaciones olfativo-gustativas. El EEG de superficie suele mostrar puntas unilaterales o bilaterales, más marcadas en las derivaciones temporales anteriores.

Tabla 3-1. Grupos de síndromes epilépticos y síndromes epilépticos específicos que se inician a cualquier edad, con los tipos de crisis acompañantes

Síndromes de epilepsia focal sintomática y probablemente sintomática
Síndromes de epilepsia del lóbulo temporal mesial (CPS, CPC, CTC)
Síndromes de epilepsia del lóbulo temporal lateral (CPS, CPC, CTC)
Síndromes de epilepsia del lóbulo frontal (CPS, CPC, CTC)
Síndromes de epilepsia del lóbulo parietal (CPS, CPC, CTC)
Síndromes de epilepsia del lóbulo occipital (CPS, CPC, CTC)

CPC, crisis parcial compleja (psicomotora, del lóbulo temporal); CPS, crisis parcial simple (focal); CTC, crisis tónico-clónicas (*grand mal*).

Una variante de la crisis de la amígdala del hipocampo es la que se conoce como *síndrome de epilepsia del lóbulo temporal mesial*. En los pacientes que lo sufren se constata una esclerosis temporal mesial ([fig. 3-1](#)); típicamente, éstos cuentan con un sólido historial familiar de epilepsia que sigue una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. El paciente presenta crisis (a menudo complicadas) durante la primera infancia o la niñez. Tras un período silente que se prolonga de 2 a 15 años, se inician crisis no provocadas al final de la niñez o al principio de la adolescencia. Las crisis son resistentes al tratamiento médico en el 20%-30% de los pacientes.

2. Crisis temporales laterales. Las crisis temporales laterales empiezan

como crisis parciales simples caracterizadas por ilusiones o alucinaciones auditivas, estado onírico, errores de percepción visual o trastornos del lenguaje (foco en el hemisferio dominante). Las crisis pueden progresar hacia crisis parciales complejas cuando existe una propagación a estructuras temporales mesiales o extratemporales. En las crisis temporales laterales suelen faltar varias de las manifestaciones típicas de las crisis temporales mesiales, como automatismos, distonía contralateral, giros bruscos de la cabeza, desplazamientos del cuerpo, hiperventilación, y tos o suspiros psiccionales. El EEG de superficie suele mostrar puntas unilaterales o bilaterales, más marcadas en las derivaciones temporales medias o posteriores.

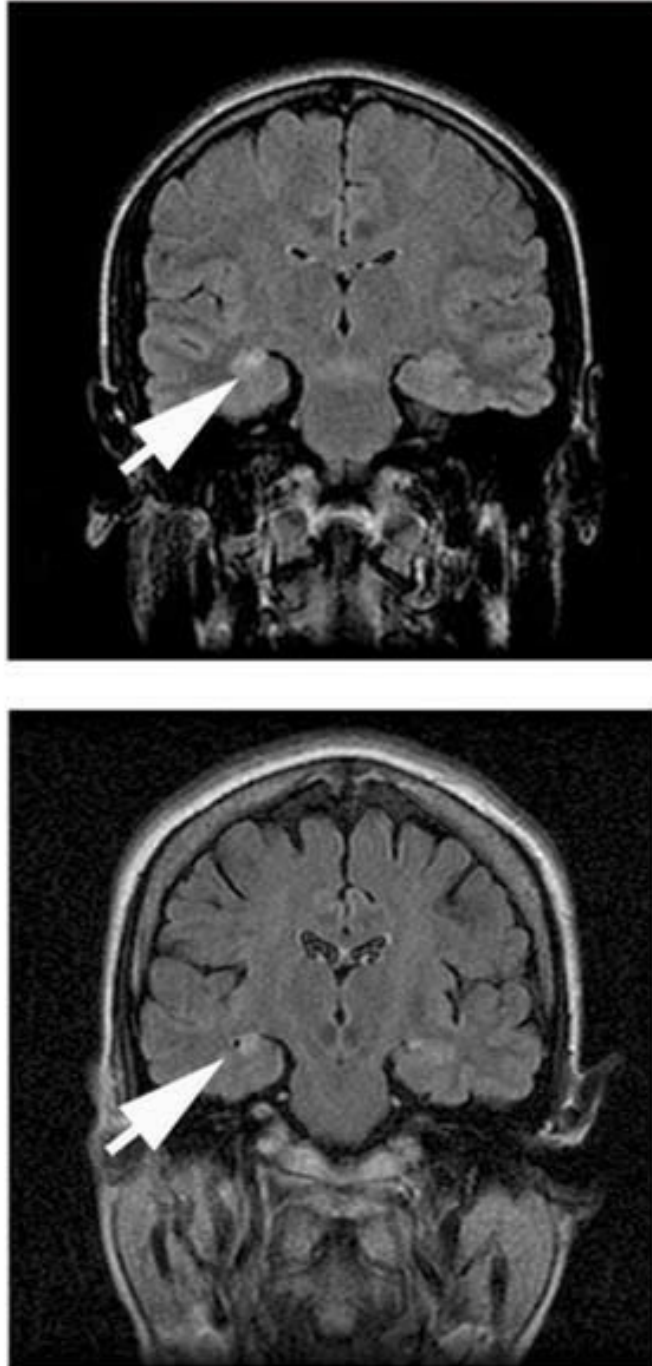


Figura 3-1. Resonancia magnética de un paciente con esclerosis temporal mesial. Imágenes con secuencia FLAIR que muestran cambios en la señal en la región temporal mesial derecha (*flechas*).

Existe un subtipo especial denominado *epilepsia parcial de tipo autosómico dominante con manifestaciones auditiva s.* Se inicia típicamente en la segunda década de la vida. El síndrome se caracteriza por

síntomas auditivos, que pueden consistir en ruidos informes, como zumbidos o sonidos periféricos monótonos, distorsiones del sonido, como cambios de volumen o de tono, o bien sonidos estructurados, como voces del pasado o cantantes concretos. Pueden aparecer otros síntomas sensoriales o psíquicos, actividad motora y disfunciones vegetativas. Puede observarse actividad paroxística interictal en el EEG en derivaciones temporales u occipitales. Este cuadro responde a los fármacos antiepilépticos, pero puede precisar un tratamiento prolongado. El análisis cromosómico ha encontrado una vinculación con el cromosoma 10q24, con mutaciones en el gen *LGI1* (*leucinerich gene, glioma inactivated*). El gen está implicado en la unión al ligando y en interacciones entre proteínas y probablemente interviene en el desarrollo del sistema nervioso. El *LGI1* es el único gen que se ha identificado hasta ahora en la epilepsia del lóbulo temporal y es el único identificado en la epilepsia idiopática que no codifica un canal iónico.

3. Manifestaciones lateralizadas. Las manifestaciones lateralizadas que aportan información útil en las crisis del lóbulo temporal incluyen actividad clónica unilateral (foco comicial contralateral en todos los pacientes); postura unilateral distónica o tónica (foco de la crisis contralateral en el 90% o el 86%, respectivamente); automatismos unilaterales (foco ipsilateral en el 80% de los casos), y conservación ictal del habla (foco contralateral al hemisferio dominante para el lenguaje en el 80%). La aparición de una rotación versiva de la cabeza menos de 10 s antes de que las crisis se generalicen secundariamente predice un foco contralateral. La detención ictal del habla o el deterioro posictal de la misma se asocia a un foco comicial ipsilateral al hemisferio dominante para el lenguaje en dos tercios de los casos. La preservación posictal del habla se asocia a crisis con foco contralateral al hemisferio dominante para el lenguaje en dos tercios de los pacientes. Las manifestaciones de la crisis que no aportan información valiosa sobre la lateralidad incluyen la desviación de los ojos, el tipo de aura y los movimientos versivos de la cabeza, que tienen lugar en cualquier otro momento que no sea inmediatamente antes de la generalización secundaria de la crisis.

4. Cisticercosis. Como se menciona en el párrafo inicial del presente capítulo, las manifestaciones de las crisis parciales dependen de la región de la corteza en la que se originan. Esto se cumple en el caso de la cisticercosis, una causa frecuente de crisis parciales en los países en

desarrollo y en determinadas regiones de Estados Unidos, en las que es endémica. Los estudios de neuroimagen son la mejor forma de establecer el diagnóstico.

II. Epilepsias del lóbulo frontal

A. Cuadro clínico

Las epilepsias del lóbulo frontal se caracterizan por crisis parciales simples, parciales complejas o secundariamente generalizadas (que se comentan en el [cap. 2](#)), o por combinaciones de las anteriores. Las manifestaciones que sugieren una epilepsia del lóbulo frontal son: *a*) crisis frecuentes, a menudo durante el estadio 2 del sueño; *b*) crisis de breve duración; *c*) confusión posictal mínima o nula tras una crisis parcial compleja; *d*) generalización secundaria rápida; *e*) manifestaciones motoras prominentes de carácter tónico o postural; *f*) automatismos gestuales complejos en el inicio (que pueden ser sexuales); *g*) frecuentes caídas durante la crisis, y *h*) frecuentes episodios de estado epiléptico.

B. Características del electroencefalograma

El EEG interictal de los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal puede mostrar: *a*) ausencia de alteraciones; *b*) asimetría de fondo, y *c*) puntas, ondas agudas, o actividad paroxística rápida que puede ser unilateral o bilateral, unilobular o multilobular. Los pacientes cuyas crisis se originan en la convexidad dorsolateral tienden a presentar anomalías interictales epileptiformes que se localizan en la región donde se inicia la crisis. Los pacientes cuyas crisis se inician en la región frontal medial tienden a no mostrar actividad epileptiforme o a mostrar descargas epileptiformes multifocales. En los focos frontales mediales también pueden verse descargas epileptiformes en el vértex o frontocentrales de línea media. No resulta infrecuente que los focos frontales se manifiesten con puntas u ondas agudas en las derivaciones temporales.

C. Subtipos

1. Crisis motoras suplementarias. Las crisis parciales del área motora suplementaria son típicamente breves, con una duración de sólo 10 s a 40 s. El paciente adopta bruscamente una postura tónica en una o más extremidades; los brazos se afectan con mayor frecuencia que las piernas.

Característicamente, los brazos y piernas muestran una aducción tónica. Durante la fase tónica, el paciente puede gritar o gemir en voz alta. El paciente suele conservar la consciencia, pero puede ser incapaz de hablar. La generalización secundaria puede estar precedida por un movimiento versivo, normalmente hacia el lado contrario de donde se inició la crisis. La postura tónica puede estar precedida por síntomas sensoriales en una extremidad. Las crisis motoras suplementarias se presentan con frecuencia, y no resulta raro que un paciente sufra entre cinco y diez episodios al día. Muchas crisis tienen lugar durante el sueño. Normalmente, estas crisis son refractarias al tratamiento médico.

2. Cingulares. Los patrones de crisis cingulares son de tipo parcial complejo con automatismos gestuales motores complejos al inicio. Son frecuentes los signos vegetativos, así como los cambios del estado de ánimo y de los afectos/emociones.

3. Región frontopolar anterior. Los patrones de crisis frontopolares anteriores incluyen pensamiento forzado o pérdida inicial del contacto y movimientos adversivos de la cabeza y de los ojos, con posible evolución, incluidos movimientos contraversivos y sacudidas clónicas axiales, además de caídas y signos vegetativos.

4. Orbitofrontales. El patrón de crisis orbitofrontal consta de crisis parciales complejas con automatismos motores y gestuales iniciales, alucinaciones e ilusiones olfativas, además de signos vegetativos. Los automatismos pueden incluir habla no estructurada o estructurada (también improprios) y deambular por la habitación.

5. Mesiales frontales combinadas. Las crisis que se originan en cualquiera de las cuatro estructuras frontales mesiales que se han explicado anteriormente muestran en ocasiones fenómenos que se han descrito en otras estructuras frontales mesiales. Es probable que se produzca una propagación funcional de las descargas entre dichas áreas.

6. Dorsolaterales. Los patrones de crisis dorsolaterales pueden ser tónicos o, menos frecuentemente, clónicos, con movimientos versivos de los ojos y la cabeza y pérdida del habla.

7. Operculares. Las características de las crisis operculares incluyen masticación, salivación, deglución, síntomas laríngeos, pérdida del habla, aura epigástrica, miedo y fenómenos vegetativos. Son habituales las crisis parciales simples, sobre todo las crisis parciales clónicas faciales, que

pueden ser ipsilaterales. Cuando se producen alteraciones sensoriales secundarias, éstas pueden manifestarse mediante el entumecimiento, especialmente el de las manos. Las alucinaciones gustativas son especialmente frecuentes en las crisis de esta región.

8. Corteza motora. Las epilepsias de la corteza motora se caracterizan principalmente por crisis parciales simples y su localización depende del lado y la topografía del área afectada. En los casos que afectan al área prerrolándica inferior, puede producirse interrupción del habla, vocalización o disfasia, movimientos tónico-clónicos del lado contralateral de la cara o deglución. La generalización de las crisis es frecuente. En la zona rolándica se producen crisis motoras parciales con marcha, o jacksonianas, sobre todo con inicio en las extremidades superiores contralaterales. Cuando las crisis afectan al lóbulo paracentral pueden producirse movimientos tónicos del pie ipsilateral, así como movimientos de la pierna contralateral. La parálisis posictal suele ser habitual.

9. Síndrome de Kojewnikow. El síndrome de Kojewnikow constituye una forma particular de epilepsia parcial rolándica que afecta tanto a niños como a adultos y que está relacionada con distintas lesiones de la corteza motora. Sus características principales son: *a)* crisis parciales motoras, siempre bien localizadas; *b)* a menudo, aparición tardía de mioclono en el mismo sitio donde aparecieron las crisis somatomotoras; *c)* un EEG con actividad de base normal y anomalías paroxísticas focales (puntas y ondas lentas); *d)* aparición a cualquier edad en la niñez y en la edad adulta; *e)* frecuentemente, una etiología demostrable (tumoral, vascular), y *f)* ausencia de evolución progresiva del síndrome (clínica, EEG o psicológica, excepto en relación con la evolución de la lesión causal).

10. Encefalitis de Rasmussen. En la encefalitis de Rasmussen se produce, en un niño previamente normal que suele tener entre 6 y 10 años, un rápido desarrollo de crisis focales resistentes al tratamiento, normalmente motoras o sensitivomotoras, con un déficit motor lentamente progresivo que afecta al mismo hemisferio cerebral. Posteriormente aparece un déficit mental leve o moderado. El EEG muestra ondas deltas prominentes y persistentes, pérdida de la sincronización de la actividad basal de fondo y puntas abundantes. Más tarde, las crisis pueden afectar a zonas muy distantes del mismo hemisferio. Las muestras histológicas pueden evidenciar gliosis, inflamación o cambios espongiiformes. La enfermedad puede progresar

hacia la muerte, estabilizarse o mejorar con el tiempo. La inmunoglobulina humana intravenosa en dosis altas puede resultar beneficiosa en este cuadro.

11. Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante. La epilepsia frontal nocturna autosómica dominante es un síndrome en el que se desarrollan crisis nocturnas durante las dos primeras décadas de la vida, aunque a menudo las crisis se mantienen en la edad adulta. Las crisis suelen aparecer durante el sueño, pero en los casos graves pueden presentarse durante la vigilia. Las manifestaciones clínicas son parecidas a las de otras epilepsias frontales. Habitualmente existe un aura inespecífica, que puede incluir fenómenos somatosensoriales, sensoriales especiales, psíquicos o vegetativos. Tras el aura puede haber respiración jadeante, gemidos, otras vocalizaciones, fenómenos motores prominentes (golpes, movimientos hipercinéticos, rigidez tónica, sacudidas clónicas) o agitación refleja con cambios rápidos de posición. El cuadro suele responder bien a la carbamazepina.

El defecto genético se ha cartografiado en los cromosomas 20q13 (*CHRNA4*) y 1q21 (*CHRNA2*), con mutaciones en los genes que codifican las subunidades α_4 y β_2 de los receptores colinérgicos nicotínicos neuronales. El análisis de las propiedades funcionales de estos receptores colinérgicos mutantes asociados a la epilepsia frontal nocturna autosómica dominante indica que el origen de la disfunción de la red neuronal que provoca las crisis puede radicar en una potenciación de la función con un aumento de la sensibilidad a la acetilcolina.

III. Crisis del lóbulo parietal

A. Características generales

Los síndromes epilépticos del lóbulo parietal suelen caracterizarse por crisis parciales simples y secundariamente generalizadas (que se comentan en el [cap. 2](#)). La mayoría de las crisis no pasan de simples y cursa con fenómenos sensoriales. Las crisis más frecuentes son de tipo parietal anterior.

B. Características del electroencefalograma

Los EEG interictales pueden mostrar: *a*) ausencia de anomalías significativas; *b*) lentificación focal, o *c*) puntas y ondas agudas focales que pueden ser unilaterales o bilaterales, sincrónicas o asincrónicas. No es infrecuente que la actividad lenta y aguda se propague más allá de las derivaciones parietales. Pueden observarse anomalías epileptiformes en el vértex o la línea media cuando se producen crisis somatosensoriales con origen en la superficie mesial del lóbulo parietal.

C. Subtipos

1. Crisis parietales anteriores. Las crisis parietales anteriores afectan a la circunvolución central posterior y son predominantemente sensoriales, con fenómenos positivos o negativos. Los primeros pueden incluir parestesias; sensaciones eléctricas; deseos de mover una parte del cuerpo; sensaciones en la lengua, en el rostro, o en ambos, y dolor. Los fenómenos negativos pueden incluir pérdida del tono muscular, entumecimiento, sensación de que falta una parte del cuerpo o incapacidad para reconocer la existencia de una parte o de la mitad del cuerpo (asomatognosia).

Las zonas implicadas con mayor frecuencia son las que tienen una mayor representación cortical (mano, brazo y cara); las crisis pueden propagarse a lo largo de la circunvolución central posterior y producir una marcha jacksoniana de síntomas a medida que se van afectando las estructuras adyacentes.

2. Crisis parietales posteriores. Las crisis parietales posteriores se acompañan frecuentemente de mirada fija y una inmovilidad relativa que resultan llamativas. Puede haber fenómenos visuales, como alucinaciones complejas y metamorfopsia (distorsiones visuales), y confusión.

3. Crisis parietales inferiores. Las crisis parietales inferiores pueden mostrar vértigo y desorientación espacial graves, además de sensaciones abdominales.

4. Crisis paracentrales. Las crisis paracentrales pueden acompañarse de sensaciones genitales contralaterales o actividad motora postural o rotatoria, y muestran una tendencia a la generalización secundaria.

5. Crisis parietales del hemisferio dominante. Las crisis parietales que se originan en el lóbulo dominante pueden mostrar trastornos conductivos o receptivos del lenguaje.

6. Crisis parietales del hemisferio no dominante. La presencia de

metamorfopsia (ilusión visual con distorsión de las partes del cuerpo) y asomatognosia (incapacidad para reconocer partes del cuerpo) suelen indicar la afectación parietal del lóbulo no dominante.

IV. Crisis del lóbulo occipital

A. Características generales

Las crisis del lóbulo occipital se caracterizan por fenómenos visuales positivos y negativos. Los primeros incluyen alucinaciones visuales elementales que suelen describirse como luces brillantes o coloreadas. Los fenómenos negativos incluyen amaurosis, escotomas y hemianopsia. Los fenómenos visuales suelen ser contralaterales al lado de la crisis y pueden permanecer estacionarios o desplazarse por el campo visual. La amaurosis persistente (durante horas) puede ser un fenómeno posictal.

Otras manifestaciones de las crisis occipitales incluyen desviaciones oculares tónicas y clónicas, desviación de la cabeza, parpadeo, sensación de movimiento ocular y movimientos oculares nistagmoides. En las crisis occipitales, los movimientos de los ojos y de la cabeza suelen ser contralaterales al lugar donde se encuentra el foco de la crisis. (Es posible que esto no sea así en las crisis originadas en otras regiones.)

B. Características del electroencefalograma

Los EEG de superficie casi siempre muestran una amplia actividad paroxística occipital-temporal posterior. Este patrón puede ser difícil de diferenciar de la epilepsia del lóbulo temporal con origen temporal posterior.

C. Subtipos

Las descargas comiciales que se originan en el lóbulo occipital producen un número limitado de signos y síntomas. Sin embargo, éstas pueden propagarse a zonas temporales, frontales, motoras suplementarias o parietales. La forma de propagación más frecuente es infrasilviana, hacia el lóbulo temporal ipsilateral, lo que produce automatismos típicos de las crisis del lóbulo temporal (psicoparéticos, psicomotores). La presencia de signos o síntomas visuales al inicio de la crisis sugiere un origen occipital.

D. Evaluación

La estrategia ante la epilepsia occipital benigna en niños se comenta en el capítulo 6. La presencia de déficits neurológicos y de una propagación límbica de las crisis, y la naturaleza breve y frecuente de las mismas sugieren un diagnóstico de epilepsia occipital sintomática (debida a una lesión estructural). Las lesiones estructurales que provocan crisis occipitales incluyen malformaciones del desarrollo, lesiones perinatales y postraumáticas, accidentes cerebrovasculares, tumores, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia con calcificación occipital bilateral, trastornos mitocondriales (encefalomielopatía mitocondrial con fibras musculares rojas rasgadas y episodios de seudoinfarto cerebral [MELAS, *mitochondrial encephalomyelopathy with raggedred fibers*], epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas [MERRF, *myoclonic epilepsy and raggedred fibers*] y enfermedad de Lafora [lipofuscinosis ceroide neuronal]). Cuando se sospecha la presencia de una lesión estructural, la resonancia magnética es el estudio de neuroimagen de elección, ya que las anomalías del desarrollo (un hallazgo habitual) no se aprecian bien en la tomografía computarizada.

V. Etiología de las crisis parciales simples y las epilepsias focales sintomáticas

A. Generalidades

Por definición, las crisis parciales y las epilepsias focales sintomáticas son secundarias a una lesión cerebral. Las etiologías habituales son defectos del desarrollo, traumatismos, enfermedad cerebrovascular, tumores e infecciones. La [figura 3-2](#) corresponde a una RM que muestra displasia cortical focal en un niño con epilepsia del lóbulo frontal. La incidencia de estas etiologías varía según la edad ([fig. 3-3](#)).

B. Examen neurohistológico de muestras quirúrgicas

La escisión quirúrgica de los focos epileptógenos ha sido un tratamiento reconocido para la epilepsia resistente durante varias décadas (v. [cap. 10](#)). El examen neurohistológico de las muestras quirúrgicas aporta información sobre las etiologías de dichas epilepsias.

El hallazgo más habitual es la esclerosis temporal mesial, que se

encuentra aproximadamente en la mitad de los pacientes. La *esclerosis temporal mesial* se refiere a la entidad anatomopatológica definida por atrofia y esclerosis del hipocampo (a menudo visible en estudios de neuroimagen), con pérdida de neuronas en la región CA1 y en el *hilus* (CA3/CA4), pero con preservación relativa de la región CA2. La pérdida de neuronas dentadas hiliares (esclerosis del *hilus*) constituye una manifestación común y, en algunos pacientes, puede ser la única lesión que se evidencia en el hipocampo. La etiología de la esclerosis temporal mesial es objeto de debate. Los indicios apuntan a que las crisis prolongadas, incluidas las febriles, pueden provocar esclerosis temporal mesial.

Las lesiones congénitas (principalmente hamartomas, heterotopias y displasia cortical focal) son responsables del 15% al 20% de las lesiones observadas y son especialmente frecuentes en niños. Las neoplasias (sobre todo gliales) suponen del 10% al 15% de las lesiones observadas. Los traumatismos sólo se asocian entre un 5% y un 10% de los hallazgos anatomopatológicos.

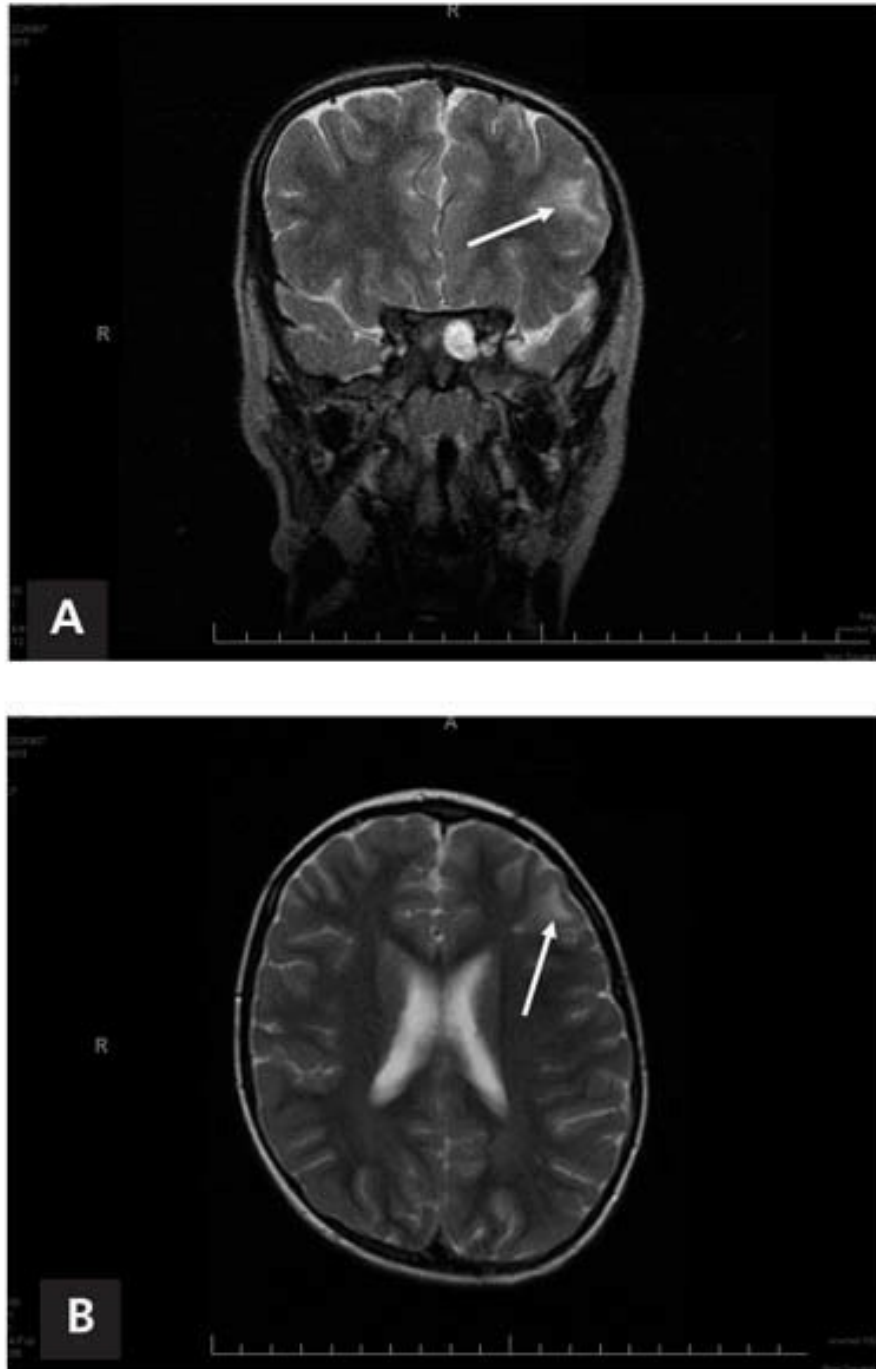


Figura 3-2. Resonancia magnética de un niño con crisis parciales complejas con origen en el lóbulo frontal. La RM muestra displasia del lóbulo frontal (*flechas*) en los cortes coronal (**A**) y axial (**B**).

VI. Tratamiento de las crisis parciales y las epilepsias focales sintomáticas

A. Primeros auxilios en la crisis y prevención de complicaciones

1. Generales. La primera responsabilidad de una persona que se encuentra presente cuando un paciente sufre una crisis es evitar las lesiones físicas, garantizar su seguridad y observarlo atentamente. Nunca debe dejarse solo al paciente y, en caso necesario, hay que pedir ayuda.

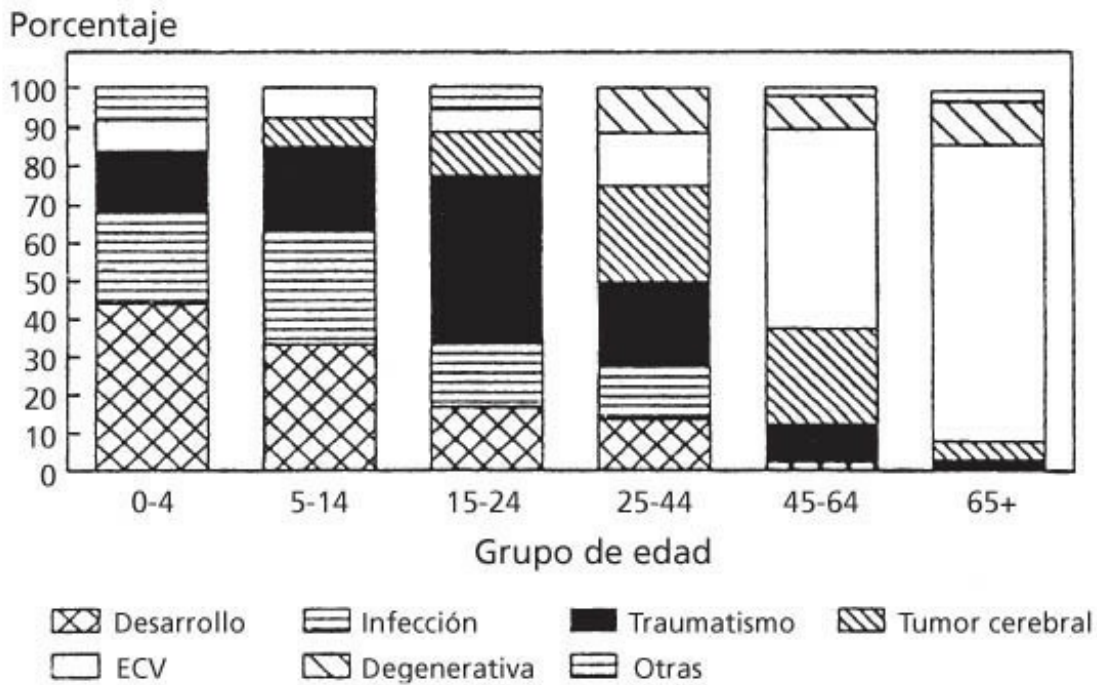


Figura 3-3. Etiologías de la epilepsia sintomática en distintos grupos de edad. ECV, enfermedad cerebrovascular. (De Annegers JF. The epidemiology of epilepsy. En: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:131-138, con autorización.)

2. Crisis parciales complejas. Durante las crisis parciales complejas, el personal médico tiene que evitar las caídas provocadas por la pérdida de tono o de coordinación. Hay que vigilar a los pacientes que presentan automatismos (caminar, estar de pie y fumar). Únicamente hay que aplicar sujeciones físicas como último recurso, ya que los pacientes con automatismos pueden volverse violentos al sujetarlos.

3. Crisis tónico-clónicas. La colocación de una vía aérea blanda en la boca del paciente impide los traumatismos orales y favorece el drenaje de secreciones durante las crisis tónico-clónicas. Esto sólo debe hacerse si es posible colocarla sin fuerza (normalmente es imposible, ya que la boca se cierra con firmeza al principio de la fase tónica). La introducción forzada de una vía entre los dientes provocará traumatismos orales. Hay que sujetar a los pacientes que se caen, antes de que choquen contra el suelo. Para prevenir los traumatismos en la cabeza u otras partes del cuerpo provocados por los movimientos clónicos pueden utilizarse las manos o algún objeto blando. Es preciso colocar a los pacientes en posición de decúbito lateral o prono lo antes posible, para favorecer el drenaje de secreciones y evitar aspiraciones. Hay que buscar, en cuanto la situación lo permita, las posibles complicaciones de las crisis tónico-clónicas (traumatismos orales, traumatismos craneales, fracturas de estrés, neumonía por aspiración, edema pulmonar; v. [cap. 2](#)).

B. Abordaje farmacológico

1. Estrategia básica y principios farmacológicos. Véase el capítulo 10.

2. Fármacos de primera elección. Según los ensayos clínicos, los fármacos de primera elección para los adultos son la carbamazepina, la oxcarbazepina, la lamotrigina, el levetiracetam y el topiramato. Debido a sus perfiles de efectos secundarios, los antiepilépticos como la primidona, la fenitoína y el valproato se consideran fármacos de segunda elección. En los niños, los estudios comparativos han demostrado que la carbamazepina, la fenitoína y el ácido valproico tienen una eficacia equivalente. El fenobarbital y la primidona también son eficaces, pero sus efectos colaterales, como la irritabilidad, la hiperactividad y la letargia, limitan a estos fármacos a un tratamiento de segunda línea. Pueden encontrarse detalles adicionales en el capítulo 10 y una revisión del tratamiento para adultos en Mattson ([26](#)).

3. Administración de fármacos. En el capítulo 11 puede encontrarse información adicional sobre estos fármacos.

C. Epilepsia resistente al tratamiento médico

1. Definición. Los pacientes con epilepsia focal/sintomática que siguen sufriendo crisis después de que se hayan probado tres o más fármacos comercializados siguiendo los principios descritos en el capítulo 10 se consideran *resistentes al tratamiento médico*. Aproximadamente el 15% de

los pacientes con epilepsia focal/sintomática (crisis parciales) se encuentra en dicha categoría. La probabilidad de que un cuarto fármaco logre controlar por completo las crisis es menor del 10%. Por lo tanto, es preceptivo reevaluar el diagnóstico y el tratamiento en estos pacientes.

2. Reevaluación del diagnóstico. Muchos casos de epilepsia resistente al tratamiento se deben a diagnósticos inadecuados. Es preciso volver a evaluar al paciente, ya sea el propio médico que lo trata o solicitando consulta a otro neurólogo, con el fin de examinar de nuevo las distintas alternativas del diagnóstico diferencial que se comentan en el capítulo 9. Las crisis psicógenas y de ausencia son las causas más frecuentes de un diagnóstico inadecuado.

3. Tratamientos alternativos

a. Estrategias quirúrgicas. Hay que considerar primero las opciones quirúrgicas, ya que la probabilidad de que un cuarto fármaco controle totalmente las crisis es menor del 10%. La probabilidad de que una resección quirúrgica controle por completo las crisis es superior al 50% en los pacientes que cumplen los criterios de indicación de dichas intervenciones. Este tema se trata más a fondo en el capítulo 10.

b. Otros tratamientos. La dieta cetógena (v. [cap. 10](#)), los fármacos antiepilépticos experimentales, la terapia conductual y el tratamiento hormonal constituyen otras alternativas para aquellos pacientes que no cumplen los criterios quirúrgicos. La cirugía y los tratamientos alternativos generalmente sólo están disponibles en centros de epilepsia especializados.

VII. Pronóstico de las crisis parciales y las epilepsias focales sintomáticas

A. Primera crisis no provocada

Tras haber sufrido una primera crisis no provocada, el riesgo de recurrencia de las crisis en los siguientes 36 meses en personas que no presentan factores de riesgo es del 25%. En los sujetos con factores de riesgo, la probabilidad de que se produzca una recurrencia de las crisis suele ser mucho mayor. Los factores de riesgo incluyen evidencias de lesiones neurológicas previas (determinadas mediante la anamnesis, la

exploración neurológica y los estudios de imagen), alteraciones en el EEG, y que el episodio inicial consista en crisis múltiples o en estado epiléptico. El tratamiento después de la primera crisis parcial es objeto de debate, debido a las dudas acerca del riesgo de que se presente otra crisis y a los efectos colaterales de la medicación antiepiléptica. Sin embargo, los ensayos aleatorizados indican que los fármacos antiepilépticos disminuyen el riesgo de recurrencia de las crisis. Puede encontrarse información más detallada en el capítulo 10.

B. Tras dos o más crisis no provocadas

Las personas que han sufrido dos o más crisis no provocadas casi siempre reciben tratamiento. Los dos estudios cooperativos de la Veterans Administration (25) indican que al cabo de 1 año recibiendo monoterapia con carbamazepina o fenitoína como tratamiento inicial único, entre el 35% y el 60% de los pacientes adultos con crisis parciales alcanzará el control completo de las crisis.

Se logran resultados satisfactorios (desaparición de las crisis o disminución hasta un número aceptable, efectos colaterales aceptables) en aproximadamente el 70% de los pacientes con un sólo fármaco, ya sea de primera o de segunda elección. Aquellos en quienes el primer agente no es eficaz sólo tienen un 14% de posibilidades de alcanzar la desaparición de las crisis con el segundo o el tercer fármaco. Al añadir un tercero, se logra controlar satisfactoriamente a un 5% más de pacientes. Globalmente, alrededor del 30% de los pacientes se controla de forma inadecuada a pesar de haber probado varios agentes en monoterapia. A estos pacientes se les considera resistentes al tratamiento médico o con epilepsia farmacorresistente.

Los factores de riesgo para el control deficiente de las crisis parciales incluyen EEG con anomalías, evidencia de lesiones estructurales del cerebro, número y duración de las crisis antes del diagnóstico y del control con la medicación, déficits neurológicos desde el nacimiento, fracaso terapéutico con el primer fármaco y crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas.

C. Retirada con éxito de la medicación tras la remisión

Véase el capítulo 10.

D. Mortalidad

1. General. Los estudios disponibles no son óptimos, pero generalmente informan de un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes con epilepsias sintomáticas. Esto se debe, al menos en parte, a la enfermedad sintomática subyacente (malformaciones congénitas, tumores, enfermedad cerebrovascular) y a sus complicaciones. Los estudios sobre el aumento de la tasa de suicidios son contradictorios.

2. Muerte súbita inesperada. El riesgo de muerte súbita inesperada se sitúa entre 1 por 500 y 1 por 1.100 personas-año en todas las personas con epilepsia, y en 1 por 200 personas-año en los pacientes con crisis resistentes. Aunque la muerte súbita inesperada puede producirse a cualquier edad, el riesgo es más elevado en las personas de entre 15 y 45 años que sufren crisis tónico-clónicas mal controladas (normalmente secundariamente generalizadas). Se ha demostrado que las lesiones estructurales y las crisis graves o frecuentes son factores de riesgo. Los datos disponibles sugieren que la mayoría de las muertes súbitas guarda una relación temporal con las crisis y que a menudo se producen durante el sueño. Los mecanismos propuestos incluyen arritmias cardíacas, edema pulmonar y sofocación. Las alteraciones cardíacas que se han registrado durante las crisis parciales incluyen asistolia, fibrilación auricular, arritmia sinusal, taquicardia supraventricular, despolarizaciones auriculares prematuras y bloqueos de rama del haz de His.

E. Función neuropsicológica

Los estudios en animales sugieren que las crisis parciales repetidas pueden provocar daños neuronales. Los estudios en humanos son difíciles de evaluar debido a factores de confusión como la lesión estructural original, los efectos de los fármacos antiepilépticos y el desajuste social. No se conocen los efectos de las crisis parciales repetidas sobre la función neuropsicológica.

VIII. Síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía

Este síndrome se comenta en el capítulo 6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acharya JN, Wyllie E, Luders H, et al. Seizure symptomatology in infants with localization-related epilepsy. *Neurology* 1997;48:189-196.
2. Annegers JF. The epidemiology of epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:131-138.
3. Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology* 1998;50:1765-1771.
4. Bertrand D, Picard F, Le Hellard S, et al. How mutations in the nAChRs can cause ADNFLE epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(suppl 5):112-122.
5. Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002;125(pt 8):1751-1759.
6. Brodtkorb E, Gu W, Nakken KO, et al. Familial temporal lobe epilepsy with aphasic seizures and linkage to chromosome 10q22-q24. *Epilepsia* 2002;43:228-235.
7. Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cysticercosis: a critical report. *Epilepsia* 1998;39:1025-1040.
8. Cendes F, Lopes-Cendes L, Andermann E, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogenous syndrome. *Neurology* 1998;50:554-557.
9. Cockerall OC, Johnson AL, Sander WAS, et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997;38:31-46.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and EEG classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
12. Donner EJ, Smith CR, Snead OC III. Sudden unexplained death in children with epilepsy. *Neurology* 2001;57(3):430-434.
13. Dulac O. Use of antiepileptic drugs in children. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perruca E, eds. *Antiepileptic drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:119-131.
14. Foldvary N, Lee N, Thwaites G, et al. Clinical and electrographic

manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997;49:757-763.

15. French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of mesial temporal lobe epilepsy, I: results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993;34:774-780.

16. Hauser WA, Hesdorffer DC. Remission, intractability, mortality, and comorbidity of epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 139-145. (Contains a review of sudden unexplained death.)

17. Hayman M, Scheffer IE, Chinvarum Y, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation. *Neurology* 1997;49:969-975.

18. Ho SS, Berkovic SF, Newton MR, et al. Parietal lobe epilepsy: clinical features and localization by ictal SPECT. *Neurology* 1994;44:2277-2284.

19. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Gurriero CAM, et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;56:166-172.

20. Kuzniecky R. Symptomatic occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39 (suppl 4):24-31.

21. Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Pathogenesis and pathology of focal malformations of cortical development and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:468-480.

22. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.

23. Laskowitz DT, Sperling MR, French JA, et al. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology* 1995; 45:780-787.

24. Marks WJ, Laxner KO. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. *Epilepsia* 1998;39:721-726.

25. Mattson RH, V.A. Epilepsy Cooperative Studies No. 118 and 264 Group. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1996;47:68-76.

26. Mattson RH. Antiepileptic drug monotherapy in adults: selection and use in new-onset epilepsy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al.,

eds. *Antiepileptic drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:72-95.

27. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:542-548.

28. Poza JJ, Saenz A, Martinez-Gil A, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical and genetic study of a large Basque pedigree linked to chromosome 10q. *Ann Neurol* 1999;45:182-188.

29. Salanova V, Morris HH, Van Ness P, et al. Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes. *Epilepsia* 1995;36:16-24.

30. So NK. Mesial frontal epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(suppl 4):44-61.

31. Spencer S. Temporal lobectomy: selection of candidates. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1077-1094.

32. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493-521.

33. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994;44:1403-1407.

34. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, et al. Incidence and risk factors in sudden unexplained death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519-525.

35. Westmoreland BF. The EEG findings in extratemporal seizures. *Epilepsia* 1998;39(suppl 4):1-8.

36. Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, et al. Autosomal dominant epilepsy with auditory features: defining the syndrome. *Neurology* 2000;54:2173-2176.

37. Wolf P. Behavioral therapy. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:1359-1364.

38. Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. (Contains reviews of seizure types and the epilepsies.)

4 Epilepsias de inicio neonatal (desde el nacimiento hasta los 2 meses): epilepsias focales y generalizadas

En el presente capítulo se describen las crisis focales y generalizadas (v. [cap. 1](#)). Hay cinco síndromes que se inician durante el período neonatal; se enumeran en la [tabla 4-1](#).

I. Crisis neonatales

Durante sus primeros meses y años de vida, los niños tienen un alto riesgo de crisis. A causa del proceso del nacimiento, el lactante se encuentra en situación de riesgo ante una serie de agresiones como traumatismos, problemas hipóxico-isquémicos, hemorragias intracraneales e infecciones. Además, un gran número de procesos patológicos que afectan a los neonatos puede manifestarse inicialmente en forma de crisis. Por ejemplo, las anomalías cerebrales congénitas, los errores innatos del metabolismo y los trastornos genéticos pueden determinar crisis recurrentes durante el período neonatal. Dado que las crisis neonatales suelen asociarse a trastornos neurológicos graves, constituyen los signos neurológicos más ominosos en los recién nacidos. Como las crisis pueden ser el primer y único signo de un trastorno del sistema nervioso central (SNC), su reconocimiento puede ser extremadamente importante. A pesar de los avances realizados en los campos de la obstetricia y los cuidados perinatales, las crisis siguen siendo un factor pronóstico significativo de un desenlace neurológico desfavorable.

Durante el tercer trimestre del embarazo y los meses posnatales se produce una multitud de cambios en el crecimiento y la diferenciación neuronal y glial, en la mielinización y en la composición neuroquímica del cerebro. A causa de la inmadurez de las conexiones anatómicas, químicas y bioeléctricas dentro de las estructuras corticales y subcorticales y entre ellas, no resulta sorprendente que las crisis neonatales difieran significativamente de las que

tienen lugar en adultos. Se diferencian principalmente en sus manifestaciones clínicas, en sus etiologías y en su pronóstico a corto y a largo plazo.

A. Definición

Por *crisis neonatales* se entienden aquellas que se producen entre el nacimiento y los 2 meses de vida.

B. Semiología de las crisis

Existen considerables diferencias entre la conducta que se observa durante las crisis en los neonatos y la que se da en niños más mayores y en adultos. Los lactantes son incapaces de mantener descargas epileptiformes generalizadas organizadas y en ellos no se producen crisis generalizadas tónico-clónicas ni crisis de ausencia. Las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas (EEG) propias de la edad que se observan en las crisis de los neonatos son un resultado de la inmadurez de la organización y la mielinización cortical.

Tabla 4-1. Grupos de síndromes epilépticos y síndromes epilépticos específicos de inicio neonatal (del nacimiento a los 2 meses), y tipos de crisis acompañantes

Síndrome de crisis neonatales (CLON, MIO, TON)
Síndrome de convulsiones neonatales familiares benignas (CLON)
Síndrome de crisis neonatales benignas (no familiares) (CLON)
Epilepsia parcial benigna de la infancia (CPC, CTC)
Síndrome de encefalopatía mioclónica precoz (MIO)
Síndrome de Otahara (CLON)

CLON, crisis clónica; CPC, crisis parcial compleja; CTC, crisis tónico-clónica; MIO, crisis mioclónica; TON, crisis tónica.

Las crisis neonatales se clasifican en clónicas, tónicas y mioclónicas. Las crisis clónicas consisten en sacudidas rítmicas de grupos de músculos y pueden seguir un patrón tanto focal como multifocal. En las crisis clónicas multifocales, los movimientos pueden desplazarse de una parte del cuerpo a otra. Aunque pueden verse crisis focales asociadas a agresiones cerebrales localizadas, como los accidentes cerebrovasculares neonatales, también pueden observarse en trastornos que afectan al cerebro de forma difusa, como la asfixia, la hemorragia subaracnoidea, la hipoglucemia y la infección. En las crisis tónicas, el lactante adopta posturas asimétricas del

tronco o se produce una desviación de los ojos hacia un lado. Las crisis mioclónicas son parecidas a las que afectan a niños más mayores y consisten en sacudidas rápidas de los músculos. Estas crisis pueden tomar la forma de sacudidas bilaterales, aunque ocasionalmente puede producirse un mioclono unilateral o focal.

Los neonatos enfermos suelen mostrar conductas repetitivas y estereotipadas que pueden confundirse con una crisis. Dichas conductas incluyen la succión repetida y otros movimientos orobucolinguales, la adopción de una postura anormal, movimientos de pedaleo o de remo con los brazos, parpadeos, fijación momentánea de la mirada con o sin desviación de los ojos, nistagmo y apnea. Sin embargo, cuando las citadas conductas se observan durante el registro de un EEG, no se asocian generalmente a una actividad epileptiforme. Del mismo modo, cuando la postura tónica afecta a las cuatro extremidades y al tronco es muy infrecuente que aparezca actividad epileptiforme asociada en el EEG. En los neonatos enfermos también puede observarse el mioclono no asociado a descargas epileptiformes.

C. Hallazgos electroencefalográficos

Aunque el diagnóstico de las crisis se apoya fundamentalmente en la observación clínica, el EEG puede ser extremadamente valioso para confirmar la presencia de crisis epilépticas. Asimismo, el EEG resulta muy útil para detectar crisis electrográficas en lactantes paralizados o para evaluar la respuesta a los fármacos antiepilepticos.

1. Anomalías interictales. Los patrones EEG de fondo resultan muy útiles para determinar el pronóstico de las crisis neonatales. Los EEG que muestran trazados isoeletricos, brotes de salva-supresión de baja amplitud y registros excesivamente discontinuos se asocian a pronósticos desfavorables, mientras que los registros normales, con adecuada sincronización de la actividad de fondo, se asocian a desenlaces excelentes.

El valor pronóstico del EEG aumenta cuando se obtienen resultados parecidos en estudios seriados.

Al igual que en niños más mayores y en adultos, se observan puntas interictales más frecuentemente en lactantes con crisis que en aquellos que no sufren ninguna. Sin embargo, puede ser difícil diferenciar las puntas y ondas agudas «normales» de las que tienen significación patológica. Todavía no se han establecido criterios estrictos para discriminar entre las

ondas agudas y puntas normales y aquellas patológicas. Por ejemplo, la mayoría de los electroencefalografistas consideran normales las ondas agudas frontales que se desplazan de un hemisferio al otro (a menudo conocidas como «grafoelementos frontales agudos transitorios») y las puntas y ondas agudas multifocales que aparecen únicamente durante la fase de salvas del sueño tranquilo (*tracé alternant o tracéé discontinue*). Asimismo, los lactantes normales, tanto los nacidos a término como aquellos pretérmino, pueden presentar puntas y ondas agudas infrecuentes o esporádicas.

Los criterios que se utilizan para clasificar como anormales las puntas y las ondas agudas incluyen: puntas y ondas agudas de carácter focal y que persisten durante todas las fases del sueño; ondas agudas positivas rolándicas, y puntas focales o multifocales durante la fase de baja amplitud del sueño discontinuo. Las puntas patológicas suelen presentarse en trenes. Al igual que en los niños más mayores, pueden encontrarse puntas y ondas agudas en neonatos en quienes nunca se ha detectado ninguna crisis.

Las puntas positivas situadas en la región rolándica suelen asociarse a una enfermedad subyacente de la sustancia blanca, como la leucomalacia periventricular o en las hemorragias intraventriculares. Las puntas rolándicas positivas no suelen asociarse a ninguna crisis.

2. Descargas ictales. La actividad epileptiforme rítmica con un inicio y un final claros se considera un episodio ictal. Además, la mayoría de las descargas ictales muestran algún grado de evolución en la frecuencia o la morfología de las ondas. A pesar de que todavía no existe un consenso acerca de cuál debe ser la duración mínima exigible para que una descarga se considere ictal, definimos un EEG ictal como 10 s de actividad epileptiforme rítmica.

La actividad epileptiforme ictal puede dividirse en cuatro tipos básicos: descargas focales de puntas u ondas agudas, descargas focales de baja frecuencia, descargas focales rítmicas y descargas multifocales. Aunque no se ha comprobado que cada tipo de descarga ictal sea específico de una etiología, este sistema de clasificación resulta útil a efectos descriptivos. Las descargas focales de puntas o de ondas agudas consisten en puntas u ondas agudas rítmicas con un origen focal. La frecuencia de la descarga suele superar los 2 Hz, y ocasionalmente se produce una propagación de la descarga focal hacia otras regiones. La dispersión de las descargas ictales

por el cerebro inmaduro suele ser mucho más lenta que en los niños más mayores y en los adultos. Las descargas focales de baja frecuencia consisten en puntas u ondas agudas focales que se suceden con una frecuencia baja (de aproximadamente 1 Hz). La diferenciación entre esta descarga ictal y las descargas epileptiformes periódicas lateralizadas se basa fundamentalmente en su evolución y duración. Las descargas epileptiformes periódicas lateralizadas no muestran ninguna evolución, típicamente duran más de 10 s y habitualmente se consideran una actividad no epiléptica.

Las descargas ictales de baja frecuencia suelen mostrar una evolución de su frecuencia, su amplitud o su morfología ([fig. 4-1](#)). Los patrones rítmicos focales consisten en ondas rítmicas y monomorfas con una frecuencia que oscila entre 0,5 Hz y 15 Hz. A menudo, la frecuencia de los patrones ictales varía durante el desarrollo de la descarga. En algunos pacientes, las descargas ictales «migran» desde una región cortical a otra. La descarga puede parecerse a la actividad «normal» y se la ha denominado *descarga pseudo-beta-alfa-theta-delta* focal. Sin embargo, a diferencia de la actividad de fondo normal que se observa en el EEG neonatal, las descargas beta-alfa-theta-delta son paroxísticas, rítmicas y generalmente de naturaleza monomórfica ([fig. 4-2](#)). Los patrones multifocales consisten en descargas EEG que se originan de forma independiente o, excepcionalmente, simultánea a partir de dos o más focos.

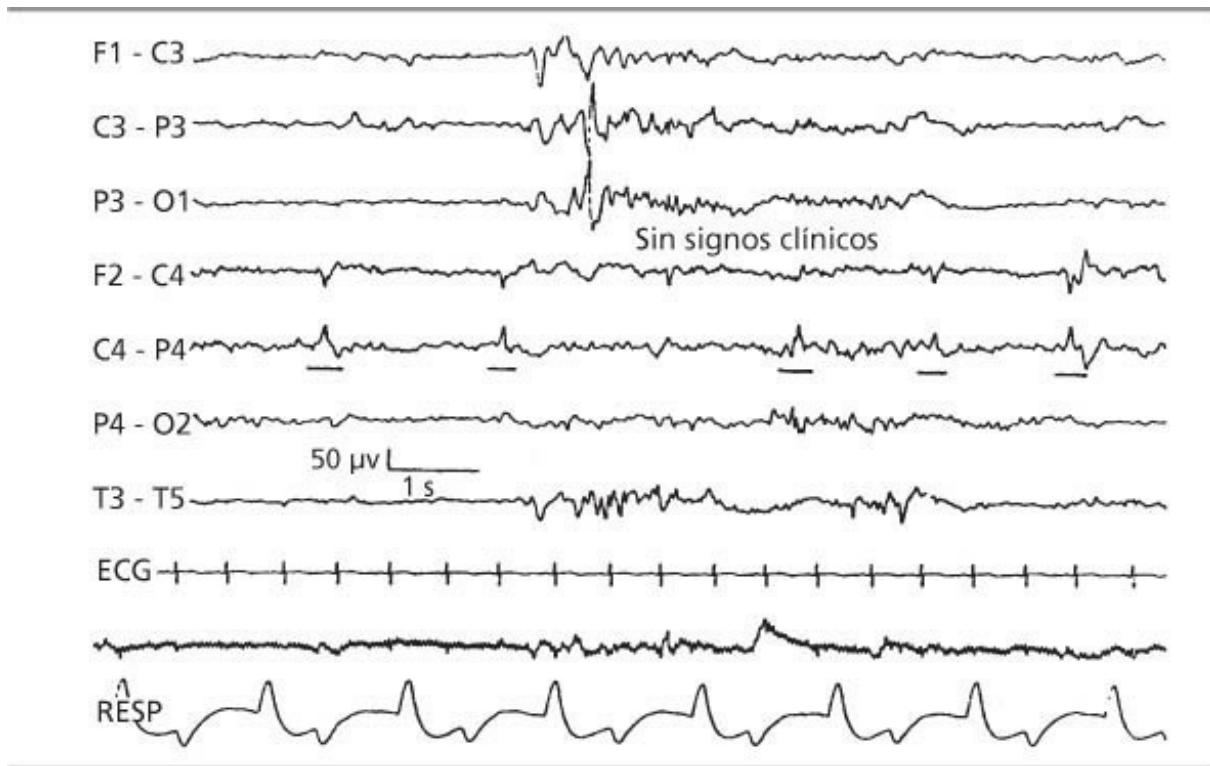


Figura 4-1. Descarga focal de baja frecuencia originada en la región central derecha. ECG, electrocardiograma; RESP, respiración.

La actividad epileptiforme focal no implica necesariamente una patología focal. Los lactantes pueden presentar descargas epileptiformes focales durante el desarrollo de trastornos sistémicos como la hipoglucemia o agresiones hipóxico-isquémicas. Los infartos cerebrales se asocian frecuentemente a crisis focales y descargas epileptiformes lateralizadas en los lactantes nacidos a término.

Las crisis electroencefalográficas se producen a menudo sin un acompañamiento clínico claro y, en general, tienen un pronóstico más desfavorable que las crisis eléctricas con cambios conductuales.

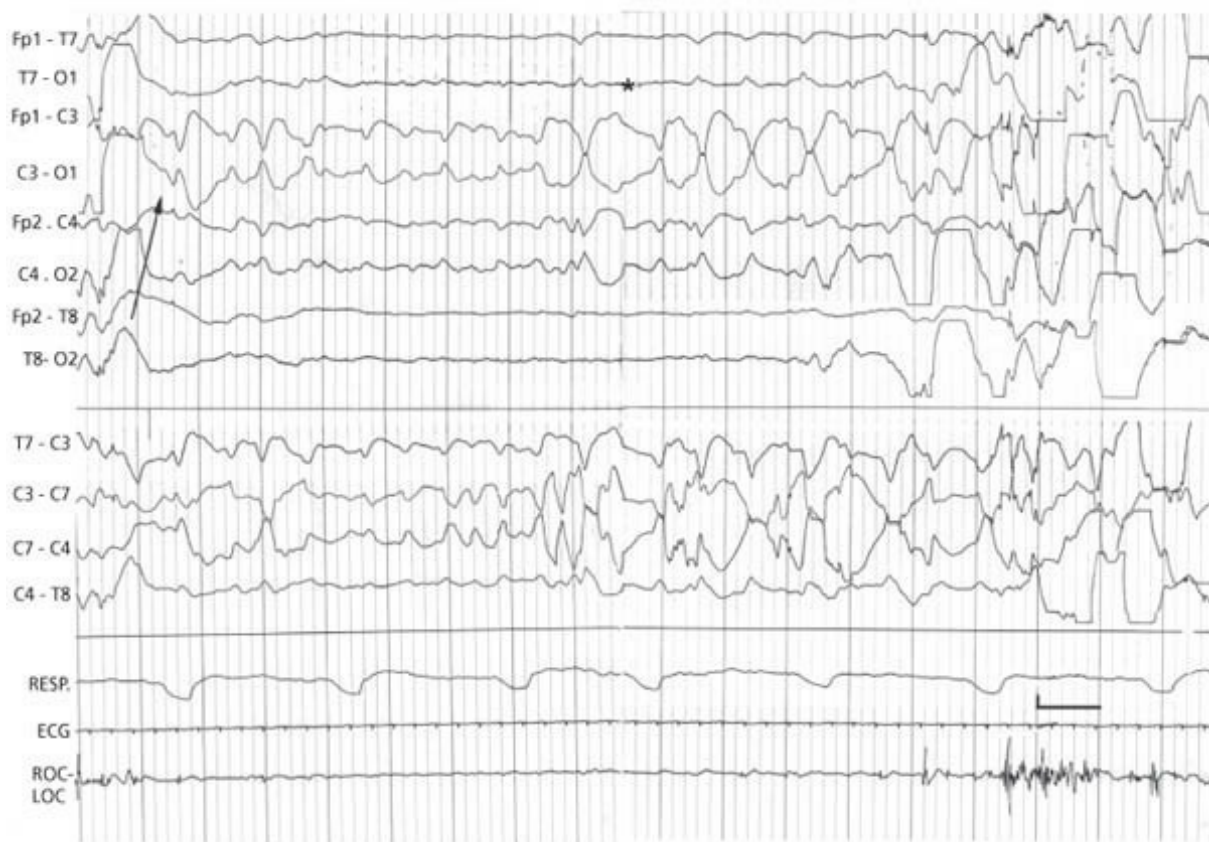


Figura 4-2. Descarga pseudo-delta en un neonato con crisis. El inicio de la crisis electrográfica tuvo lugar en la *flecha*. Adviértase el cambio de morfología (*) a medida que progresaba la crisis.

D. Diagnóstico diferencial

Uno de los desafíos que afronta el clínico que evalúa a un neonato con crisis es diferenciar entre las crisis y otra conducta estereotipada repetitiva del neonato. Muchos lactantes con trastornos del SNC presentan episodios de masticación, succión repetitiva y otros movimientos orobucolinguales; adopción de posturas anormales; movimientos de pedaleo con las piernas o de remo con los brazos; parpadeo; fijación momentánea de la mirada con desviación o no de los ojos, o nistagmo, sin que ninguno de ellos constituya una actividad comicial. El EEG resulta extraordinariamente útil a la hora de discriminar entre crisis y actividad no comicial.

Puede observarse agitación motora en los neonatos que han sufrido episodios hipóxico-isquémicos leves o durante la abstinencia de sustancias. La inquietud normalmente afecta a las cuatro extremidades y puede

suprimirse sujetándolas. En caso de que existan dudas sobre el diagnóstico, el EEG puede resultar útil.

El *mioclono neonatal benigno del sueño* hace referencia a un cuadro en el que, durante los primeros meses de vida, aparecen sacudidas mioclónicas en los lactantes, pero únicamente durante el sueño. El EEG es muy útil para diferenciar el mioclono neonatal benigno del sueño del mioclono de naturaleza comicial. En el primer caso, las sacudidas mioclónicas durante el sueño no se asocian a descargas epileptiformes.

La *hiperexplexia* o *enfermedad del sobresalto* es un raro trastorno neurológico que se ha cartografiado en el cromosoma 5q33-55. Se caracteriza por respuestas patológicas de sobresalto ante estímulos inesperados, con rigidez generalizada. Los síntomas suelen estar presentes desde el nacimiento y pueden oscilar entre leves y graves.

E. Etiología

Muchas crisis son el resultado de agresiones que tienen lugar antes, durante o después del nacimiento. Las crisis pueden ser la respuesta a un trastorno metabólico o sistémico pasajero. A esta edad, los factores etiológicos generalmente se identifican con rapidez, y menos de una tercera parte de las crisis neonatales tiene un origen criptógeno o idiopático. El pronóstico se correlaciona mucho más con los factores etiológicos que con la frecuencia, la gravedad o la duración de las crisis, a diferencia de lo que ocurre en sujetos más mayores.

Las crisis neonatales exigen una rápida evaluación etiológica. Aunque resulta excepcional que éstas supongan un riesgo vital, el trastorno de base puede conducir a un deterioro neurológico grave si no se trata. Por ejemplo, un neonato con meningitis se beneficiará más del tratamiento de esta dolencia que del propio tratamiento de las crisis.

La [tabla 4-2](#) contiene una relación de las etiologías más comunes de las crisis neonatales.

F. Conducta a seguir

El primer paso en la evaluación debe ser la obtención de los antecedentes y de una exploración física detalladas. Los antecedentes familiares de crisis neonatales apuntan hacia crisis neonatales benignas familiares (v. sección I.B), mientras que los antecedentes de consumo de fármacos o de drogas por parte de la madre pueden indicar que la causa de las crisis es la

interrupción de dicho consumo. Las infecciones maternas o los partos difíciles pueden ayudar a determinar la etiología. La presencia de coriorretinitis o de erupciones cutáneas puede sugerir una infección congénita, como la toxoplasmosis, y las marcas de pinchazos en el cuero cabelludo pueden plantear la posibilidad de una inyección inadvertida de anestésicos locales, como la lidocaína, durante el parto.

Los lactantes que sufren alteraciones metabólicas hereditarias pueden mostrar también una crisis o hipotonía grave al nacer (o poco después). Sin embargo, la mayoría de los bebés afectados tiene un aspecto normal al nacer que se deteriora posteriormente, con hipoglucemia, acidosis, problemas neurológicos o cardíacos, o hepatopatías. Por ello, en el período neonatal es fácil diagnosticar equivocadamente los errores congénitos del metabolismo como sepsis o asfixia del nacimiento. La [tabla 4-3](#) muestra una lista de enfermedades metabólicas hereditarias en las que son frecuentes las crisis.

Tras obtener los antecedentes y realizar la exploración física, deben llevarse a cabo los estudios diagnósticos pertinentes y hay que iniciar el tratamiento de las crisis. Aunque los antecedentes y la exploración clínica determinarán qué estudios son los más adecuados, en la mayoría de los casos será preciso obtener sangre venosa para realizar un recuento completo, glucosa, electrolitos, amoníaco, pruebas de función hepática, bilirrubina y cultivos. En caso de que se sospeche de una enfermedad metabólica hay que analizar los gases arteriales, los aminoácidos séricos y los ácidos orgánicos en la orina. Cuando se desconoce la etiología de las crisis casi siempre está indicado un estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los estudios de neuroimagen, preferiblemente con resonancia magnética (RM), pueden resultar muy útiles para evaluar en un niño la presencia de malformaciones del desarrollo cortical, de hemorragias intracraneales y de trastornos vasculares cerebrales como el ictus neonatal ([fig. 4-3](#)).

Tabla 4-2. Agentes etiológicos asociados a las crisis neonatales

Etiología	Comentarios
Asfixia	La encefalopatía hipóxico-isquémica es la causa más común de las crisis neonatales
Hipocalciemia	La hipocalciemia presenta dos picos de incidencia en el neonato. El primero tiene lugar durante los tres primeros días de vida y se asocia a la morbilidad prenatal o a las agresiones perinatales. La hipocalciemia tardía (de los 5 a los 14 días de vida) aparece principalmente en aquellos lactantes nacidos a término que consumen una leche no humana con una proporción subóptima de fósforo respecto al magnesio. Puede haber hipomagnesiemia asociada o con independencia de la hipocalciemia
Hipoglucemia	La mayoría de los autores consideran que una concentraciones de glucosa por debajo de 20 mg/dl en neonatos pretérmino y por debajo de 30 mg/dl en neonatos a término indican hipoglucemia. Al igual que la hipocalciemia, la hipoglucemia suele asociarse a menudo a otros trastornos neonatales
Hiponatriemia/ hipernatriemia	La hiponatriemia, al igual que la hipocalciemia, habitualmente aparece habitualmente asociada a otros trastornos. La hipernatriemia suele ser iatrogénica, casi siempre secundaria a una mezcla inadecuada de la fórmula
Hemorragias intracraneales	Aunque muchas hemorragias subaracnoideas son leves y no tienen mayores consecuencias que una crisis pasajera, algunas desarrollan complicaciones con hidrocefalia y lesión del parénquima cerebral. La hemorragia intraventricular es el tipo de hemorragia intracraneal más frecuente y es responsable de un amplio porcentaje de morbimortalidad básicamente, aunque no de forma exclusiva, entre lactantes nacidos a pretérmino

Infección congénita	Las infecciones intrauterinas o posnatales del sistema nervioso central pueden provocar crisis. Las causas intrauterinas incluyen la rubéola, la toxoplasmosis, el citomegalovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus Coxsackie B. Las infecciones intrauterinas normalmente se asocian a otros signos sistémicos: microcefalia, ictericia, erupciones cutáneas, hepatomegalia y coriorretinitis
Infección posnatal	Las infecciones posnatales comunes incluyen <i>Escherichia coli</i> y estreptococo β -hemolítico del grupo B. A todo lactante con una crisis de etiología poco clara debe practicársele sin demora una punción lumbar. La sepsis sin meningitis también puede conducir a la aparición de crisis
Malformación congénita	Prácticamente todos los trastornos de la organización y la migración neuronal (p. ej., polimicrogiria, heterotopías neuronales, lisencefalia, holoprosencefalia e hidranencefalia) pueden provocar crisis neonatales graves
Trastornos metabólicos	Aunque el diagnóstico diferencial de las crisis neonatales incluye los trastornos metabólicos hereditarios, éstos son raros y suelen producir otros síntomas significativos, como olores peculiares, intolerancia a las proteínas, acidosis, alcalosis, letargia o estupor. En la mayoría de los casos de enfermedad metabólica, el embarazo, el parto y el alumbramiento son normales. Mientras que las intolerancias alimentarias pueden ser la primera indicación de una anomalía sistémica, las crisis suelen ser la primera pista que apunta específicamente a una afectación del SNC. Si no se tratan, los trastornos metabólicos suelen acabar en letargia, coma y muerte. En los lactantes que sobreviven, son habituales la pérdida de peso, el crecimiento deficiente y la falta de desarrollo

Abstinencia
de sustancias

Una causa significativa de crisis neonatales en los hospitales urbanos es la abstinencia de narcóticos-analgésicos, sedantes-hipnóticos y alcohol. Los niños nacidos de madres adictas a la heroína o a la metadona tienen un riesgo más elevado de sufrir crisis, aunque los hallazgos neurológicos más comunes son intranquilidad e irritabilidad. Los hijos de madres adictas a la metadona pueden presentar signos de abstinencia tardíos, y las crisis pueden presentarse hasta 4 semanas después del nacimiento. El consumo materno de cocaína se ha asociado a crisis neonatales

Inyecciones
inadvertidas

Aunque es muy poco frecuente, las crisis pueden ser una manifestación prominente en lactantes intoxicados con anestésicos locales. La inyección inadvertida de anestésicos al feto suele producirse en el parto cuando se administra una anestesia local para la episiotomía. Al nacer, el niño presenta bradicardia, apnea e hipotonía. Las crisis suelen presentarse durante las primeras 6 h y, por lo general, son tónicas. El lactante puede presentar midriasis y pérdida de los movimientos oculares laterales y de los reflejos pupilares a la luz

Hay que realizar un EEG a todos los lactantes en quienes se sospecha alguna crisis, especialmente a aquellos que están paralizados y no pueden expresar movimientos anormales. El EEG puede confirmar que la conducta estereotipada se asocia a descargas eléctricas. Por el contrario, si la conducta en cuestión no se asocia a cambios del EEG, puede descartarse la necesidad de utilizar fármacos antiepilépticos.

Tabla 4-3. Enfermedades degenerativas y metabólicas hereditarias asociadas a la epilepsia

Aminoacidopatías
Organoacidopatías
Deficiencia de biotinidasa
Deficiencia de piridoxina
Síndrome de Alper
Enfermedad de Menke
Enfermedades de los peroxisomas
Enfermedades mitocondriales
Deficiencia del transportador de glucosa
Deficiencia de sulfitooxidasa
Deficiencia de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa

Deben administrarse 100 mg de piridoxina a todos los lactantes con crisis neonatales de etiología desconocida. La epilepsia dependiente de piridoxina, caracterizada por una combinación de varios tipos de crisis, suele aparecer durante las primeras horas de vida y no responde a los fármacos antiepilépticos estándar, sino que únicamente lo hace a la administración inmediata de hidrocloreuro de piridoxina. La dependencia es permanente, y la interrupción de los suplementos diarios de piridoxina provoca la recurrencia de las crisis. Algunos pacientes muestran un retraso del desarrollo. Se encuentran valores muy elevados de ácido pipercolico (PA) y semialdehído α -aminoadípico (AASA) en la orina, el plasma y el LCR, los cuales pueden utilizarse como marcadores biológicos del trastorno.

Las crisis dependientes de piridoxina (CDP) presentan mutaciones en el gen antiquitin (*ALDH7A1*). Las mutaciones suprimen la actividad de antiquitin como Δ^1 -piperidina-6-carboxilato (P6C)-semialdehído α -aminoadípico (α -AASA) deshidrogenasa. La acumulación de P6C inactiva al piridoxal-5'-fosfato (PLP), un cofactor esencial en el metabolismo de los neurotransmisores.

G. Tratamiento

La decisión de si hay que realizar un tratamiento suele basarse en una serie de factores, como la duración y la frecuencia de las crisis; la asociación de una disfunción vegetativa, como la hipertensión o la apnea; la etiología, y

las anomalías del EEG. Actualmente se desconoce si el tratamiento de las crisis neonatales modifica su pronóstico; no obstante, dado que el desenlace está relacionado con la etiología, hay que identificar y tratar la causa de la crisis siempre que sea posible.

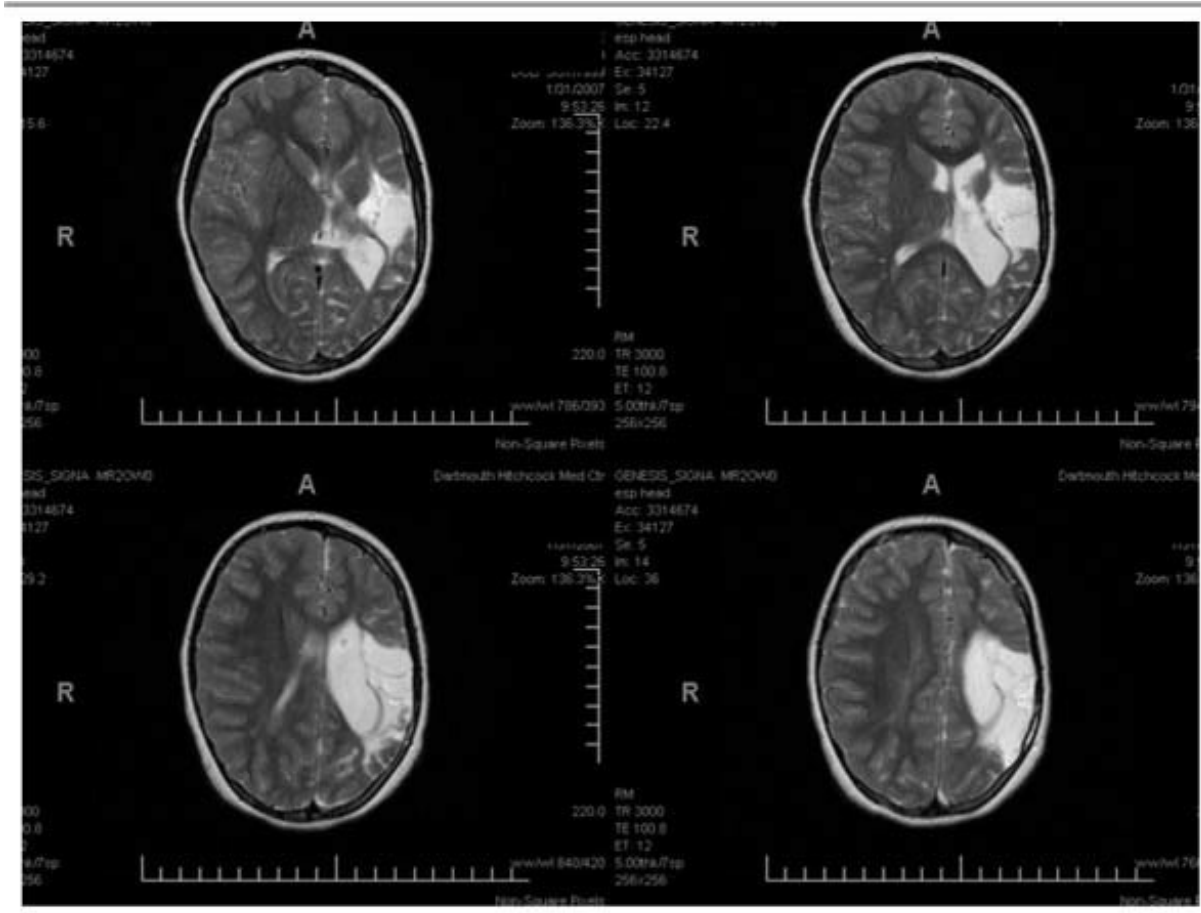


Figura 4-3. Ejemplo de infarto cerebral medio izquierdo producido prenatalmente. El lactante presentó al inicio crisis clónicas en la mano derecha.

Cuando las crisis son breves y no se asocian a disfunciones vegetativas, el facultativo puede optar por tratar o no al paciente con una benzodiazepina de acción corta. En cambio, los lactantes con crisis frecuentes, especialmente si éstas interfieren con la respiración, precisan un tratamiento rápido y enérgico.

A pesar de los significativos avances registrados en el tratamiento de la epilepsia en niños más mayores y en adultos, el tratamiento de las crisis neonatales sigue siendo insatisfactorio. El fenobarbital y la fenitoína son

los fármacos de elección en los neonatos, aunque ninguno de los dos resulta demasiado eficaz. La dosis de carga con 20 mg/kg de fenobarbital provoca una concentración sérica de aproximadamente 20 mg/ml. Se recomienda administrar el fenobarbital en dos bolos de 10 mg/kg e infundir cada uno durante un período de 5 min (2-3 mg/kg/min). Si persisten las crisis, puede ser útil administrar más fenobarbital. Normalmente se utiliza la fenitoína cuando el fenobarbital no resulta eficaz y, al igual que este último, se administra en dos bolos de 10 mg/kg. Aunque la aparición de hipotensión y arritmias cardíacas al administrar fenitoína a neonatos se produce raramente, se recomienda que cada bolo de fenitoína se administre a un ritmo no superior a los 2 mg/kg/min. Esta dosis de carga de 20 mg/kg obtiene unas cifras en sangre de 15-20 mg/ml.

Los lactantes que precisan mantenimiento oral con fármacos antiepilépticos reciben 5 mg/kg/día de fenobarbital. Debido a que el aclaramiento del fenobarbital aumenta con la edad, es preciso comprobar mensualmente la concentración sérica valle del fármaco o hacerlo con mayor frecuencia si las crisis continúan. La combinación de una absorción lenta e incompleta del fármaco y de un aclaramiento rápido hacen que sea extremadamente difícil administrar fenitoína por vía oral.

Se ha ensayado con otros fármacos, como diazepam, levetiracetam, lorazepam, primidona, topiramato, carbamazepina, lidocaína y paraldehído, en el tratamiento de las crisis neonatales. Sin embargo, se dispone de poca información acerca de la eficacia de los fármacos adicionales una vez que se han corregido las alteraciones metabólicas, que la respiración y la perfusión son satisfactorias y que se ha completado la carga con fenobarbital y fenitoína.

H. Pronóstico

El factor más significativo para determinar el pronóstico es, con diferencia, la etiología de las crisis. Por ejemplo, los lactantes con crisis secundarias a malformaciones cerebrales congénitas, hipoxia-isquemia o meningitis posnatal evolucionan mucho peor que aquellos cuyas crisis son secundarias a pequeñas hemorragias subaracnoideas o a hipocalciemia pasajera.

El EEG constituye una potente herramienta diagnóstica para los neonatos con crisis. A efectos del pronóstico, los patrones del EEG de fondo son más significativos que los patrones EEG de descargas epileptiformes. Los lactantes con crisis prolongadas o frecuentes suelen

tener un pronóstico peor que quienes sufren crisis infrecuentes. Sin embargo, existen excepciones; los lactantes con crisis neonatales familiares benignas y convulsiones neonatales benignas suelen padecer crisis muy frecuentes, pero su pronóstico es excelente. Finalmente, los lactantes con una exploración neurológica normal al ser dados de alta de la unidad neonatal evolucionan mejor que aquellos que salen con exploraciones anómalas.

II. Convulsiones neonatales familiares benignas

A diferencia de lo que ocurre con los niños más mayores, se han descrito pocos síndromes epilépticos en neonatos. Esto se debe a que no se trata de epilepsia en la mayoría de las crisis neonatales, sino de reacciones a agresiones agudas. No obstante, se han descrito cinco síndromes epilépticos en neonatos y lactantes: las convulsiones neonatales familiares benignas (también llamadas *crisis neonatales familiares benignas*), las convulsiones neonatales benignas, la epilepsia parcial benigna de la infancia, la encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIT) y la encefalopatía epiléptica mioclónica temprana (EEMT).

El diagnóstico de convulsiones neonatales familiares benignas en un neonato con crisis se basa en cinco criterios: *a)* exploración neurológica normal; *b)* resultados negativos para otra etiología de las crisis; *c)* desarrollo e intelecto normales; *d)* antecedentes familiares de crisis neonatales o infantiles con pronóstico benigno, y *e)* aparición de las crisis durante el período neonatal o infantil temprano. Aunque la mayoría de los lactantes con crisis presentan éstas durante la primera semana de vida, en un pequeño porcentaje de pacientes se inician más tarde. Este trastorno representa uno de los pocos auténticos síndromes epilépticos del neonato. El análisis de ligamiento en grandes familias de pacientes con convulsiones neonatales benignas ha demostrado dos loci para el trastorno, situados en los cromosomas 20q13.3 y 8q24. Los genes codifican canales de K^+ con voltaje-dependientes, los cuales se expresan en el cerebro (*KCNQ2* y *KCNQ3*). Generalmente hay crisis frecuentes durante unos días y luego cesan. El lactante suele encontrarse alerta y activo entre las crisis. Los tipos más frecuentes de crisis son las crisis clónicas, focales o multifocales, aunque también se han descrito crisis generalizadas. Las crisis suelen ser breves y se

prolongan durante aproximadamente 1 min o 2 min, pero pueden presentarse con una frecuencia de hasta 20 o 30 veces al día.

El EEG interictal no resulta muy útil para lograr el diagnóstico de convulsiones neonatales familiares benignas, porque puede ser patológico o normal. No se han identificado manifestaciones diagnósticas específicas. Cuando existen anomalías, éstas suelen ser pasajeras. Los registros ictales se caracterizan por un aplanamiento inicial del EEG seguido por descargas bilaterales de puntas y ondas agudas. Este cuadro puede representar un trastorno comicial generalizado.

III. Crisis neonatales benignas (no familiares)

Las *crisis neonatales benignas (no familiares)* se caracterizan porque afectan a los lactantes nacidos a término y que, por lo demás, se encuentran sanos. Suele tratarse de crisis de tipo parcial clónico, que pueden estar limitadas a una parte del cuerpo o desplazarse de una región a otra. La apnea puede aparecer junto a la actividad clónica, o ser la única manifestación de la crisis. Las crisis suelen presentar una actividad que crece de manera progresiva. Inicialmente, el paciente está normal entre las crisis; a continuación las crisis aumentan en frecuencia hasta que el niño entra en un estado epiléptico. La oleada de crisis suele durar menos de 24 h, aunque éstas pueden continuar con una frecuencia menor durante unos pocos días.

La investigación etiológica suele ser infructuosa. Aunque las crisis pueden ser muy frecuentes, normalmente remiten después de unos pocos días. Dado que las crisis suelen iniciarse en el quinto día de vida, algunos autores las han denominado como «crisis del quinto día».

Al igual que en las convulsiones neonatales familiares benignas, los hallazgos EEG en las crisis neonatales idiopáticas benignas han sido variables. Se ha descrito un patrón de EEG, el cual se cree que está asociado a este síndrome. El patrón «theta agudo alternante» («*theta pointu alternant*») consiste en una actividad theta predominante, de naturaleza discontinua, arreactiva, a menudo asincrónica alternante en regiones rolándicas, y con ondas agudas intercaladas. Sin embargo, el patrón *theta pointu alternant* no es específico de las crisis benignas y puede verse en el contexto de varias encefalopatías neonatales.

Tanto las crisis neonatales familiares benignas como las crisis neonatales benignas (no familiares) son diagnósticos de exclusión. Incluso con antecedentes familiares positivos de crisis neonatales benignas, es preciso descartar otros trastornos, de pronóstico más incierto.

IV. Epilepsia parcial benigna de la infancia

La epilepsia parcial benigna de la infancia puede iniciarse durante los primeros meses de vida, aunque la mediana de edad al inicio está en los 5 meses. Las crisis suelen desaparecer en 3 meses. Las crisis son de tipo parcial complejo y pueden generalizarse o no secundariamente. Son características de estas crisis la reactividad disminuida, la desviación lateral de los ojos y la cianosis. El EEG interictal es típicamente normal.

V. Encefalopatía epiléptica mioclónica temprana

La EEMT constituye un cuadro devastador que se caracteriza por crisis mioclónicas frecuentes y un patrón de salva-supresión en el EEG. Al igual que la EEIT, el síndrome puede estar causado por una serie de etiologías. Debe considerarse la posibilidad de una hiperglicinemia no cetósica en los pacientes con EEMT o EEIT. El pronóstico es bastante desfavorable, ya que la mayoría de los niños fallece o evoluciona hacia espasmos infantiles o síndrome de Lennox-Gastaut.

VI. Encefalopatía epiléptica infantil temprana o síndrome de Otahara

El síndrome de Otahara es una forma rara y devastadora de encefalopatía epiléptica grave de la niñez temprana. Se producen crisis tónicas entre 10 y 300 veces al día. Se encuentra de manera consistente un patrón EEG de salva-supresión, tanto en el sueño como en la vigilia. La RM revela graves anomalías del desarrollo y tiene lugar un progresivo deterioro neurológico y mental. La mitad de los pacientes muere en unos pocos meses y los

supervivientes sufren graves discapacidades. No existe ningún tratamiento conocido. Los fármacos antiepilépticos y los esteroides no tienen ningún efecto beneficioso sobre estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirsch E, Velez A, Sellal F, et al. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol* 1993;34:835-841.
2. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:323-352.
3. Holmes GL. Neonatal seizures. *Semin Pediatr Neurol* 1994;1:72-82.
4. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006;95:6-14.
5. Lombroso CT, Holmes GL. Value of EEG in neonatal seizures. *J Epilepsy* 1993;6:39-70.
6. Miles DK, Holmes GL. Benign neonatal seizures. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:369-379.
7. Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006;12:307-309.
8. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987;37:1837-1844.
9. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Hayakawa F, Kato T, Natsume J. The clinical characterizations of benign partial epilepsy in infancy. *Neuropediatrics* 2006;37:359-363.
10. Painter J, Pippenger C, Wasterlain C, et al. Phenobarbital and phenytoin in neonatal seizures: metabolism and tissue distribution. *Neurology* 1981;31:1107-1112.
11. Plecko B, Paul K, Paschke E, et al. Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine-dependent epilepsy and mutations of the antiquitin (ALDH7A1) gene. *Hum Mutat* 2007;28:19-26.
12. Ryan SG. Ion channels and the genetic contribution to epilepsy. *J Child Neurol* 1999;14:59-66.
13. Scher MS. Neonatal seizures. In Wyllie E, ed. *The treatment of*

epilepsy: principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:577-600.

5 Epilepsias de inicio en la infancia (entre los 2 y los 12 meses)

Las epilepsias y síndromes epilépticos que se inician durante la infancia (entre los 2 y los 12 meses), junto a los tipos de crisis que las acompañan, se enumeran en la [tabla 5-1](#).

I. Epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas

Las epilepsias focales/sintomáticas pueden aparecer a cualquier edad. En ellas se producen tres tipos de crisis: parciales simples (focales); parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal), y tónico-clónicas (*grand mal*). Las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas de estos tres tipos de crisis se comentan en el capítulo 2. Las entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de estos tipos de crisis en niños y adultos se enumeran en el capítulo 2 y se tratan en el capítulo 9.

En función de su localización inicial, se han identificado cinco síndromes epilépticos sintomáticos y probablemente sintomáticos ([tabla 5-1](#)). Las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas (EEG), la conducta a seguir y el pronóstico de dichos síndromes se comentan en el capítulo 3.

Hay una epilepsia focal sintomática que merece una consideración especial. El síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía (SHH) constituye una forma rara de epilepsia sintomática que normalmente se inicia durante los primeros 2 años de vida. A una crisis clónica unilateral repentina y prolongada le sigue una hemiparesia unilateral. El episodio aparece bruscamente en un niño por lo demás sano. En el 80% de los pacientes, las crisis unilaterales evolucionan posteriormente a un síndrome epiléptico de hemiconvulsión-hemiplejía (SEHH). Actualmente, este trastorno es raro,

quizá debido a las mejoras en el tratamiento del estado epiléptico.

II. Epilepsias generalizadas/sintomáticas

Hay cuatro epilepsias generalizadas/sintomáticas (síndrome de West, crisis tónicas, crisis atónicas y síndrome de Lennox-Gastaut) que constituyen auténticos trastornos epilépticos vinculados a la edad. Los síndromes de West y de Lennox-Gastaut siempre se inician durante la niñez temprana, y en la inmensa mayoría de los pacientes con crisis tónicas y atónicas, las crisis comienzan a lo largo del primer año de vida.

Tabla 5-1. Grupos de síndromes epilépticos y síndromes epilépticos específicos que se inician durante la infancia (2 a 12 meses), con los tipos de crisis que los acompañan

- I. Epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas
 - A. Síndromes de epilepsia temporal mesial (CPS, CPC, CTC)
 - B. Síndromes de epilepsia temporal lateral (CPS, CPC, CTC)
 - C. Síndromes de epilepsia del lóbulo frontal (CPS, CPC, CTC)
 - D. Síndromes de epilepsia del lóbulo parietal (CPS, CPC, CTC)
 - E. Síndromes de epilepsia del lóbulo occipital (CPS, CPC, CTC)
- II. Epilepsias generalizadas/sintomáticas
 - A. Síndrome de West (espasmos infantiles) (espasmos)
 - B. Crisis tónicas (TON)
 - C. Crisis atónicas (ATO)
 - D. Síndrome de Lennox-Gastaut (TON, CTC, MIO, AUS, ATO)
- III. Generalizadas, tanto idiopáticas como sintomáticas
 - A. Epilepsia mioclónica benigna de la infancia (MIO)
 - B. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (MIO, CPS, CTC, AUS)
 - C. Síndrome de epilepsia mioclónico-astática (MIO, ATO)
- IV. Crisis que no conllevan necesariamente un diagnóstico de epilepsia: convulsiones febriles (CTC, TON)

ATO, crisis atónica; AUS, crisis de ausencia; CPC, crisis parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal); CTC, crisis tónico-clónica (*grand mal*); CPS, crisis parcial (focal) simple; MIO, crisis mioclónica; TON, crisis tónica.

Estos cuadros se clasifican como crisis generalizadas debido a que sus características clínicas y EEG sugieren típicamente una participación difusa de la corteza. Sin embargo, en muchos de estos pacientes, las crisis tienen un inicio parcial seguido de una rápida generalización secundaria.

A. Síndrome de West (espasmos infantiles)

Las manifestaciones clínicas y EEG de las crisis en los niños varían en función de la edad. Un buen ejemplo de estos fenómenos vinculados a la edad son los espasmos infantiles, un trastorno comicial único y exclusivo de la niñez temprana; éstos constituyen un trastorno específico de esta edad que aparece en los niños únicamente durante sus primeros 2 años de vida. El pico de edad de inicio se sitúa entre los 4 y los 6 meses, y aproximadamente el 90% de los espasmos infantiles empieza antes de los 12 meses; se ha calculado que la incidencia de estos espasmos es de 0,4 por cada 1.000 nacidos vivos.

1. Definición

Las manifestaciones características de este síndrome son crisis mioclónicas, EEG hipsarrítmico y retraso mental. Esta tríada se denomina en ocasiones *síndrome de West*. Como veremos, sin embargo, no todos los casos se ajustan exactamente a esta definición. Este trastorno también se encuentra en la bibliografía médica bajo las denominaciones de *espasmos masivos*, *crisis salaam* (pues parece que el bebé haga una reverencia), *espasmos en flexión*, *crisis en navaja*, *sacudidas mioclónicas masivas* y *crisis mioclónicas infantiles*.

2. Semiología de las crisis

Los espasmos infantiles pueden tener unas manifestaciones clínicas considerablemente variables. Algunas crisis se caracterizan por unas breves inclinaciones de cabeza; otras consisten en una violenta flexión del tronco, de los brazos y de las piernas. A menudo el diagnóstico se retrasa debido a que los padres, e incluso el médico, no reconocen los espasmos como crisis. Lo que habitualmente no varía es que en cada niño los espasmos son estereotipados; asimismo, éstos se presentan característicamente en salvas.

Aunque el espasmo se parece a una crisis mioclónica o tónica, se trata de un tipo diferente de crisis. Una sacudida mioclónica es una contracción rápida, electrizante y de duración limitada, mientras que una crisis tónica

es una contracción muscular prolongada de intensidad creciente. Un auténtico espasmo consiste en una contracción muscular característica que dura entre 1 s y 2 s y alcanza su pico más lentamente que una sacudida mioclónica, pero con mayor velocidad que una crisis tónica.

En los espasmos infantiles, las crisis son de tres tipos: flexores, extensores, y mixtos flexoextensores. Los espasmos flexores consisten en contracciones breves de la musculatura flexora del cuello, el tronco, los brazos y las piernas. Los espasmos de los músculos de las extremidades superiores pueden provocar la aducción de los brazos, con un movimiento como si estuviera abrazándose a sí mismo, o la aducción de los brazos a uno u otro lado de la cabeza, con los brazos flexionados desde el codo. Los espasmos extensores consisten principalmente en contracciones de los músculos extensores, que producen una brusca extensión del cuello y el tronco, acompañada de una extensión en abducción o en aducción de los brazos, las piernas o todas las extremidades. Los espasmos mixtos flexoextensores incluyen la flexión del cuello, del tronco y de los brazos y la extensión de las piernas, o bien la flexión de las piernas, la extensión de los brazos y grados variables de flexión del cuello y el tronco. Ocasionalmente se producen espasmos asimétricos, que recuerdan a una postura de esgrima. Los espasmos infantiles se asocian frecuentemente con la desviación ocular o el nistagmo.

Pueden verse espasmos asimétricos cuando las contracciones musculares no tienen lugar simultáneamente en ambos lados del cuerpo. Este tipo de espasmo suele observarse en lactantes sintomáticos con lesiones cerebrales graves, agenesia del cuerpo calloso, o ambos cuadros simultáneos. Los espasmos simétricos y asimétricos pueden acompañarse de signos focales, como la desviación del ojo o de la cabeza. Los espasmos asimétricos son generalmente aislados, pero también pueden seguir a una crisis parcial o precederla y, en ocasiones, aparecer simultáneamente a una crisis parcial o generalizada.

Los espasmos infantiles se presentan frecuentemente agrupados, en series; la intensidad y la frecuencia de los espasmos de cada serie pueden aumentar hasta un máximo, antes de disminuir progresivamente. El número de espasmos por serie varía considerablemente y puede llegar hasta más de 30. El número de series diarias también es variable y algunos pacientes pueden presentar más de 20 al día. Las series pueden presentarse

de noche, aunque es raro que aparezcan durante el sueño. Habitualmente se observan llantos o irritabilidad durante una oleada de espasmos o después de ella.

3. Hallazgos electroencefalográficos

Los espasmos infantiles se asocian a EEG claramente alterados. El patrón interictal que se observa más habitualmente es la hipsarritmia, que consiste en ondas lentas de voltaje muy elevado, aleatorias, con puntas y ondas agudas focales ([fig. 5-1](#)). El aspecto caótico de la anomalía EEG da la impresión de una desorganización total del voltaje y del ritmo corticales. Durante el sueño se producen salvas de polipuntas y ondas lentas. Un hecho que resulta hasta cierto punto sorprendente, en vista de las marcadas anomalías de fondo, es la persistencia de los husos de sueño en algunos pacientes. Durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*), el patrón hipsarrítmico puede disminuir considerablemente o llegar a desaparecer. Los espasmos infantiles se asocian a una disminución del tiempo total de sueño, así como a un descenso del sueño REM. Se han descrito variantes de hipsarritmia, como patrones con sincronía interhemisférica, focos de descargas anómalas, episodios de atenuación y actividad lenta de alto voltaje con escasas ondas agudas o puntas. Las variantes del patrón hipsarrítmico son frecuentes y no se correlacionan con el pronóstico.

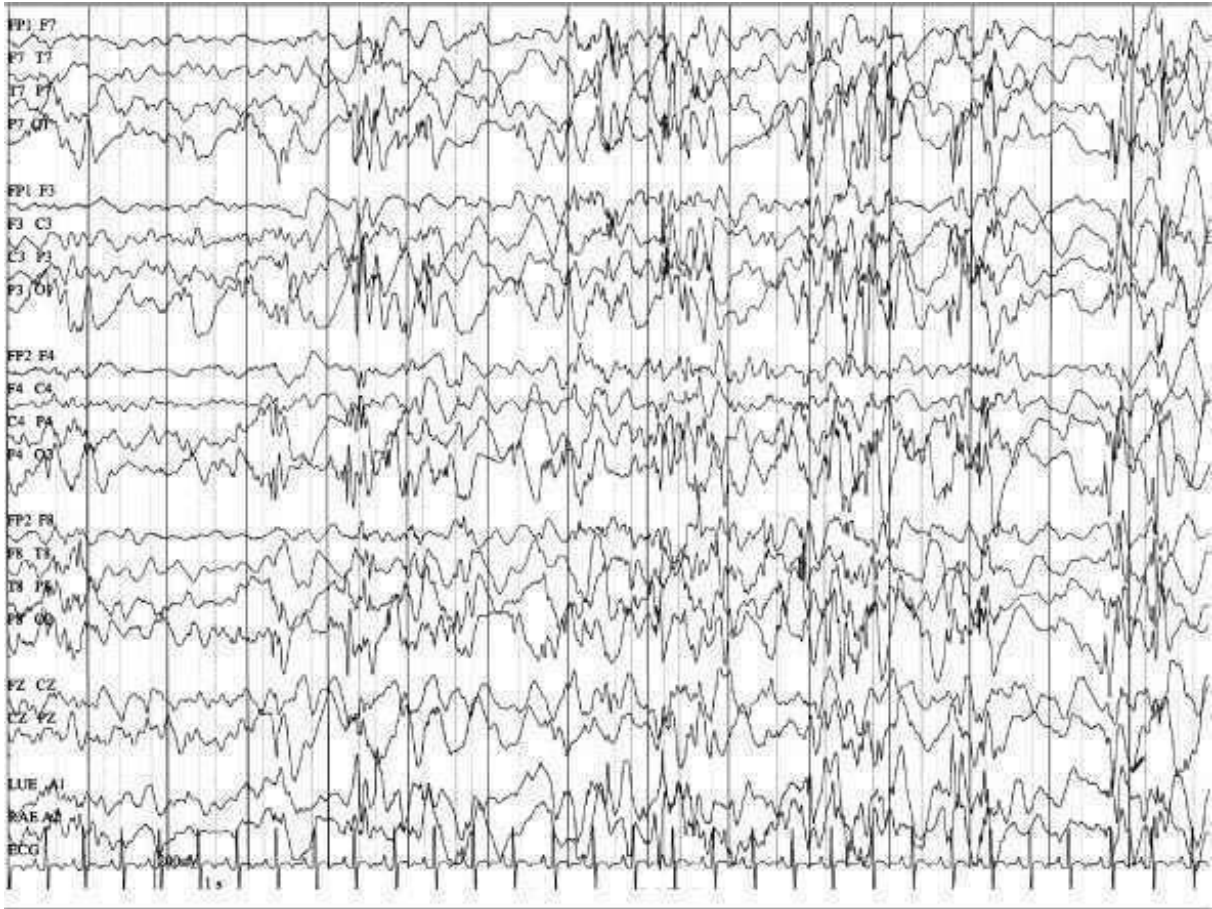


Figura 5-1. Hipsarritmia en un lactante con espasmos infantiles. Adviértase la desorganización y elevada amplitud de la actividad de fondo con puntas y ondas agudas multifocales. ECG, electrocardiograma.

Aunque el patrón hipsarrítmico o una variante del mismo es el tipo más común de alteración interictal que se observa en los espasmos infantiles, este patrón EEG puede estar ausente en algunos pacientes con espasmos infantiles. Algunos niños afectados por este trastorno no presentan hipsarritmia al principio de la evolución del cuadro, sino que el patrón aparece más tarde. Aunque la hipsarritmia se asocia principalmente a los espasmos infantiles, también aparece en otros trastornos.

Al igual que en el patrón interictal, los cambios EEG ictales durante los espasmos infantiles son variables. El patrón EEG ictal más característico de los espasmos consiste en una onda positiva sobre la región central del vértex; también puede observarse actividad rápida (14 Hz a 16 Hz) de bajo voltaje o un aplanamiento difuso conocido como *actividad decremental*.

La presencia de manifestaciones focales constituye una de las

variaciones de los patrones hipsarrítmicos básicos y puede asociarse a crisis parciales. Éstas pueden preceder, acompañar o seguir a la serie de espasmos. Esta observación sugiere que los «marcapasos» corticales pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de los espasmos infantiles.

En este trastorno, los EEG no son estáticos y pueden evolucionar a lo largo del tiempo. Algunos pacientes con espasmos pueden no presentar hipsarritmia al aparecer el trastorno, mientras que otros pueden mostrar registros EEG lentos con actividad epileptiforme infrecuente y evolucionar posteriormente hacia patrones hipsarrítmicos. Puede ser necesario realizar registros EEG seriados para demostrar la presencia de hipsarritmia.

4. Mecanismos básicos

Las manifestaciones clínicas y EEG de los espasmos infantiles sugieren que se trata de un trastorno comicial generalizado; no obstante, algunos niños con espasmos infantiles responden a la exéresis quirúrgica de una lesión cortical. Por este motivo, se ha propuesto que el tronco cerebral, que posee proyecciones difusas por todo el sistema nervioso central, desempeña un papel importante en la génesis de los espasmos infantiles. Una alteración o desorganización subyacente de la función neuronal en el seno de núcleos específicos de la formación reticular protuberancial podría provocar interferencias con las vías descendentes que ejercen el control de los reflejos espinales y causar los espasmos infantiles. Asimismo, el patrón EEG hipsarrítmico podría ser el resultado de las señales aferentes anómalas hacia las neuronas talámicas y corticales a través de proyecciones ascendentes.

5. Diagnóstico diferencial

Dado que los espasmos infantiles difieren significativamente de las manifestaciones clínicas de otras crisis que se dan en niños pequeños, no resulta sorprendente que los padres y los cuidadores principales pasen por alto este diagnóstico. Al mismo tiempo, resulta extraño que el pediatra o el médico de familia puedan presenciar realmente los espasmos, por lo que deben depender de la descripción que les hagan los progenitores. La popularización del vídeo doméstico, que permite grabar las crisis, y una mayor concienciación sobre el problema están disminuyendo el retraso en el diagnóstico. Ocasionalmente, el desarrollo clínico es atípico, y los espasmos no se presentan en salvas o sólo implican unos ligeros

movimientos o episodios de acinesia. En estos pacientes, el EEG resulta útil, ya que es invariablemente anómalo.

Otros pocos trastornos pueden confundirse con los espasmos infantiles. La encefalopatía epiléptica mioclónica temprana (EEMT) y la encefalopatía epiléptica infantil temprana (EEIT) presentan similitudes clínicas con los espasmos infantiles. La EEMT se caracteriza clínicamente por la aparición de mioclonos esporádicos y erráticos, generalmente asociados a otros tipos de crisis. Las crisis suelen iniciarse en el período neonatal, y el EEG muestra un patrón de salva-supresión. Este trastorno se ha asociado a diversos agentes etiológicos, como enfermedades metabólicas, disgenesia cerebral y agresiones hipóxico-isquémicas. El pronóstico de este cuadro es grave; la mayoría de los lactantes fallece en 1 año o sufre graves secuelas neurológicas.

El EEIT, también conocido como *síndrome de Otahara*, se trata en el capítulo 4.

Los espasmos infantiles benignos no epilépticos son un síndrome que se inicia en la infancia con espasmos en flexión. Sin embargo, se diferencia del síndrome de West por la ausencia de retraso o regresión mental y por la presencia de un patrón EEG bien sincronizado tanto en vigilia como en el sueño.

El mioclono neonatal benigno del sueño, que se ha comentado con las crisis neonatales en la sección I.D del capítulo 4, puede confundirse con los espasmos infantiles. El EEG resulta de gran utilidad para diferenciar ambos trastornos.

6. Etiología

Según la anamnesis, la exploración física y los estudios de laboratorio, los casos de espasmos infantiles se han clasificado convencionalmente en aquellos en los que no se aprecia un trastorno neurológico previo o un factor etiológico identificado (idiopáticos), y aquellos en los que se demuestra un problema o un trastorno patológico preexistente y presumiblemente responsable de los espasmos (casos sintomáticos). Algunos autores utilizan otra categoría, la criptógena, para referirse a niños que presentaban retrasos del desarrollo o alteraciones en la exploración neurológica antes de que apareciesen los espasmos, pero en quienes no puede identificarse claramente una etiología.

Como puede observarse en la [tabla 5-2](#), los espasmos infantiles se han asociado a una amplia gama de etiologías. Prácticamente cualquier trastorno que pueda causar algún daño cerebral puede asociarse a los espasmos infantiles. Éstos son especialmente prevalentes entre los niños con el complejo de la esclerosis tuberosa (CET), y el CET es responsable de hasta el 25% de los casos de espasmos infantiles. El CET es un síndrome congénito caracterizado por la aparición difusa de tumores benignos en numerosos órganos, algo distintos de los que se observan en el síndrome de West clásico. En el CET puede haber crisis focales que precedan a los espasmos infantiles, coexistan con ellos o evolucionen a dichos espasmos. Lo más común es que, al detectarse por primera vez las crisis, existan manifestaciones EEG de puntas focales o multifocales y que posteriormente se evolucione a la hipsarritmia (a menudo con características focales).

Tabla 5-2. Factores etiológicos asociados a los espasmos infantiles

Prenatales

- Anomalías cerebrales congénitas
 - Hidrocefalia
 - Microcefalia
 - Hidranencefalia
 - Esquizoencefalia
 - Polimicrogiria
 - Sturge-Weber
 - Incontinentia pigmenti*
 - Esclerosis tuberosa
 - Síndrome de Down
 - Síndrome de Aicardi
 - Encefalopatías hipóxico-isquémicas
 - Infecciones congénitas
 - Traumatismos

Perinatales

- Encefalopatías hipóxico-isquémicas
- Meningitis
- Encefalitis
- Traumatismos
- Hemorragias intracraneales

Posnatales

- Trastornos neurometabólicos
 - Hiperglucemia no cetósica
 - Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
 - Fenilcetonuria
 - Trastornos mitocondriales
 - Meningitis
 - Encefalitis
 - Trastornos degenerativos
-

El CET es difícil de diagnosticar durante el primer año de vida, debido a que la lesión cutánea que lo caracteriza, el adenoma sebáceo, nunca aparece antes de los 3 años de edad. Sin embargo, el lactante puede

presentar zonas hipopigmentadas en la piel, que únicamente son detectables con una lámpara de Wood. Cuando se sospecha este diagnóstico, pueden obtenerse pruebas adicionales del trastorno mediante: la tomografía computarizada (TC), que puede acreditar la presencia de calcificaciones intracraneales; la ecografía abdominal, que puede detectar riñones poliquísticos, o el ecocardiograma, que puede evidenciar tumores cardíacos. La resonancia magnética (RM) puede mostrar tuberosidades corticales, aunque el calcio no se visualiza bien con esta técnica (fig. 5-2). El CET está causado por mutaciones en uno de los genes supresores de tumores, *TSC1* o *TSC2*. Alrededor del 80% de los pacientes afectados presenta una mutación *de novo*, y el 20% restante tiene una mutación de un gen *TSC* heredada de un progenitor.

En las niñas con espasmos infantiles debe tenerse en cuenta la posible presencia del síndrome de Aicardi. Además de los espasmos infantiles, las niñas presentan una ausencia parcial o total del cuerpo calloso, anomalías en las vértebras dorsales y defectos lacunares coriorretinianos. Las lesiones oculares se asocian frecuentemente a colobomas del nervio óptico y a microftalmía. Este síndrome muestra un vínculo con el cromosoma X y se presenta fundamentalmente en niñas. Se ha informado de otra forma de espasmos infantiles vinculados al cromosoma X en niños de sexo masculino.

Existe un debate abierto acerca de si la vacunación contra la tos ferina puede provocar los espasmos infantiles. La vacuna se administra en el momento de máxima incidencia de los espasmos infantiles, por lo que cabría esperar que haya una coincidencia temporal en un gran número de casos. Asimismo, suele resultar difícil la determinación del momento exacto en que aparecieron los espasmos infantiles por primera vez. Sin embargo, al analizar los casos exhaustivamente documentados, el vínculo entre la vacuna contra la tos ferina y los espasmos infantiles es bastante débil. Sigue siendo posible que en un pequeño número de niños, especialmente cuando se ha producido una intensa reacción neurológica durante las 24 h siguientes a la vacunación, exista una relación causal. También puede ser que, en algunos casos, la vacuna actúe en conjunción con otros factores, no identificados, y precipite la aparición clínica de los síntomas en niños que ya estaban predispuestos a sufrir la enfermedad. Se ha demostrado que la vacuna antitosferina acelular disminuye significativamente el riesgo de sucesos adversos asociados a la vacunación.

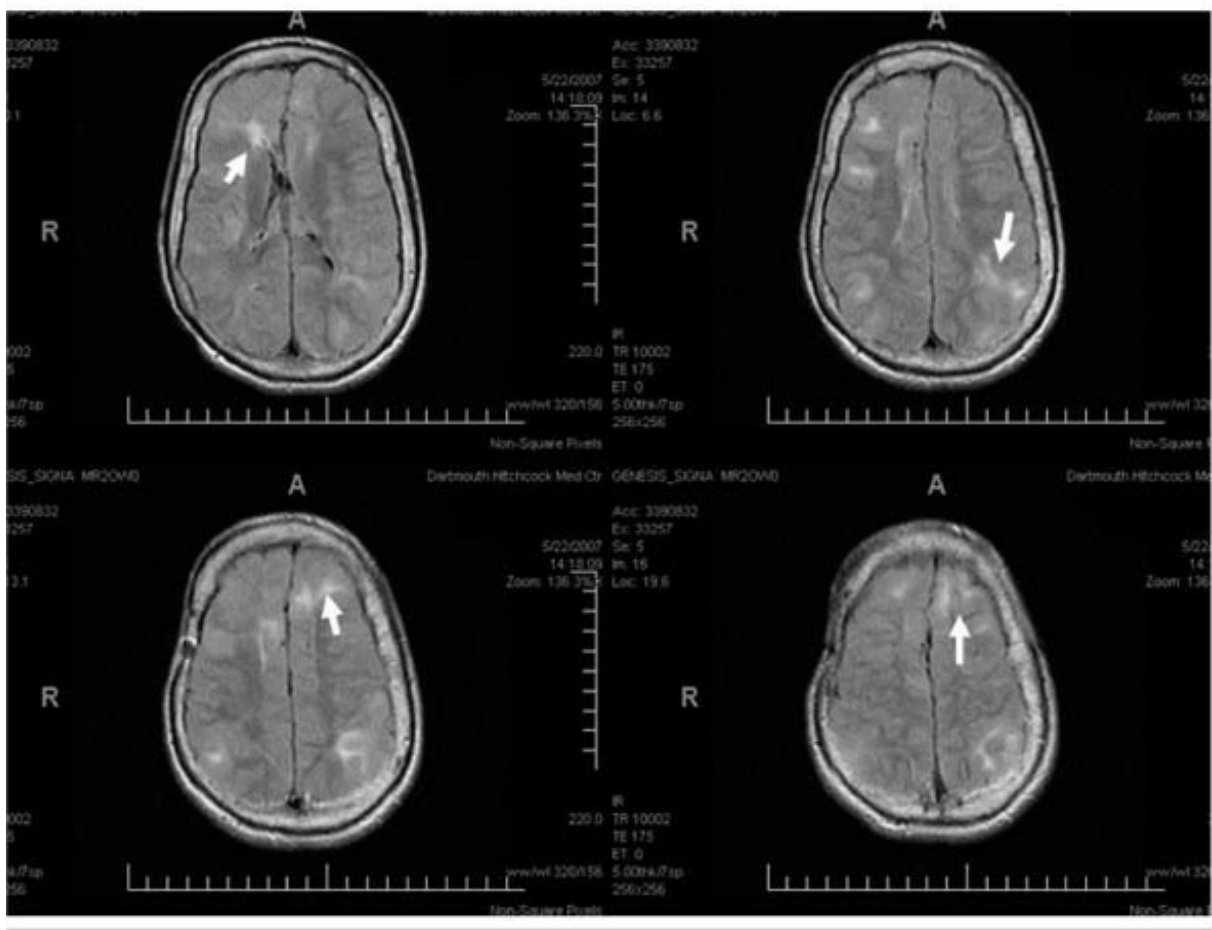


Figura 5-2. Resonancia magnética de un niño con esclerosis tuberosa cuya primera manifestación fueron los espasmos infantiles. Las *flechas* señalan las tuberoidades corticales.

La constatación de que algunos lactantes con trastornos neurológicos tienen espasmos infantiles, mientras que otros con unas alteraciones neurológicas parecidas no los sufren, sugiere que la susceptibilidad genética puede ser importante.

7. Conducta a seguir

El lactante con espasmos infantiles precisa una evaluación completa, que incluya una valoración del desarrollo, una exploración neurológica y estudios de laboratorio para tratar de determinar la etiología. Además, las exploraciones neurológica y del desarrollo efectuadas en el momento del diagnóstico son indicadores importantes del pronóstico.

Hay que examinar cuidadosamente la piel en busca de lesiones hipopigmentadas, que pueden presentarse en la esclerosis tuberosa. A

menudo, estas lesiones no pueden verse a menos que se examine al lactante con una lámpara de Wood en una habitación oscurecida.

Los estudios de laboratorio necesarios vendrán determinados en gran medida por los antecedentes y la exploración física. Todo niño con un posible diagnóstico de espasmos infantiles debe someterse a estudios EEG y de neuroimagen. Un EEG normal pondría en cuestión el diagnóstico y sugeriría que el niño presenta un mioclonos benigno de la infancia temprana.

Se recomienda efectuar una RM a todo paciente con espasmos infantiles, ya que dicho estudio puede aportar información valiosa sobre la etiología. Por ejemplo, las calcificaciones craneales pueden indicar una esclerosis tuberosa o una infección congénita. Asimismo, la RM puede poner de manifiesto anomalías cerebrales como agenesia del cuerpo calloso, porencefalia e hidranencefalia. Entre el 70% y el 80% de los pacientes con espasmos infantiles presenta alteraciones en los estudios de neuroimagen. La alteración más común que se ha observado en grandes series de pacientes es la atrofia cerebral difusa. Dado que la corticotropina (ACTH) puede provocar una atrofia cerebral pasajera, se recomienda realizar la RM antes de iniciar el tratamiento con la ACTH.

La deficiencia de piridoxina se ha asociado excepcionalmente a espasmos infantiles en aquellos niños en quienes no ha podido establecerse la etiología de manera definitiva; por ello, puede ser útil infundir de 100 mg a 200 mg de piridoxina i.v. durante la monitorización EEG. Los niños con deficiencia de piridoxina mostrarán en pocos minutos una mejora de las crisis y del EEG. Las pruebas de la deficiencia de piridoxina se comentan en el capítulo 4.

Los niños con crisis para las que no puede encontrarse una explicación satisfactoria deben someterse a una evaluación metabólica. Ésta incluye el estudio de aminoácidos en orina y suero, amonio sérico, ácidos orgánicos, lactato, piruvato y pruebas funcionales hepáticas. El examen del líquido cefalorraquídeo deberá incluir glucosa (que tiene que compararse con las cifras de glucosa en sangre), proteínas y recuento celular. Cuando se sospecha una enfermedad metabólica en un niño, hay que examinar el líquido cefalorraquídeo, aminoácidos, piruvato y lactato. Como muchos niños reciben ACTH, es preciso estudiar los electrolitos, el calcio, el fósforo y la glucosa, además de llevar a cabo un análisis de orina.

8. Tratamiento

a. Corticotropina y corticoides. La corticotropina (ACTH) y los corticoides son los principales fármacos que se utilizan en el tratamiento de los espasmos infantiles. La vigabatrina es una opción adecuada en aquellos niños con espasmos infantiles secundarios a esclerosis tuberosa. Hay estudios que indican que el felbamato, la lamotrigina, el levetiracetam, la tiagabina, el topiramato, la zonisamida y la vigabatrina pueden ser eficaces contra los espasmos infantiles. Sin embargo, en estudios controlados y ciegos ninguno de los anteriores fármacos ha mostrado su eficacia.

Los efectos de la ACTH y de otros tratamientos sobre el desenlace a largo plazo son objeto de debate. Por ejemplo, varios autores no han encontrado diferencias de desarrollo entre los pacientes que recibieron tratamiento y aquellos que no. En el gran número de lactantes que presentan daños cerebrales preexistentes, no es probable que ninguna forma de terapia llegue a influir significativamente en el resultado a largo plazo en términos de desarrollo mental y motor. La cuestión importante es si el tipo de tratamiento de los espasmos infantiles en niños que eran normales antes de la aparición de los espasmos, o cuyos espasmos son de origen criptógeno, modifica el pronóstico. La mayoría de las pruebas disponibles apuntan a que el tratamiento con ACTH se asocia a una menor incidencia de crisis y a un mejor desarrollo psicomotor que el tratamiento con esteroides orales, como la prednisona, o con otros fármacos antiepilépticos.

No se ha establecido la posología del tratamiento con corticoides o ACTH ni durante cuánto tiempo debe prolongarse. En vista de la falta de consenso acerca de las dosis y la duración del tratamiento, la estrategia que presentamos a continuación es necesariamente empírica. La dosis de inicio recomendada de ACTH es de 40 UI diarias por vía i.m.; debería utilizarse una forma no sintética de gel de ACTH. Si las crisis no desaparecen por completo en las siguientes 2 semanas, la dosis debe aumentarse en escalones de 10 UI semanales hasta que cesen las crisis o hasta que se alcance una dosis diaria de 80 UI. La ACTH se administra como mínimo hasta 1 mes después del cese de las crisis. En ese momento puede iniciarse una disminución gradual, a razón de 10 UI por semana. Otros facultativos empiezan con dosis más elevadas ($150 \text{ UI/m}^2/24 \text{ h}$, repartidos en dos tomas diarias, y después sigue una reducción progresiva durante un período de 2

a 4 semanas). Si las crisis persisten a pesar de administrar la dosis máxima de ACTH, se recomienda probar con ácido valproico o nitrazepam. En caso de que se produzca una recaída durante la reducción de la ACTH o tras abandonarla, hay que reintroducir la ACTH en las mismas dosis que originalmente controlaron los espasmos. Después de haber controlado las crisis, es preciso seguir administrando ACTH como mínimo durante 1 mes más antes de volver a intentar la disminución de las dosis. La respuesta a la ACTH es en ocasiones muy espectacular, con el cese de las crisis y una marcada mejoría del EEG en el lapso de unos pocos días.

Aunque el tratamiento con ACTH y corticoides puede ser muy eficaz para detener los espasmos, puede provocar numerosos efectos colaterales, alguno de los cuales muy grave. El tratamiento con esteroides se asocia invariablemente a obesidad cushingoide. Asimismo, puede aparecer retraso del crecimiento, acné e irritabilidad. Cuando la ACTH se utiliza a corto plazo, estos efectos adversos no son muy preocupantes. Otros efectos colaterales más graves incluyen infecciones, hipertensión arterial, hemorragias intracerebrales, osteoporosis, hemorragia digestiva, alcalosis hipopotasiémica y otros trastornos electrolíticos.

Es preciso vigilar estrechamente a los niños tratados con ACTH o corticoides suprarrenales. Hay que llevar a cabo mediciones quincenales de la presión arterial y controles de sangre oculta en heces, así como realizar controles periódicos de las cifras de electrólitos. En caso de que aparezca hipertensión o alcalosis hipopotasiémica, se recomienda la disminución de las dosis. Sin embargo, en aquellos pacientes en quienes se repitan las crisis al disminuir las dosis puede volver a administrarse la pauta eficaz y tratar las complicaciones con antihipertensivos, con restricción salina o con ambas medidas. En caso de que esta medida no sea eficaz, es prudente cambiar a glucocorticoides sintéticos (metilprednisolona) con un menor efecto de retención sódica. La fiebre debe investigarse sin demora.

b. Lamotrigina, levetiracetam, felbamato, tiagabina, ácido valproico y topiramato. Se ha informado sobre la eficacia en los espasmos infantiles de todas estas medicaciones, que se encuentran disponibles en Estados Unidos.

c. Vigabatrina. La vigabatrina se ha mostrado eficaz en niños con el complejo de esclerosis tuberosa que sufren espasmos infantiles. También puede utilizarse en aquellos niños con espasmos infantiles provocados por

otras etiologías. Sin embargo, existe un grave riesgo de toxicidad retiniana por vigabatrina, probablemente a causa de la acumulación intracelular de ácido γ -aminobutírico (GABA) en las células amacrinas de la retina. Esta toxicidad produce defectos del campo visual que pueden ser irreversibles. Debido a este grave efecto colateral, la vigabatrina se utiliza con precaución y durante períodos lo más cortos posible en los niños con espasmos infantiles. Actualmente, este fármaco no se comercializa en Estados Unidos.

d. Cirugía. Los lactantes con espasmos infantiles intratables que muestran evidencias de lesiones focales pueden beneficiarse de la cirugía. Sin embargo, existen informes de casos de lactantes con lesiones focales asociadas a espasmos infantiles e hipsarritmia que respondieron a la medicación o que se resolvieron espontáneamente. Por tanto, únicamente debe considerarse la cirugía cuando los fármacos antiepilépticos, incluida la ACTH, no sean eficaces. El éxito inicial de las resecciones focales en casos de espasmos infantiles resulta prometedor. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios que evalúen el desenlace a largo plazo de los lactantes sometidos a cirugía.

9. Pronóstico. Los espasmos infantiles se encuentran entre los trastornos comiciales más devastadores que pueden afectar a los lactantes. Su pronóstico desfavorable se ha confirmado virtualmente en todos los estudios de seguimiento. Un número significativo de lactantes presenta retraso psicomotor y sigue sufriendo crisis. Asimismo, muchos pacientes muestran alteraciones neurológicas en la exploración. Dado que una mayoría sustancial de pacientes padece lesiones cerebrales antes de la aparición de los espasmos, no resulta sorprendente que el pronóstico sea tan malo. Con toda probabilidad, estos niños habrían tenido una evolución neurológica parecida aunque no sufriesen espasmos infantiles.

El pronóstico está directamente relacionado con la etiología. Los autores que han codificado sus casos como sintomáticos e idiopáticos han encontrado que los segundos tienen un pronóstico significativamente mejor. Los casos criptógenos tienen un pronóstico significativamente más positivo que aquellos de carácter sintomático. Sin embargo, los pacientes con síndrome de Down típicamente responden bien al tratamiento. Los pacientes que son clasificados como dudosos suelen tener una evolución parecida a la de los casos sintomáticos. La situación neurológica anterior a

la aparición de los espasmos infantiles constituye un importante factor pronóstico. Los niños con unas exploraciones neurológicas y un desarrollo normales tienen un pronóstico mucho mejor que los lactantes con retrasos del desarrollo y exploraciones neurológicas anormales. Un signo de mal pronóstico del que han informado algunos autores es la aparición temprana (antes de los 6 meses de vida). Sin embargo, la edad de inicio está relacionada con la etiología; la aparición de los espasmos se produce a menor edad en los niños con etiologías sintomáticas que en aquellos con etiologías criptógenas. La presencia de otros tipos de crisis, además de los espasmos y de las anomalías focales en el EEG interictal, se ha asociado a un pronóstico desfavorable. Asimismo, la reaparición de hipsarritmia entre espasmos consecutivos del mismo grupo se ha considerado un rasgo favorable. Finalmente, hay algunos indicios de que el cese precoz de los espasmos tiene significación pronóstica. Por ello, el diagnóstico y el tratamiento precoz son importantes.

En algunos niños, las crisis evolucionan hacia otros tipos de crisis, como el síndrome de Lennox-Gastaut. A menudo, las crisis tónicas de este síndrome son virtualmente idénticas a las crisis tónicas que se observan en los espasmos infantiles. Las similitudes entre las manifestaciones clínicas y EEG de estos dos síndromes potencian la hipótesis de que ambos representan manifestaciones relacionadas con la edad de procesos epileptógenos parecidos.

B. Crisis tónicas y atónicas

1. Definiciones. Las crisis tónicas son crisis breves que consisten en la aparición súbita de un aumento del tono en los músculos extensores. Si está de pie, el paciente suele caerse al suelo. La duración de las crisis es superior a la de las crisis mioclónicas. La actividad electromiográfica aumenta espectacularmente en las crisis tónicas. Por el contrario, las crisis atónicas consisten en la pérdida brusca del tono muscular; ésta puede estar confinada a un grupo de músculos, como el cuello, lo que provoca la caída de la cabeza, o puede afectar a todos los músculos del tronco y causar la caída al suelo.

Aunque, en ocasiones, las crisis tónicas y atónicas pueden ser los únicos tipos de crisis que presente el niño, la mayoría de los niños con estas crisis sufre un síndrome de Lennox-Gastaut, el cual se comenta brevemente en la sección II.C y más en detalle en el capítulo 6.

2. Semiología de las crisis. Las crisis tónicas se inician frecuentemente con una contracción tónica de los músculos del cuello, que determina la fijación de la cabeza en posición erecta, los ojos muy abiertos y la mandíbula apretada o colgante. Suele seguirle la contracción de los músculos respiratorios y abdominales, lo que puede provocar un grito agudo y breves períodos de apnea. Las contracciones tónicas pueden extenderse a la musculatura proximal de las extremidades superiores, elevando los hombros y abduciendo los brazos. Las crisis tónicas asimétricas van desde una ligera rotación de la cabeza hasta una contracción tónica de toda la musculatura de un lado del cuerpo. Ocasionalmente, las crisis tónicas acaban con una fase clónica. La retracción palpebral, la vista fija, la midriasis y la apnea suelen asociarse a la actividad motora y pueden ser las manifestaciones más prominentes. Las crisis pueden provocar caídas y lesiones.

Las crisis tónicas se activan típicamente por el sueño y pueden aparecer repetidamente durante la noche. Son mucho más frecuentes durante el sueño no REM que en la vigilia, y no suelen aparecer en el sueño REM. Durante las crisis tónicas, el paciente está inconsciente, aunque puede despertar de un sueño ligero. Como estas crisis pueden ser muy breves, a menudo pasan inadvertidas. Las crisis tónicas suelen ser cortas, con una duración que oscila entre unos pocos segundos y 1 min; de promedio, duran entre unos 10 s y 20 s. En las crisis que duran más de unos pocos segundos, suele evidenciarse una alteración de la consciencia. El compromiso posictal, con confusión, abatimiento y cefalea, es común. El grado de afectación posictal suele estar relacionado con la duración de la crisis.

Las crisis atónicas empiezan bruscamente, sin sensación premonitoria, y si el paciente está de pie, hacen que caiga rápidamente al suelo. Como la ausencia de tono puede ser completa, el niño no tiene forma de autoprotgerse, y las heridas resultan frecuentes. El ataque puede ser fragmentario y provocar la caída de la cabeza y la mandíbula, o de una extremidad. En las crisis atónicas tiene lugar una pérdida de actividad electromiográfica. La consciencia se ve afectada durante la crisis, aunque el paciente puede recuperar el estado de alerta justo después de golpearse con el suelo.

Aunque las crisis tónicas y atónicas pueden presentarse a cualquier edad

y, por tanto, no dependen de la edad como los espasmos infantiles, suelen iniciarse durante la niñez. Las crisis atónicas son frecuentes en el síndrome de Lennox-Gastaut, pero normalmente son menos habituales que las crisis tónicas y las mioclónicas.

3. Hallazgos electroencefalográficos. El EEG interictal de los pacientes con crisis tónicas suele estar muy alterado y consiste en lentificación de la actividad de fondo, con puntas multifocales, ondas agudas y salvas de actividad irregular punta-onda. Las manifestaciones del EEG ictal en las crisis tónicas suelen consistir en puntas bilaterales sincrónicas a entre 10 Hz y 25 Hz y voltaje medio o alto, de predominio frontal. También puede producirse simplemente atenuación o desincronización. A veces, durante una crisis tónica puede aparecer actividad de punta-onda múltiple o actividad difusa lenta.

Las crisis atónicas suelen asociarse a complejos rítmicos punta-onda, desde lentos (1 Hz a 2 Hz) hasta más rápidos, actividad de puntas irregular o actividad de punta-onda múltiple. En las crisis mioclónico-astáticas, el patrón EEG consiste en actividad punta-onda bilateral, sincrónica, regular o irregular, de 2 Hz a 3 Hz, y la actividad de fondo muestra un exceso de actividad monomorfa theta.

4. Mecanismos básicos. Aunque las crisis tónicas y atónicas se clasifican como crisis generalizadas, en algunos pacientes puede detectarse un inicio focal que se generaliza rápidamente al afectar a estructuras corticales difusas. Las crisis tónicas suelen iniciarse en el lóbulo frontal, que es el responsable de la intensa actividad motora que se observa durante estas crisis. Debido a la brusca pérdida del tono muscular, se ha conjeturado que las crisis atónicas afectan a estructuras del tronco cerebral.

5. Diagnóstico diferencial. Las crisis tónicas no suelen ser difíciles de diagnosticar. A veces, niños con encefalopatías muy graves presentan episodios de postura en opistótonos que pueden parecerse a las crisis tónicas. Los registros obtenidos durante un episodio normalmente ayudan a distinguir entre ambos cuadros; las crisis tónicas se asocian a descargas de punta-onda o a una descarga de puntas rápidas, mientras que durante la postura en opistótonos no deben verse descargas epileptiformes.

La coreoatetosis paroxística consiste en un trastorno raro, generalmente familiar, caracterizado por ataques episódicos de distonía grave, de coreoatetosis o de ambas. Se han descrito dos tipos: coreoatetosis distónica

paroxística de Mount y Reback y coreoatetosis cinesigénica paroxística. En la primera, aparece bruscamente en el paciente una distonía grave, y a menudo dolorosa, que puede afectar a brazos, piernas, o al tronco y al habla. La consciencia no se ve afectada durante los ataques, que pueden durar entre varios minutos y algunas horas y que suelen precipitarse por el alcohol, la cafeína, la excitación, el estrés o la fatiga. El trastorno se hereda según un patrón autosómico dominante. La coreoatetosis cinesigénica paroxística se caracteriza por la adopción brusca de una postura distónica o de coreoatetosis. Los ataques cinesigénicos suelen ser más breves que los de la forma distónica y suelen estar provocados por movimientos súbitos o por un sobresalto. Estos ataques pueden producirse varios cientos de veces al día.

En ocasiones, las crisis atónicas pueden confundirse con un síncope infantil pálido (que se comenta en el cap. 9). El *spasmus nutans* es un trastorno que se presenta en niños que inician la deambulación y que se caracteriza por inclinaciones de la cabeza, cabeceos y nistagmo, el cual suele ser asimétrico. El cabeceo puede confundirse con una crisis atónica. El *spasmus nutans* suele ser un trastorno autolimitado, que desaparece tras un período que oscila entre los 4 meses y varios años.

6. Etiología. Al igual que ocurre con los espasmos infantiles, casi cualquier trastorno que pueda causar daños cerebrales es capaz de provocar crisis tónicas y atónicas. Las etiologías comunes incluyen encefalopatía hipóxico-isquémica, traumatismos craneales, encefalitis, accidentes cerebrovasculares, anomalías congénitas del cerebro y trastornos metabólicos.

7. Conducta a seguir. Al igual que en los espasmos infantiles, los estudios de laboratorio necesarios vienen determinados en gran medida por los antecedentes y la exploración física. En cualquier niño con crisis tónicas o atónicas debe llevarse a cabo un estudio EEG y de neuroimagen. Un EEG normal es muy raro en pacientes con crisis tónicas y atónicas, y sugiere otro diagnóstico diferente. La RM es útil para el cribado de las anomalías congénitas del cerebro, las infecciones congénitas y los trastornos metabólicos. En aquellos pacientes para quienes no se encuentre una explicación adecuada a sus crisis también debe efectuarse un estudio metabólico, que incluirá la determinación de aminoácidos en orina y suero, amonio sérico, ácidos orgánicos, lactato, piruvato y pruebas funcionales

hepáticas. El análisis del líquido cefalorraquídeo debe incluir la glucosa (cuyas cifras hay que comparar con las de la glucemia), las proteínas y el recuento celular. En caso de que se sospeche una enfermedad metabólica, el estudio del líquido cefalorraquídeo incluirá también aminoácidos, piruvato y lactato.

8. Tratamiento. El tratamiento de las crisis tónicas y atónicas supone una ardua tarea para los clínicos, pues es muy raro conseguir un control completo de las crisis. Debido al carácter intratable de las crisis y a que se mezclan varios tipos, existe la tendencia a dar al niño numerosos fármacos antiepilépticos. Esta estrategia polifarmacológica rara vez proporciona un buen control de las crisis y normalmente provoca reacciones tóxicas — fatiga, náuseas y ataxia— debido al efecto acumulativo de los fármacos. En algunos pacientes han sido eficaces el ácido valproico, el felbamato, la lamotrigina, las benzodiazepinas y el topiramato. Cuando los antiepilépticos no resultan eficaces, puede considerarse la dieta cetógena (v. cap. 10 para una exposición más detallada).

9. Pronóstico. La inmensa mayoría de niños con crisis tónicas y atónicas sufre el síndrome de Lennox-Gastaut, que, en general, se asocia a un mal pronóstico.

C. Síndrome de Lennox-Gastaut

El síndrome de Lennox-Gastaut se caracteriza por un trastorno comicial mixto en el que las crisis tónicas son uno de sus principales componentes, así como un patrón EEG de punta-onda lenta. El síndrome se inicia siempre en la niñez y suele acompañarse de retraso mental. Normalmente aparece entre la infancia y los 7 años de edad. Se revisa en detalle en el capítulo 6.

III. Epilepsias generalizadas/idiopáticas o sintomáticas

A. Epilepsia mioclónica benigna de la infancia

La epilepsia mioclónica benigna de la infancia se caracteriza por la aparición de crisis mioclónicas breves en lactantes y niños pequeños por lo demás normales, entre los 4 meses y los 3 años de edad. Las crisis

mioclónicas siempre son breves y normalmente afectan a los brazos y la cabeza, pero no a las piernas. La frecuencia e intensidad de las crisis es variable. No se desarrolla junto con otros tipos de crisis.

En este cuadro, el EEG interictal suele ser normal. Las sacudidas mioclónicas se asocian a una actividad generalizada de punta-onda o polipunta-onda. La frecuencia de las descargas supera los 3 Hz, y éstas suelen durar entre 1 s y 3 s. En raras ocasiones se producen algunas salvas de actividad punta-onda durante la vigilia sin síntomas clínicos acompañantes. Algunos pacientes tienen fotosensibilidad, mientras otros presentan descargas generalizadas de punta-onda únicamente durante el sueño. La organización del sueño se muestra normal.

B. Epilepsia mioclónica grave de la infancia o síndrome de Dravet

La epilepsia mioclónica grave de la infancia, que también se conoce como *síndrome de Dravet*, es un trastorno que suele iniciarse durante el primer año de vida como una crisis febril que puede ser generalizada o unilateral. Las crisis febriles tienden a ser largas y recurrentes. Entre el primer y el cuarto año de edad aparecen las crisis mioclónicas. A menudo también se producen crisis parciales. El desarrollo psicomotor suele mostrar un retraso a partir del segundo año de vida, y puede haber ataxia, disfunción de la vía corticoespinal y mioclono no epiléptico. La epilepsia es muy resistente a todas las modalidades de tratamiento, y los niños sufren un retraso mental.

Cuando aparece la primera crisis febril, el EEG suele ser normal y no presenta anomalías paroxísticas. Entre el primer y el segundo año de edad se inician las crisis mioclónicas. El mioclono puede ser masivo y afectar a músculos completos, sobre todo los axiales, o ser apenas perceptible. Las sacudidas pueden ser aisladas o agruparse en salvas. La monitorización EEG muestra durante las crisis una actividad generalizada de punta-onda o polipunta-onda. Cuando hay crisis de ausencia, también se asocian a una actividad generalizada de punta-onda. Las descargas generalizadas aumentan durante el estado de somnolencia. También pueden verse puntas y ondas agudas focales y multifocales. En la epilepsia mioclónica grave de la infancia se han encontrado mutaciones *de novo* por delección en el gen *SCN1A* del cromosoma 2p24 que codifica la subunidad α_1 del canal neuronal de sodio dependiente del voltaje. Curiosamente, las mutaciones sustitutivas heredadas de ese mismo gen provocan epilepsia generalizada con crisis febriles plus (v. cap. 8).

C. Síndrome epiléptico mioclónico-astático

Los episodios atónicos pueden asociarse a sacudidas mioclónicas antes, durante o después de la crisis atónica. Esta combinación se ha descrito como crisis mioclónico-astáticas, y también se conoce como *síndrome de Doose*. En este síndrome aparecen repentinamente y sin aviso crisis astáticas (definidas como la incapacidad para mantenerse en pie) y el niño se desploma al suelo como si le hubieran tirado de las piernas desde abajo. Estas crisis no se acompañan de una pérdida de consciencia aparente. En ocasiones, las crisis astáticas son tan breves que únicamente se observa un breve cabeceo con una ligera flexión de las rodillas. Las crisis mioclónicas de este trastorno se caracterizan por sacudidas simétricas de los brazos y de los hombros, acompañadas de movimientos simultáneos de cabeceo. Algunas sacudidas mioclónicas son violentas, con la proyección de los brazos hacia arriba; otras son tan leves que es más fácil sentirlas que verlas. Frecuentemente se observa una combinación de crisis mioclónicas y astáticas. En estos niños, la pérdida de tono postural viene precedida inmediatamente por sacudidas mioclónicas: de ahí el término *crisis mioclónico-astáticas*.

La aparición de este trastorno tiene lugar entre el primer y el quinto año de vida, y es más frecuente en niños que en niñas. Con pocas excepciones, el desarrollo mental y motor del niño es normal antes de que se inicie el cuadro. Sin embargo, en algunos niños el pronóstico es desfavorable, y puede aparecer demencia. Se ha publicado que el estado de ausencia desempeña un papel en la patogenia de la demencia.

IV. Crisis que no conllevan necesariamente el diagnóstico de epilepsia: convulsiones febriles

Las convulsiones febriles suelen producirse entre los 6 meses y los 5 años de edad. Estas convulsiones se comentan en el capítulo 8.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis.

Epilepsy Res 1997;26:389-395.

2. Claes S, Devriendt K, Lagae L, et al. The X-linked infantile spasms syndrome (MIM 308350) maps to xp11.4-xpter in 2 pedigrees. *Ann Neurol* 1997;42:360-364.

3. Curatolo P, Bombardieri R, Verdecchia M, et al. Intractable seizures in tuberous sclerosis complex: from molecular pathogenesis to the rationale for treatment. *J Child Neurol* 2005;20:318-325.

4. Dulac O, Plouin P, Schulmberger E. Infantile spasms. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:415-452.

5. Egli M, Mothersill I, O'Kane M, et al. The axial spasm: the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985;26:401-415.

6. Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia* 2007;48:617-630

7. Koul R, Chacko A, Ganesh A, et al. Vigabatrin associated retinal dysfunction in children with epilepsy. *Arch Dis Child* 2001;85(6):469-473.

8. Farrell K. Symptomatic generalized epilepsy and the Lennox-Gastaut syndrome. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:525-536.

9. Holmes GL. Myoclonic, tonic, and atonic seizures in children. *J Epilepsy* 1988;1:173-195.

10. Ikeno T, Shigematsu H, Miyakoshi M, et al. An analytic study of epileptic falls. *Epilepsia* 1985;26:612-621.

11. Kalviainen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15(3):217-230.

12. Koul R, Chacko A, Ganesh A, et al. Vigabatrin associated retinal dysfunction in children with epilepsy. *Arch Dis Child* 2001;85(6):469-473.

13. Kramer V, Sue WC, Mikati M. Hypsarrhythmia: frequency of variant patterns and correlation with etiology and outcome. *Neurology* 1997;48:197-203.

14. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of

Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;62(10): 1668-1681.

15. Mikati MA, Lepejien GA, Holmes GL. Medical treatment of patients with infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:61-70.

16. Rantala H, Patkonen T. Occurrence, outcome and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999;40: 286-289.

17. Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC, et al. Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain Dev* 2001;23:732-735.

18. Serratosa JM. Myoclonic seizures. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:405-414.

19. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002;58(7): 1122-1124.

20. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:680-686.

6 Epilepsias de inicio en la niñez (de 1 a 12 años)

Los grupos de síndromes epilépticos y los síndromes epilépticos específicos que se inician en la niñez (de 1 a 12 años), junto a los tipos de crisis que los acompañan, se enumeran en la [tabla 6-1](#).

I. Epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas

Las epilepsias focales sintomáticas pueden producirse a cualquier edad. En estas epilepsias tienen lugar tres tipos de crisis: parciales simples (focales); parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal), y tónico-clónicas (*grand mal*). Las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas (EEG) de estos tres tipos de crisis se estudian en el capítulo 2; la conducta diagnóstico-terapéutica a seguir y el pronóstico, en el capítulo 3. Las entidades a tener en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial para estos tipos de crisis en niños y adultos se enumeran en el capítulo 3 y se tratan en el capítulo 9.

En función del foco de inicio, se han definido cinco síndromes epilépticos sintomáticos y probablemente sintomáticos ([tabla 6-1](#)). Las manifestaciones clínicas y EEG, la conducta a seguir y el pronóstico de estos cinco síndromes se comentan en el capítulo 3.

II. Epilepsias focales idiopáticas

Las crisis parciales pueden ser un componente significativo de tres importantes síndromes: epilepsia benigna de la niñez con puntas centrotemporales (EBNPC), epilepsia occipital benigna de la niñez de inicio

temprano y epilepsia occipital de la niñez de inicio tardío.

A. Epilepsia benigna de la niñez con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica)

1. Definiciones y etiología. La EBNPC es un síndrome epiléptico importante y diferenciado que tiene lugar en la niñez y que se caracteriza por crisis tónico-clónicas nocturnas de origen probablemente focal y crisis parciales simples diurnas originadas en la región rolándica inferior de la corteza. El patrón EEG es característico y consiste en puntas mediotemporales-centrales. Los clínicos deben estar atentos a este síndrome, ya que su evaluación y pronóstico difieren considerablemente de los de otros trastornos con crisis focales.

Tabla 6-1. Grupos de síndromes epilépticos y síndromes epilépticos específicos que se inician durante la niñez (de 1 a 12 años) y tipos de crisis acompañantes

- I. Epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas
 - A. Síndromes epilépticos temporales mesiales (CPS, CPC, CTC)
 - B. Síndromes temporales laterales (CPS, CPC, CTC)
 - C. Síndromes epilépticos frontales (CPS, CPC, CTC)
 - D. Síndromes epilépticos parietales (CPS, CPC, CTC)
 - E. Síndromes epilépticos occipitales (CPS, CPC, CTC)
- II. Epilepsias focales idiopáticas
 - A. Epilepsia benigna de la niñez con puntas centrotemporales (CPS, CPC, CTC)
 - B. Epilepsia benigna de la niñez de inicio temprano (CPS con síntomas vegetativos)
 - C. Epilepsia occipital de la niñez de inicio tardío (CPS con síntomas visuales)
- III. Epilepsias idiopáticas generalizadas
 - A. Epilepsia con ausencias de la niñez (AUS, CTC)
 - B. Epilepsia con ausencias juvenil (AUS, CTC)
 - C. Epilepsia mioclónica juvenil (MIO, CTC, AUS)
 - D. Epilepsia con crisis tónico-clónicas del despertar (CTC)
 - E. Epilepsia con crisis tónico-clónicas aleatorias (CTC)
 - F. Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas (MIO, ATO)
- IV. Encefalopatías epilépticas
 - A. Síndrome de Lennox-Gastaut (TON, CTC, MIO, AUS, ATO)
 - B. Síndrome de Landau-Kleffner
- V. Epilepsias mioclónicas progresivas
 - A. Crisis mioclónicas progresivas (MIO, CTC, CLO)
- VI. Crisis que no conllevan necesariamente un diagnóstico de epilepsia
 - A. Crisis febriles (CTC, TON)
 - B. Crisis reflejas (CPS, CPC, CTC, MIO, AUS)

ATO, crisis atónica; AUS, crisis de ausencia; CLO, crisis clónica; CPS, crisis parciales (focales) simples; CPC, crisis parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal); CTC, crisis tónico-clónicas (*grand mal*); MIO, crisis mioclónica; TON, crisis tónica.

La EBNPC está restringida a la edad pediátrica. Las crisis se inician entre los 2 y los 12 años, aunque en los casos más típicos el niño tiene

entre 5 y 10 años. Las crisis de la EBNPC remiten espontáneamente y no se producen después de los 16 años. La exploración neurológica y el desarrollo suelen ser normales.

Habitualmente, este trastorno es familiar. El 50% de los parientes cercanos (hermanos, hijos y progenitores de los probandos) muestra las alteraciones en el EEG entre los 5 y los 15 años. Más allá de este intervalo de edad, la penetración es baja, y son pocos los pacientes que muestran anomalías. Únicamente el 12% de los pacientes que heredan la anomalía del EEG presenta crisis clínicas. El rasgo EEG de puntas mediotemporales-centrales se ha vinculado al cromosoma 15q14. En cambio, la epilepsia muestra un patrón de herencia multifactorial.

2. Semiología de las crisis. Este síndrome también se denomina *epilepsia rolándica benigna* debido a su manifestación más característica: unas crisis parciales que afectan a la región en torno a la parte inferior de la circunvolución central o de Rolando. Aunque la forma más común y espectacular de presentación inicial es una crisis tónico-clónica nocturna, las crisis parciales simples diurnas también exigen una evaluación neurológica.

Las manifestaciones características de las crisis diurnas incluyen: *a)* estimulación somatosensorial orolingual; *b)* bloqueo del habla/lenguaje; *c)* conservación de la consciencia; *d)* sialorrea, y *e)* actividad tónica o tónico-clónica de la cara. Con menos frecuencia, la sensación somatosensorial se extiende a la cara o al brazo. En casos excepcionales, tiene lugar una marcha jacksoniana típica de actividad tónica o tónico-clónica.

Aunque el aura somatosensorial es muy habitual, con frecuencia no es posible confirmar su presencia, sobre todo en los pacientes más jóvenes. Los fenómenos motores que se producen durante los ataques diurnos suelen limitarse a un lado del cuerpo e incluyen actividad tónica, clónica o tónico-clónica. Estos episodios afectan habitualmente a la cara, aunque también pueden verse afectados el brazo y la pierna. Aunque resulta raro que las crisis se generalicen durante la vigilia, los fenómenos motores o sensoriales pueden cambiar de lado en el transcurso del ataque. La pérdida del habla puede constituir el inicio del episodio o presentarse cuando se está desarrollando. Es infrecuente que la consciencia quede afectada durante los ataques diurnos. Después de la crisis, el niño puede sentir entumecimiento, sensación de pinchazos o «electricidad» en un lado de la

lengua, las encías y la mejilla. No resulta habitual la presencia de confusión y amnesia posictal después de las crisis de EBNPC. En las crisis nocturnas, el suceso inicial suele ser un movimiento clónico de la boca con salivación y gorgoteos que se originan en la garganta. La generalización secundaria de la crisis nocturna es común, y el componente focal inicial de la crisis puede ser muy breve.

Las crisis pueden presentarse tanto de día como de noche, aunque en la mayoría de los niños son más frecuentes durante el sueño. Tanto las crisis diurnas como las nocturnas son breves. En la EBNPC, la frecuencia de las crisis suele ser baja y resulta infrecuente que aparezca un estado epiléptico.

3. Hallazgos electroencefalográficos. La EBNPC se caracteriza por un patrón EEG distintivo. La anomalía EEG interictal característica es una punta de gran amplitud, normalmente bifásica, seguida por una onda lenta prominente. Las puntas u ondas agudas aparecen aisladas o agrupadas en trenes en las regiones mediotemporal (T3, T4) y central (rolándica; C3, C4) ([fig. 6-1](#)). Las puntas pueden aparecer únicamente en un hemisferio o ser bilaterales. Las puntas rolándicas suelen producirse sobre una actividad de base normal.

Ocasionalmente, los registros muestran descargas generalizadas de punta-onda, normalmente durante el sueño. La mayoría de los niños con EBNPC que presentan estas descargas de punta-onda durante el sueño no tienen crisis de ausencia típicas.

El sueño suele aumentar el número de puntas. Dado que aproximadamente el 30% de los niños con EBNPC presenta únicamente puntas durante el sueño, si se sospecha que un niño sufre este síndrome hay que obtener un EEG durante el sueño. Las fases del sueño suelen ser normales en la EBNPC.

4. Conducta a seguir. Si el paciente tiene unos antecedentes clínicos y un EEG característicos de EBNPC y su exploración neurológica resulta normal, no es necesario investigar más. En caso de que la exploración neurológica no sea normal o si el EEG muestra otras alteraciones además de la descarga epileptiforme típica, se recomienda llevar a cabo una resonancia magnética (RM).

Dado el carácter benigno de la EBNPC, muchos facultativos pueden optar por no tratar la primera ni la segunda crisis. Si se inicia un tratamiento, las crisis suelen controlarse con un único antiepiléptico. Los

fármacos que se utilizan para las crisis parciales (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina y ácido valproico) suelen ser eficaces.

El EEG no constituye un buen predictor del riesgo de recurrencia. En la mayoría de pacientes puede llevarse a cabo una disminución gradual de la medicación tras 1 o 2 años de control de las crisis, independientemente de si el EEG se normaliza o no.

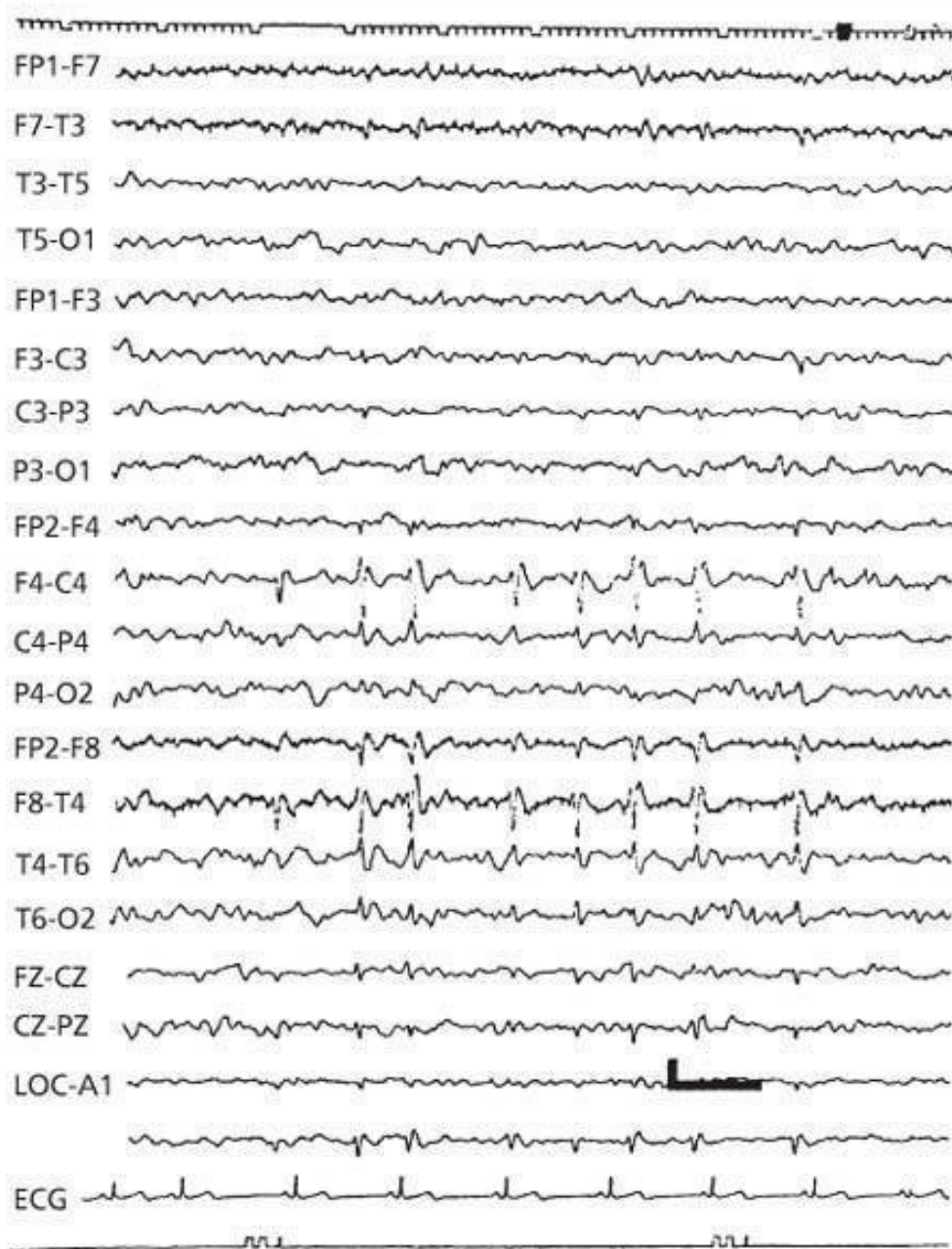


Figura 6-1. Ejemplo de puntas centrotemporales en un niño con epilepsia benigna de la niñez. Adviértase que las puntas están presentes tanto en las áreas central derecha (C4) como en la mediotemporal derecha (T4). ECG, electrocardiograma.

5. Pronóstico. El pronóstico de la EBNPC suele ser bueno, y la mayoría de los niños entra en remisión hacia la adolescencia. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes con EBNPC aparecen déficits en las habilidades de lenguaje o de memoria. Es preciso seguir de cerca el rendimiento escolar de los niños con EBNPC.

B. Epilepsia de la niñez con paroxismos occipitales (ENPO)

1. Definición. Existen dos formas diferenciadas de ENPO. El tipo de inicio temprano, o síndrome de Panayiotopoulos, aparece en niños pequeños, con un pico de inicio a los 5 años. El tipo de inicio tardío, o de Gastaut, aparece alrededor de los 8 o 9 años. Ambos síndromes se asocian a puntas occipitales.

2. Semiología de las crisis. El tipo de inicio temprano, o síndrome de Panayiotopoulos, se caracteriza por vómitos ictales y desviación de los ojos, a menudo con deterioro de la consciencia y progresión a crisis generalizadas tónico-clónicas. Las crisis son infrecuentes y a menudo solitarias, pero en alrededor de una tercera parte de los niños, los episodios evolucionan hacia un estado epiléptico parcial. Dos tercios de las crisis se presentan durante el sueño. El tipo de inicio tardío, o síndrome de Gastaut, consiste en crisis breves con predominio de síntomas visuales, como alucinaciones visuales simples, ilusiones, o amaurosis, seguidos por convulsiones hemiclónicas. En la mitad de los pacientes aparecen cefaleas migrañosas posictales.

3. Hallazgos electroencefalográficos. Tanto en un cuadro como en el otro, el EEG interictal se caracteriza por una actividad de base normal y paroxismos occipitales bien definidos. Las puntas occipitales suelen ser de elevada amplitud (200 mV a 300 mV) y bifásicas, con un pico principal negativo seguido por un pico positivo relativamente pequeño y una onda lenta negativa. Los paroxismos pueden ser unilaterales o bilaterales y aumentan durante el sueño no REM (*rapid eye movement*). Una característica importante de este síndrome es el bloqueo de la actividad paroxística al abrir los ojos y reaparece entre 1s y 20 s después de cerrarlos.

4. Diagnóstico diferencial. Los pacientes con ENPO deben diferenciarse de aquellos niños que tienen puntas occipitales que se producen tanto con los ojos abiertos como cerrados; éstos suelen ser menores de 4 años. Aproximadamente, tan sólo la mitad de los niños en estudios con puntas occipitales sufre crisis. A diferencia de aquellos que padecen la ENPO, estos niños no presentan fenómenos visuales ni cefaleas posictales.

Es preciso realizar una advertencia sobre las puntas occipitales. Para diagnosticar un síndrome de ENPO no basta con encontrar puntas occipitales en el EEG. Al igual que ocurre con las puntas centrotemporales, en todos los niños con crisis no aparece un patrón reactivo de puntas occipitales, las cuales pueden observarse también en otros trastornos. Los niños con epilepsias mioclónicas, de ausencia y fotosensibles pueden presentar unos hallazgos EEG similares, pero no se les diagnostica una epilepsia occipital benigna. También pueden verse puntas occipitales en niños pequeños con trastornos visuales, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia asociada a calcificaciones occipitales bilaterales, lipofuscinosis ceroides neuronal infantil tardía y otras lesiones estructurales occipitales.

5. Pronóstico. El pronóstico del tipo de inicio temprano (Panayiotopoulos) es excelente, y suele resolverse a los pocos años de su aparición. El pronóstico de la forma de inicio tardío (Gastaut) es variable. Aunque la mayoría de los pacientes tiene una evolución benigna, en algunos puede ser difícil alcanzar el control de las crisis. A pesar de que éstas pueden continuar en la edad adulta, muchos niños las superan con la edad.

III. Epilepsias generalizadas idiopáticas

A. Epilepsia con ausencias de la niñez y epilepsia con ausencias juvenil

1. Tipos de crisis. En estos síndromes puede producirse crisis de ausencia típicas ([fig. 6-2](#)), mioclónicas y tónico-clónicas de inicio generalizado. Las manifestaciones clínicas y EEG de estos tipos de crisis se comentan en el capítulo 2.

2. Otras manifestaciones. En la epilepsia con ausencias de la niñez (picnolepsia), la frecuencia de las crisis de ausencia es elevada y se producen hasta varios centenares de veces al día. Este trastorno muestra un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. En

la epilepsia con ausencias juvenil, la frecuencia de las crisis es mucho menor. En la epilepsia mioclónica juvenil también se observan crisis mioclónicas y crisis tónico-clónicas generalizadas, y no resulta frecuente que los niños afectados por este síndrome presenten muchas crisis de ausencia. La epilepsia con ausencias de la niñez suele iniciarse entre los 3 años de edad y la pubertad; la epilepsia con ausencias juvenil y la epilepsia mioclónica juvenil empiezan durante o después de la pubertad. Aunque en los dos síndromes puede haber crisis tónico-clónicas generalizadas, la incidencia es más alta en aquellos niños con crisis de ausencia juveniles que con los que padecen la forma de la niñez.

El síndrome de epilepsia con ausencias mioclónicas se caracteriza por ausencias acompañadas de actividad clónica y en ocasiones tónica grave, bilateral y rítmica. Los movimientos mioclónicos afectan principalmente a los músculos de los hombros, los brazos y las piernas, mientras que los de la cara se ven afectados con menos frecuencia. Suelen observarse sacudidas rítmicas y llamativas de los hombros, la cabeza y los brazos. Aparecen contracciones tónicas de los músculos del hombro y del deltoides, que provocan la elevación de los brazos. Este trastorno suele iniciarse entre los 5 y 10 años de edad, y afecta más a los niños que a las niñas. Las crisis son frecuentes y responden peor a la medicación que las de la epilepsia con ausencias de la niñez. Puede producirse un deterioro mental y una evolución hacia el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG).

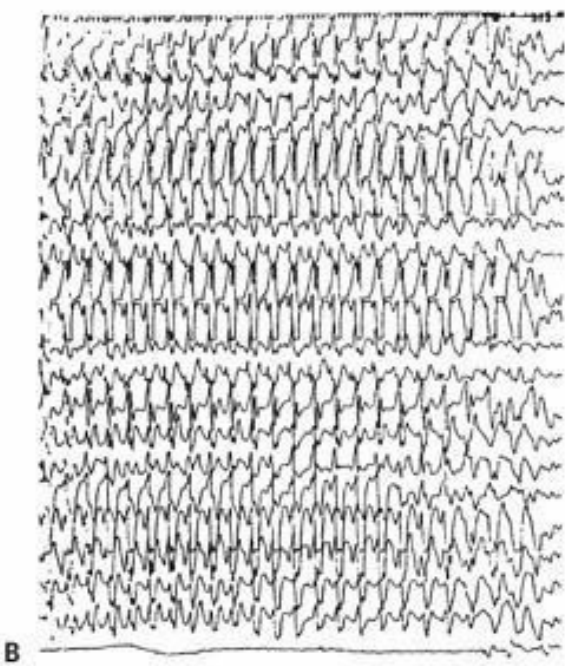


Figura 6-2. Descarga de punta-onda con una frecuencia de 3 Hz en un niño con crisis de ausencia típicas. Advértase que el niño deja de tamborilear con los dedos poco después de que aparezca la descarga de punta-onda **(A)**. El niño volvió a tamborilear poco después de que cesara la descarga de puntaonda **(B)**.

Se ha informado de una asociación alélica de las epilepsias con

ausencias juveniles y el receptor GluR5 selectivo para el kainato en el cromosoma 21q22.1. Recientemente se ha confirmado la vinculación con otro *locus*, 8q24, en una familia numerosa con crisis de ausencia y crisis tónico-clónicas generalizadas.

3. Conducta a seguir. Los pacientes en quienes se sospechan crisis de ausencia no precisan una evaluación exhaustiva. Los niños que tienen crisis de ausencia típicas, con manifestaciones EEG ictales e interictales compatibles, una inteligencia normal y exploraciones neurológicas anodinas no precisan pruebas diagnósticas adicionales. Los pacientes con exploraciones neurológicas patológicas o antecedentes de retraso del desarrollo, o que presentan lentificación focal o puntas focales de manera consistente en los EEG deben someterse a un estudio de neuroimagen, preferiblemente una RM.

Se recomienda tratar con fármacos antiepilépticos a todos los niños en quienes se documenten adecuadamente crisis de ausencia. Aunque no suponen un riesgo para la vida, estas crisis pueden provocar un bajo rendimiento escolar y accidentes. Dado que incluso las breves salvas de descargas generalizadas de punta-onda pueden afectar a la función cognitiva y la capacidad de respuesta, resulta prudente tratar de controlar las crisis lo antes posible y con la menor toxicidad farmacológica.

Como las crisis de ausencia son breves y a menudo sutiles, los padres pueden subestimar mucho su frecuencia. Toda evaluación de seguimiento por parte del médico debe incluir hiperventilación entre 3 min y 5 min. La activación de una crisis mediante la hiperventilación indica que el paciente no ha alcanzado un control óptimo, independientemente de lo que manifiesten él o sus padres.

Las heridas accidentales son frecuentes durante las crisis de ausencia y suelen ocurrir tras el inicio del tratamiento farmacológico. Está indicado el asesoramiento para prevenir heridas. Los accidentes de bicicleta plantean un riesgo especial, y el uso del casco, como en todos los niños, resulta imperativo.

4. Tratamiento. Los fármacos de elección para el tratamiento de las crisis de ausencia típicas son la etosuximida, la lamotrigina y el ácido valproico. Se ha demostrado la eficacia de todos ellos en el tratamiento de las crisis de ausencia típicas y un paciente que no había recibido previamente ninguna clase de tratamiento tiene una probabilidad superior al 70% de

obtener una disminución significativa o la desaparición completa de las crisis. Se ha demostrado la eficacia de la lamotrigina y el ácido valproico frente a las crisis tónico-clónicas (que a veces se asocian a las crisis de ausencia), a diferencia de la etosuximida. Debe elegirse un único fármaco y, tras efectuar los estudios de laboratorio pertinentes, administrarlo de acuerdo con las directrices que se muestran en la tabla 11-2 del capítulo 11.

La mayoría de los clínicos inician el tratamiento con etosuximida, sobre todo debido a la hepatotoxicidad y la pancreatitis raras, pero graves que se asocian al ácido valproico y al riesgo de erupciones cutáneas asociadas a la lamotrigina. La lamotrigina y el ácido valproico se consideran fármacos de primera elección en los pacientes que presentan tanto crisis de ausencia como tónico-clónicas. La eficacia del clonazepam también se ha demostrado en las crisis de ausencia, pero suele reservarse para casos resistentes al tratamiento debido a la incidencia relativamente alta de somnolencia y efectos colaterales conductuales.

La eficacia de la combinación de la etosuximida o la lamotrigina con el ácido valproico puede ser mayor que el uso de cualquiera de ellos por separado, aunque se producen interacciones farmacológicas que hacen necesaria la vigilancia de la toxicidad clínica y de las concentraciones séricas de los fármacos.

La duración del tratamiento es variable, aunque como regla general se suele ir eliminando el tratamiento tras 2 años sin crisis. El EEG es muy útil en esta situación, ya que la persistencia de descargas generalizadas de punta-onda indica que la recurrencia de las crisis es muy probable. Es importante llevar a cabo una hiperventilación durante el EEG.

5. Pronóstico. En general, los niños con crisis de ausencia evolucionan bien, y un porcentaje significativo de los mismos (el 65% en un estudio) entra en remisión antes de llegar a la edad adulta. Las crisis de ausencia de la niñez suelen remitir alrededor de la pubertad, mientras que las juveniles pueden persistir hasta el final de la adolescencia. Aunque resulta raro que aparezcan crisis de ausencia en los adultos, aquellas que se inician durante la niñez pueden mantenerse hasta la edad adulta. Los niños con epilepsia mioclónica juvenil tienen más probabilidades de seguir sufriendo crisis de ausencia al llegar a adultos. De manera similar, las ausencias mioclónicas tienen un mal pronóstico. Los signos pronósticos favorables para superar las crisis de ausencia con la edad son la falta de antecedentes familiares de

epilepsia, actividad EEG de base normal, inteligencia normal y ausencia de un estado epiléptico, crisis mioclónicas o crisis tónico-clónicas. En cerca del 90% de los niños con estas características las crisis remiten. Por regla general, la aparición de crisis tónico-clónicas antes de las crisis de ausencia implica un pronóstico más desfavorable que la situación inversa. En un estudio, en el 15% de los niños con crisis de ausencia apareció posteriormente una epilepsia mioclónica juvenil.

Los pacientes con ausencias atípicas tienen unas perspectivas peores. Los niños con ausencias atípicas y SLG suelen sufrir crisis frecuentes y resistentes al tratamiento, y en ellos es común el estado epiléptico. La evolución y el pronóstico de la epilepsia con ausencias mioclónicas resulta variable, pero es menos favorable que el de la epilepsia con ausencias de la niñez.

B. Epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con crisis tónico-clónicas del despertar y epilepsia con crisis tónico-clónicas aleatorias

La epilepsia mioclónica juvenil, la epilepsia con crisis tónico-clónicas del despertar y la epilepsia con crisis tónico-clónicas aleatorias pueden aparecer antes de los 12 años de edad. Sin embargo, estos síndromes epilépticos suelen iniciarse después de dicha edad, por lo que se tratan en el capítulo 7.

C. Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas

Este síndrome se comenta en el capítulo 5.

IV. Encefalopatías epilépticas

A. Síndrome de Lennox-Gastaut

1. Definiciones. El SLG se caracteriza por un trastorno comicial mixto en el que las crisis tónicas constituyen un componente principal y por un patrón EEG de punta-onda lenta. El síndrome aparece siempre durante la niñez y a menudo viene acompañado de retraso mental. La incidencia del SLG se ha calculado en 0,3 por cada 1.000 nacidos vivos.

Los niños con SLG suelen presentar una mezcla de distintos tipos de crisis. Las que se producen más frecuentemente son las tónicas, las tónico-clónicas, las mioclónicas, las de ausencias atípicas y la caída de la cabeza,

que constituye una forma de crisis atónica, tónica o mioclónica. El síndrome se caracteriza por crisis muy frecuentes, que habitualmente tienen lugar varias veces al día. Es frecuente que las crisis de ausencia atípicas pasen inadvertidas para el paciente y sus padres; la mejor forma de confirmarlas es mediante el registro EEG y la grabación en vídeo simultánea.

2. Semiología de las crisis. Las crisis tónicas se encuentran entre las que se producen con mayor frecuencia en este síndrome. Suelen activarse por el sueño y pueden presentarse repetidamente a lo largo de la noche. Son mucho más frecuentes durante el sueño no REM (movimientos oculares rápidos, *rapid eye movement*) que en la vigilia, y no aparecen durante el sueño REM. En el SLG, las crisis tónicas suelen ser breves; duran entre unos pocos segundos y 1 min, y la duración media es de unos 10 s. Las crisis pueden hacer que el niño pierda el equilibrio y son responsables de muchas de las caídas que se observan en los niños con este síndrome. Es común que se asocie la retracción palpebral, la mirada fija, la midriasis y la apnea, que pueden ser las manifestaciones más prominentes. Durante las crisis tónicas, el paciente está inconsciente, aunque puede asociar reacción de despertar de un sueño ligero. Debido a que estas crisis suelen ser muy breves, normalmente pasan inadvertidas.

3. Hallazgos electroencefalográficos. El rasgo distintivo de los hallazgos EEG en el SLG es la descarga de punta-onda lenta superpuesta sobre un fondo lento y alterado. Los complejos de punta-onda lenta o de onda aguda-onda lenta consisten en descargas generalizadas con una frecuencia de 1,5 a 2,5 Hz ([fig. 6-3](#)). La morfología, amplitud y velocidad de repetición pueden variar, tanto entre salvas como durante las salvas paroxísticas de actividad punta-onda; son frecuentes las asimetrías en las descargas. El área de máxima amplitud suele encontrarse, aunque puede variar, en localizaciones frontales o temporales. Es común que el sueño aumente la frecuencia de las descargas; en cambio, es raro que la hiperventilación y la estimulación fótica activen la actividad paroxística.

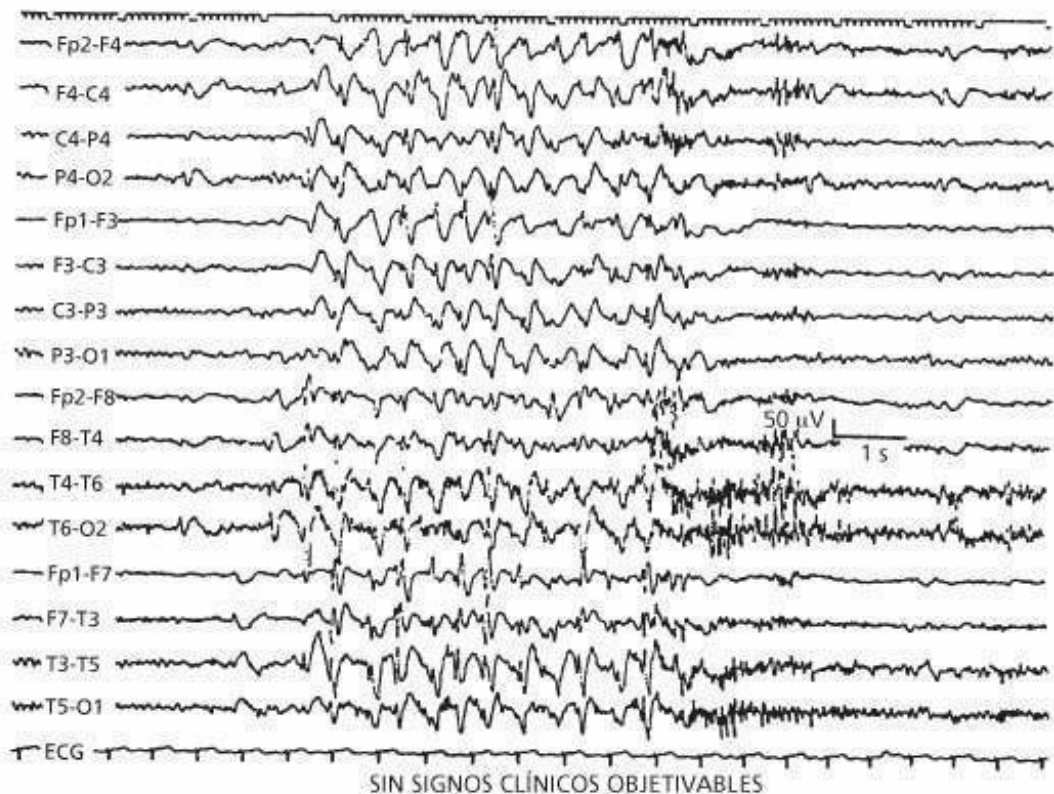


Figura 6-3. Descarga de punta-onda lenta en un niño con síndrome de Lennox-Gastaut. Compárese la frecuencia y la morfología con las de la [figura 6-2](#). ECG, electrocardiograma.

Durante el sueño no REM, los paroxismos de punta-onda lenta pueden ser sustituidos por paroxismos de punta-onda múltiples, mientras que en el sueño REM, la actividad paroxística disminuye marcadamente. La manifestación EEG típica de las crisis tónicas es la aparición de descargas de ritmos rápidos a frecuencias entre 10 Hz y 20 Hz a ritmo rápido con una amplitud progresivamente creciente, a las cuales siguen en ocasiones unas pocas ondas lentas o puntas. En las crisis atónicas, el patrón EEG más frecuente es una descarga rápida reclutante, pero a veces se registran salvas de complejos punta-onda lentos o paroxismos de gran amplitud a 10 Hz. Durante las crisis mioclónicas, el EEG muestra salvas de actividad punta-onda irregular. Las crisis de ausencia atípicas se asocian a actividad punta-onda lenta (por debajo de 2,5 Hz), a menudo asimétrica, e irregular.

4. Tratamiento. El tratamiento del SLG supone un enorme reto para el clínico. Rara vez se alcanza el control completo de las crisis y, debido al carácter intratable de éstas y a que se produce actividad comicial de varios

tipos, existe la tendencia a administrar numerosos fármacos al niño. Esta estrategia polifarmacológica raramente obtiene un buen control de las crisis y suele provocar reacciones tóxicas, fatiga, náuseas y ataxia debido al efecto acumulativo de las medicaciones. Los fármacos que se usan más habitualmente para tratar este síndrome son el ácido valproico, la fenitoína, el felbamato, la lamotrigina, el topiramato y las benzodiazepinas.

El ácido valproico presenta la ventaja de ser un fármaco de amplio espectro, eficaz frente a todos los tipos de crisis comunes a este síndrome. Esto, junto a la ausencia de efectos secundarios sedantes, ha motivado el amplio uso del fármaco en el SLG. Sin embargo, debido a su asociación con hepatotoxicidad, el ácido valproico tiene que utilizarse con precaución en los niños, sobre todo en los menores de 2 años de edad.

También se ha demostrado la eficacia de la lamotrigina y el topiramato para reducir la frecuencia de las crisis. Los niños toleran bien ambos fármacos; sin embargo, la lamotrigina puede provocar erupciones cutáneas, sobre todo si se administra junto con el ácido valproico. El topiramato se ha asociado a pérdida de peso, acidosis, litiasis renal y deterioro cognitivo, especialmente en dosis altas. Es raro que se alcance un control total de las crisis con cualquiera de los dos fármacos.

El felbamato fue el primer fármaco que demostró su eficacia en el tratamiento del SLG en un estudio controlado con placebo. Se comprobó que este fármaco era eficaz en diversos tipos de crisis, incluidas las atómicas, pero también se vio que se asociaba a anemia aplásica y hepatotoxicidad, por lo que actualmente se reserva para pacientes en quienes han fracasado otras formas de terapia.

La fenitoína puede ser útil en el tratamiento de las crisis tónicas y atónicas, aunque raramente resulta eficaz en las crisis de ausencia atípicas. Las benzodiazepinas, como el clobazam, también tienen un amplio espectro de acción, pero se ven lastradas por la elevada incidencia de efectos colaterales, como fatiga, irritabilidad y deterioro cognitivo. Asimismo, un elevado número de pacientes desarrolla tolerancia al efecto antiepiléptico del fármaco.

A pesar de que el objetivo es controlar las crisis con un solo fármaco, la mayoría de los niños con SLG recibe múltiples fármacos. Aunque la eficacia de la terapia combinada no se ha evaluado adecuadamente, la politerapia es útil en ocasiones para controlar las crisis. La combinación de

lamotrigina y ácido valproico ha sido muy eficaz en el tratamiento de algunos niños con SLG.

Globalmente, la bibliografía médica respalda la opinión consensuada de que la dieta cetógena mejora en algunos niños el control de las crisis en un grado considerable. Entre una tercera y una quinta parte de los niños con SLG muestran una respuesta excelente a la dieta cetógena, en términos de un cese marcado o total de las crisis, o de una disminución de su gravedad. También se ha publicado la mejora del nivel de alerta y de la conducta con dicha dieta, aunque este extremo nunca se ha sometido a un escrutinio científico. Otro tercio de niños presenta una respuesta parcial o incompleta, con una cierta disminución de la frecuencia o de la gravedad de las crisis, mientras que la tercera parte restante no parece beneficiarse de la dieta. Aunque las dificultades para iniciar y mantener la dieta son notables, los padres y los niños se adaptan con rapidez a los rigores que ésta plantea cuando se demuestra su eficacia a la hora de disminuir la frecuencia de las crisis.

Entre los problemas importantes asociados a esta dieta se encuentran: pérdida de peso, letargia, litiasis renal, anemia hemolítica, hipoproteinemia, acidosis tubular renal y elevación de las enzimas hepáticas. La dieta cetógena se comenta en detalle en el capítulo 10.

5. Pronóstico. En un 20% a un 60% de los pacientes existe retraso mental antes de la aparición de las crisis. En otros, aquellos cuyas crisis son de etiología idiopática o criptógena, las puntuaciones del cociente de inteligencia y los antecedentes de desarrollo eran normales antes de que empezaran a sufrir crisis. No obstante, la etiología criptógena no asegura una evolución favorable una vez que se inician las crisis. El porcentaje de pacientes con retraso aumenta con la edad, debido al deterioro que frecuentemente se produce en el SLG, aunque unos pocos pacientes escapan al retraso mental. En los pacientes con SLG pueden producirse fluctuaciones de las capacidades cognitivas que se correlacionan, en cierta medida, con la intensidad de las anomalías EEG. Los problemas conductuales también son frecuentes en el SLG y van desde la hiperactividad a una conducta claramente psicótica o autista. En este trastorno son habituales las alteraciones en la exploración neurológica.

Aunque la evolución natural del trastorno es la disminución de la frecuencia de las crisis atónicas, mioclónicas y de ausencia atípica a

medida que aumenta la edad, a menudo se produce un incremento de las crisis tónico-clónicas generalizadas y la aparición de crisis parciales. La remisión de las crisis sólo tiene lugar en unos pocos niños.

B. Síndrome de Landau-Kleffner

1. Definición y cuadro clínico. El síndrome de Landau-Kleffner (SLK) es un raro trastorno de la niñez que consiste en afasia adquirida y descargas epileptiformes que afectan a las regiones temporales o parietales del cerebro.

Aunque este trastorno muestra una variabilidad considerable, la evolución típica incluye la aparición brusca o gradual de una pérdida del lenguaje y negligencia para el sonido, que se inician durante la primera década de la vida. Generalmente, esta interrupción de las capacidades comunicativas viene precedida de cerca, acompañada, o seguida por la aparición de crisis, un EEG anómalo o de ambas cosas a la vez. La disfunción receptiva, a menudo denominada *agnosia auditiva*, puede ser la manifestación predominante en las fases tempranas del trastorno. En algunos niños, el cuadro progresa hasta un punto en el que llegan a ser incapaces de reconocer los sonidos. Además de la afasia, muchos niños sufren trastornos conductuales y psicomotores, y a menudo parecen autistas. La exploración neurológica, aparte del examen del estado mental, suele ser normal.

La evolución clínica del SLK es variable, y el desenlace a largo plazo de la afasia es bastante impredecible, aunque la epilepsia y las alteraciones EEG frecuentemente regresan o pueden desaparecer con el tiempo. Algunos pacientes con este síndrome tienen un EEG alterado, pero nunca llegan a presentar crisis.

Un trastorno relacionado con el SLK es la epilepsia con descargas continuas de punta-onda durante el sueño (DCPOS). Esta entidad también se ha denominado *estado epiléptico eléctrico durante el sueño* (EEES). Sin embargo, el EEES es un diagnóstico EEG, cuyo criterio principal es que la aparición de actividad punta-onda generalizada es el patrón dominante durante el sueño y ocupa, como mínimo, el 85% del tiempo total de sueño de onda lenta. La DCPOS es un síndrome clínico que incluye tanto las manifestaciones clínicas como los hallazgos EEG. La DCPOS se inicia durante la niñez temprana, con un pico de incidencia entre los 4 y los 5 años de edad. El niño puede presentar crisis parciales, tónico-clónicas

generalizadas o mioclónicas, las cuales pueden aparecer durante el sueño o en el estado de vigilia.

Se pueden observar similitudes significativas entre el SLK y la DCPOS, lo que sugiere que ambos trastornos forman parte del espectro de las afasias relacionadas con las crisis. Ambos se asocian al deterioro cognitivo, particularmente del lenguaje, y a los trastornos de conducta.

2. Hallazgos electroencefalográficos. No hay un patrón EEG específico asociado al SLK. Lo más habitual es observar puntas repetidas, ondas agudas y actividad punta-onda en la región temporal o bilateralmente en las regiones parietooccipitales. Normalmente el sueño activa la actividad paroxística y, en algunos casos, las anomalías sólo se observan en los registros de sueño. La manifestación distintiva de la DCPOS es la actividad continua, bilateral y difusa de punta-onda lenta durante todas las fases de sueño lento. El índice punta-onda (minutos totales de punta-onda multiplicado por 100 y dividido por los minutos totales de sueño no REM sin actividad puntaonda) oscila entre el 85% y el 100%.

3. Mecanismos básicos. Aunque se desconoce la patogenia del trastorno del lenguaje que sufren estos pacientes, la actividad epileptiforme que se advierte en el EEG puede provocar crisis subclínicas. Los déficits del habla pueden explicarse por una desorganización de las conexiones normales o por una reacción inhibitoria excesiva ante las descargas epileptiformes. Normalmente, el habla no mejora en este síndrome a menos que también lo haga el EEG. Sin embargo, si la afasia es simplemente el resultado de la actividad epileptiforme que se está produciendo, parece extraño que la mayoría de los fármacos antiepilepticos sean ineficaces ante ella. Asimismo, la gravedad de la afasia no guarda siempre una estrecha correlación con el grado de alteración del EEG o con las crisis clínicas.

Otro punto de vista sostiene que la actividad epileptiforme es un epifenómeno y que simplemente refleja una anomalía cortical subyacente. Incluso si el EEG va parejo a la recuperación del habla, esto no demuestra que la actividad epileptiforme provoque la afasia. La disminución de esta actividad durante la recuperación del habla puede reflejar simplemente la resolución de la lesión en las áreas del lenguaje.

4. Etiología. Las exploraciones neurorradiológicas suelen ser normales en el SLK y, en la mayoría de los casos, las descargas paroxísticas registradas durante la vigilia y el sueño no parecen estar provocadas por una lesión

epileptógena estructural detectable. No obstante, se han descrito algunos pacientes con el síndrome que han sufrido tumores, neurocisticercosis, vasculitis y encefalitis.

5. Tratamiento. EL tratamiento del SLK y la DCPOS puede ser frustrante. A menos que un observador imparcial y a ciegas encuentre pruebas objetivas de los cambios en el lenguaje, es difícil discernir entre un efecto placebo y una mejoría debida a los fármacos. Los antiepilépticos estándares, como el ácido valproico y la lamotrigina, pueden disminuir en ocasiones la frecuencia de las crisis y mejorar el lenguaje y la función cognitiva.

Recientemente, se ha tratado con éxito la DCPOS con altas dosis de diazepam. Los niños reciben una dosis de prueba de este fármaco, de 0,7-1,0 mg/kg, en un contexto hospitalario, durante la monitorización a lo largo de la noche del EEG y de la saturación de oxígeno. Si se observa una mejora del EEG con el diazepam, se prescribe al niño una dosis de 0,5 mg/kg a 0,7 mg/kg al acostarse durante 4 a 6 semanas. En ese momento se obtiene un EEG y debe disminuirse la medicación durante varias semanas. A continuación, a los niños que responden con una mejora del EEG y del lenguaje se les controla periódicamente para valorar las recaídas. Los niños cuyo EEG o cuadro clínico no mejoran han de recibir un tratamiento distinto.

En varias series cortas de niños, la administración de corticoesteroides produjo una mejora del lenguaje, la supresión de las crisis y la normalización del EEG. Sin embargo, la experiencia con la corticoterapia no permite establecer unas directrices estrictas de tratamiento. Los autores suelen tratar a los niños con SLK y DCPOS con 2 mg/kg/día de prednisona durante 2 meses. A partir de ese momento, se reducen lentamente las dosis de prednisona hasta que el niño recibe 0,5 mg/kg en días alternos. Si los corticoesteroides producen beneficios, suele mantenerse esta pauta de 6 a 8 meses. Si el tratamiento no ha sido eficaz, se abandona el fármaco. En caso de recaídas, hay que aumentar la dosis y mantenerla durante un período de tiempo más largo.

Se ha informado de la utilidad de las resecciones corticales subpiales en pacientes con SLK. Sin embargo, al igual que en el tratamiento con corticoesteroides, esta técnica no se ha investigado de forma controlada.

6. Pronóstico. La evolución del SLK y la DCPOS es variable. La

recuperación del lenguaje en el SLK depende mucho de la edad de aparición del síndrome, y las mejores recuperaciones se observan en niños con un inicio temprano. De forma parecida, la recuperación en la DCPOS oscila entre la remisión completa y el deterioro cognitivo y del habla continuado. La mayoría de los pacientes con DCPOS presentan alguna mejoría de los trastornos cognitivos y de conducta con el tiempo.

V. Encefalopatías mioclónicas progresivas

A. Epilepsia mioclónica progresiva

1. Cuadro clínico. La epilepsia mioclónica progresiva (EMP) engloba un grupo de trastornos en los que la mioclonía constituye un componente dominante. Además, los pacientes suelen presentar crisis generalizadas tónico-clónicas o clónicas, un deterioro mental que conduce a la demencia y un síndrome neurológico que casi siempre incluye disfunción cerebelosa. La mioclonía consiste en una combinación de mioclonía segmentaria, arrítmica y asincrónica, y mioclonías masivas. Además de los síntomas cerebelosos, los déficits neurológicos comunes afectan a los sistemas visual, piramidal y extrapiramidal; también hay crisis parciales, que suelen iniciarse en la región occipital.

Las entidades en las que se observa EMP incluyen la enfermedad de Unverricht-Lundborg (mioclonía del Báltico), la sialidosis, la enfermedad de Gaucher (deficiencia de glucocerebrósido β -glucosidasa), la encefalomielopatía con fibras rojas rasgadas (MERRF, *mitochondrial encephalomyelopathy with ragged-red fibers*), la enfermedad de Lafora y la lipofuscinosis ceroide neuronal (LCN). La enfermedad de Unverricht-Lundborg está provocada por mutaciones en el gen que codifica la cistatina B (*CSTB*), un inhibidor de la cistina-proteasa. La enfermedad de Lafora se debe a mutaciones del gen *EPM2A*, cartografiado en el cromosoma 6q23-25. La forma infantil de la LCN está causada por mutaciones del gen *CLN1* que determinan una deficiencia de palmitoil-proteína tioesterasa. La forma infantil tardía de LCN se debe a una mutación del gen *CLN2* que provoca una deficiencia de la proteasa lisosómica tripeptidil-peptidasa. La LCN juvenil está causada por la deficiencia de una proteína de la membrana lisosómica denominada

battenina. La MERRF se debe a una mutación puntual del gen mitocondrial para el ARNt. La sialidosis de tipo II está causada por una mutación del gen *NEU1* que provoca una marcada deficiencia de la actividad de la α -neuraminidasa lisosómica.

La epilepsia mioclónica progresiva suele implicar el deterioro implacable de las funciones neurológicas y un agravamiento de las mioclonías y las crisis. Casi todos los pacientes están gravemente atáxicos, dementes, confinados a una silla de ruedas o postrados en cama. Las excepciones son los pacientes con la enfermedad de Unverricht-Lundborg y con sialidosis, que pueden evolucionar con una demencia mínima o sin ninguna clase de demencia. El lector interesado en estos trastornos puede consultar el trabajo de Berkovic y Benbadis (2).

2. Hallazgos electroencefalográficos. Aunque sus etiologías son diferentes, muchas EPM comparten unos hallazgos EEG parecidos. Típicamente, la actividad alfa se enlentece y acaba siendo sustituida por frecuencias en el rango theta y delta. La actividad epileptiforme consiste en paroxismos bilaterales y sincrónicos de puntas, polipuntas, o complejos punta-onda o polipunta-onda. Cuando hay puntas focales, su localización más frecuente es la región occipital. En situación de vigilia, la mioclonía puede asociarse, o no, a actividad de punta o punta-onda. Durante el sueño puede producirse una disminución de las descargas de punta-onda. Las principales excepciones a esta regla se producen en la sialidosis y la lipofuscinosis ceroides neuronal.

Aunque los potenciales evocados visuales y auditivos del tronco cerebral suelen ser normales en las EMP, los potenciales evocados somatosensoriales pueden ser patológicos y mostrar respuestas enormes.

3. Conducta a seguir. Aunque pueden verse crisis mioclónicas en algunos síndromes benignos, también se asocian a diversos trastornos malignos. Debido a ello, los niños con crisis mioclónicas han de someterse a un seguimiento estricto.

Una vez establecido el diagnóstico, debe obtenerse una RM para buscar anomalías congénitas, infecciones y trastornos metabólicos. A menos que la etiología de las crisis esté clara, los pacientes deben someterse a estudios metabólicos que incluirán aminoácidos en orina y suero, amonio, lactato, piruvato, ácidos orgánicos y pruebas funcionales hepáticas. El análisis del líquido cefalorraquídeo debe incluir la glucosa (que tiene que compararse

con las cifras de glucemia), proteínas y recuento celular. Cuando se sospeche una enfermedad metabólica, hay que estudiar también los aminoácidos, el piruvato y el lactato en el líquido cefalorraquídeo. Si se plantea la posibilidad de una encefalopatía mitocondrial, debe llevarse a cabo un estudio del ADN en busca de deleciones específicas y una biopsia muscular para evaluar la estructura de las mitocondrias.

4. Tratamiento. Las crisis mioclónicas pueden ser difíciles de controlar. El ácido valproico y las benzodiazepinas probablemente sean los fármacos antiepilépticos más eficaces contra este síndrome. Hay indicios anecdóticos de que el topiramato y la zonisamida podrían ser eficaces en la EP. También puede tomarse en consideración la dieta cetógena si los fármacos no resultan eficaces (v. cap. 10 para más detalles). En ocasiones, la fenitoína, la carbamazepina, la gabapentina, la lamotrigina y la vigabatrina pueden exacerbar las crisis mioclónicas.

5. Pronóstico. Los niños con EMP evolucionan mal; aquellos que presentan epilepsia mioclónica benigna y epilepsia mioclónica juvenil tienen un pronóstico mucho mejor.

VI. Crisis que no conllevan necesariamente un diagnóstico de epilepsia

A. Crisis febriles

Véase el capítulo 8.

B. Crisis reflejas

Véase el capítulo 8.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bare MA, Clauser TA, Strawsburg RH. Need for electroencephalogram video confirmation of atypical absence seizures in children with Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 1998;13:498-500.
2. Berkovic SF, Benbadis S. Absence seizures. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:345-356.

3. Berkovic SF, Benbadis S. Childhood and juvenile absence epilepsies. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:485-490.
4. Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002;125(pt 8):1751-1759.
5. Caraballo R, Cersosimo R, Medina C, et al. Panayiotopoulos-type benign childhood occipital epilepsy: a prospective study. *Neurology* 2000;55(8): 1096-1100.
6. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998;39:495-501.
7. Farrell K. Symptomatic generalized epilepsy and the Lennox-Gastaut syndrome. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:525-536.
8. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957;7:523-530.
9. Loiseau P. Idiopathic and benign partial epilepsies. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:475-484.
10. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JFV, et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:1807-1812.
11. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998;51:1608-1612.
12. Nordli D, DeVivo CC. The ketogenic diet. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1001-1006.
13. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epileptic syndromes with occipital spikes: new classification proposed by the International League Against Epilepsy. *J Child Neurol* 2000;15(8):548-552.
14. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss FE. Simultaneous recording of absence seizures with videotape and electroencephalography. *Brain* 1975;98: 427-440.

15. Rantala H, Patkonen T. Occurrence, outcome and prognostic factors in infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999;40: 286-289.
16. Sander T, Hildmann T, Kretz R, et al. Allelic association of juvenile absence epilepsy with a GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) polymorphism. *Am J Med Genet* 1997;74:416-421.
17. Serrotosa JM. Myoclonic seizures. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:395-404.
18. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiol* 2000;111(suppl 2):S94-S102.
19. Tatum W, Genton P, Bureau M, et al. Less common epilepsy syndromes. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:551-575.
20. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorder: seizure and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997;99:560-566.
21. Westmoreland BF. The EEG findings in extratemporal seizures. *Epilepsia* 1998;39(suppl 4):1-8.
22. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term prognosis of childhood absence epilepsy: regression or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47:912-918.
23. Wirrell EC, Camfield CS, Dooley JM, et al. Accidental injury is a serious risk in children with typical absence seizures. *Arch Neurol* 1996;53: 929-932.
24. Zara F, Bianchi A, Avanzini G, et al. Mapping of genes predisposing to idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mol Genet* 1995;4:1201-1207.

7 Epilepsias de inicio juvenil y del adulto (a partir de los 12 años)

Los grupos de síndromes epilépticos y los síndromes epilépticos específicos de inicio juvenil y en la edad adulta (a partir de los 12 años), con los tipos de crisis que los acompañan, se enumeran en la [tabla 7-1](#).

I. Epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas

Las epilepsias focales sintomáticas pueden aparecer a cualquier edad. Tres tipos de crisis se asocian a estas epilepsias: parciales simples (focales); parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal), y tónico-clónicas (*grand mal*). Las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas (EEG) de estos tres tipos de crisis se comentan en el [capítulo 2](#); la conducta diagnóstico-terapéutica a seguir y el pronóstico se tratan en el [capítulo 3](#). Las entidades a considerar en el diagnóstico diferencial de estos tipos de crisis en niños y adultos se enumeran en el [capítulo 3](#) y se comentan en el [capítulo 9](#).

En función del foco de inicio, se han reconocido cinco tipos de síndromes epilépticos focales sintomáticos ([tabla 7-1](#)). Las manifestaciones clínicas y EEG, la conducta a seguir y el pronóstico de estos cinco tipos se abordan en el [capítulo 3](#).

II. Epilepsias generalizadas idiopáticas

A. Epilepsia con ausencias juvenil

La epilepsia con ausencias juvenil y la de la niñez se tratan en detalle junto a las epilepsias de la niñez en el [capítulo 6](#). En esta sección únicamente se

presentan las manifestaciones especiales de esta epilepsia en los adultos.

Las epilepsias con ausencias de inicio juvenil y en la niñez se mantienen hasta la edad adulta en el 30% al 50% de los pacientes y puede resultar difícil controlarlas. Las crisis de ausencia pueden pasarse por alto durante la niñez y reclamar atención médica por primera vez al final de la adolescencia o principios de la década de los 20 años (p. ej., ingreso en el ejército o en la universidad, primer empleo). Las crisis de ausencia deben diferenciarse claramente de las crisis parciales complejas, ya que ambas pueden manifestarse inicialmente con lapsos de consciencia y automatismos (v. [cap. 9](#)), y el tratamiento de ambas crisis es distinto. La hiperventilación es útil para provocar las manifestaciones clínicas y EEG de las crisis de ausencia en pacientes de cualquier edad.

Tabla 7-1. Grupos de epilepsias y síndromes epilépticos de inicio juvenil o en la edad adulta (a partir de los 12 años)

- I. Epilepsias focales sintomáticas y probablemente sintomáticas
 - A. Síndromes epilépticos temporales mesiales (CPS, CPC, CTC)
 - B. Síndromes epilépticos temporales laterales (CPS, CPC, CTC)
 - C. Síndromes epilépticos frontales (CPS, CPC, CTC)
 - D. Síndromes epilépticos parietales (CPS, CPC, CTC)
 - E. Síndromes epilépticos occipitales (CPS, CPC, CTC)
- II. Epilepsias generalizadas idiopáticas
 - A. Epilepsia con ausencias juvenil (AUS, CTC)
 - B. Epilepsia mioclónica juvenil (MIO, CTC, AUS)
 - C. Epilepsia con crisis tónico-clónicas del despertar (CTC)
 - D. Epilepsia con crisis tónico-clónicas aleatorias (CTC)
- III. Epilepsias mioclónicas progresivas
- IV. Crisis que no conllevan necesariamente un diagnóstico de epilepsia
 - A. Relacionadas con el alcohol, la drogas o los fármacos (CTC)
 - B. Eclampsia (CTC)
 - C. Crisis con formas de precipitación especiales (CPS, CPC, CTC, MIO, AUS)

AUS, crisis de ausencia; CPC, crisis parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal); CPS, crisis parciales simples (focales); CTC, crisis tónico-clónicas (*grand mal*); MIO, crisis mioclónica.

Las crisis de ausencia pueden ser difíciles de controlar en aquellos adultos que no logran «superarlas con el tiempo». La combinación de etosuximida y ácido valproico a veces es eficaz cuando fracasa la monoterapia.

Aproximadamente entre un tercio y la mitad de los pacientes con crisis de ausencia experimenta crisis tónico-clónicas en algún momento de su vida. A diferencia de las crisis de ausencia, las crisis tónico-clónicas persisten más allá de la adolescencia en la mayoría de los pacientes. Debido a la elevada incidencia de crisis tónico-clónicas en las crisis de ausencia juveniles, algunos médicos utilizan desde el principio el ácido valproico como fármaco de primera elección en estos pacientes.

El estado epiléptico de ausencia es más frecuente entre adultos que en niños. Los aspectos clínicos, EEG y conductuales a seguir en el estado epiléptico de ausencia se describen en el [capítulo 12](#).

B. Epilepsia mioclónica juvenil

1. Definición y cuadro clínico. La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es un síndrome de crisis mioclónicas y tónico-clónicas que suele iniciarse entre los 12 y los 18 años de edad (el intervalo va de los 8 a los 30 años). Es la causa más común de las crisis mioclónicas y tónico-clónicas primariamente generalizadas entre los adultos. Otros sinónimos de este síndrome son *petit mal* impulsivo y síndrome de Janz.

El síntoma más característico son unas sacudidas repentinas, de intensidad leve a moderada, de los hombros y los brazos que tienen lugar poco después de despertar. No se detecta alteración de la consciencia. Estas sacudidas también pueden aparecer cuando el paciente está conciliando el sueño, o en cualquier momento. Aproximadamente el 90% de los pacientes sufre además crisis tónico-clónicas, las cuales también tienden a presentarse poco después de despertarse por la mañana. En alrededor de la mitad de los pacientes, las crisis mioclónicas preceden a las crisis tónico-clónicas, y viceversa. Entre el 10% y el 30% de los pacientes padecen crisis de ausencia. Éstas suelen iniciarse antes que los otros tipos de crisis y son relativamente infrecuentes y breves, además de no asociarse a sacudidas mioclónicas o automatismos. Las pruebas acumuladas respaldan la idea de que la EMJ y la anomalía EEG subclínica (rasgo de punta-onda rápida) tienen una herencia compleja, o, en algunos casos, una herencia autosómica dominante con penetrancia variable.

2. Hallazgos electroencefalográficos. Los EEG interictales en los individuos no tratados muestran complejos bilaterales, simétricos, sincrónicos y difusos de polipunta y onda lenta, con una frecuencia de 4 Hz a 6 Hz ([fig. 7-1](#)). Durante las mioclonías, unas polipuntas de 6 Hz a 16 Hz llevan a patrones reclutantes de amplitud más elevada en el inicio de las crisis tónico-clónicas. No se aprecia una correlación estrecha de fase entre las puntas del EEG y las sacudidas. Durante las crisis de ausencia, las descargas de 4 Hz a 6 Hz pueden bajar a 3 Hz y tomar la forma de actividad polipunta-onda o puntaonda. Con frecuencia, los pacientes son fotosensibles.

3. Diagnóstico. Unos antecedentes de crisis mioclónicas, tónico-clónicas, o de ambas al despertar sugieren el diagnóstico de EMJ. El paciente suele ignorar la existencia de crisis mioclónicas y de ausencia, por lo que el médico siempre debería interrogar sobre crisis mioclónicas al despertar y crisis de ausencia en un adolescente o un adulto joven que acude a la consulta por primera vez a causa de las crisis tónico-clónicas. En la mitad de los pacientes existen antecedentes familiares de crisis. El EEG confirma el diagnóstico. La inteligencia se encuentra en unos valores normales. La exploración neurológica y los estudios de neuroimagen son normales.

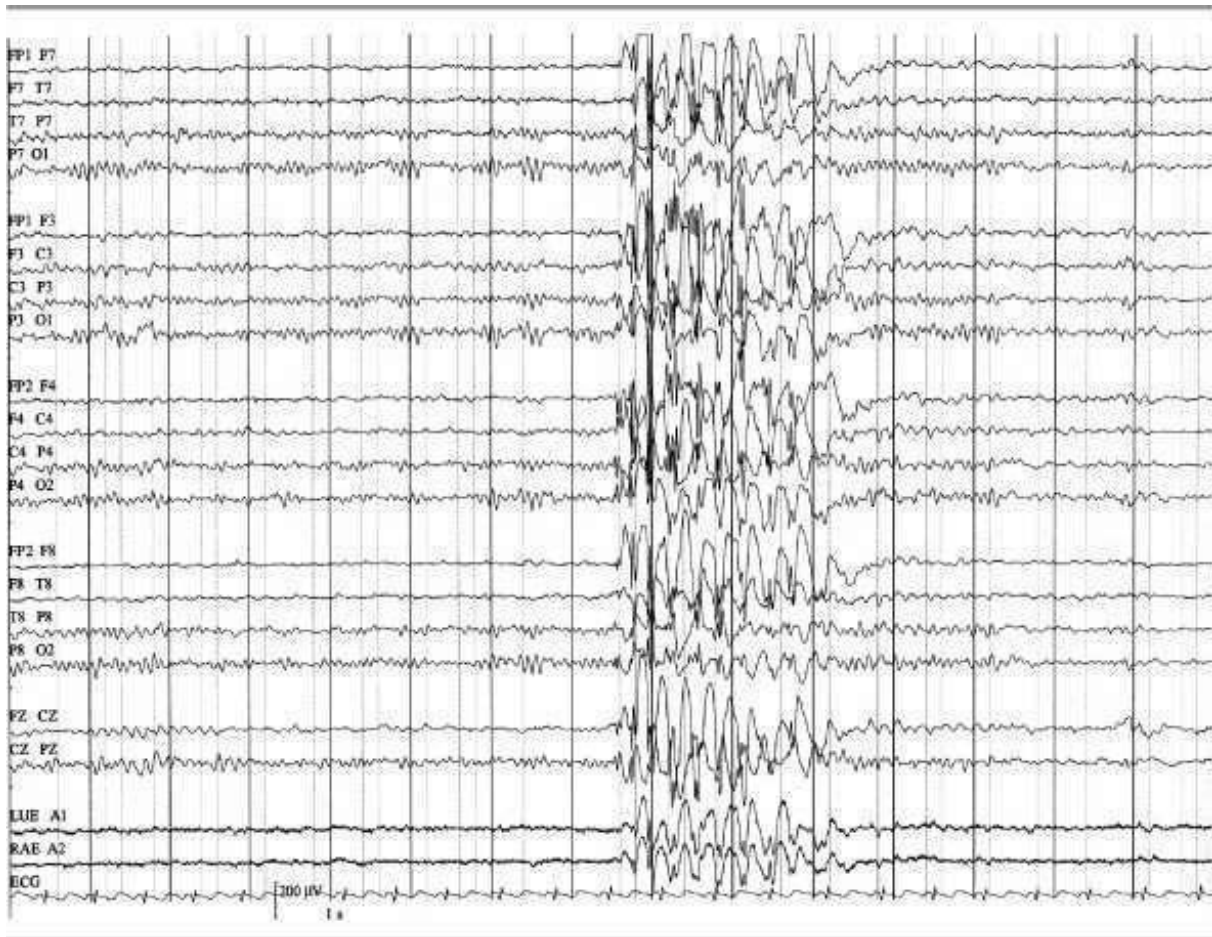


Figura 7-1. Descarga de polipunta-onda rápida en un paciente con epilepsia mioclónica juvenil. No se produjeron síntomas clínicos durante la descarga. ECG, electrocardiograma.

4. Diagnóstico diferencial. La epilepsia mioclónica juvenil tiene que diferenciarse de otras epilepsias mioclónicas de la niñez, epilepsias mioclónicas progresivas, epilepsia con crisis de *grand mal* del despertar, epilepsia con crisis tónico-clónicas aleatorias y epilepsia con ausencias juvenil. Hay que tener en cuenta que, dentro de la EMJ, pueden producirse en el mismo paciente y en diferentes momentos crisis mioclónicas, de ausencia y tónico-clónicas del despertar.

Diversas epilepsias mioclónicas raras aparecen a una edad más temprana que la EMJ: la epilepsia con ausencias mioclónica, la epilepsia mioclónico-astática, la epilepsia mioclónica de la niñez temprana y la epilepsia mioclónica benigna o grave de la infancia (v. [caps. 5](#) y [6](#), ref. 9).

En los adultos se producen una serie de síndromes epilépticos

mioclónicos progresivos raros, caracterizados por el progresivo deterioro neurológico, la demencia y la ataxia (v. [cap. 6](#)); la EMJ no presenta ninguna de estas características.

La epilepsia con crisis de *grand mal* del despertar está muy relacionada con la EMJ (v. sección siguiente, II.C), pero no evoluciona con crisis mioclónicas y de ausencia. En la epilepsia con crisis tónico-clónicas aleatorias, las crisis tónico-clónicas se producen en momentos distintos al despertar y no hay crisis de ausencia.

En la epilepsia con ausencias juvenil no hay crisis mioclónicas y las crisis tónico-clónicas se producen aleatoriamente (es decir, no justo al despertar). Los hallazgos EEG interictales de la epilepsia con ausencias juvenil (punta-onda a 3 Hz, normalmente exacerbado por la hiperventilación y raramente fotosensible) resultan diferentes de los que se observan en la EMJ (polipunta-onda a 4-6 Hz, raramente exacerbado por la hiperventilación y a menudo fotosensible).

5. Conducta a seguir. Hay que prevenir a los pacientes para que eviten las circunstancias que pueden precipitar la EMJ: madrugar, la privación de sueño, el consumo de alcohol, la fatiga y las luces intermitentes (en algunos pacientes). El ácido valproico, la lamotrigina y el levetiracetam pueden ser eficaces para controlar los tres tipos de crisis de la EMJ, aunque en unos cuantos pacientes la lamotrigina puede exacerbar las crisis mioclónicas. Cuando se necesita un control adicional de las crisis, la fenitoína es eficaz para las crisis tónico-clónicas de la EMJ; la etosuximida, para las crisis de ausencia, y el clonazepam, para las crisis mioclónicas. La carbamazepina puede ser eficaz para las crisis tónico-clónicas, pero hace que empeoren las crisis de ausencia y las mioclónicas. Algunos estudios no controlados sugieren que el topiramato puede ser eficaz frente a los tres tipos de crisis. (Esta indicación no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration [FDA].) Las directrices para la dosificación de fármacos en niños y adultos se encuentran en el [capítulo 11](#).

6. Pronóstico. Normalmente las crisis se controlan completamente con medicación. La EMC tiende a ser un rasgo que dura toda la vida, y pocas veces puede interrumpirse el tratamiento sin que las crisis se repitan.

C. Epilepsia con crisis tónico-clónicas del despertar

La epilepsia con crisis tónico-clónicas del despertar es similar a la EMJ y

normalmente se inicia durante la segunda década de la vida. Las crisis tónico-clónicas se presentan exclusivamente o casi siempre (más del 90% de las veces) tras despertarse, independientemente del momento del día, o con un segundo pico de incidencia en el período vespertino de relajación. No se producen crisis mioclónicas ni de ausencia. Al igual que en la EMJ, se ha detectado una predisposición genética, y hay pruebas de que ambas epilepsias están vinculadas al *locus* JME-1 del cromosoma 6.

El EEG muestra patrones generalizados de punta-onda y puede existir fotosensibilidad. Las crisis tónico-clónicas asociadas responden al ácido valproico, la fenitoína o la carbamazepina, administradas según se indica en el [capítulo 11](#).

D. Epilepsia con crisis tónico-clónicas aleatorias

Este síndrome también se inicia durante la segunda década de la vida. No se desarrolla con crisis mioclónicas ni de ausencia. Las crisis tónico-clónicas pueden aparecer a cualquier hora (no siempre justo después de despertar). Existe una tendencia familiar al trastorno que no está vinculada al *locus* JME-1 del cromosoma 6. Las crisis responden al ácido valproico, la fenitoína o la carbamazepina, administradas según se indica en el [capítulo 11](#).

III. Epilepsias mioclónicas progresivas

Véase el [capítulo 6](#).

IV. Crisis que no conllevan necesariamente un diagnóstico de epilepsia

A. Relacionadas con el alcohol, las drogas o los fármacos (tónico-clónicas)

Véase el [capítulo 8](#).

B. Eclampsia (tónico-clónicas)

Véase el [capítulo 8](#).

C. Epilepsias reflejas (parciales simples, parciales complejas, tónico-clónicas, mioclónicas, de ausencia)

Véase el [capítulo 8](#).

BIBLIOGRAFÍA

1. Annegers JF. The epidemiology of epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:131-138.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
3. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the International League Against Epilepsy Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212-1218.
4. Gastaut H. Generalized convulsive seizures without local onset. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology, vol 15: The epilepsies*. Amsterdam: Elsevier; 1974:107-129.
5. Greenburg DA, Dufner M, Resor S, et al. The genetics of generalized epilepsies of adolescent onset: differences between juvenile myoclonic epilepsy and epilepsy with random grand mal and with awakening grand mal. *Neurology* 1995;45:942-946.
6. Hauser WA, Hesdorffer DC. Remission, intractability, mortality, and comorbidity of seizures. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 139-148.
7. Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia* 1997;39:4-11.
8. Serratosa JM. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:491-508.
9. Serratosa JM. The progressive myoclonus epilepsies. In: Wyllie E, ed.

The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:509-537.

8 Crisis que no conllevan necesariamente un diagnóstico de epilepsia

Los síndromes epilépticos específicos que no conllevan un diagnóstico de epilepsia se enumeran en la [tabla 8-1](#).

I. Crisis febriles

A. Definición

Una crisis febril es un trastorno comicial que aparece en niños de entre 6 meses y 5 años y se asocia a fiebre, aunque sin signos de infección intracraneal. En la mayoría de los niños, la primera crisis febril tiene lugar antes de los 3 años, y la edad media de inicio se encuentra entre los 18 y los 22 meses. La mayor parte de los estudios ha observado que la incidencia es más alta en el sexo masculino.

B. Semiología de las crisis

Las crisis febriles pueden ser de cualquier tipo, aunque suelen ser crisis generalizadas tónico-clónicas o clónicas. Las crisis febriles se clasifican como complejas cuando una crisis dura más de 15 min, se produce más de una crisis en 24 h o si éstas transcurren con manifestaciones focales.

C. Hallazgos electroencefalográficos

La utilidad de la electroencefalografía (EEG) no se ha demostrado a la hora de evaluar a un niño con crisis febriles. Aunque sigue siendo objeto de un cierto debate, la mayoría de los expertos considera que el EEG es un mal predictor de la recurrencia de crisis febriles o afebriles. Aproximadamente un tercio de los pacientes con crisis febriles presenta anomalías en el EEG cuando se obtiene el registro durante la semana siguiente a la crisis. La alteración más frecuente es la lentificación occipital, pero pueden producirse puntas-ondas generalizadas y puntas focales. Sin embargo, esta

actividad epileptiforme no predice la futura aparición de epilepsia. La American Academy of Pediatrics no recomienda el uso rutinario del EEG en pacientes con crisis febriles.

D. Conducta a seguir

En primer lugar, el facultativo tiene que identificar si existe una enfermedad subyacente que exija un tratamiento específico inmediato. La decisión diagnóstica más urgente es si hay que practicar una punción lumbar. Uno de los primeros signos de la meningitis puede ser una crisis que, como la crisis febril, suele ser breve y tónico-clónica generalizada. (Aunque la meningitis suele provocar meningismo en los pacientes de menos de 2 años, los signos clínicos de meningitis pueden ser mínimos o encontrarse ausentes.)

Tabla 8-1. Crisis que no conllevan necesariamente un diagnóstico de epilepsia

- I. Crisis febriles (CTC, TON)
- II. Relacionadas con el alcohol (CTC)
- III. Relacionadas con fármacos o drogas (CTC)
- IV. Eclampsia (CTC)
- V. Crisis reflejas (CPS, CPC, CTC, MIO, AUS)

AUS, crisis de ausencia; CPC, crisis parcial compleja (psicomotora, del lóbulo temporal); CPS, crisis parcial simple (focal); CTC, crisis tónico-clónica (*grand mal*); MIO, crisis mioclónica; TON, crisis tónica.

En ausencia de indicaciones clínicas específicas, la bibliografía proporciona pocas pruebas que indiquen que otros estudios pueden ser útiles para determinar la etiología de las crisis asociadas a fiebre. Las radiografías de cráneo, las determinaciones de la glucemia, calcio, nitrógeno ureico en sangre y electrólitos aportan poca información y no se recomienda su realización rutinaria. Las crisis febriles breves, únicas y autolimitadas de las cuales el niño se recupera completamente raras veces se deben a cuadros como la hipoglucemia o a las toxinas. A menos que la exploración clínica apunte a una posible lesión estructural, no se justifica la realización de una tomografía computarizada o una resonancia magnética en la evaluación de las crisis febriles. Dado que el EEG tiene un valor cuestionable tras una crisis febril, no es necesario realizar rutinariamente un EEG.

E. Tratamiento

La mayoría de los expertos coinciden en que no está indicado el tratamiento preventivo en un niño que ha sufrido una primera o incluso una segunda crisis febril. En los parámetros de práctica clínica de la American Academy of Pediatrics se afirma que los potenciales efectos adversos del tratamiento profiláctico son desproporcionados respecto a sus beneficios. Los niños que presentan crisis febriles complejas, caracterizadas por crisis parciales o prolongadas y alteraciones concomitantes del desarrollo neurológico, tienen más probabilidades de sufrir crisis recurrentes. A menudo se considera que dichos pacientes tienen una epilepsia desencadenada inicialmente por la fiebre y se les suele tratar con fármacos antiepilépticos a largo plazo.

En los niños que experimentan crisis febriles frecuentes o prolongadas, el tratamiento con diazepam oral (0,3 mg/kg cada 8 h) durante la enfermedad febril disminuirá la probabilidad de que aparezca una crisis. Sin embargo, es posible que los padres no se den cuenta de que el niño tiene fiebre hasta que aparezca una crisis. Además, el diazepam puede provocar un letargo significativo y llegar a enmascarar los signos de una enfermedad grave como la meningitis. La mayoría de los clínicos han abandonado el uso de diazepam como tratamiento profiláctico. Puede administrarse gel rectal de diazepam al inicio de una crisis febril a un niño con antecedentes de crisis prolongadas. Véase el [capítulo 11](#) para las recomendaciones posológicas.

F. Pronóstico

Las crisis febriles se asocian a una tasa de mortalidad muy baja. Cuando se produce un fallecimiento, casi siempre es secundario al agente que provocó la fiebre o a un trastorno neurológico previo. Asimismo, la incidencia de las alteraciones motoras o intelectuales adquiridas tras una crisis febril es baja.

Aunque son relativamente pocos los niños con crisis febriles que desarrollan epilepsia, las recurrencias de estas crisis son habituales. En el National Collaborative Perinatal Project, alrededor de una tercera parte de los niños tuvo, como mínimo, una recurrencia, y la mitad de quienes la presentaron sufrieron una crisis adicional.

El riesgo de recurrencia no es uniforme en todos los niños con crisis febriles. El factor más importante resulta ser la edad de inicio de la primera

crisis febril. Cuanto más pequeño era el niño en el momento de sufrir la primera crisis, más probable será que aparezcan otras nuevas. Los niños que experimentan su primera crisis antes de los 13 meses tienen una posibilidad superior a 2:1 de presentar nuevas crisis febriles. En cambio, los pacientes que sufrieron su primera crisis después de los 32 meses tienen un riesgo de recurrencia de alrededor de un 20%. Tres cuartas partes de las recurrencias tienen lugar durante el año posterior a la primera crisis febril, y el 90%, a lo largo de los siguientes 2 años.

A pesar de que los niños que sufren una o más crisis febriles presentan un mayor riesgo de desarrollar epilepsia que la población normal, éste es bastante pequeño. Un amplio estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos examinó la frecuencia de crisis afebriles en 1.706 niños que habían presentado al menos una crisis febril y a los que se siguió hasta los 7 años. En el 3% de los pacientes con crisis febriles se había producido al menos una crisis afebril hasta los 7 años. El 2% del grupo había sufrido dos o más crisis afebriles hasta los 7 años y se consideraría que tenía epilepsia. Por su parte, el 0,5% de 39.179 niños de los cuales no constaba que hubiesen sufrido nunca una crisis febril era epiléptico a los 7 años. Por lo tanto, el riesgo de desarrollar epilepsia fue cuatro veces mayor en el grupo con antecedentes de crisis febriles.

El riesgo de presentar crisis no provocadas se ve aumentado por varios factores: alteraciones neuroevolutivas, crisis febriles complejas y recurrentes, breve duración de la fiebre antes de iniciar la crisis y antecedentes familiares de epilepsia.

Las crisis febriles prolongadas se han implicado como un factor predisponente para la aparición de epilepsia del lóbulo temporal y de esclerosis temporal mesial, un cuadro patológico de atrofia y esclerosis del hipocampo con pérdida de neuronas en la región CA1 y la región del endofolio (CA3/CA4), pero con una conservación relativa de la región CA2 (v. cap. 3). En la mayoría de los niños con crisis febriles prolongadas no aparece la epilepsia del lóbulo temporal. Se desconoce si el estado epiléptico febril desempeña un papel etiológico en la esclerosis temporal mesial, aunque actualmente se está investigando.

Un amplio estudio epidemiológico ha constatado que los niños que han tenido crisis febriles (simples o complejas) se desenvuelven tan bien como el resto desde el punto de vista académico, intelectual y de conducta a la

edad de 10 años.

G. Epilepsia generalizada con crisis febriles plus

Este síndrome (EGCF+) suele manifestarse habitualmente en forma de crisis febriles múltiples de inicio en la niñez (mediana de edad, 1 año). A diferencia de las crisis febriles típicas, las crisis con fiebre pueden persistir más allá de 1 a 5 años y pueden producirse crisis afebriles. Las crisis suelen desaparecer hacia la mitad de la niñez (mediana de edad, 11 años). Otros fenotipos pueden incluir crisis de ausencia, mioclónicas, atónicas o mioclónico-astáticas (v. más detalles en la ref. 23). Este tipo de crisis se hereda con un patrón autosómico dominante con una penetrancia del 50% al 60% y se ha vinculado a múltiples *locus* que incluyen: 2q24 (*SCN1A* y *SCN2A*), 19q13(*SCN1B*) y 5q31 (*GABRG2*). Los genes de 2q24 y 19q13 producen subunidades de los canales del sodio dependientes de voltaje, mientras que el gen de 5q31 codifica la subunidad γ_2 del receptor del ácido γ -aminobutírico (GABA)_A. El canal de sodio está formado por una subunidad α y una o más subunidades reguladoras β ; las mutaciones de las subunidades producen típicamente un incremento de los flujos de Na^+ y un aumento de la excitabilidad. Los fenotipos también varían dentro de las familias debido a diferentes mutaciones o a diferencias en otros cofactores genéticos y ambientales.

Un ejemplo del fenotipo variable asociado a las mutaciones de los canales de sodio es la epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI), también llamada *síndrome de Dravet*, un trastorno devastador caracterizado por crisis mioclónicas graves y retraso mental. En la EMGI se han encontrado mutaciones del *SCN1A*, la mayoría de las cuales son espontáneas. En un número entre el 30% y el 70% de los pacientes con EMGI se han identificado mutaciones que parten la configuración proteica o que sustituyen un solo aminoácido. La mayoría de los pacientes presentan mutaciones que parten la configuración proteica y que presumiblemente serán alelos con pérdida de función. Algunas pruebas recientes sugieren que los canales del sodio con mutaciones se expresan preferentemente en las interneuronas. Cabría esperar que la pérdida de función de los canales del sodio en las interneuronas determinara la carencia grave de una inhibición efectiva en los niños, que sería responsable del grave fenotipo de las crisis. Además del síndrome de Dravet, algunos lactantes con otras formas de epilepsia de la niñez

temprana tienen mutaciones en el gen *SCN1A* (19).

II. Síndromes epilépticos relacionados con el alcohol

La mayoría de las crisis relacionadas con el alcohol están provocadas por la abstinencia alcohólica. Sin embargo, hay que tener presente que los alcohólicos pueden sufrir otros trastornos médicos que pueden evolucionar con una crisis (v. sección II.E). Además, las crisis causadas por la abstinencia alcohólica suelen acompañarse de otros signos y síntomas de abstinencia (ansiedad, insomnio, irritabilidad, náuseas, temblor, taquicardia, hipertensión, fiebre, hiperreflexia y alucinaciones) y pueden progresar hacia un *delirium tremens*. El alcoholismo afecta a todas las clases sociales: el 50% de los alcohólicos tiene estudios universitarios y ocupa puestos de gestión o profesionales.

A. Manifestaciones clínicas de las crisis por abstinencia alcohólica

Los pacientes que son alcohólicos crónicos suelen tener 30 años o más ([tabla 8-2](#)). El 90% de las crisis por abstinencia de alcohol aparece entre 7 h y 48 h después de dejar de beber y, en concreto, el 50% de las crisis aparece entre las 13 h y las 24 h posteriores. Por lo tanto, a menudo se encuentra una cierta cantidad de alcohol en el plasma en el momento de la crisis, y el aliento del paciente puede oler a alcohol cuando llega al hospital. Las crisis por abstinencia alcohólica pueden presentarse hasta 7 días después de dejar de beber. La exploración clínica revela frecuentemente temblores y algunas sacudidas mioclónicas de las extremidades. Las crisis suelen ser tónico-clónicas de inicio generalizado y pueden ser únicas (40%) o múltiples (habitualmente entre dos y cuatro). Entre la primera y la última crisis normalmente pasan menos de 6 h. Si no se tratan, en un tercio de los pacientes se desarrolla un *delirium tremens* completo y un pequeño número entra en un estado epiléptico.

Tabla 8-2. Manifestaciones de las crisis asociadas al alcohol

Categoría de crisis	Edad al inicio	Intoxicación aguda	Primeras 48 h de abstinencia	Crisis tras la abstinencia prolongada	EEG interictal	Sensibilidad fótica	Tratamiento
Crisis agudas (trastorno electrolítico, hipoglucemia, meningitis)	Cualquier edad	Sí	Sí	No	Patológico (lento)	Ausente	Específico
Crisis por abstinencia (crisis por abstinencia alcohólica, epilepsia alcohólica)	30+ (90%)	No	Sí	No	90% normal	50% fotomioclónica (fotomiógena) o fotoconvulsiva	Lorazepam o diazepam y abstinencia
Epilepsia por alcoholismo, diazepam	Cualquier edad	Infrecuente	Sí	Sí	Normalmente patológico (patrones epileptiformes o lentificación)	50% fotomioclónica (fotomiógena) o fotoconvulsiva	Lorazepam o fármacos antiepilépticos de mantenimiento y abstinencia

EEG, electroencefalograma.

B. Manifestaciones electroencefalográficas de las crisis por abstinencia alcohólica

El EEG interictal del paciente con crisis por abstinencia alcohólica suele ser normal, y el EEG ictal muestra los hallazgos típicos de las crisis tónico-clónicas. En el 50% de los pacientes no tratados existe una excitabilidad aumentada a la estimulación fótica (respuestas fotoconvulsivas o fotomioclónicas) durante las 12 h a las 130 h posteriores al cese de la ingesta alcohólica. Esto puede ser una clave que indique un alcoholismo encubierto en un paciente con una primera crisis tónico-clónica. La excitabilidad fótica suele desaparecer inmediatamente tras el tratamiento con una benzodiazepina.

C. Mecanismos básicos y etiología

El etanol no parece tener un receptor específico para él en el cerebro. En vez de esto, el etanol modula la acción de tres canales iónicos operados por ligando y facilita la acción del GABA sobre los canales del cloro. La exposición crónica produce la regulación a la baja de la inhibición mediada por GABA. El etanol inhibe la acción del glutamato sobre los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y el flujo de calcio hacia el interior de las neuronas. Esto inhibe un importante sistema excitador y a la larga el organismo responde con una regulación al alza de la excitación aumentando el número de receptores NMDA. El etanol también aumenta la concentración cerebral de adenosina, un neurotransmisor inhibidor. Estas

tres acciones son las responsables del efecto sedante de la intoxicación alcohólica. La regulación a la baja de la inhibición mediada por GABA y la regulación al alza de los receptores de NMDA explican los efectos excitadores de la abstinencia de etanol.

Los datos clínicos y en animales sugieren que repetidos episodios de abstinencia alcohólica pueden conducir a un aumento de los signos y síntomas en episodios subsiguientes de abstinencia, incluido un mayor riesgo de crisis por abstinencia alcohólica (activación propagada o *kindling*). Esto puede explicar por qué las crisis por abstinencia alcohólica tienden a empezar únicamente después de varios años de abuso del alcohol.

D. Diagnóstico diferencial

Las crisis por abstinencia alcohólica tienen que diferenciarse de otras causas de crisis en pacientes con alcoholismo ([tabla 8-2](#)), como: *a*) abstinencia de fármacos sedantes (benzodiazepinas, barbitúricos); *b*) intoxicación por drogas (cocaína, anfetaminas, fenciclidina); *c*) traumatismos craneales (contusión, hematoma subdural o intracerebral); *d*) accidente cerebrovascular; *e*) infecciones (meningitis, absceso cerebral); *f*) problemas metabólicos (hipomagnesemia, hiponatremia, hipoglucemia), y *g*) epilepsia recurrente crónica (que puede verse exacerbada por la abstinencia de alcohol). Pueden estar presentes múltiples causas.

E. Conducta a seguir

1. Evaluación. Deben obtenerse los antecedentes de crisis y de alcohol a partir del paciente y de observadores fiables. Es preciso evaluar al paciente en busca de otras causas de crisis y de complicaciones del alcoholismo, especialmente aquellas que pueden precipitar una abstinencia brusca de alcohol (meningitis, neumonía, peritonitis, traumatismos craneales o de otra índole, sangrado gastrointestinal, pancreatitis). Las pruebas de rutina incluirán un recuento celular sanguíneo completo, bioquímica sanguínea, estudio de tóxicos (cocaína, barbitúricos y benzodiazepinas) y radiografía de tórax. Hay que investigar enérgicamente toda clase de fiebre, ya que cualquiera inexplicada puede estar causada por una meningitis que se presente sin rigidez de nuca. La fiebre de origen desconocido o la fiebre con rigidez de nuca exige una punción lumbar una vez que se haya descartado un aumento de la presión intracraneal mediante TC o RM. Estos estudios de neuroimagen también están indicados si hay indicios de traumatismo cerebral, una exploración neurológica con alteraciones focales

o manifestaciones focales de las crisis. El estudio EEG ya se ha comentado anteriormente, en la sección II.B.

2. Medidas generales

- a. Estabilizar las constantes vitales.
- b. Tratar inmediatamente los cuadros potencialmente mortales (estado epiléptico, infarto de miocardio).
- c. Llevar a cabo la evaluación diagnóstica.
- d. Administrar 50 mg o 100 mg de tiamina i.m. o i.v. a todos los pacientes antes de administrarles glucosa (la infusión de glucosa antes de la tiamina puede vaciar los depósitos de tiamina y precipitar una enfermedad de Wernicke).

Las multivitaminas no poseen una eficacia probada.

- e. Corregir los trastornos hidroelectrolíticos (magnesio, potasio, sodio).

Adviértase que el exceso de fluidos puede aumentar la presión intracraneal en aquellos pacientes con lesiones ocupantes de espacio. La hiponatremia únicamente necesita tratarse cuando es sintomática o grave; la corrección excesivamente rápida del sodio puede precipitar una mielinosis pontina central. La hipomagnesemia puede contribuir a las crisis o a los temblores; no debe administrarse más de 1 mg de $MgSO_4$ i.v. cada 6 h a los pacientes con una función renal normal.

3. Medidas específicas. Las dosis de 2 mg a 5 mg de lorazepam i.v. suelen detener las crisis por abstinencia alcohólica. Pueden administrarse dosis adicionales de 2 mg cada 4 h, por cualquier vía, para detener las crisis por abstinencia tardías (infrecuentes) o la recurrencia de los síntomas de abstinencia (frecuentes).

La actividad comicial prolongada puede tratarse con 2,5 mg/min de diazepam hasta el cese de las crisis (debe vigilarse la depresión respiratoria, la hipotensión, o ambas cosas). Posteriormente pueden administrarse dosis de 5 mg a 10 mg cada 4 h a 8 h según sea necesario para las crisis por abstinencia tardías o para la recurrencia de los síntomas de abstinencia.

Las dosis inmediatas y de mantenimiento de benzodiazepinas que resultan necesarias para obtener el efecto deseado (ausencia de crisis, paciente relajado pero despierto) varían mucho. La dosis inicial debe ser la

mínima para detener las crisis y resolver los síntomas de abstinencia. Las dosis de mantenimiento deben administrarse según se necesiten, ya que el diazepam y el lorazepam pueden acumularse hasta unos valores tóxicos si se proporcionan repetidamente. La fenitoína no resulta útil en las crisis por abstinencia alcohólica, pero puede ser valiosa en la epilepsia crónica exacerbada por la abstinencia de alcohol. Puede administrarse una dosis de carga de fenitoína según la pauta descrita en el [capítulo 12](#).

III. Síndromes epilépticos relacionados con fármacos o drogas

A. Crisis inducidas por drogas recreativas

Las anfetaminas, la cocaína, la fenciclidina, y combinaciones de estas drogas, son la causa más frecuente de las crisis inducidas por drogas recreativas. Las crisis son independientes de la vía de administración y pueden aparecer con la primera dosis o tras un abuso prolongado.

1. Anfetaminas, cocaína y fenciclidina

a. Introducción y mecanismos de acción. Las anfetaminas incluyen el sulfato de anfetamina, la dextroanfetamina y la metanfetamina. Se trata de unos estimulantes simpáticos que actúan a través de sistemas mediados por la adrenalina y la dopamina. Las anfetaminas pueden fumarse o tomarse por vía oral.

La cocaína es un potente estimulante simpático y del sistema nervioso central (SNC), así como un eficaz anestésico local. Los efectos simpaticomiméticos se deben al bloqueo de la recaptación de los neurotransmisores noradrenalina, acetilcolina, serotonina y dopamina por parte de las neuronas presinápticas. La cocaína puede fumarse (*crack*) o tomarse por vía nasal, oral o intravenosa. La cocaína se adultera frecuentemente con otras drogas de abuso (anfetaminas, opiáceos, fenciclidina).

La fenciclidina (PCP, «polvo de ángel») es un estimulante simpático y un potente psicotomimético que puede producir estimulación o depresión del SNC, según la dosis. En dosis elevadas, también posee propiedades colinérgicas. La fenciclidina puede fumarse o tomarse por vía nasal, oral o

intravenosa.

b. Cuadro clínico. Estas tres drogas comparten muchas similitudes en sus manifestaciones clínicas y su tratamiento, debido a que las tres son estimulantes simpáticos que también pueden provocar la estimulación del SNC.

Las manifestaciones tóxicas menores incluyen taquipnea, taquicardia (ocasionalmente, bradicardia con la cocaína), hipertensión leve, sequedad de boca, mareos, dolor torácico, palpitaciones, calambres abdominales, náuseas, diarrea, midriasis, diaforesis, rubefacción, hiperactividad, hiperreflexia, irritabilidad, confusión, aprensión y alucinaciones.

Las manifestaciones tóxicas mayores incluyen hipertensión grave (puede asociarse a una hemorragia intracraneal), taquiarritmias (que pueden progresar hacia una taquicardia o una fibrilación ventriculares), hipertermia grave (puede provocar coagulopatías, rabdomiólisis o insuficiencia renal), crisis (tónico-clónicas), acidosis, delirium, psicosis, coma e isquemia o infarto de miocardio. Pueden producirse hipotensión o colapso circulatorio (en ocasiones mortal) debido a arritmias cardíacas, infarto de miocardio, o depleción de catecolaminas.

Las manifestaciones especiales de la intoxicación por cocaína incluyen la depresión respiratoria (a menudo precedida por una crisis tónico-clónica, puede provocar muerte súbita) y una marcada toxicidad cardíaca (sensibiliza el miocardio a la adrenalina y la noradrenalina, posee efectos cardiotoxicos directos y provoca el espasmo de las arterias coronarias).

Las manifestaciones especiales de la intoxicación por fenciclidina incluyen la tríada de alteración del estado mental (agitación, confusión, conducta violenta o extraña, psicosis, catatonía, estupor, coma), hipertensión y nistagmo vertical u horizontal. También puede producirse hipersecreción bronquial, broncoespasmo o reacciones distónicas.

c. Conducta a seguir. La mayoría de las crisis relacionadas con estimulantes consisten en crisis tónico-clónicas únicas. Las crisis múltiples o focales sugieren el consumo adicional de otras drogas o un trastorno comicial subyacente.

Las crisis se tratan inmediatamente con lorazepam o diazepam por vía intravenosa. Deben administrarse las dosis adecuadas para interrumpir las crisis y para disminuir la agitación, la hipertensión y la taquicardia. Las

crisis prolongadas o repetitivas exigen la administración de una dosis de carga de fenobarbital o fenitoína según las pautas descritas en el [capítulo 7](#). Las crisis persistentes pueden hacer necesaria la anestesia general con pentobarbital. En los pacientes con crisis debe evaluarse la presencia de una hemorragia intracraneal u otras lesiones del SNC, además de rabdomiólisis.

Otros aspectos de la conducta a seguir ante estos casos consisten en proporcionar un ambiente tranquilo y silencioso, el lavado gástrico, la sedación y el tratamiento de otras manifestaciones, como las arritmias, la hipertensión, la hipotensión, la depresión respiratoria, la hipertermia, el dolor torácico, los trastornos de conducta, la actividad motora incontrolable y (con la fenciclidina) reacciones distónicas y broncoespasmo. Se remite al lector interesado en el tema a un libro de texto de medicina de urgencias, como el de Howell (v. bibliografía).

2. Opiáceos. Aunque los opiáceos suelen provocar depresión del SNC, la sobredosis con meperidina o propoxifeno puede desencadenar una crisis. Para revertir los efectos sobre el SNC (incluidas las crisis) de la intoxicación por opiáceos se utiliza el hidrocloreuro de naloxona. Una sobredosis de propoxifeno puede precisar dosis superiores a las habituales.

B. Crisis inducidas por sustancias de uso no recreativo

Una larga lista de fármacos que se prescriben para indicaciones válidas pueden precipitar crisis ([tabla 8-3](#)).

Los antidepresivos y los antipsicóticos merecen una atención especial, debido a que no resulta infrecuente la asociación de epilepsia con depresión o psicosis. El uso de estos fármacos en personas con epilepsia se comenta en el [capítulo 10](#).

Las altas dosis de penicilina intravenosa pueden inducir un estado epiléptico resistente, especialmente en aquellos pacientes con lesiones cerebrales estructurales. En esta situación debe interrumpirse inmediatamente la administración de penicilina. Las evidencias teóricas y empíricas indican que el fenobarbital revierte las crisis inducidas por penicilina debido a sus acciones opuestas sobre los canales del cloro.

C. Crisis por abstinencia de fármacos sedantes e hipnóticos

1. Descripción y mecanismo de acción. Los fármacos que suelen producir crisis por abstinencia pertenecen a los grupos de hipnótico-sedantes:

barbitúricos, benzodiazepinas y fármacos sedante-hipnóticos no barbitúricos. El mecanismo de acción y el cuadro clínico de las crisis provocadas por la abstinencia de estos fármacos son parecidos a los de las crisis por abstinencia alcohólica.

2. Cuadro clínico. La aparición de los síntomas depende de la duración de la acción y de la semivida de eliminación del fármaco. Los fármacos de acción corta (p. ej., el alprazolam) pueden provocar manifestaciones por abstinencia en 24 h; los de acción prolongada (p. ej., el diazepam o el fenobarbital) pueden no mostrar signos de abstinencia durante 7 días o más. Los síntomas incluyen debilidad, insomnio, intranquilidad, anorexia, aprensión, cefaleas, ansiedad e irritabilidad. Los signos incluyen temblor, fiebre, diaforesis, deshidratación, taquicardia, hipotensión postural, disnea e hiperreflexia. Puede haber manifestaciones más graves como mioclono, crisis (que pueden progresar hacia un estado epiléptico), hiperpirexia, alucinaciones y delirium.

Tabla 8-3. Fármacos seguros y no seguros en pacientes con porfiria

Fármacos seguros	Fármacos no seguros
Acetazolamida	Ácido flufenámico
Alopurinol	Ácido valproico
Aminoglucósidos	Anticonceptivos orales
Amitriptilina	Barbitúricos
Aspirina	Carbamazepina
Atropina	Cloramfenicol
Bromuros	Clordiazepóxido
Bupivacaína	Difenhidramina
Clorpromazina	Enalapril
Codeína	Ergóticos
Corticoesteroides	Eritromicina
Diazepam	Etanol
Estreptomina	Fenitoína
Gabapentina	Flucloxacilina
Heparina	Griseofulvina
Hidrato de cloral	Hidroclorotiazida
Insulina	Imipramina
Meclicina	Lisinopril
Meperidina	Metildopa
Morfina	Metoclopramida
Paracetamol	Nifedipino
Penicilinas	Pentazocina
(v. excepciones en <i>Fármacos no seguros</i>)	Piroxicam
Procaína	Pivampicilina
Proclorperazina	Progesterona
Prometazina	Pirazinamida
Propoxifeno	Rifampicina
Propranolol	Sulfonamidas
Propiltiouracilo	Teofilina
Quinidina	Verapamilo
Temazepam	
Tetraciclina	
Tiroxina	
Trifluoperazina	
Warfarina	

De Eisenschenk S, Gilmore RL. Seizures associated with nonneurological medical conditions. En: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:657-670, con autorización.

3. Conducta a seguir

a. Dependencia de barbitúricos o de hipnótico-sedantes no barbitúricos. La tolerancia a los fármacos sedantes o hipnóticos se confirma mediante la administración de 200 mg de fenobarbital por vía i.v. u oral. La ausencia de sedación tras 1 h confirma la existencia de tolerancia. A partir de la anamnesis se calcula la dosis diaria habitual que toma el paciente. Inicialmente se administra esa dosis del fármaco de abuso (o una dosis equivalente de fenobarbital, hasta los 500 mg diarios) en una pauta de tres tomas al día para luego ir disminuyéndola gradualmente. Las

dosis siguientes son equivalentes a 30 mg de fenobarbital: 100 mg de pentobarbital, 500 mg de hidrato de cloral, 350 mg de etclorvinol, 250 mg de glutetimida o 250 mg de metacualona.

b. Dependencia de las benzodiazepinas. Se readministra la dosis diaria de benzodiazepina (o una dosis equivalente de fenobarbital, hasta los 500 mg diarios) en una pauta de tres tomas al día, para luego ir disminuyéndola gradualmente. Las dosis siguientes son equivalentes a 30 mg de fenobarbital: 10 mg de diazepam o 100 mg de clordiazepóxido.

D. Crisis por abstinencia de otros fármacos o drogas

La interrupción súbita de la toma de opiáceos, anfetaminas o cocaína puede inducir crisis tónico-clónicas. La interrupción súbita de la medicación antiepiléptica en un paciente con epilepsia puede precipitar el tipo de crisis habituales que suele presentar el paciente, un estado epiléptico, o ambos.

IV. Eclampsia

A. Definición

La preeclampsia (toxemia gravídica) es un trastorno del embarazo que consiste en proteinuria y edema después de la vigésima semana de gestación. Se trata de un trastorno complejo que puede afectar a varios sistemas orgánicos y producir edema pulmonar, oliguria, coagulación intravascular diseminada y hemorragias hepáticas. Los problemas neurológicos incluyen cefaleas, confusión, hiperreflexia, alucinaciones visuales e incluso ceguera. La eclampsia constituye la aparición de crisis comiciales no debidas a una enfermedad neurológica concurrente, como la epilepsia de larga evolución o lesiones estructurales cerebrales, en una mujer que cumple los criterios de preeclampsia. El momento en que aparecen las crisis no se correlaciona con la gravedad de la preeclampsia, y las crisis pueden presentarse incluso cuando sólo hay unos pocos signos de preeclampsia.

Las causas de la preeclampsia y la eclampsia no se conocen bien, y no está claro por qué se producen crisis en estos trastornos. Hay indicios que sugieren que en la patogenia de este cuadro desempeñan un papel importante el daño endotelial, el aumento de la agregación plaquetaria y el consumo de plaquetas, además de la hipertensión. El examen

anatomopatológico del cerebro ha mostrado edema cerebral difuso; hemorragias subaracnoideas, subcorticales y petequiales, y pequeños infartos en múltiples regiones del cerebro.

B. Semiología de las crisis

Las crisis pueden ser parciales o secundariamente generalizadas, y pueden aparecer antes, durante o después del parto. Aunque resultan más frecuentes en el primer día del posparto, algunas pacientes pueden presentarlas hasta 1 mes después de dar a luz.

C. Hallazgos electroencefalográficos

Los EEG suelen ser patológicos, con lentificación focal o difusa y actividad epileptiforme. Esta última puede ser focal, multifocal o generalizada.

D. Tratamiento

El sulfato de magnesio ha constituido el tratamiento estándar para la preeclampsia y la eclampsia. El magnesio bloquea el canal NMDA, un subtipo del receptor de glutamato. Por lo tanto, el bloqueo por el magnesio puede actuar a la vez como anticonvulsivo y como neuroprotector a través de este mecanismo. El sulfato de magnesio también podría actuar como antagonista del calcio e impedir la vasoconstricción cerebral y la consiguiente agresión cortical epileptógena. Aunque el magnesio no resulta un tratamiento eficaz en otras formas de epilepsia, actualmente se ha demostrado su papel en el tratamiento de las crisis secundarias a la eclampsia. Sin embargo, el sulfato de magnesio no está exento de inconvenientes: tiene una semivida corta y puede provocar sedación en la madre e hipotonía, hiporreflexia y letargia en el recién nacido.

Otros fármacos que se utilizan en el tratamiento de las crisis por eclampsia incluyen la fenitoína, el nimodipino, el diazepam y el lorazepam. La primera es particularmente útil, ya que es eficaz para detener las crisis y tiene unos efectos mínimos sobre el neonato. Para el estado epiléptico puede administrarse una dosis de carga de 20 mg/kg, y las dosis de mantenimiento pueden iniciarse 24 h después. Se ha observado que el nimodipino es inferior al sulfato de magnesio en la prevención de la eclampsia.

V. Crisis reflejas

En las crisis reflejas, algún estímulo o acontecimiento específico suele ser el causante de las crisis. Tal como se utiliza habitualmente el término, las *crisis reflejas* incluyen casos en los que el estímulo no produce invariablemente una crisis, en los que pueden aparecer crisis espontáneas o en los que se cumplen estas dos circunstancias.

Los estudios en animales indican que las crisis reflejas pueden estar causadas por neuronas hiperexcitables (desde un punto de vista estructural o bioquímico) de las áreas receptoras primarias o de sus conexiones eferentes. La entrada de un estímulo activa las neuronas hiperexcitables.

Los tipos de estímulos que pueden provocar las crisis son visuales (los más comunes), somatosensoriales, pensar, oír música, comer, leer, hacer ejercicio, la propiocepción, la praxis y otros.

A. Crisis reflejas con desencadenantes visuales

Las crisis reflejas visuales se dividen en dos grupos principales, según si están inducidas por luces intermitentes.

1. Crisis inducidas por luces intermitentes. En un grupo definido de pacientes con epilepsia fotosensible, las crisis son provocadas por luces intermitentes y en el EEG se observan descargas epileptiformes inducidas por las luces del estroboscopio. La respuesta fotoconvulsiva se caracteriza por puntasondas y complejos punta-onda múltiples que son bilateralmente sincrónicos, simétricos y difusos. Este patrón contrasta con el de las puntas que guardan una relación temporal con la estimulación fótica y están restringidas a la región occipital, lo que puede constituir un hallazgo normal (reclutamiento fisiológico). La respuesta fotoconvulsiva puede ser autolimitada y cesar durante la estimulación o prolongarse más allá de ésta. Las crisis provocadas por estimulación fótica suelen ser primariamente generalizadas: crisis tónico-clónicas, de ausencia, o mioclónicas generalizadas. Aunque algunos pacientes con crisis parciales pueden presentar respuestas fotoconvulsivas durante el EEG, no es frecuente que la estimulación fótica provoque una crisis parcial. Las descargas epileptiformes generalizadas durante la estimulación fótica se correlacionan con crisis generalizadas, mientras que las descargas focales suelen asociarse a las crisis parciales.

Las crisis fotosensibles pueden clasificarse en dos grandes grupos: a)

crisis fotosensibles puras, en las que las crisis clínicas únicamente se producen cuando el paciente se expone al estímulo fótico, y *b*) crisis fotosensibles, en las que aparecen crisis espontáneas además de las inducidas por la estimulación lumínica. Los estímulos precipitantes que pueden producir una crisis incluyen la televisión y los videojuegos, el reflejo del sol en el agua, la luz del sol vista a través de las hojas de los árboles cuando hay brisa o al conducir por carreteras flanqueadas por árboles, las luces de discoteca y la luz de fluorescentes defectuosos. La epilepsia fotosensible suele aparecer alrededor de la pubertad, con una edad media al inicio de 14 años. Algunos pacientes experimentan sensaciones agradables durante las crisis fotosensibles y se las provocan a sí mismos realizando actividades como agitar rápidamente las manos frente a los ojos o fijando adrede la mirada en luces intermitentes.

2. Crisis no inducidas por luces intermitentes. Pueden producirse crisis de ausencia, mioclónicas o, más raramente, tónico-clónicas en respuesta a algunos patrones (crisis sensibles a patrones). Típicamente se trata de patrones a rayas, como una pantalla de televisión vista a corta distancia, tela o ropa rayada, o los escalones de las escaleras mecánicas. En algunas personas se pueden producir crisis de ausencia o mioclónicas al cerrar los ojos. Algunas personas con crisis sensibles a los patrones o con crisis inducidas por el cierre de los ojos se provocan deliberadamente las crisis debido a las sensaciones agradables que se asocian a ellas.

B. Crisis reflejas inducidas por estímulos no visuales

1. Crisis inducidas por el pensamiento. Algunos pacientes sufren crisis mioclónicas, de ausencia o tónico-clónicas inducidas por tareas mentales específicas. Éstas incluyen los juegos de cartas o de mesa, el cálculo mental, la manipulación de información espacial y la toma de decisiones complejas. A menudo están presentes más de un desencadenante, unas crisis espontáneas, o ambas cosas a la vez. Los EEG interictales son normales o muestran fotosensibilidad (25%). Los EEG ictales muestran patrones generalizados de punta-onda. La edad de inicio es la adolescencia, y afecta predominantemente al sexo masculino.

2. Crisis musicógenas. Algunos pacientes presentan crisis parciales simples, crisis parciales complejas, o ambas, en respuesta a la música (a menudo por una pieza específica). Es posible que intervengan reacciones emocionales mediadas por estructuras límbicas. Los EEG interictales

muestran una actividad aguda y lenta en las derivaciones temporales, que es más frecuente en hemisferio derecho.

3. Crisis alimentarias. La visión o el olor de la comida, o la distensión gástrica después de ingerir alimentos pueden provocar crisis parciales simples o complejas. Estos pacientes suelen tener una epilepsia focal sintomática originada en la región temporolímbica. La estimulación sensorial, vegetativa o emocional de dicha área durante la ingesta parece activar las crisis.

4. Crisis por la lectura y crisis inducidas por el lenguaje. Leer (normalmente durante mucho rato), hablar o escribir pueden provocar crisis con un patrón típico de sacudidas o chasqueos de la mandíbula seguidos por una crisis generalizada, si no se interrumpe la actividad desencadenante. Pueden faltar las sacudidas de la mandíbula, producirse crisis espontáneas, o ambas circunstancias. El EEG interictal suele ser normal. Los EEG ictales pueden mostrar descargas focales (temporoparietales) o generalizadas.

5. Crisis inducidas por el ejercicio. Estas crisis pueden aparecer tras varios minutos de ejercicio intenso. Las crisis clínicas toman la forma de crisis parciales complejas de tipo temporal. En el EEG interictal pueden verse elementos agudos o lentos.

6. Crisis inducidas por estímulos propioceptivos (crisis inducidas por el movimiento). Los estímulos repentinos e inesperados pueden producir crisis tónicas lateralizadas en aquellos pacientes con lesiones en el área motora complementaria o en la corteza frontal mesial (epilepsia del sobresalto). Un segundo síndrome consiste en crisis inducidas por movimientos activos o pasivos sin sobresalto.

7. Crisis inducidas por praxis. La realización de ciertas tareas, como escribir a máquina, puede provocar crisis mioclónicas, de ausencia o tónico-clónicas. Los EEG obtenidos simultáneamente durante las crisis muestran puntas bilaterales o punta-onda, a menudo de predominio central. Muchos pacientes presentan otros tipos de crisis generalizadas, como la epilepsia mioclónica juvenil.

8. Crisis desencadenadas por la estimulación somatosensorial. Tocar o frotar partes del cuerpo puede inducir crisis parciales, a menudo con síntomas sensoriales localizados. Éstas se producen en pacientes con lesiones postraumáticas y se tratan con fármacos para las crisis parciales.

9. Otros tipos de epilepsias reflejas. Se ha informado de crisis que aparecen con el tacto, al cepillarse los dientes, andar, defecar, con el agua caliente y por estimulación vestibular.

C. Conducta a seguir ante las crisis reflejas

La estrategia frente a las crisis reflejas ofrece tres opciones: *a)* evitar el desencadenante; *b)* terapia de desensibilización, y *c)* fármacos antiepilépticos. En algunos pacientes, aunque no en todos, es eficaz evitar los desencadenantes. La epilepsia provocada por la televisión puede mejorar si se aumenta la distancia a la pantalla, utilizando una pantalla pequeña en una habitación bien iluminada y usando un mando a distancia para no tener que acercarse mucho al aparato. La terapia de desensibilización se ha utilizado con éxito en muchas variedades de epilepsia refleja. El ácido valproico y la lamotrigina son los fármacos de elección para las epilepsias reflejas con crisis de ausencia, mioclónicas o tónico-clónicas. Las crisis parciales se tratan con oxcarbazepina, carbamazepina o fenitoína.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on quality Improvement Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999;103:1307-1308.
2. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003; 348:304-311.
3. D'Onofrio G, Tathlev NK, Ulrich AS, et al. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999;340: 915-919.
4. Duchowny M. Febrile seizures in childhood. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:601-608.
5. Dulac O. Use of antiepileptic drugs in children. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:119-131.
6. Eisenschenk S, Gilmore RL. Seizures associated with nonneurological

medical conditions. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:657-670. (Has reviews of eclampsia and drug- and alcohol-related seizures.)

7. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, et al., eds. Phenobarbital for febrile seizures: effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990;322:364-369.

8. Gilliam FG, Chiappa RH. Significance of spontaneous epileptiform abnormalities associated with photoparoxysmal response. *Neurology* 1995;45:453-456.

9. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., eds. *Toxicologic emergencies*. East Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1997.

10. Harkin LA, McMahan JM, Iona X, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007;130:843-852.

11. Hirtz DG, Nelson KB. The natural history of febrile seizures. *Annu Rev Med* 1983;34:453-471.

12. Howell JM. *Emergency medicine*. Philadelphia: Saunders; 1998.

13. Iwasaki N, Nakayama J, Hamano K, et al. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43(suppl 9):32-35.

14. Kaplan PW, Repke JT. Eclampsia. *Neurol Clin* 1994;12:565-582.

15. Leone M, Bottacchi E, Beghi E, et al. Alcohol use is a risk factor for a first generalized tonic-clonic seizure. *Neurology* 1997;48:614-620.

16. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333: 201-205.

17. O'Dell C, Shinnar S, Ballaban-Gil KR, et al. Rectal diazepam gel in the home management of seizures in children. *Pediatr Neurol* 2005;33: 166-172.

18. Porter RJ, Mattson RH. Alcohol and drug abuse. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:2629-2635.

19. Roman NP, Colton T, Labazzo J, et al., eds. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993;329:79-84.

20. Ryan SG. Ion channels and the genetic contribution to epilepsy. *J Child Neurol* 1999;14:58-66.
21. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:75-81.
22. Stein RJ, Chudnofsky CR. *Emergency medicine*. Boston: Little, Brown; 1994.
23. Strum JW, Fedi M, Bercovic SF, et al. Exercise-induced temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002;59:1246-1248. (A video is available with this reference. See article for details.)
24. Tarkka R, Paakko E, Pyhtinen J, et al. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow up study. *Neurology* 2003;60:215-218.
25. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med* 1998;338:723-728.
26. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001;68:859-865.
27. Weiser HG, Hungerbuhler H, Siegel AM, et al. Musicogenic epilepsy: review of the literature and case report with single photon emission computed tomography. *Epilepsia* 1997;38:200-207.
28. Wolf P. Behavioral therapy. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:1359-1364.
29. Zifkin B, Anderman F. Epilepsy with reflex seizures. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:537-550.

9 Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las tareas diagnósticas en la conducta a seguir ante la epilepsia incluyen el establecimiento de un diagnóstico de la crisis y de la etiología y la identificación de los factores precipitantes. Esto puede lograrse mediante una combinación de anamnesis, exploración física, electroencefalografía (EEG) y pruebas complementarias. Los problemas más frecuentes que plantea el diagnóstico diferencial se tratan al final del presente capítulo.

I. Diagnóstico de la crisis

El primer paso ante un paciente con un posible diagnóstico de epilepsia es establecer de forma concluyente si tiene epilepsia. Los pacientes que se diagnostican erróneamente como epilépticos se verán sujetos a muchas molestias innecesariamente, entre las que se encuentran una medicación que puede provocar importantes efectos secundarios, pruebas complementarias costosas, pérdida del carné de conducir y una posible pérdida del empleo. Las entidades patológicas específicas que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas se tratan en la sección IX.

Si un paciente tiene epilepsia, es fundamental determinar con exactitud el tipo o los tipos de crisis epilépticas que presenta, para que pueda recibir un tratamiento correcto. El diagnóstico del tipo de crisis debe establecerse de acuerdo con la *Clasificación internacional de las crisis epilépticas*, que hemos tratado someramente en el capítulo 1 y con mayor detalle en el [capítulo 2](#). También debe identificarse el síndrome específico de epilepsia, ya que el tratamiento de un tipo de crisis puede variar en función del síndrome de epilepsia en el que esté incluido. Por ejemplo, las crisis tónico-clónicas en el contexto de una epilepsia del lóbulo temporal mesial se tratan a menudo de forma diferente que las mismas crisis cuando forman parte de una epilepsia

mioclónica juvenil.

II. Diagnóstico etiológico

La epilepsia es un síntoma, no una enfermedad. Una crisis puede ser un síntoma de un traumatismo cerebral, ya sea reciente o antiguo, un tumor cerebral, un absceso cerebral, encefalitis, meningitis, un trastorno metabólico, una intoxicación por fármacos o drogas, la abstinencia de fármacos o drogas y muchos otros procesos patológicos. Es imperativo el diagnóstico y el tratamiento de la causa subyacente de la crisis que presenta un paciente, para no pasar por alto un proceso patológico cerebral reversible y facilitar así el control de la crisis.

III. Factores precipitantes

Además de determinar la causa o las causas subyacentes del trastorno comicial de un paciente, también es importante identificar y abordar los factores que precipitan las crisis en cada individuo, como la ansiedad, la privación de sueño y la abstinencia de alcohol ([fig. 9-1](#)). El control de estos factores precipitantes reduce la frecuencia de la crisis y la necesidad de medicación del paciente.

IV. Anamnesis

La mejor forma de diagnosticar qué tipo de crisis tiene un paciente es observar una crisis, aunque normalmente el médico no tiene la oportunidad de hacerlo. A menudo, la información más relevante para el diagnóstico diferencial se obtiene del interrogatorio del propio paciente, de observadores fidedignos o de ambos. Debe animarse a los miembros de su familia y a los amigos del paciente para que intenten grabar en vídeo las crisis, siempre que sea posible.

La anamnesis para el diagnóstico de la crisis debe incluir detalles precisos de lo sucedido antes, durante y después de la crisis a partir del propio

paciente y de los observadores. Constituyen detalles importantes los signos y los síntomas de crisis parcial (motores, sensoriales, vegetativos, psíquicos); la alteración de la consciencia; los automatismos; los movimientos tónicos, clónicos o de ambos tipos; la mordedura de la lengua; la incontinencia, y la conducta posictal. La duración, el momento en que se presenta (p. ej., al despertarse, cuando está adormecido, durante el sueño) y la frecuencia de las crisis también son datos importantes. Por ejemplo, las crisis tónico-clónicas que tienen lugar durante las primeras horas de sueño son normalmente secundariamente generalizadas, mientras que las que se producen al despertar suelen ser primariamente generalizadas. El paciente no suele hacer referencia a la presencia pasada o actual de otros tipos de crisis (sobre todo, las mioclónicas o las de ausencia) y debe preguntársele específicamente a este respecto. Más adelante, en la sección IX, se tratan aquellas preguntas específicas sobre entidades que pueden confundirse con crisis epilépticas.

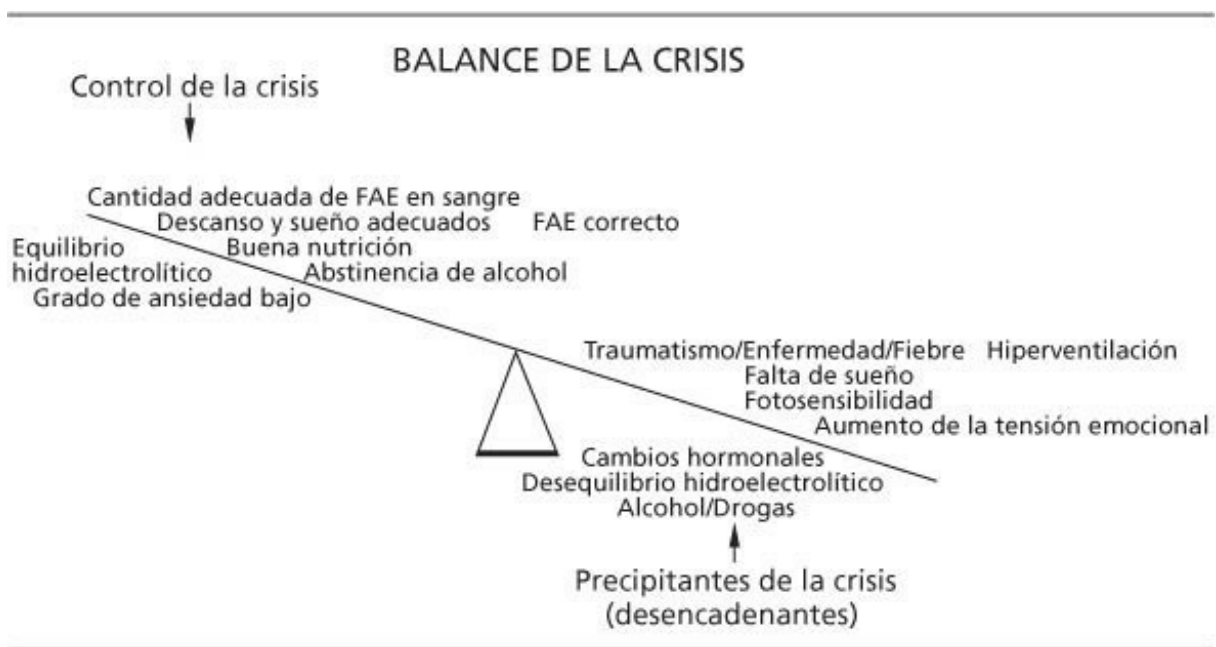


Figura 9-1. Factores que promueven el control de la crisis y factores precipitantes de las crisis. FAE, fármaco antiepiléptico.

La anamnesis orientada a la determinación de la etiología debe incluir preguntas sobre los antecedentes familiares de epilepsia, traumatismos craneales, complicaciones del parto, convulsiones febriles, infecciones de los senos y del oído medio (que pueden erosionar el hueso y producir un foco cerebral), el abuso de alcohol o de drogas y síntomas de tumor maligno.

El interrogatorio sobre los factores precipitantes debe incluir factores como la fiebre, la ansiedad, la privación de sueño, el ciclo menstrual, el alcohol, la hiperventilación, las luces intermitentes o la televisión ([fig. 9-1](#)).

V. Exploración física

A pesar de que, para algunos, la neuroimagen ha sustituido al examen neurológico, no debe subestimarse el valor de la exploración física. Frecuentemente, un examen físico y neurológico detallado puede apuntar a la etiología de la epilepsia. La exploración física debe orientarse a poner de manifiesto: pruebas de un traumatismo craneal reciente o pasado; infecciones de oído o senos; anomalías congénitas (p. ej., hemiatrofia, estigmas de esclerosis tuberosa); anomalías neurológicas focales o difusas; estigmas del abuso de alcohol o de drogas, y signos de cáncer. La observación de signos sutiles pero fidedignos puede ser útil para sacar a la luz pruebas de alteraciones cerebrales focales que indican la presencia de epilepsia focal sintomática. Estos signos pueden incluir asimetrías faciales, asimetría del tamaño de los pulgares (que indica una lesión cerebral contralateral durante la infancia y la niñez), desviación o pronación de las manos extendidas, una postura distónica al andar sobre los lados del pie y dificultad para la denominación (disfunción temporal izquierda). Por último, en aquellos pacientes con crisis de ausencia que no reciben ningún tratamiento, una hiperventilación enérgica durante 3 min provoca generalmente una crisis de ausencia.

VI. Electroencefalografía

El EEG es una herramienta diagnóstica de gran ayuda en el estudio de un trastorno comicial. Confirma la presencia de actividad eléctrica anómala, facilita información respecto al tipo de trastorno comicial y revela la localización del foco epiléptico. Se utilizan tanto el registro analógico (trazo sobre papel) como el digital. En algunos casos, el EEG convencional es normal, aunque el paciente tiene crisis o se sospecha que las padece. En estas circunstancias, se repite el estudio después de someter al paciente a una privación de sueño (4 h o menos de sueño la noche anterior al estudio);

también pueden utilizarse derivaciones especiales (p. ej., temporal o esfenoideal). Este procedimiento resulta útil para resaltar la anomalía en muchos casos, especialmente si las descargas proceden del lóbulo temporal.

Si la anamnesis apunta inequívocamente a un trastorno comicial, el paciente debe recibir un tratamiento a pesar de que los EEG de vigilia o con privación de sueño sean normales. El EEG habitual estudia un período de tiempo de aproximadamente 1 h y es normal en un considerable porcentaje de pacientes con epilepsia. En caso de dudas sobre si un paciente tiene o no crisis o si no puede determinarse el tipo de crisis a pesar de haber realizado una anamnesis y una exploración física detalladas y un EEG de vigilia y con privación de sueño, a menudo puede llegarse al diagnóstico mediante una monitorización prolongada del EEG.

VII. Exploraciones complementarias (incluida la neuroimagen)

Habitualmente deben realizarse las pruebas que enumeramos a continuación para evaluar la causa de un trastorno epiléptico de nuevo diagnóstico: estudios metabólicos, registros EEG en condiciones de vigilia y durante el sueño, y una resonancia magnética (RM) o una tomografía computarizada (TC). Es preferible una RM a un TC, debido a su mayor sensibilidad y especificidad para detectar lesiones pequeñas. Si hay sospecha de abstinencia o de abuso de drogas o alcohol, hay que llevar a cabo un estudio toxicológico. Debe realizarse una punción lumbar (para determinar la presión de apertura, recuento de células, proteínas, glucosa, citología, cultivo y serología) ante la sospecha de un proceso neoplásico o infeccioso.

La American Academy of Neurology ha publicado los parámetros para los estudios de neuroimagen (NI; es decir, RM y TC) en pacientes que sufren una primera crisis. Debe practicarse un estudio de NI de urgencia (realizar un escáner de inmediato), cuando el facultativo sospecha que existe una importante lesión estructural. Los estudios clínicos han demostrado una mayor frecuencia de lesiones potencialmente mortales en aquellos pacientes con déficits focales nuevos, estado mental alterado de forma persistente (con o sin intoxicación), fiebre, traumatismo reciente, antecedentes de cáncer o de anticoagulación, cefalea persistente o sospecha de síndrome de

inmunodeficiencia adquirida.

Debe considerarse un estudio de NI urgente (el escáner se incluye al hacer la derivación o se realiza antes de ésta cuando no se puede garantizar el seguimiento del problema neurológico del paciente) en aquellas personas que se han recuperado totalmente de la crisis sin que se haya identificado una causa clara de la misma (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia, sobredosis de tricíclicos) para ayudar a determinar una posible causa estructural. Puesto que es necesario un seguimiento adecuado para garantizar la salud neurológica de los pacientes, debe realizarse un estudio de NI urgente antes de la derivación cuando no pueda garantizarse dicho seguimiento.

Además, en aquellos pacientes que padecen una crisis por primera vez debe considerarse la NI de urgencia si el paciente tiene más de 40 años o ha tenido una crisis de inicio parcial.

La RM y la TC son las dos técnicas de neuroimagen utilizadas rutinariamente en el diagnóstico y el seguimiento de la epilepsia. Existen otros estudios de imagen especializados que se usan para localizar las lesiones que causan la crisis en vista a su resección quirúrgica. Dichos estudios incluyen la TC por emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission computed tomography*), la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*), la espectroscopia por resonancia magnética de protón y la magnetoencefalografía (MEG). Estas pruebas especializadas se comentan en el [capítulo 10](#).

VIII. Síntesis de la información

Mediante la combinación de la anamnesis, la exploración física y la información que proporciona el EEG, el médico debe ser capaz de determinar: *a*) si los episodios del paciente son crisis epilépticas y *b*) el tipo o tipos de crisis que sufre éste según la *Clasificación internacional de las crisis epilépticas* (v. cap. 2, [tabla 2-1](#)). Cuando esto no es posible, deben ampliarse los antecedentes (p. ej., con otros testigos), obtener datos EEG adicionales (p. ej., monitorización prolongada del EEG) o ambas cosas a la vez. Si el diagnóstico sigue siendo incierto aunque se haya recogido toda la información posible, el médico está obligado, por lo general, a actuar sobre la base de los antecedentes disponibles. Si éstos sugieren en un grado

considerable un tipo de crisis recurrente, habitualmente se pone en marcha un ensayo terapéutico con fármacos antiepilépticos adecuados al tipo de crisis. Si los antecedentes no sugieren claramente la posibilidad de crisis recurrentes, suele indicarse la observación sin tratamiento farmacológico. La conducta a seguir con un paciente que ha tenido una crisis aislada se trata en el [capítulo 10](#).

El tipo de crisis, combinado con la información adicional que proporcionan la anamnesis, la exploración física, el EEG y las pruebas complementarias, permiten determinar a menudo el síndrome epiléptico específico de cada paciente según la *Clasificación internacional de epilepsias y síndromes epilépticos*. Esto ayuda a seleccionar el tratamiento y el asesoramiento respecto al pronóstico y la presentación familiar.

IX. Diagnóstico diferencial de la epilepsia

Los problemas más frecuentes que presenta el diagnóstico diferencial de la epilepsia según la edad se muestran en la [tabla 9-1](#).

A. A cualquier edad

1. Epilepsia frente a migraña

Tabla 9-1. Diagnóstico diferencial de la epilepsia según la edad

- A. A cualquier edad
 - 1. Epilepsia frente a migraña
 - 2. Epilepsia frente a síncope
 - 3. Epilepsia frente a enfermedad de Ménière
 - 4. Epilepsia frente a descontrol episódico (ataques de ira)
 - 5. Epilepsia frente a crisis psicógena
 - 6. Crisis de ausencia frente a crisis parciales complejas
 - B. En los niños
 - 1. Epilepsia frente a trastorno del movimiento (tic, corea, temblor)
 - 2. Epilepsia frente a espasmos del llanto de tipo cianótico
 - 3. Epilepsia frente a síncope pálido infantil
 - 4. Epilepsia frente a síndrome del intervalo Q-T prolongado
 - 5. Epilepsia frente a alteraciones del sueño (terrores nocturnos, sonambulismo)
 - 6. Epilepsia frente a migraña abdominal frente a enfermedad intraabdominal
 - 7. Epilepsia frente a descontrol episódico
 - C. En los adultos
 - 1. Epilepsia frente a accidente isquémico transitorio
 - 2. Epilepsia frente a amnesia global transitoria
-

a. Manifestaciones comunes. La aparición episódica, la cefalea, el aura sensorial (visual, parestesias) o motora (debilidad), la pérdida de consciencia (migraña basilar) y la lentificación focalizada en el EEG son manifestaciones comunes tanto de la epilepsia como de la migraña. Ambos trastornos son frecuentes y pueden presentarse en un mismo paciente.

b. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de epilepsia. La ausencia de cefalea o una cefalea menos grave, bilateral y no pulsátil; una actividad paroxística en el EEG ictal y en el interictal (puntas, ondas agudas, punta-onda), y la lentificación persistente en el EEG interictal son manifestaciones que sugieren el diagnóstico de epilepsia.

c. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de migraña. Cefalea grave, unilateral y pulsátil; náuseas y vómitos; fotofobia; antecedentes familiares de migraña, y lentificación en el EEG únicamente durante el episodio o inmediatamente después de éste son manifestaciones que sugieren el diagnóstico de migraña.

d. Otros. Las auras neurológicas de la migraña pueden producirse con o sin cefalea. Existe una bibliografía amplia y contradictoria sobre el EEG en la migraña. Algunos pacientes que únicamente padecen migraña pueden presentar EEG anormalmente paroxísticos. La epilepsia abdominal y la migraña abdominal se comentan en la sección IX.B.6.

e. Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial puede verse en la [tabla 9-2](#).

2. Epilepsia frente a síncope

a. Definiciones. El síncope, o desvanecimiento, es la pérdida repentina de tono muscular, con pérdida del tono postural y una pérdida de consciencia asociada a la disminución de la presión arterial sistémica. Los episodios de síncope comienzan con una obnubilación de la consciencia que se acompaña de vértigo, náuseas y la palidez cérea de la piel. Generalmente, el episodio tiene una duración aproximada de 10 s.

El síncope puede deberse a uno de estos dos mecanismos: un fallo vegetativo o una mediación neural. En el primero, la actividad aferente simpática presenta deficiencias crónicas, de modo que la vasoconstricción es deficiente. Durante la bipedestación, la presión arterial siempre disminuye (esto es, se produce una hipotensión ortostática) y aparece el presíncope o el síncope. En el síncope mediado neuralmente, el fallo sintomático en los impulsos de vasoconstricción eferente (e hipotensión) se produce de forma episódica en respuesta a un desencadenante. Entre los episodios de síncope, los pacientes tienen una presión arterial normal y una respuesta ortostática normal.

Tabla 9-2. Comparación de la migraña con la epilepsia del lóbulo temporal

	Migraña	Epilepsia del lóbulo temporal
Duración del aura	2-5 min	5-30 s
Tipo de aura	Con mayor frecuencia fenómenos visuales	El aura suele ser difícil de definir y consiste en una sensación de miedo, de indiferencia o una molestia abdominal
Deterioro de la consciencia	Normalmente no, excepto en las crisis parciales complejas	La consciencia se deteriora en las crisis parciales complejas
Deterioro posictal	No hay deterioro posictal	Deterioro posictal en las crisis parcial compleja
Electroencefalograma	El EEG ictal e interictal es habitualmente normal o muestra hallazgos inespecíficos	El EEG ictal e interictal suele ser patológico

El síncope convulsivo tiene un comienzo similar al del episodio sincopal típico. Sin embargo, después aparece un espasmo tónico con hiperextensión de la espalda, la cabeza y los miembros inferiores, y se aprietan los puños. Esto se acompaña a menudo de midriasis, nistagmo, hipersialorrea e incontinencia. El paciente puede morderse la lengua, aunque esto resulta poco frecuente.

El paciente que se cae al suelo se recupera rápidamente de un desvanecimiento una vez que se restablecen los valores de presión arterial. Si el individuo es incapaz de tenderse en posición supina, por ejemplo, si el desvanecimiento le sobreviene mientras está sentado en una silla o dentro en una cabina telefónica, la circulación cerebral se restablece más lentamente. En esas circunstancias, es más probable que ocurra un síncope convulsivo.

b. Diagnóstico diferencial. Véase la [tabla 9-3](#).

c. Otros. La pérdida de tono postural, junto con la pérdida de consciencia, pueden causar caídas que imitan el síncope de las crisis de ausencia, atónicas y parciales complejas. Las monitorizaciones prolongadas del EEG o del electrocardiograma, o ambas, están indicadas cuando no se puede hacer un diagnóstico diferencial a partir de los criterios que se enumeran en la [tabla 9-3](#). Puede dedicarse un canal del EEG prolongado a la monitorización electrocardiográfica (poligrafía).

3. Epilepsia frente a enfermedad de Ménière

a. Manifestaciones comunes. El vértigo episódico, los acúfenos, o ambos, pueden presentarse tanto en la epilepsia como en la enfermedad de Ménière. En los pacientes que padecen esta última, el EEG interictal es patológico en el 25% de los casos (lentificación temporal).

b. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de epilepsia. La presencia de otros síntomas de crisis parcial simple o compleja de origen temporal lateral (alteración de la consciencia, trastornos del lenguaje, percepciones visuales erróneas) y las ondas agudas o puntas en el EEG interictal sugieren un diagnóstico de epilepsia.

c. Manifestaciones que sugieren la enfermedad de Ménière. La pérdida de audición sugiere un diagnóstico de enfermedad de Ménière.

4. Epilepsia frente a descontrol episódico (ataques de ira)

a. Definiciones. El síndrome de descontrol episódico se caracteriza por episodios recurrentes de ira incontrolable, de agresión (verbal o física) o de ambos a la vez. Una peculiaridad importante es que estos ataques se caracterizan por tener un factor precipitante identificable, aunque la importancia de este último no justifica la gravedad del ataque. Este síndrome se presenta habitualmente en adolescentes y adultos jóvenes, aunque puede aparecer en niños jóvenes y adultos mayores. Muchos pacientes tienen una personalidad irritable entre los ataques. En numerosos pacientes, la exploración neurológica constata alteraciones neurológicas; en particular, pueden evidenciarse alteraciones en la porción ventromedial del lóbulo frontal, ya que esta área se encuentra implicada en la modulación de la respuesta conductual ante los estímulos del entorno. El diagnóstico se basa en la información aportada por el paciente, los familiares y los testigos. Los ataques del paciente ocurren de repente y pueden ser explosivos; se caracterizan por una conducta incontrolable, consistente en agresiones verbales e incluso violencia física, como dar

patadas, arañar, escupir, golpear y morder. En niñas y en mujeres, la violencia suele ser verbal y consiste en el uso de un lenguaje obsceno y soez. A menudo los pacientes muestran una fuerza y una velocidad notables en sus ataques. Durante los mismos, a menudo parecen temporalmente psicóticos y después presentan amnesia, fatiga y, en ocasiones, remordimientos. Por último, no resulta infrecuente que coexistan en un mismo paciente el síndrome de descontrol episódico con unas crisis epilépticas parciales auténticas, debido a que ambas son consecuencia de un daño cerebral (especialmente en aquellos pacientes con traumatismo craneal).

Tabla 9-3. Comparación de la crisis epiléptica con el síncope

Cuadro clínico	Síncope	Crisis epiléptica
Edad de inicio	Niño o adulto	Niño o adulto
Postura	Depende del estado o la postura inicial (erecta)	En cualquier postura
Tono muscular	Flácido	Aumentado en las crisis tónico-clónicas y en algunas crisis de ausencia y parciales complejas
Duración	10 s	1-2 min (tónico-clónica); 1-3 min (parcial compleja); <15 s (ausencia)
Relación con el sueño	Rara vez se presenta durante el sueño (aunque es posible cuando es de origen cardíaco)	Puede suceder durante el sueño, al despertar o tras la privación del sueño
Incontinencia	Es infrecuente	A menudo
Herida o mordedura en la lengua	No es probable con hipotonía	Puede producirse durante la fase tónica
Color de la piel	Pálido	Congestionado
Respiración	Lenta, excepto si el síncope está causado por hiperventilación	Apnea; jadeante
Transpiración	Fría, viscosa	Caliente, sudorosa
Electroencefalograma durante el episodio (ictal)	Lentificación inespecífica	Actividad paroxística ictal
Electroencefalograma interictal	Normal	Actividad paroxística interictal
Electrocardiograma	Puede mostrar arritmia, CVP, asistolia u otra anomalía	Generalmente es normal
Antecedentes familiares	De síncope (en ocasiones)	Crisis epilépticas (en ocasiones)

CVP, contracción ventricular prematura.

b. Diagnóstico diferencial. Véase la [tabla 9-4](#).

5. Epilepsia frente a crisis psicógenas

a. Importancia del problema. Las crisis psicógenas son más frecuentes de lo que generalmente se cree. Su incidencia se calcula en 3 por cada 100.000 individuos y su prevalencia se calcula entre 300.000 y 400.000 casos sólo en Estados Unidos. Entre el 10% y el 30% de las personas a las que se deriva a centros especializados en epilepsias debido a una epilepsia resistente al tratamiento, tienen crisis psicógenas. Algunos pacientes con crisis psicógenas también tienen crisis epilépticas «auténticas», lo que hace

que su tratamiento sea especialmente complejo.

b. Definición. Las crisis psicógenas son episodios que evolucionan con una alteración de los movimientos, las emociones, las sensaciones o las experiencias, que son similares a las provocadas por la epilepsia aunque tienen unas causas puramente emocionales. Las crisis psicógenas pueden imitar cualquier tipo de crisis epiléptica, aunque los tipos que se mimetizan de manera más frecuente son las crisis parciales complejas y las crisis tónico-clónicas. Las crisis psicógenas pueden ser actos deliberados y voluntarios (hacerse el enfermo) para obtener una finalidad deseada; en esta categoría entrarían los presos y las personas que reciben compensaciones económicas por la epilepsia. Las crisis psicógenas también pueden ser actos subconscientes. Las personas con una inteligencia limitada y aquellas con antecedentes personales de maltratos físicos o sexuales utilizan las crisis psicógenas como un «grito para pedir auxilio». Las personas con una inteligencia normal pueden utilizar las crisis psicógenas para controlar su entorno.

Tabla 9-4. Comparación de la crisis epiléptica con el descontrol episódico (ataques de ira)

Datos clínicos	Descontrol episódico	Epilepsia ^a
Factores precipitantes	Casi siempre	Ocasionalmente
Señales de aviso	No	Puede haber aura
Violencia	Con frecuencia; a menudo dirigida contra otras personas	Rara vez; casi nunca dirigida contra otras personas
Patrón de los ataques	Variable	Normalmente estereotipado
Incontinencia	Rara vez	Ocasionalmente
Autolesión	Ocasionalmente	Ocasionalmente
Amnesia del episodio	A menudo	Normalmente para parte del episodio
Síntomas posictales	Frecuentemente agotado, confundido	Normalmente cansado, desorientado, confundido
Alteraciones de la conducta entre los episodios	Frecuentemente	Ocasionalmente
Respuesta a los fármacos antiepilépticos	Variable	Variable
Electroencefalograma Interictal	Frecuentemente alterado	Frecuentemente patológico
Ictal	Sin cambios	Descargas epileptiformes

^a Crisis parciales complejas.

c. Diagnóstico diferencial. Véase la [tabla 9-5](#).

d. Otros. En aquellos pacientes que padecen tanto crisis psicógenas como crisis epilépticas «auténticas», las primeras presentan las características que se enumeran para esta categoría en la [tabla 9-5](#). Las crisis «auténticas» presentan las características que se citan para esta categoría en la misma tabla. La mejor prueba para efectuar un diagnóstico diferencial es registrar mediante EEG y vídeo un ataque típico. El uso de la sugestión durante la estimulación luminosa o la hiperventilación puede provocar una crisis psicógena. Entonces puede observarse cuidadosamente el cuadro clínico.

El EEG es patológico en la evolución de todas las crisis tónico-clónicas, en el 90% de las crisis parciales complejas y únicamente en el 50% de las crisis parciales simples.

Tabla 9-5. Comparación de la epilepsia con las crisis psicógenas

	Epilepsia	Crisis psicógenas
Entorno	Neutro	Cargado emocionalmente
Patrón de los ataques	Estereotipado, con cambios de poca importancia entre los ataques	A veces rigidamente estereotipado; en ocasiones variable e influido por el entorno
Ritmo	Tanto el comienzo como el final del episodio son bruscos	El episodio se establece de forma gradual y su resolución es prolongada
Ojos	Abiertos	Cerrados con fuerza
Mordeduras en la lengua, incontinencia, confusión posictal	A menudo presentes, en el lateral de la lengua	Pueden estar presentes, en la punta de la lengua
Autolesión	Frecuente	Rara
Incontinencia	A veces	Infrecuente
Respiración	Con estertores posictales (si es tónico-clónica generalizada)	Normal o hiperventilación posictal
Antecedentes familiares	Antecedentes familiares de fenómenos epilépticos típicos	Pueden haber antecedentes familiares de epilepsia
Recuerdo del episodio	Recuerdo fragmentario del episodio o amnesia	Indiferencia, amnesia aparente del episodio
Actitud ante el episodio	Deseo de recordar el episodio para recuperar el tiempo perdido (<i>ego-alien</i>)	Negación de los detalles y renuencia a reconocer determinantes motivacionales
Motivación	Normalmente no hay una ganancia secundaria	Beneficios secundarios a menudo identificables
Electroencefalograma interictal	Patológico (la mayoría de las veces)	Normal (63-73%)

Continúa

Tabla 9-5. Comparación de la epilepsia con las crisis psicógenas (cont.)

	Epilepsia	Crisis psicógenas
Manifestaciones generales		
Precipitante específico	Infrecuente	Frecuente (a menudo se trata de estrés)
Inicio	Normalmente brusco	A menudo es gradual
Control del paciente	Incapaz de responder o abortar la crisis	Es capaz de responder o abortar la crisis
Ojos	Abiertos	Forzadamente cerrados
Lesión	Frecuente	Menos frecuente
Micción	Es posible	Es posible
Defecación	Es posible	Es posible
Crisis tónico-clónica	Se inicia con vocalización y fase tónica	Movimientos cervicales de lado a lado
Boca	Abierta durante la fase tónica	Cerrada durante la fase tónica
Seguido por	Movimientos clónicos sincronizados, coma flácido	Movimientos no sincronizados, propulsión pélvica
Duración	≤ 2 min	Actividad motora prolongada Ausencia de rigidez Vocalización durante toda la crisis
Crisis parcial compleja	Se inicia con una sensación epigástrica; sensaciones sensoriales especiales; cambios de conducta; síntomas sensoriales unilaterales o motores	Se inicia con cambios de conducta, hiperventilación, cefalea, mareo
Vocalización	Inicialmente con inmovilidad y mirada fija	Compleja
Duración	Simple, a menudo repetitiva 1-3 min	Variable Violencia dirigida

Se han publicado evidencias que sugieren que la rememoración bajo hipnosis puede resultar un método con una alta especificidad y sensibilidad para diferenciar las crisis «auténticas» de las psicógenas.

La concentración de prolactina en suero está aumentada de manera fidedigna (91%) después de una crisis tónico-clónica, pero no tras una crisis psicógena o parcial compleja. Debe obtenerse una muestra dentro de los 10 min posteriores a la crisis y otra a los 90-120 min (control). Una elevación de 2,5 veces respecto de los valores de control sugiere una crisis

tónico-clónica.

e. Tratamiento. No se han realizado estudios controlados sobre el tratamiento de las crisis psicógenas. Entre los métodos que pueden utilizarse se encuentra la terapia psicodinámica, la terapia familiar, la hipnosis y los psicofármacos para trastornos coexistentes como la depresión o la ansiedad, y alguna combinación de los anteriores.

6. Crisis de ausencia frente a crisis parciales complejas

a. Manifestaciones comunes. La pérdida intermitente de la consciencia, a veces con automatismos, es una característica común entre las crisis de ausencia y las parciales complejas. Ambos tipos se presentan tanto en niños como en adultos.

b. Diagnóstico diferencial. Véase la [tabla 9-6](#).

c. Otros. Al diagnosticar, los médicos muestran una tendencia errónea a llamar *crisis de ausencia* a los lapsos de consciencia en los niños y *crisis parciales complejas* a los lapsos de consciencia en los adultos. Ambos tipos de crisis tienen lugar en los dos grupos de edad.

B. En los niños

1. Epilepsia frente a trastorno del movimiento (tic, corea, temblor, estereotipias)

a. Definiciones. En ocasiones, los trastornos del movimiento como los tics y la corea pueden confundirse con crisis motoras parciales. En los niños, los tics afectan fundamentalmente a la cabeza, el cuello y los hombros y consisten en movimientos complejos como muecas faciales, parpadeo o giro de los ojos, inclinación o giros de la cabeza y encogimiento de hombros. Normalmente, los tics pueden suprimirse, al menos temporalmente, mediante un esfuerzo de la voluntad, mientras que esto no resulta posible en las crisis. En la corea, los movimientos se producen al azar y normalmente afectan a múltiples grupos musculares, mientras que las crisis suelen caracterizarse por movimientos repetitivos y estereotipados que afectan a los mismos grupos musculares. Las crisis no tienen este característico flujo continuo de movimientos, tan distintivo de la corea. Los temblores pueden diferenciarse normalmente de las crisis por los suaves movimientos de un lado a otro que se asocian a ellos, más bruscos y con unos marcados intervalos entre cada movimiento. Las estereotipias son movimientos complejos como giros, golpes con la cabeza

y aleteos con las manos, que se ven clásicamente en los niños con un trastorno del espectro autista y que, por lo general, pueden distinguirse fácilmente de las crisis epilépticas. Si queda alguna duda respecto al diagnóstico, puede resultar útil la monitorización con vídeo y EEG.

Tabla 9-6. Comparación de la ausencia con las crisis parciales complejas

	Crisis de ausencia	Crisis parciales complejas
Edad de inicio	Niñez	A cualquier edad; relativamente infrecuente en la infancia
Aura	No	Frecuente
Duración de la crisis	Segundos	Minutos
Alerta	Fuera de contacto	Fuera de contacto
Automatismos	Simple o complejo	Simple o complejo
Mirada fija	Sí	Sí
Habla	Ausente; el paciente a veces murmura	Incoherente, disfásica o ausente
Confusión posictal	Nunca	A menudo
Amnesia del episodio	Sí	Sí, algunas islas de memoria
Precipitado por la hiperventilación	A menudo	Infrecuente
Precipitado por estimulación fótica	A veces	Muy infrecuente
Electroencefalograma	Punta-onda a 3 Hz	Lentificación temporal o elementos agudos

2. Epilepsia frente a espasmos del llanto de tipo cianótico

a. Definiciones. Estos espasmos suelen iniciarse con algún tipo de suceso que produce angustia al niño, como frustración, miedo o pequeñas lesiones en forma de ligeros golpes, cortes, chichones o azotes. A menudo están presentes elementos como la imprevisión y la sorpresa. Entonces, el niño rompe a llorar enérgicamente. Después de los primeros llantos, jadea

repentinamente, contiene el aliento y aparece la cianosis, de forma más acusada alrededor de los labios. El niño está rígido, pierde la consciencia y puede adoptar una postura de opistótonos. Poco después, pierde el tono muscular y queda flácido hasta que se restaura una respiración normal; a continuación, recobra la compostura rápidamente y no suele mostrar confusión y letargo con la intensidad que suele verse en las crisis tónicas generalizadas y en las crisis tónico-clónicas. Por regla general, el período de apnea es breve y puede asociarse a un breve momento de cianosis. Sin embargo, si la apnea provoca una hipoxia importante, puede producirse a continuación una breve crisis tónico-clónica generalizada. Incluso cuando el niño presenta una convulsión como parte de un espasmo del llanto, la fase posictal es muy breve. La mayoría de los episodios de espasmo del llanto tienen una duración de 1 min o menos.

La mayor parte de los niños empieza a sufrir espasmos del llanto entre los 6 y los 18 meses. Sin embargo, no es infrecuente que éstos se inicien durante las primeras semanas de vida. Aproximadamente el 5% de los niños tiene su primera crisis de espasmos del llanto después de los 2 años. Habitualmente, la exploración neurológica y del desarrollo de estos niños resulta normal.

b. Diagnóstico diferencial. Véase la [tabla 9-6](#).

3. Epilepsia frente a síncope pálido infantil

a. Definiciones. El síncope pálido infantil, también llamado *crisis anóxica refleja*, *crisis vagales* o *espasmo del llanto blanco*, es menos frecuente que las crisis de espasmos del llanto de tipo cianótico. Del mismo modo que estos últimos, el síncope pálido infantil se precipita por una situación estresante, como un dolor inesperado. Pocos segundos después de aparecer el factor que lo provoca, el niño cae repentinamente sin fuerzas al suelo. El llanto puede estar presente o no antes de perder la consciencia. Después, el niño recupera rápidamente la consciencia y, en los casos más graves, pueden aparecer convulsiones. Aunque puede presentar cianosis, ésta no es tan notoria como la que caracteriza los espasmos del llanto de tipo cianótico. La pérdida de consciencia puede venir precedida de palidez y sudor frío. Aunque no siempre resulta evidente para el observador, normalmente el niño no respira durante la fase inicial de la crisis. Al igual que sucede con los episodios de espasmos de llanto de tipo cianótico, los niños suelen recuperarse rápidamente del síncope pálido infantil.

El intervalo de edad en que puede aparecer el síncope pálido infantil es más amplio que el de los espasmos del llanto de tipo cianótico, y va desde los 3 meses a los 14 años, con una mediana de edad de 4 años. El trastorno es especialmente frecuente entre los 12 y los 18 meses, cuando el inicio de la deambulación se asocia a frecuentes caídas.

Antiguamente se utilizaba de forma habitual la compresión ocular como ayuda para diagnosticar el síncope pálido infantil y las crisis de apnea. Se aplicaba presión al globo ocular durante la monitorización del ECG y del EEG. En más de la mitad de los niños con síncope pálido infantil y en una cuarta parte de los niños con ataques de llanto de tipo cianótico se veían asistolias de una duración de 2 s o más. En aquellos casos en que la asistolia tenía una duración de 10 s o más, aparecía habitualmente una crisis anóxica seguida de un período de inconsciencia con una postura de descerebración y una extensión de brazos y piernas. Aunque aún persiste esta práctica, la mayoría de los especialistas basa su diagnóstico en los antecedentes. En la [tabla 9-7](#) se enumeran las características que permiten diferenciar entre sí los espasmos del llanto de tipo cianótico, el síncope pálido infantil y las crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas.

b. Diagnóstico diferencial. Véase la [tabla 9-6](#).

4. Epilepsia frente a síndrome del Q-T prolongado

El síndrome del Q-T prolongado puede imitar una epilepsia idiopática. Se trata de un trastorno grave que puede provocar fibrilación o taquicardia ventricular. En todo niño con episodios no aclarados de pérdida de consciencia debe realizarse un electrocardiograma; esta prueba es especialmente importante si éste tiene antecedentes familiares o si la pérdida de consciencia viene provocada por el ejercicio, el miedo o la excitación.

Tabla 9-7. Diferencias entre las crisis de espasmos de llanto y el síncope pálido infantil y las crisis tónico-clónicas o tónicas generalizadas

Datos clínicos	Crisis de espasmos de llanto de tipo cianótico	Síncope pálido infantil	Crisis: tónicas o tónico-dónicas
Edad	6 meses-6 años	12-18 meses; muy variable	Cualquiera
Factores precipitantes	Casi siempre	Casi siempre	Ocasionalmente
Antecedentes familiares	Frecuentemente positivos para los espasmos de llanto	Frecuentemente positivos para el síncope	Frecuentemente positivos para las crisis epilépticas
Secuencia del episodio	Llanto → apnea → pérdida de consciencia	Malestar → palidez → pérdida de consciencia	Aura → pérdida de consciencia
Frecuencia cardíaca durante la compresión ocular	Bradycardia o sin cambios	Bradycardia notoria o asistolia	Taquicardia fisiológica
Síntomas psicóticas	Generalmente ninguno	Generalmente ninguno	Siempre en las crisis tónico-clónicas; normalmente síntomas de corta duración en la crisis tónica
Electroencefalograma Interictal	Normal	Normal	Por lo general, alterado
Ictal	Lentificado	Lentificado	Actividad epileptiforme

5. Epilepsia frente a trastornos del sueño (terrores nocturnos, sonambulismo)

a. Manifestaciones comunes (con las crisis parciales complejas). La recurrencia durante el sueño, el miedo importante y los fenómenos vegetativos (terrores nocturnos), la conducta automática y la amnesia del episodio constituyen manifestaciones comunes de la epilepsia y los trastornos del sueño.

b. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de terrores nocturnos. El inicio entre los 4 y los 12 años, el comienzo del episodio 1 h o 2 h después de quedarse dormido (fases 3 y 4 del sueño), con gritos de terror, el hecho de que el niño parezca presa del pánico y confundido, con taquipnea, diaforesis, a menudo con las pupilas dilatadas y asustado durante unos 15 min antes de volver a dormirse sin dificultad, y un EEG sin alteraciones epileptiformes apuntan a un diagnóstico de terrores nocturnos.

c. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de sonambulismo. El episodio comienza típicamente 1 h o 2 h después de quedarse dormido (fases 3 y 4 del sueño); el niño se pasea en trance y lleva a cabo actividades con sentido como vestirse, abrir puertas y comer; padece somnolencia o habla durante el sueño, lo que puede darse con el sonambulismo o de forma independiente, y tiene un EEG sin alteraciones epileptiformes. Los datos anteriores sugieren un diagnóstico de sonambulismo.

d. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de crisis parciales

complejas. La presentación de la crisis poco después de acostarse por la noche o en las primeras horas de la mañana (fases 1 y 2 del sueño), junto con otras características de crisis parciales complejas y ondas agudas o puntas en el EEG interictal sugieren un diagnóstico de crisis parciales complejas.

6. Epilepsia abdominal frente a migraña abdominal frente a enfermedad intraabdominal

a. Manifestaciones comunes. El dolor abdominal recurrente acompañado de vómitos y otros signos y síntomas vegetativos, así como la aparición en la infancia son manifestaciones comunes a la epilepsia abdominal, la migraña abdominal y la enfermedad intraabdominal.

b. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de epilepsia. La concurrencia de otros rasgos clínicos de las crisis simples o parciales complejas (que pueden no estar presentes), junto con las ondas agudas o puntas en el EEG interictal y la respuesta a los fármacos antiepilépticos sugieren un diagnóstico de epilepsia.

c. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de migraña. Otros rasgos clínicos de la migraña (que pueden no estar presentes), junto con los antecedentes familiares de migraña y la respuesta a los fármacos antimigrañosos sugieren un diagnóstico de migraña.

d. Otros/enfermedad intraabdominal. La mayor parte de los niños con dolor abdominal recurrente no tiene epilepsia ni migraña. Deben buscarse decididamente otras posibles causas.

7. Episodios de fijación de la mirada frente a crisis de ausencia o parciales complejas

a. Definiciones. Los niños con episodios de fijación de la mirada suelen ser remitidos para su evaluación por familiares o profesores preocupados. Los episodios de fijación de la mirada pueden deberse a ensoñación en niños normales o a una conducta «de desconexión» en aquellos niños con un trastorno del espectro autista. Resulta infrecuente que los niños con crisis de ausencia o parciales complejas presenten la fijación de la mirada como única manifestación de una crisis. Es muy probable que la hiperventilación provoque una crisis en un niño con crisis de ausencia que no reciba tratamiento. Los episodios de fijación de la mirada duran normalmente menos de 30 s, mientras que la duración media de la crisis

parcial compleja es de varios minutos.

C. En los adultos

1. Epilepsia frente a accidentes isquémicos transitorios

a. Manifestaciones comunes. Tanto las crisis parciales como los accidentes isquémicos transitorios suelen iniciarse por primera vez en pacientes de 50 años o más. En ambos cuadros pueden darse alteraciones pasajeras sensoriales, motoras, del habla, vestibulares o de memoria. También es típico en ambos casos que sólo duren unos pocos minutos.

b. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de epilepsia. El inicio de las crisis a una edad más joven sugiere la epilepsia (aunque ésta no es infrecuente entre los pacientes ancianos). También lo sugiere la presencia de otros signos y síntomas de crisis parciales (motores, sensoriales, vegetativos o psíquicos); alteración de la consciencia; automatismos; confusión posictal; hemianopsia, escotomas o síntomas visuales positivos (colores, luces); una duración de la crisis menor de 3 min, y puntas focalizadas o lentificación en el EEG interictal.

c. Manifestaciones que sugieren el diagnóstico de accidente isquémico transitorio. Una duración mayor a los 3 min (que puede ser más breve); ceguera monocular; signos o síntomas que sugieren una insuficiencia en el territorio de distribución de la arteria carótida (hemiparesias, pérdida hemisensorial, desatención unilateral, afasia); signos o síntomas que sugieren una insuficiencia en el territorio de distribución de la arteria vertebral (vértigo, diplopía, disfagia, disartria, sordera, caídas bruscas); factores de riesgo cardiovascular (que pueden estar presentes en pacientes de mayor edad con crisis); soplo carotídeo o pulso lento (que pueden estar presentes en pacientes de mayor edad con crisis), y un EEG interictal normal sugieren un diagnóstico de episodio isquémico transitorio.

2. Amnesia global transitoria. La amnesia global transitoria se presenta normalmente en pacientes mayores de 50 años. El inicio de la amnesia es brusco y ésta dura varias horas. Los pacientes están alerta y hablan con fluidez, aunque se encuentren confundidos. La recurrencia del episodio puede darse hasta en el 25% de los pacientes.

El debate sobre si estos episodios tienen un origen vascular, comicial o combinado está abierto. Normalmente, estos pacientes no reciben tratamiento con fármacos antiepilépticos a no ser que presenten actividad

paroxística en el EEG.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Practice parameter: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure: summary statement. *Neurology* 1996;47:280-291.
2. American Clinical Neurophysiology Society. Indications for obtaining an electroencephalogram. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:76-77.
3. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, et al., eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998.
4. Benbadis SR, Johnson K, Anthony K, et al. Induction of psychogenic nonepileptic seizures without placebo. *Neurology* 2000;55:1904-1905.
5. Brenningstall G. Breath holding spells. *Pediatr Neurol* 1996;14:91-97.
6. Carpay JA, deWeed AW, Schimsheiner RJ, et al. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia* 1997;38:595-599.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22: 489-501.
8. Devinsky O. Nonepileptogenic psychogenic seizures: quagmires of pathophysiology, diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1999;39:458-462.
9. Devinsky O, Sauchez-Villasenor F, Vasquez B, et al. Clinical profile of patients with epileptic and non-epileptic seizures. *Neurology* 1996;46:1530-1533.
10. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of International League Against Epilepsy Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
11. Grafman J, Schwab K, Waren D, et al. Frontal lobe injuries, violence, and aggression. *Neurology* 1996;46:1231-1238.
12. Gumnit RJ. Psychogenic seizures. In: Wyllie E, ed. *The treatment of*

epilepsy: principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:699-704.

13. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: evaluating first nonfebrile seizure in children: report of the Quality Standards Committee of the American Academy of Neurology, Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000;55:616-623.

14. Kramer G. Epilepsy and EEG. *Epilepsia* 2000;41(suppl 3):1-74.

15. Kuyk J, Spinhoven P, Van Dyck R. Hypnotic recall: a positive criterion in the differential diagnosis between epileptic and pseudoepileptic seizures. *Epilepsia* 1999;40:485-491.

16. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1996;46:1499-1507.

17. Miller JW, Petersen RC, Metter EJ, et al. Transient global amnesia. *Neurology* 1987;37:733-737.

18. Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology* 1997;49:277-292.

19. Pellock J. Other nonepileptic paroxysmal disorders. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:705-716. (Excellent review of entities that can be confused with seizures.)

20. Rosenow F, Wyllie E, Kotagal P, et al. Staring spells in children: descriptive features distinguishing epileptic and nonepileptic events. *J Pediatr* 1998;133:660-663

21. Shields RW. Neurocardiogenic syncope. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14:169-209.

22. Szafkarski JP, Ficker DM, Cahill WT, et al. Four year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in Hamilton County, OH. *Neurology* 2000;55:1561-1563.

23. Thompson JL, Ebersole JS. Inpatient/outpatient EEG monitoring. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:91-140.

24. Wong PKH. Digital EEG. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:457-492.

10 Conducta diagnóstico-terapéutica

I. Establecer el diagnóstico

El primer paso para abordar la epilepsia es determinar correctamente el tipo de crisis, el síndrome epiléptico, la etiología y los factores precipitantes. Este proceso se describe en el [capítulo 9](#).

II. Identificar y abordar los problemas psicológicos y sociales

Las crisis son un fenómeno relativamente raro para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, las consecuencias psicológicas de tener epilepsia están siempre presentes. La pérdida del carné de conducir, del trabajo, de la autoestima y de la posición en el grupo social constituyen áreas potencialmente problemáticas que pueden causar un sufrimiento mayor que las propias crisis. Además, la ansiedad que se asocia a estos problemas psicológicos puede precipitar las crisis en algunos pacientes. Hay que anticipar que el paciente experimentará problemas psicológicos a consecuencia de su epilepsia. El personal sanitario también debe estar preparado para ayudarlo explicándole claramente la naturaleza de los problemas médicos y el efecto que tendrán dichos problemas sobre su capacidad para conducir y sobre su empleo, proporcionándole apoyo emocional, dándole la oportunidad de hablar de sus problemas y derivándole a los diversos recursos disponibles para ayudar a los pacientes con epilepsia (p. ej., asistentes sociales, sociedades de epilepsia, asesores laborales). En el [capítulo 15](#) pueden encontrarse más detalles sobre este tema.

III. Principios del tratamiento farmacológico

A. Empezar la monoterapia con el fármaco de elección

Una vez determinado el tipo exacto de crisis, el facultativo tiene que iniciar una monoterapia (un tratamiento con un único fármaco) con el fármaco que haya demostrado poseer la mejor combinación de eficacia elevada y toxicidad baja en los estudios comparativos de fármacos para el tipo de crisis que presente el paciente ([tabla 10-1](#)). Si un paciente presenta más de un tipo de crisis, el tratamiento debe iniciarse con el fármaco de elección para esa combinación de tipos de crisis ([tabla 10-1](#)). En la sección IV se dan los motivos para seleccionar algunos fármacos específicos como agentes de primera elección para cada tipo de crisis.

Tabla 10-1. Fármacos antiepilépticos de elección

Tipo de crisis	Fármaco(s) de primera elección ^a	Fármaco(s) de segunda elección ^a	Fármaco(s) alternativos ^a
Parciales (simples, complejas, tónico-clónicas secundariamente generalizadas)	Carbamazepina Fenitoína Oxcarbazepina	Ácido valproico Gabapentina Lamotrigina Levetiracetam Topiramato	Fenobarbital Primidona Tiagabina Zonisamida
Tónico-clónicas primariamente generalizadas	Ácido valproico Fenitoína	Carbamazepina Lamotrigina Topiramato	Fenobarbital Primidona
Ausencias	Ácido valproico Etosuximida	Lamotrigina Valproato	Clonazepam

^aOrdenados alfabéticamente en cada grupo.

Es preferible una estrategia de fármaco único para el tratamiento inicial, ya que la monoterapia con un agente adecuado en las dosis correctas controla las crisis en un número de entre el 60% y el 90% de los pacientes; en cambio, la politerapia (el tratamiento con más de un fármaco) expone al paciente a diversos riesgos innecesarios. Los factores que pueden aparecer asociados al fracaso de la monoterapia son el incumplimiento terapéutico consistente, la alergia farmacológica, lesiones cerebrales grandes o

progresivas, crisis parciales, más de un tipo de crisis, problemas neuropsiquiátricos y una elevada frecuencia de crisis antes del tratamiento.

Los riesgos de la politerapia innecesaria son numerosos. El uso de cualquier fármaco antiepiléptico se asocia a una toxicidad crónica. La politerapia puede incluir barbitúricos, que se asocian a un elevado riesgo de toxicidad cognitiva y conductual. Otros riesgos de la politerapia innecesaria son la alergia farmacológica, las interacciones entre fármacos, la exacerbación de las crisis, la falta de cumplimiento terapéutico, los costes y la imposibilidad de evaluar la eficacia de los distintos antiepilépticos individualmente.

B. Agotar las posibilidades terapéuticas del primer fármaco elegido

El primer fármaco de elección para tratar un trastorno convulsivo suele ser el menos tóxico entre los fármacos disponibles, y el clínico debe asegurarse siempre de que se ha obtenido el máximo efecto terapéutico posible de este primer fármaco antes de añadir otros adicionales. El tratamiento suele iniciarse con la llamada «dosis media» de antiepiléptico. Si con esta dosis se consigue controlar la epilepsia y no aparecen efectos secundarios serios, no será necesario realizar cambios adicionales. Si con esta dosis no se consigue controlar la epilepsia y no aparecen indicios graves de toxicidad, deberá incrementarse sistemáticamente la dosis hasta que se controlen las crisis o hasta que los efectos secundarios induzcan a descartar nuevos incrementos de la dosis.

Si la epilepsia de un paciente no consigue controlarse con la dosis media o una dosis superior, deberá determinarse la concentración plasmática del fármaco. Hay muchas causas posibles que pueden explicar que la concentración plasmática sea inferior a la esperada, incluyendo una dosificación inadecuada, el incumplimiento por parte del paciente, la escasa absorción del fármaco, las interacciones farmacológicas, la sustitución por un genérico, el embarazo, o una equivocación cometida por el paciente. Cambiar un fármaco por otro con una mayor toxicidad potencial o añadir un segundo fármaco porque la concentración plasmática del primer fármaco es baja es un error grave. No se puede considerar que un fármaco es ineficaz hasta que se ha documentado que no es posible controlar las crisis convulsivas con una concentración plasmática terapéutica alta del fármaco, a menos que su toxicidad potencial sea un impedimento para alcanzar dicha concentración.

Los intervalos terapéuticos para las concentraciones plasmáticas de los fármacos son valores aplicables a un paciente medio. Algunas personas precisan unas concentraciones plasmáticas del fármaco por encima del rango terapéutico para un control adecuado de las crisis. Si un paciente tiene una concentración plasmática terapéutica elevada de un fármaco no tóxico, un control deficiente de las crisis y ausencia de efectos secundarios, la mejor estrategia suele ser el aumento de las dosis del primer fármaco en lugar de añadir otro más tóxico.

C. Añadir fármacos adicionales

Cuando se administra el primer fármaco en la dosis máxima tolerada y siguen sin controlarse las crisis, debe añadirse un segundo antiepiléptico. En general, lo mejor es añadir el segundo fármaco y seguir administrando el primero (al menos temporalmente), ya que: *a)* el primer fármaco proporciona protección mientras se alcanza la concentración plasmática necesaria del segundo; *b)* la interrupción del primer fármaco puede provocar la activación del trastorno comicial por abstinencia, y *c)* hay indicios de que la combinación de dos fármacos antiepilépticos pueden controlar las crisis en algunos pacientes si ninguno de ellos es capaz de hacerlo por separado.

Una vez que se alcanza la concentración plasmática terapéutica del segundo fármaco, el facultativo puede plantearse ir eliminando progresivamente el primero debido a los numerosos peligros que entraña la politerapia continuada. La decisión de abandonar el primer fármaco tiene que ser individualizada, y debe tenerse en cuenta el efecto antiepiléptico del fármaco inicial cuando se da aisladamente, además de los efectos secundarios de éste, y las consecuencias psicosociales que puede padecer el paciente por sufrir crisis si la interrupción del primer tratamiento determina la pérdida del control completo de las mismas. Los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos sobre la conducta y la cognición constituyen un motivo para que el clínico trate de reducir al máximo el número de estos fármacos que administrará a los niños. En los adultos, los riesgos de la politerapia deben contrapesarse con los de perder el empleo o el carné de conducir si la retirada del primer fármaco provoca una recurrencia de las crisis. En caso de optar por interrumpir el tratamiento inicial, debe hacerse lentamente.

No debe añadirse un tercer fármaco a menos que se haya constatado que

no pueden controlarse las crisis con las dosis máximas toleradas de los dos primeros fármacos ensayados. Añadir un tercer agente (por lo menos temporalmente) suele ser mejor que sustituir alguno de los dos primeros por el tercero, por motivos parecidos a los que se han apuntado anteriormente a favor de añadir un segundo fármaco en lugar de reemplazar el primero. Una vez que se ha alcanzado la concentración plasmática terapéutica del tercer fármaco, el facultativo puede optar por abandonar uno de los dos primeros fármacos, siguiendo las directrices que hemos facilitado.

IV. Fármacos de primera elección

A. Fármacos de primera elección para las crisis parciales simples, parciales complejas y tónico-clónicas secundariamente generalizadas

Las crisis parciales simples (focales), las parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal) y las tónico-clónicas (*grand mal*) son los tipos de crisis más frecuentes en los trastornos comiciales y se presentan a cualquier edad. Adviértase que una crisis tónico-clónica puede tener un inicio focal (crisis parciales secundariamente generalizadas) o generalizado (primariamente generalizadas) (v. [cap. 2](#)). La carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, la primidona y el ácido valproico son los fármacos que se han utilizado como tratamiento inicial para las crisis parciales simples, parciales complejas y parciales secundariamente generalizadas. Estos cinco fármacos se han comparado en adultos en dos amplios estudios cooperativos de la Veterans Administration de Estados Unidos. La carbamazepina y la fenitoína mostraron los mejores resultados combinados de eficacia y seguridad. La primidona fue inferior a los otros cuatro fármacos en todos los tipos de crisis debido a una incidencia significativamente más elevada de toxicidad intolerable. Recientemente se ha comparado la oxcarbazepina con la carbamazepina, la fenitoína y el ácido valproico. Todos los fármacos mostraron una eficacia parecida, pero la oxcarbazepina fue la que tuvo menos efectos adversos.

La carbamazepina, la oxcarbazepina y la fenitoína son los tres fármacos de primera elección para las crisis parciales y para las crisis parciales secundariamente generalizadas debido a que: a) la carbamazepina, la

oxcarbazepina y la fenitoína tienen menos efectos adversos que el ácido valproico o el fenobarbital, con independencia del tipo de crisis; *b*) la carbamazepina y la fenitoína son más eficaces que el fenobarbital o el ácido valproico para las crisis parciales complejas; *c*) no se han observado diferencias estadísticamente significativas en su eficacia al comparar la carbamazepina, la oxcarbazepina y la fenitoína, y *d*) la monoterapia con carbamazepina, oxcarbazepina o fenitoína produce un resultado satisfactorio a largo plazo en alrededor de un 60% a un 80% de los pacientes. La gabapentina, la lamotrigina y el topiramato no han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento inicial de las crisis parciales. La lamotrigina se ha aprobado para la conversión a monoterapia en las crisis parciales.

En niños, los estudios comparativos han demostrado que la carbamazepina, la fenitoína y el ácido valproico tienen una eficacia equivalente. El fenobarbital y la primidona también son eficaces, pero los efectos colaterales, como la irritabilidad, la hiperactividad, y la letargia, limitan el uso de estos fármacos al tratamiento de segunda elección. En general, es preferible la carbamazepina a la fenitoína debido a la errática absorción de esta última por parte de los niños, que provoca una fluctuación de las concentraciones sanguíneas, y a los efectos colaterales cosméticos, como la hipertrofia gingival y el hirsutismo. Dado que en ocasiones resulta difícil distinguir en los lactantes entre crisis parciales y primariamente generalizadas, el valproato puede ser una primera elección adecuada en algunos niños.

La gabapentina, la lamotrigina, el levetiracetam, la oxcarbazepina, el topiramato, la tiagabina y la zonisamida se han investigado como tratamiento adyuvante de las crisis parciales simples resistentes en niños, con unos resultados prometedores.

B. Fármacos de segunda elección para las crisis parciales simples, parciales complejas y tónico-clónicas secundariamente generalizadas

No se han publicado ensayos que establezcan definitivamente el fármaco de segunda elección para aquellos pacientes en quienes el agente de primera elección (la carbamazepina, la oxcarbazepina o la fenitoína) ha fracasado. Probablemente, la actitud más común es añadir o sustituir otro fármaco de primera elección a partir de los resultados de los estudios terapéuticos iniciales. Esta forma de actuar se ha puesto en cuestión debido

a que: *a)* la carbamazepina y la fenitoína tienen unas complejas interacciones farmacológicas cuando se administran juntas, y *b)* los tres fármacos tienen el mismo mecanismo de acción.

Como fármacos alternativos en aquellos pacientes que no responden a la carbamazepina, la oxcarbazepina o la fenitoína se han utilizado tres fármacos clásicos (fenobarbital, primidona y ácido valproico) y otros siete nuevos (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato y zonisamida). Las ventajas e inconvenientes de estos fármacos se resumen en la [tabla 10-2](#) y en la revisión de Cramer y cols. (12). El fenobarbital y la primidona han caído en desgracia debido a la elevada incidencia de efectos colaterales cognitivo-conductuales y de interacciones farmacológicas. Aunque muchos expertos lo utilizan, el ácido valproico no es más eficaz que los nuevos fármacos entre los adultos y presenta más problemas de toxicidad grave y molesta, además de interacciones farmacológicas.

Disponemos de pocos estudios comparativos de los nuevos fármacos antiepilépticos. La información que se ofrece aquí y en la [tabla 10-2](#) se basa en estudios separados en adultos realizados con diferentes metodologías. Es posible que los resultados de dichos estudios no sean estrictamente comparables y no puedan aplicarse a los niños.

La gabapentina y el levetiracetam no presentan una toxicidad farmacológica grave, su toxicidad molesta resulta reducida y carecen de interacciones farmacológicas. La lamotrigina se tolera bien en muchos pacientes y presenta pocas interacciones farmacológicas con fármacos no antiepilépticos. El topiramato posee la mayor tasa publicada de respondedores y pocas interacciones farmacológicas. La tiagabina tiene la menor tasa de respuestas, diversos efectos colaterales, múltiples interacciones farmacológicas y una administración incómoda. El topiramato y la zonisamida pueden provocar litiasis renal.

Tabla 10-2. Medicaciones adyuvantes para las crisis parciales

	Tasa de respondedores ^{a,b}	Sin toxicidad grave	Sin toxicidad molesta	Sin interacciones medicamentosas farmacológicas	Administración
Ácido valproico	30 %-40 %	-	-	-	c/12 h u 8 h
Fenobarbital	¿? ^c	+	-	-	c/24 h
Gabapentina	30 %-40 %	+	±	+	c/8 h
Lamotrigina	30 %-40 %	-	±	±	c/12 h
Levetiracetam	30 %-40 %	+	+	+	c/12 h
Oxcarbazepina	30 %-50 %	±	±	±	c/12 h
Primidona	¿? ^c	+	-	-	c/8 h
Tiagabina	20 %-30 %	-	-	-	c/12 h u 8 h
Topiramato	40 %-50 %	-	-	+	c/12 h
Zonisamida	30 %-40 %	-	-	-	c/12 h

^aPorcentaje de pacientes que muestra una disminución $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis parciales.

^bBasada en estudios distintos en adultos que utilizaban diferentes métodos. Los resultados pueden no ser estrictamente comparables y puede que no se apliquen a los niños.

^cNo determinada en un estudio controlado moderno.

La opinión de numerosos expertos es que la relación eficacia/toxicidad del ácido valproico puede ser más favorable en niños que en adultos.

C. Fármacos para las crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas

La carbamazepina, la fenitoína y el ácido valproico son eficaces como tratamiento inicial para las crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas. El topiramato también resulta eficaz como tratamiento adyuvante para este tipo de crisis. El ácido valproico es eficaz frente a las crisis de ausencia y mioclónicas (en ocasiones asociadas a las crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas), a diferencia de la carbamazepina y la fenitoína. Las crisis de ausencia pueden empeorar en algunos pacientes que toman carbamazepina o fenobarbital. El ácido valproico es el fármaco de primera elección para los pacientes con crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas y de ausencia, crisis mioclónicas, o ambas. En un reducido número de estudios, la lamotrigina, la gabapentina, el levetiracetam, la oxcarbazepina, la tiagabina y la zonisamida han mostrado resultados prometedores frente a las crisis tónico-clónicas generalizadas.

D. Fármacos antiepilépticos de elección para las crisis de ausencia

La etosuximida, el ácido valproico y el clonazepam son los tres fármacos que se utilizan para tratar las crisis de ausencia ([tabla 10-1](#)); los tres son igualmente eficaces para esta indicación. La etosuximida es la que menos efectos colaterales tiene y es el agente de primera elección para las crisis de ausencia no complicadas. En los pacientes que sufren crisis tónico-clónicas, mioclónicas, o ambas, además de crisis de ausencia, el ácido valproico es el fármaco de primera elección (la etosuximida no es eficaz

frente a las crisis tónico-clónicas o mioclónicas). Se ha informado de que la lamotrigina resulta eficaz en las crisis de ausencia y tónico-clónicas primariamente generalizadas (todavía no ha sido aprobada por la FDA para esta indicación) y algunos expertos la utilizan cuando se presentan combinadas crisis de ausencia y tónico-clónicas. El clonazepam no es el agente preferido debido a sus efectos colaterales (somnolencia, hiperactividad), a la tolerancia ante sus efectos antiausencia y a su dudosa eficacia frente a las crisis tónico-clónicas.

V. Crisis únicas

La epilepsia implica, por definición, la recurrencia de crisis espontáneas. Toda epilepsia empieza con una primera crisis, pero no todas las primeras crisis conllevan el inicio de una epilepsia. Tres cuartas partes de las personas que sufren una crisis aislada nunca llegan a presentar otra.

Una primera crisis aislada puede estar causada por: *a)* factores externos que afectan el cerebro en personas susceptibles a las crisis (p. ej., toxicidad por fármacos o drogas o abstinencia de éstos, privación de sueño); *b)* enfermedades somáticas que afectan temporalmente a un cerebro normal (p. ej., hipoglucemia, hipoxia, síncope, hiponatriemia); *c)* una enfermedad neurológica que lesiona el cerebro (p. ej., traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, neoplasia), y *d)* una primera crisis que forma parte de una epilepsia sintomática o idiopática. Las etiologías *a)* y *b)* no se asocian a crisis espontáneas recurrentes y no precisan un tratamiento antiepiléptico farmacológico a largo plazo. En cambio, las etiologías *c)* y *d)* se asocian a un riesgo de crisis espontáneas recurrentes.

Los factores que aumentan el riesgo de crisis recurrentes entre adultos incluyen: *a)* signos de lesión estructural (es el predictor más potente); *b)* electroencefalograma (EEG) patológico; *c)* crisis de tipo parcial simple; *d)* antecedentes familiares, y *e)* parálisis motora posictal. Las personas sin factores de riesgo sólo tienen un 15% de posibilidades de sufrir una segunda crisis durante los siguientes 2 años. Las personas con dos o más factores de riesgo tienen una probabilidad del 100% de que las crisis se repitan en el lapso de 2 años.

Se ha demostrado que el tratamiento farmacológico antiepiléptico con

concentraciones terapéuticas en sangre disminuye el riesgo de recurrencias tras una primera crisis. Es probable que haya que tratar a las personas que presentan dos o más factores de riesgo. El tratamiento puede no ser obligado en otros pacientes, pero debe advertírseles del riesgo de sufrir una recurrencia de las crisis (sobre todo durante los siguientes 2 años) y asesorarles sobre las precauciones adecuadas que deben tomar.

La American Academy of Neurology ha emitido una declaración de posición sobre la conducta a seguir ante las primeras crisis en niños y adolescentes. Los factores de riesgo para la recurrencia de las crisis en niños incluyen: *a)* crisis de etiología sintomática, *b)* actividad epileptiforme en el EEG, *c)* aparición durante el sueño, y *d)* crisis de tipo parcial. La American Academy of Neurology concluye que:

1. El tratamiento con un fármaco antiepiléptico no está indicado para la prevención de la aparición de epilepsia.
2. Puede considerarse el tratamiento con un fármaco antiepiléptico en aquellas circunstancias en que los beneficios de disminuir el riesgo de una segunda crisis superen los riesgos de los efectos secundarios farmacológicos y psicosociales.

VI. Interacciones farmacológicas

Se han encontrado cuatro formas de interacciones farmacológicas clínicamente importantes en los fármacos antiepilépticos: *a)* inducción de la biotransformación del fármaco coadministrado; *b)* inhibición de la biotransformación del fármaco coadministrado; *c)* desplazamiento del fármaco coadministrado de sus puntos de unión a las proteínas, y *d)* interacciones farmacodinámicas (ambos fármacos actúan sobre los mismos receptores y la concentración plasmática del fármaco no se modifica). Las interacciones entre fármacos pueden ser bidireccionales (es decir, cada uno se ve afectado por la presencia del otro), y un fármaco puede tener más de un tipo de interacción farmacológica con el otro. Los aspectos mecánicos y clínicos de estas interacciones de los antiepilépticos ya se han revisado en profundidad en otros trabajos ([30](#)).

Las interacciones comunes entre fármacos antiepilépticos y entre éstos y otros tipos de fármacos se tratan en el [capítulo 11](#). Se han documentado otras

interacciones farmacológicas menos frecuentes. Cuando vaya a añadirse un nuevo fármaco de cualquier tipo al tratamiento antiepiléptico de un paciente, es prudente consultar una lista de las posibles interacciones farmacológicas, como la de Hansten y Horn (v. referencia 19).

VII. Cumplimiento terapéutico

Hasta el 70% de las personas con epilepsia omite algunas dosis de su fármaco antiepiléptico. Hasta el 50% de los pacientes con epilepsia admite haber tenido crisis tras omitir alguna dosis de su medicación antiepiléptica. Los factores de riesgo para el incumplimiento terapéutico incluyen el uso prolongado de fármacos antiepilépticos, la toma diaria de muchas dosis y la toma diaria de un número elevado de comprimidos. Estos factores subrayan la necesidad de simplificar el régimen antiepiléptico siempre que sea posible y de comprobar regularmente las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos.

VIII. Determinaciones de la concentración plasmática de los fármacos antiepilépticos (niveles en sangre)

A. Definiciones

La *concentración plasmática del fármaco* se refiere a la cantidad de fármaco (en peso) disuelta en una unidad de volumen de plasma. A menudo se utiliza la expresión *nivel en sangre* como sinónimo de la concentración plasmática del fármaco.

B. Unidades

Las unidades para las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos que más se utilizan en Estados Unidos son las unidades de peso por volumen, como microgramos por mililitro ($\mu\text{g/ml}$). En Europa y en muchas otras partes del mundo se utilizan unidades molares. La unidad molar más utilizada es el micromol (μmol).

C. Indicaciones para la determinación de la concentración plasmática

de un fármaco antiepiléptico

1. Control deficiente de las crisis. El control inadecuado de las crisis es la indicación más frecuente para llevar a cabo las determinaciones de la concentración plasmática de fármacos antiepilépticos. La realización de dicha determinación puede disminuir en hasta un 50% el número de pacientes cuyas crisis se controlan insatisfactoriamente en comparación con las técnicas de determinación empíricas.

Cuando las crisis de un paciente no logran controlarse con una pauta media de un fármaco antiepiléptico adecuado para el tipo de crisis que se está tratando, hay que determinar la concentración plasmática del fármaco. El primer fármaco utilizado para tratar a un paciente concreto suele elegirse porque posee la mejor relación entre eficacia y toxicidad. Puede haber muchas causas por las que la concentración plasmática de un fármaco sea menor de la esperada, y a menudo éstas pueden identificarse y corregirse.

2. Inicio del tratamiento farmacológico, ajustes posológicos, cambios en la formulación del fármaco (sustitución por genéricos) y en la medicación concomitante. Cuando se inicia el tratamiento con fármacos, se hacen ajustes posológicos, o se cambia la formulación (sustitución por genéricos) o la medicación concomitante, resulta juicioso determinar la concentración plasmática del fármaco antiepiléptico para comprobar si se encuentra dentro del intervalo deseado. Hay que dejar pasar el tiempo suficiente para que se alcance la concentración plasmática en equilibrio estacionario tras efectuar cualquier cambio en el régimen posológico (v. [cap. 11, tabla 11-1](#)).

3. Evaluación de la intoxicación por un fármaco antiepiléptico. Las determinaciones de la concentración plasmática de un fármaco antiepiléptico pueden ayudar a evaluar la intoxicación por esta clase de fármacos como mínimo de dos formas. Primero, muchos fármacos antiepilépticos producen unos síntomas tóxicos parecidos (p. ej., somnolencia, ataxia, o diplopía). Si un paciente está tomando más de un fármaco, las determinaciones de la concentración plasmática de un fármaco antiepiléptico pueden documentar cuál de ellos se encuentra en el plasma en concentraciones supratrapéuticas y, por tanto, es presuntamente responsable de los síntomas tóxicos que presenta el paciente. Segundo, conocer la concentración plasmática y la semivida de eliminación de un

fármaco puede permitir al médico la realización de una conjetura razonada sobre cuánto tiempo debe suspenderse el fármaco que provoca la intoxicación antes de retomar el tratamiento con una pauta más baja.

4. Documentación del seguimiento terapéutico continuado. Los pacientes cuyas crisis se controlan presentan una fuerte tendencia a empezar a omitir dosis de su medicación. Se calcula que los pacientes que no sufren ninguna crisis dejan de tomar un comprimido al día por cada 6 meses que pasan sin crisis. Hay que determinar las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos cada 6 o 12 meses en aquellos pacientes cuyas crisis están bien controladas para detectar la falta de cumplimiento y prevenir la posible recurrencia de las crisis.

5. Embarazo. Durante el embarazo, se producen numerosos cambios farmacocinéticos que pueden provocar una disminución neta de la concentración plasmática de los fármacos antiepilépticos. La concentración plasmática total (el fármaco fijado a las proteínas más el fármaco libre o no fijado a las proteínas) suele descender más que la concentración libre en el plasma. Véase el [capítulo 13](#) para una exposición más detallada de este tema.

6. Otras enfermedades. Se recomienda la determinación de rutina de las concentraciones plasmáticas del fármaco en presencia de otra enfermedad que pueda modificar la absorción, la distribución, la unión a las proteínas, la biotransformación o la excreción de los fármacos antiepilépticos. La determinación de la concentración libre en el plasma es útil en las situaciones en las que puede alterarse la unión a las proteínas (embarazo, insuficiencia renal o hepática).

D. Condiciones para la obtención de muestras

Siempre que sea posible, es preciso estandarizar el momento de la toma de muestras en cada paciente para garantizar que las condiciones son comparables. Idealmente, las muestras deberían obtenerse al final del intervalo más largo entre las dosis (normalmente justo antes de tomar la dosis matutina del fármaco). En los pacientes ambulatorios, puede posponerse la dosis de la mañana un par de horas para asegurarse que la determinación se hace así. Si la concentración plasmática del fármaco es adecuada en ese momento, lo será durante el resto del día. Cuando se sospecha que el fármaco provoca síntomas tóxicos a lo largo del día, lo mejor es obtener las muestras en el momento en que la concentración

plasmática es máxima.

Para poder interpretar correctamente los niveles de un fármaco se necesitan los siguientes datos del paciente: edad, peso, sexo, diagnóstico, indicaciones para el análisis, condiciones clínicas relevantes, fármacos concomitantes y momento de obtención de la muestra respecto a la última toma del fármaco.

E. Interpretación

1. Causas de una concentración plasmática baja. Las causas de una concentración plasmática baja incluyen la falta de cumplimiento terapéutico, la mala absorción, la incapacidad para alcanzar el equilibrio estacionario, el cambio en la formulación del fármaco, un metabolismo rápido, interacciones farmacológicas, un embarazo, la hipoalbuminemia, una disfunción renal, la ingestión de una dosis incorrecta y errores del laboratorio.

2. Causas de una concentración plasmática elevada. Las causas de una concentración plasmática elevada incluyen la ingestión de una dosis incorrecta (intencionada o accidental), el cambio en la formulación del fármaco, interacciones farmacológicas, enfermedades hepáticas, un metabolismo lento determinado genéticamente y errores del laboratorio.

3. Errores del laboratorio. Por desgracia, son frecuentes los errores de laboratorio cuando se determinan las concentraciones plasmáticas de un fármaco antiepiléptico. Normalmente se deben a un error del operador y no a un problema de fiabilidad intrínseco de la técnica analítica.

IX. Interrupción del tratamiento

Las crisis no controladas y las provocadas por una enfermedad neurológica progresiva (p. ej., el glioblastoma) son indicaciones para mantener de manera indefinida el tratamiento farmacológico antiepiléptico. Normalmente debe conservarse el tratamiento farmacológico antiepiléptico en los adultos durante un mínimo de 2 a 3 años después del diagnóstico de la epilepsia, incluso si el paciente no sufre más crisis. Cuando un paciente no ha presentado ninguna crisis durante 2 o 3 años mientras seguía tomando el tratamiento antiepiléptico, puede volver a evaluarse la necesidad de seguir con la medicación. La interrupción del tratamiento elimina la toxicidad

farmacológica a largo plazo y presenta beneficios psicosociales y económicos. El riesgo de recurrencia de las crisis es de aproximadamente el 25% en aquellos pacientes que no tienen factores de riesgo y superior al 50% en los que sí. Alrededor del 80% de las recurrencias tiene lugar durante los siguientes 4 meses a la disminución de las dosis, y el 90% a lo largo del primer año. Deben prohibirse las actividades peligrosas y la conducción de vehículos durante, como mínimo, los primeros 4 meses tras iniciar la interrupción del fármaco.

Los factores que aumentan el riesgo de recurrencia de las crisis son la etiología sintomática, un EEG patológico, el inicio de las crisis antes de los 2 años de edad o durante la adolescencia, las anomalías neurológicas y una epilepsia grave (necesidad de tomar más de un fármaco, crisis numerosas o difíciles de controlar). Los factores que favorecen un riesgo bajo de recurrencia de las crisis incluyen las crisis idiopáticas, un EEG normal, el inicio de las crisis entre los 2 y los 12 años, la ausencia de anomalías neurológicas y el control fácil de las crisis con un solo fármaco.

Cualquier decisión debe tomarse de manera individualizada. Es preciso obtener el historial de la frecuencia de las crisis y de los factores de riesgo. Resulta muy útil realizar un EEG convencional, y en ocasiones es deseable practicar un registro EEG prolongado. Hay que tratar con el paciente la probabilidad de que recurran las crisis, las consecuencias de sufrir una nueva crisis y los beneficios de vivir sin medicación. La decisión debe contrapesarse con las necesidades del individuo.

Si se opta por interrumpir el tratamiento antiepiléptico, hay que retirar la medicación lentamente. Probablemente, la mejor estrategia es ir eliminando el 25% de la pauta diaria cada cinco semividas de eliminación. En general, una disminución más rápida del tratamiento puede precipitar alguna crisis y una reducción más prolongada probablemente no disminuya el riesgo de recurrencia de las crisis. Es preciso tener especial cuidado al interrumpir el tratamiento con benzodiazepinas, sobre todo con el clonazepam.

X. Epilepsia médicamente intratable

La mayoría de los casos de la llamada epilepsia médicamente intratable se deben a un diagnóstico inadecuado del tipo de crisis (que provoca el uso de

fármacos antiepilépticos inadecuados), a la imposibilidad de utilizar los fármacos prescritos a su dosis máxima, o a la incapacidad de emplear todos los fármacos antiepilépticos disponibles. Sin embargo, algunos pacientes siguen sufriendo crisis a pesar de un diagnóstico correcto del tipo de crisis y de recibir las dosis máximas de fármacos antiepilépticos convencionales. Algunos de estos casos de epilepsia resistente a los fármacos pueden deberse a una sobreexpresión del gen de farmacorresistencia múltiple. Este gen produce P-glicoproteína, una sustancia que inhibe el transporte de los fármacos (como la fenitoína) a través de la barrera hematoencefálica. Si en los pacientes con crisis parciales no se consigue un control adecuado con tres fármacos antiepilépticos, hay que plantearse la posibilidad de una intervención de resección cortical. Se han acreditado la eficacia y la seguridad de este procedimiento en pacientes seleccionados correctamente. En aquellas personas cuyas crisis no se controlan con los fármacos convencionales y que no son candidatos a las técnicas de resección cortical se dispone de cinco opciones terapéuticas: *a)* estimulación del nervio vago; *b)* uso de fármacos antiepilépticos menos comunes (v. [cap. 11](#)); *c)* fármacos experimentales (v. [cap. 11](#)); *d)* intervenciones quirúrgicas experimentales (v. sección siguiente), y *e)* terapias conductuales. Normalmente, estos tratamientos sólo están disponibles en centros especializados en epilepsia.

XI. Tratamiento profiláctico con fármacos antiepilépticos tras un traumatismo craneal

Muchos centros han tenido como norma la prescripción de fármacos antiepilépticos tras un traumatismo craneal con el fin de prevenir la aparición de una crisis. La American Academy of Neurology ha revisado este tema y ha encontrado que la administración profiláctica de fármacos antiepilépticos ayuda a prevenir la aparición de crisis durante los primeros 7 días posteriores a un traumatismo craneal grave (pérdida prolongada de la consciencia o amnesia, hematoma intracraneal o contusión cerebral, y/o fractura-hundimiento de cráneo). No se ha demostrado que la administración profiláctica de fármacos antiepilépticos más allá de estos 7 días sea eficaz para prevenir la aparición de las crisis. Se dispone de poca información sobre el tratamiento profiláctico con fármacos antiepilépticos después de

traumatismos craneales leves y moderados. Después de un traumatismo craneal leve o moderado pueden producirse crisis por mecanismos diferentes a los de los traumatismos graves. Por tanto, los datos procedentes de los estudios sobre traumatismos graves pueden no ser extrapolables a traumatismos craneales menos graves.

XII. Tratamiento profiláctico con fármacos antiepilépticos en pacientes con tumores cerebrales de nuevo diagnóstico

La American Academy of Neurology recomienda que no se administre un tratamiento profiláctico con fármacos antiepilépticos a aquellos pacientes a los que se acaba de diagnosticar un tumor cerebral. Dicho tratamiento no es eficaz para evitar una primera crisis y expone al paciente a unos efectos colaterales innecesarios. En los pacientes que se han sometido a una resección quirúrgica del tumor, se recomienda un tratamiento profiláctico con fármacos antiepilépticos únicamente durante 7 días.

XIII. Monitorización de la densidad ósea

El tratamiento prolongado con fármacos antiepilépticos se ha asociado a una disminución de la densidad ósea, que no se correlaciona bien con las cifras de vitamina D en el suero. El mayor riesgo se ha observado con los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, primidona), con la politerapia y con los tratamientos de larga duración. Sin embargo, puede producirse una disminución de la densidad ósea con fármacos que no son inductores, como el ácido valproico, el topiramato, la lamotrigina, la gabapentina, el clonazepam o la etosuximida. Por el momento no existen directrices firmes para monitorizar la densidad ósea en aquellas personas que toman fármacos antiepilépticos. En ausencia de unas directrices claras, los autores recomiendan que todos los pacientes con epilepsia que tomen fármacos antiepilépticos reciban de 1.000 mg a 1.500 mg de calcio y 400 unidades internacionales de vitamina D al día.

XIV. Cirugía

Aunque el tratamiento con fármacos antiepilépticos es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con epilepsia, un número significativo de personas con crisis responden al tratamiento quirúrgico. La decisión sobre llevar a cabo una evaluación quirúrgica depende de la clara comprensión de las indicaciones y las contraindicaciones de la cirugía para la epilepsia.

A. Selección de los pacientes

1. Indicaciones. Las crisis médicamente intratables suelen definirse como crisis que persisten a pesar de haber probado tres o más fármacos antiepilépticos, solos o en combinación ([tabla 10-3](#)). Cada fármaco tiene que haberse administrado en su dosis máxima tolerada.

El hallazgo de un foco epileptógeno en el EEG o en la resonancia magnética (RM) sugiere que el paciente se beneficiará de una de las técnicas de resección cortical que han acreditado una elevada tasa de éxitos y una escasa morbilidad (v. secciones XIV.C.1 y 2). Sin embargo, algunos pacientes con epilepsia multifocal pueden beneficiarse de otras técnicas quirúrgicas (v. secciones XIV.C.3-5).

Los predictores biológicos de la persistencia de las crisis incluyen crisis frecuentes, inicio temprano de las crisis, generalización secundaria, lesiones estructurales y anomalías neurológicas. La presencia de estos predictores sugiere que es improbable que las crisis mejoren con el transcurso del tiempo.

2. Contraindicaciones. Los síndromes epilépticos benignos y autolimitados incluyen la epilepsia rolándica benigna y la epilepsia focal benigna de la niñez con puntas occipitales. Estos pacientes pueden beneficiarse de transecciones subpiales múltiples.

Tabla 10-3. Indicaciones y contraindicaciones de las intervenciones quirúrgicas para la epilepsia

Indicaciones	Crisis médicamente intratables (necesario) Crisis que disminuyen significativamente la calidad de vida (necesario) Foco epiléptico localizado (ayuda) Predictores biológicos de persistencia de las crisis (ayuda)
Contraindicaciones	Síndromes epilépticos benignos y autolimitados Trastornos neurodegenerativos y metabólicos Falta de cumplimiento terapéutico de la medicación Disfunción familiar grave Psicosis

En aquellos pacientes con una disfunción familiar grave o una psicosis, la disminución de la frecuencia de las crisis por medio de la cirugía raramente determina una mejora significativa de la calidad de vida, pues los otros problemas del paciente siguen condicionando su existencia.

3. Momento oportuno. Normalmente, la prueba de un fármaco durante un tiempo de entre 3 y 6 meses en la dosis máxima tolerada suele ser adecuada para determinar si resulta eficaz. Los ensayos con tres fármacos necesitarán entre 12 y 24 meses. Si han fracasado tres fármacos antiepilépticos, debe considerarse inmediatamente la cirugía por tres motivos. Primero, cuanto más tiempo viva el paciente como una persona discapacitada por la epilepsia, más difícil le resultará recuperar completamente el funcionamiento tras una cirugía antiepiléptica eficaz. Segundo, los indicios sugieren que las crisis pueden provocar daños cerebrales y empeorar el trastorno comicial y los problemas neuropsicológicos. Tercero, los indicios también sugieren que las crisis pueden tener efectos perjudiciales sobre un cerebro en desarrollo.

B. Evaluación preoperatoria

1. Conceptos fundamentales. El concepto fundamental de la cirugía en pacientes con epilepsias parciales es la identificación del área donde se inician las crisis y determinar si puede resecarse sin peligro. Aunque la prueba más importante es el registro de las crisis habituales durante la

monitorización EEG, puede obtenerse una valiosa información adicional a partir de los antecedentes, la exploración neurológica, la evaluación neuropsicológica y los estudios de neuroimagen (tanto anatómicos como funcionales). Cada centro de epilepsia tiene su propio protocolo quirúrgico, pero existe un consenso general en que sólo debe llevarse a cabo una intervención cuando los estudios diagnósticos coinciden sobre la localización del foco epiléptico.

La información clínica más valiosa que puede obtenerse de los antecedentes es probablemente la descripción precisa de las manifestaciones clínicas de las crisis espontáneas. Aunque los observadores suelen concentrarse en la parte más espectacular de la crisis, es importante interrogar a los testigos detalladamente sobre las fases iniciales de la crisis. Un aura, independientemente de lo breve que sea, a menudo aporta una considerable información sobre la localización. En los espasmos infantiles, la desviación de los ojos o las contracciones focales anteriores al espasmo indican que la crisis tiene un inicio focal. Del mismo modo, los antecedentes de asimetrías posturales de la fuerza muscular, incluso aunque sean sutiles, pueden aportar importantes datos de localización sobre el inicio de la crisis.

El uso generalizado de la RM ha disminuido el valor de la exploración neurológica. Sin embargo, las asimetrías en la fuerza o los reflejos pueden aportar indicios de patología focal, incluso en el contexto de una neuroimagen normal.

2. Estudios de neuroimagen. Resulta esencial contar con una RM de alta calidad en la evaluación de un paciente sometido a estudio quirúrgico. La RM es especialmente valiosa para detectar esclerosis temporal mesial, tumores, malformaciones vasculares y disgenesia cerebral (v. [cap. 3](#)). Los estudios de RM deben incluir cortes en los planos horizontal, coronal y sagital mediante el uso de imágenes ponderadas tanto en T_1 como en T_2 . Cuando se sospecha de la presencia de una esclerosis mesial del lóbulo temporal, puede ser útil la obtención de cortes coronales finos perpendiculares al plano del hipocampo. La secuencia de pulso FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) mejora el contraste entre las lesiones y el SNC. La potenciación con gadolinio puede ayudar a encontrar tumores y malformaciones vasculares. El análisis volumétrico computarizado de los lóbulos temporales puede detectar asimetrías que no se aprecian fácilmente

mediante el análisis visual de las imágenes. La presencia de anomalías focales en la RM, cuando coinciden con el inicio de las crisis en el EEG, aporta una valiosa información sobre la localización. En general, los pacientes con anomalías focales en la RM tienen un pronóstico más favorable para el éxito de la intervención quirúrgica que los pacientes con RM normales.

Algunas personas con crisis parciales médicamente intratables presentan lesiones neocorticales (extrahipocampales) que no aparecen en las imágenes de la RM, por lo que tienen que usarse otras técnicas. Cada vez se utilizan más la TC por emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) y la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) para evaluar a estos pacientes con epilepsia intratable. El uso de la SPECT para localizar focos epilépticos se basa en las observaciones de que se produce hiperperfusión ictal en el lugar del foco epiléptico, y habitualmente se observa hipoperfusión en las imágenes interictales. La imagen ictal es más valiosa que la interictal para localizar el foco epiléptico. La localización más precisa se obtiene sustrayendo la imagen interictal de la ictal y superponiéndolas en la RM.

Al igual que la SPECT, la PET es una prueba de imagen funcional no agresiva que se ha utilizado para evaluar el metabolismo cerebral. Aunque se han marcado numerosos agentes con emisores de positrones, la 2-deoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucosa (FDG) ha sido el agente más utilizado en la epilepsia. Las imágenes interictales suelen mostrar hipometabolismo, mientras que las que se obtienen durante una crisis muestran hipermetabolismo. La PET ha mostrado ser una valiosa prueba auxiliar en la evaluación tanto de adultos como de niños con epilepsia. La PET puede ser superior a la RM a la hora de localizar áreas focales de displasia cortical y otras anomalías estructurales correspondientes a la localización de regiones epileptógenas por el EEG de superficie. En manos de investigadores experimentados, la PET puede eliminar o disminuir la necesidad de estudios agresivos. Sin embargo, la PET sólo se encuentra disponible en unos pocos centros.

La magnetoencefalografía (MEG) estudia de forma no agresiva los flujos magnéticos asociados a las corrientes eléctricas del cerebro. Esta técnica permite la localización exacta y tridimensional de las puntas interictales. Además, la MEG puede ser muy útil para cartografiar la

corteza motora, sensorial y del lenguaje. Por desgracia, son pocos los centros que disponen de MEG.

3. Estudios neuropsicológicos. Al igual que la exploración neurológica, la evaluación neuropsicológica puede aportar información útil sobre la localización. Normalmente el área focal donde se inicia una crisis presenta alteraciones de la función neuropsicológica. Por ejemplo, los pacientes con crisis que se originan en el lóbulo temporal dominante pueden presentar déficit de la memoria verbal o de adquisición del lenguaje, mientras que los déficit de memoria visuoespacial sugieren que la crisis se inicia en el lóbulo temporal no dominante. Los déficits significativos en ambas funciones sugieren una lesión temporal bilateral y hacen que resulte arriesgado efectuar la resección quirúrgica de un lóbulo temporal (v. sección XVI.C.1, más adelante).

La prueba del amobarbital intracarotídeo (prueba de Wada) consiste en la realización de pruebas neuropsicológicas después de inactivar una región del cerebro mediante la administración de amobarbital a través de una inyección intracarotídea selectiva. La inyección imita el efecto de la eliminación quirúrgica de la región y permite determinar si las estructuras restantes pueden llevar a cabo las tareas que se investigan. Esta comprobación es importante cuando se plantea la posibilidad de eliminar estructuras temporales mesiales. La memoria precisa, como mínimo, de un área mesial temporal en funcionamiento. La lesión mesial temporal es en ocasiones bilateral, y la eliminación de un área mesial temporal en un paciente con una lesión temporal mesial bilateral puede dejarle con graves déficits de memoria. La prueba preoperatoria aporta datos sobre si el área temporal mesial restante puede sostener la función mnésica. La prueba del amobarbital intracarotídeo también se utiliza rutinariamente para determinar el hemisferio dominante para el lenguaje. Esta información ayuda a planificar la extensión de la intervención quirúrgica que puede efectuarse de manera segura.

Cada vez se utiliza más la RM funcional para localizar el lenguaje y otras funciones corticales como la motora. Esta técnica aprovecha los cambios en el consumo de oxígeno durante la activación de la corteza y constituye una prueba no agresiva y más segura que la prueba de Wada. Sin embargo, hasta ahora la RM funcional no se ha mostrado capaz de lateralizar adecuadamente la memoria, por lo que no ha sustituido

completamente al Wada. No obstante, es muy probable que las mejoras tecnológicas hagan que esta técnica acabe convirtiéndose en la prueba preferida en estos casos.

La espectroscopia por RM de protón se ha mostrado útil para localizar la zona epileptógena en las epilepsias tanto temporal como extratemporal en algunos centros. La tecnología de espectroscopia por RM está evolucionando rápidamente, y se prevé que sean cada vez más centros de epilepsia que empiecen a utilizar esta técnica.

4. Electroencefalograma. A pesar de la aparición de nuevas técnicas de imagen, el estudio del EEG sigue siendo la piedra angular de la localización de los focos epilépticos. Para ubicar la zona epiléptica se utiliza tanto la actividad epileptiforme interictal como la ictal. En los años iniciales de la cirugía de la epilepsia, el registro de las descargas interictales mediante electrodos en el cuero cabelludo era el principal método de localización. Sin embargo, las descargas interictales en los registros de superficie se encuentran ausentes en algunos pacientes, están mal localizadas o son bilateralmente independientes en otros, y ocasionalmente indican una localización falsa. Por ello, es raro que se utilicen las descargas interictales como única forma de localización. El inicio de una crisis EEG se considera el signo localizador más fiable.

Por este motivo, en la mayoría de los pacientes sometidos a una evaluación preoperatoria se realiza una monitorización con vídeo-EEG prolongado o de larga duración. El objetivo de ésta es registrar varias de las crisis habituales del paciente. Para aumentar la probabilidad de que aparezcan crisis, puede disminuirse la pauta de antiepilépticos.

Pueden presentarse varios problemas que limiten la utilidad del EEG ictal. Puede haber artefactos que oculten las anomalías EEG, éstas pueden estar mal localizadas o pueden evidenciarse después del inicio clínico de la crisis. En los casos en que las crisis no pueden localizarse bien mediante electrodos de superficie, o cuando los datos de la SPECT, la PET, la RM o la evaluación neuropsicológica no concuerdan con los hallazgos del EEG, se utilizan electrodos intracraneales. Aunque se ha usado una amplia gama de diferentes tipos de electrodos intracraneales, los más comunes son los profundos, los subdurales y los epidurales. Los electrodos profundos consisten en cables finos con múltiples contactos para el registro de EEG; se implantan estereotácticamente y pueden aplicarse a diversas estructuras

cerebrales; los electrodos subdurales se colocan sobre la superficie del cerebro. Los electrodos profundos permiten obtener registros precisos en estructuras situadas a distancia de la superficie y son especialmente útiles cuando el clínico sospecha que las crisis se originan en la amígdala o el hipocampo.

Los electrodos subdurales o epidurales consisten en tiras o mantas de electrodos envueltos en una fina lámina de plástico. Esta lámina es muy flexible y puede insertarse fácilmente en el espacio subdural o epidural. Las mantas de electrodos subdurales o epidurales pueden ser útiles para planificar una resección segura y eficaz en aquellos pacientes cuya región epileptógena se encuentre cerca de la corteza funcional, ya que el clínico puede estimular eléctricamente los electrodos para cartografiar esta corteza. Mientras las mantas de electrodos subdurales pueden deslizarse bajo los bordes de una craneotomía abierta (inclusive debajo del lóbulo frontal o temporal o en la cisura interhemisférica), las mantas de electrodos epidurales pueden cubrir únicamente el área expuesta. Además, la estimulación cortical con electrodos epidurales puede provocar dolor debido a la estimulación de las fibras nerviosas meníngeas.

Cuanto más invasivos se vuelven los electrodos, tienden a proporcionar una información más exacta y detallada, a expensas de un muestreo más limitado. Las técnicas más invasivas, como los electrodos profundos o las tiras epidurales o subdurales, resultan útiles a la hora de responder cuestiones neuropsicológicas específicas sobre un área cortical limitada, pero lo son menos para explorar problemas de localización más difusos entre áreas corticales amplias. Por tanto, estas técnicas deben reservarse para aquellos casos en los cuales ya se hayan resuelto los problemas básicos de localización mediante el EEG de superficie y otros estudios diagnósticos.

C. Procedimientos quirúrgicos

1. Crisis del lóbulo temporal. Las crisis del lóbulo temporal pueden originarse en las áreas anteromedial o lateral ([tabla 10-4](#)). Los estudios han demostrado que el 60% de las personas con crisis parciales resistentes de origen anteromedial no sufre crisis discapacitantes durante 1 año después de la intervención. La American Academy of Neurology recomienda que a estos pacientes se les ofrezca la posibilidad de operarse, explicándoles los riesgos y los beneficios.

Los datos sobre la resección quirúrgica de los focos temporales laterales no son tan completos ni tan convincentes. Debe estudiarse más a fondo el análisis de los riesgos y los beneficios de las intervenciones en ese área.

2. Crisis de origen extratemporal. Globalmente, la lobectomía temporal es el tipo más común de cirugía de la epilepsia, pero la resección extratemporal se está haciendo cada vez más frecuente. La localización de un foco comicial en estructuras extratemporales es más difícil que hacerlo en el lóbulo temporal, a menos que el paciente tenga una lesión estructural. La localización del foco de las crisis resulta especialmente difícil cuando se sospecha que éstas se originan en el lóbulo frontal. La gran superficie del lóbulo frontal y la presencia de estructuras anatómicas como las regiones mesial y orbital que se encuentran muy alejadas de los electrodos de registro hacen que sea difícil localizar anomalías ictales o interictales en el EEG. Las crisis EEG focales también pueden originarse en una región «silente» del lóbulo frontal y producir síntomas clínicos únicamente después de que la crisis se propague a estructuras vecinas del lóbulo frontal o al lóbulo temporal.

Tabla 10-4. Resumen de procedimientos quirúrgicos para pacientes con crisis médicamente intratables

Procedimiento	Tipo de crisis	Electroencefalograma (EEG)	Riesgos	Beneficios
Lobectomía temporal	Parciales ^a ± generales ^b	Interictal: puntas, ondas agudas temporales o frontales Ictal: Inicialmente descargas (puntas, ondas agudas, actividad beta o lentificación global) del lóbulo temporal, luego pueden propagarse	Déficit de campo cuadrantanóptico; accidente cerebrovascular; paresia del motor ocular común	Control o disminución significativa de las crisis
Resecciones extratemporales	Parciales ^a ± generales ^b	Interictal: puntas-ondas agudas focales, punta-onda generalizada ocasional Ictal: puntas focales, actividad beta, puntas rápidas, punta-onda, polipunta-onda	Dependen de la zona intervenida; debilidad; corte del campo visual	Control o disminución significativa de las crisis; mejora del desarrollo
Callosotomía	Crisis parciales ^a ± generales ^b ; tónicas, atónicas, caídas bruscas	Interictal: puntas-ondas agudas multifocales, punta-onda generalizada, polipunta-onda Ictal: puntas rápidas, punta-onda, polipunta-onda	Síndrome de desconexión; déficits del habla; aumento de la frecuencia o la intensidad de las crisis parciales	Disminución de las crisis de caída brusca y generalizadas; es raro que las crisis remitan completamente

Hemisferectomía	Unilaterales parciales ^a ± generales ^b ; hemiparesia	Interictal: predominio de descargas EEG lateralizadas en el hemisferio implicado; puede haber puntas bilaterales Ictal: Inicio lateralizado de la crisis en el hemisferio implicado	Hemiparesia; hemianopsia homónima	Control de las crisis; mejora del estado conductual y cognitivo
Transección subpial	Simplees o complejas parciales ± generalizadas	Interictal: puntas-ondas agudas focales, punta-onda generalizada ocasional Ictal: puntas focales, actividad beta, puntas rápidas, punta-onda, polipunta-onda	Dependen de la zona intervenida; debilidad; afasia	Control o disminución significativa de las crisis
Estimulación del nervio vago	Todos los tipos de crisis	Todas las anomalías EEG epileptiformes	Cambios de la voz, disnea, náuseas, asistolia ventricular	Control (raro) o disminución significativa de las crisis

^aCrisis parciales simples o complejas.

^bCrisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas.

La tarea resulta todavía más complicada debido a la existencia de una red funcional de vías que permiten la propagación de las descargas dentro de los lóbulos frontales y fuera de éstos. La propagación bidireccional de las descargas epilépticas a través del fascículo uncinado y de la circunvolución cingulada en aquellas crisis originadas en el lóbulo frontal puede localizarse falsamente en el lóbulo temporal, y vice-versa. Debido a esta dificultad para localizar las anomalías, la correlación electroclínica de los episodios ictales es menor en el lóbulo frontal que en cualquier otra parte. La mayoría de los pacientes con crisis del lóbulo frontal que no presentan lesiones estructurales en la RM precisará una monitorización invasivos con electrodos.

La incidencia de un resultado excelente, con el paciente sin crisis o con una disminución significativa de la frecuencia de éstas tras una resección extratemporal es de sólo un 50% a un 60%. Sin embargo, con la mejora de las técnicas de neuroimagen anatómica y funcional, es probable que mejore esta incidencia. Sigue siendo necesario estudiar la relación entre riesgos y beneficios de la resección extratemporal.

3. Hemisferectomía. La eliminación de todo un hemisferio o de la mayor parte de éste constituye uno de los medios más drásticos, aunque eficaces, de tratar las crisis. Este procedimiento se utiliza típicamente en pacientes con crisis motoras unilaterales graves que ya tienen una hemiparesia y una mano no funcional. Los pacientes con encefalitis de Rasmussen y síndrome de Sturge-Weber son con frecuencia candidatos a este tipo de cirugía. Asimismo, los pacientes con hemimeganencefalia y otros trastornos de

disgenesia cerebral, infartos cerebrales y traumatismos también pueden beneficiarse de esta intervención.

La evaluación preoperatoria debe establecer que el paciente no es candidato a una resección quirúrgica más limitada. Las puntas bilaterales interictales son comunes en los pacientes con una patología hemisférica unilateral, pero resulta esencial determinar que las crisis se inician unilateralmente. Esto puede resultar difícil de conseguir en aquellos pacientes con atrofia grave del hemisferio cuando únicamente se realiza una monitorización del EEG de superficie, debido a que es posible que las descargas ictales no se propaguen bien hasta la superficie craneal. En estos casos, las manifestaciones clínicas de la crisis y los estudios de neuroimagen funcional pueden ser útiles para lateralizar el foco epiléptico.

La respuesta a este procedimiento es gratificante; más de tres cuartas partes de los pacientes tienen una evolución favorable después de la intervención. Debido a las complicaciones tardías, como la hemosiderosis superficial con hidrocefalia obstructiva, el sangrado en la cavidad de la hemisferectomía, y las desviaciones mortales del tronco cerebral, algunos cirujanos han estado realizando hemisferectomías modificadas que aíslan, pero no extraen, los polos frontal y occipital, o hemicortectomías.

4. Callosotomía. En algunos pacientes no es posible identificar un foco a pesar de llevar a cabo una evaluación a fondo. En otros, la evaluación preoperatoria detecta más de un foco. Estos pacientes pueden beneficiarse de una callosotomía. En esta técnica no se elimina el tejido epiléptico, sino que se altera la propagación de las crisis.

No existen criterios firmes que puedan utilizarse para predecir qué pacientes pueden beneficiarse de una callosotomía. Los factores que algunos investigadores, pero no todos, han asociado a un desenlace favorable incluyen una inteligencia normal, alteraciones focales en el EEG, alteraciones focales en la TC o la RM, y la presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas y atónicas con hemiparesia. Este procedimiento se suele reservar a pacientes con crisis muy frecuentes, que ocasionan particularmente caídas súbitas (crisis atónicas y tónicas).

Aunque las complicaciones de la callosotomía son relativamente escasas, la intervención no carece de riesgos. Se han producido infecciones e infartos tras la cirugía y, en raras ocasiones, el paciente puede fallecer. Se ha descrito un síndrome de desconexión después de la callosotomía. Los

pacientes pueden tener dificultades con el habla y la función motora durante días o semanas después de la intervención. Puede aparecer una disminución del habla espontánea, que puede ser tan grave como para producir un mutismo completo, o tan leve como para manifestarse únicamente como una lentitud al iniciar el habla. Además, se encuentran grados variables de paresia de la pierna no dominante, prensión forzada de la mano no dominante e incontinencia. Normalmente estos déficits mejoran con la fisioterapia y la logopedia. Sin embargo, se han publicado informes de trastornos permanentes del lenguaje tras una callosotomía anterior o posterior aislada o completa, pero únicamente en pacientes con dominancia cerebral mixta. Cuando el hemisferio dominante para el lenguaje no es el mismo de la dominancia manual es más probable que aparezcan déficits del lenguaje. En estos pacientes, una lesión previa del hemisferio dominante puede provocar la transferencia de parte del lenguaje expresivo al hemisferio contralateral, sin que cambie la mano dominante.

5. Transección subpial múltiple. La transección subpial múltiple (TSM) se utiliza cada vez más en el tratamiento de aquellos pacientes en quienes las crisis se originan en una región vital de la corteza, como las áreas motoras o del lenguaje. Esta técnica se basa en la observación de que las crisis se transmiten a través de neuronas orientadas horizontalmente, mientras que la función cortical se transmite por vías verticales. Si se seccionan estas vías horizontales puede evitarse la propagación de las crisis sin provocar déficits neurológicos.

Un metaanálisis de estudios sobre la TSM ha encontrado una disminución del 95% de las crisis en el 71% de los casos de crisis generalizadas, en el 62% de los casos de crisis parciales complejas, y en el 63% de los casos de crisis parciales simples. Se obtuvieron unos resultados ligeramente mejores al combinar la TSM con resecciones corticales.

6. Estimulación del nervio vago. La estimulación del nervio vago (ENV) se ha aprobado como tratamiento adyuvante para las crisis de inicio parcial resistentes al tratamiento médico en adolescentes y adultos. En estos casos, normalmente han fallado varios fármacos antiepilépticos y los pacientes no son candidatos a una intervención de resección cortical (o la operación ha fracasado).

La ENV implica la implantación subcutánea en el pecho de un generador de señales programable. Las señales eléctricas se transportan mediante

electrodos desde el generador hasta el nervio vago izquierdo. Es necesario probar el dispositivo en el quirófano, ya que se ha comunicado la aparición de asistolia en unos pocos pacientes al aplicar la estimulación.

El mecanismo de supresión de la crisis mediante la estimulación del nervio vago probablemente se produzca por alteración de las actividades vagales aferentes. Se alteran las actividades en el sistema reticular activador, en la red autonómica central, y en los sistemas límbico y noradrenérgico de proyección difusa.

Tres amplios ensayos de ENV han comunicado unos resultados parecidos. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con crisis parciales resistentes alcanzó una disminución del 50% o más en la frecuencia de crisis parciales. Cada vez existen más pruebas que sugieren que la disminución de las crisis mejora con el uso continuado de la ENV. Los pacientes que presentan auras de forma predecible pueden beneficiarse especialmente de la ENV, ya que el mismo paciente puede activar el dispositivo y posiblemente abortar la crisis.

Los efectos colaterales habituales de la ENV son alteraciones de la voz, tos, faringitis, disnea, ronquera, dolor de garganta, parestesias y dolor muscular. La parálisis de las cuerdas vocales izquierdas y la paresia de los músculos faciales inferiores son complicaciones raras de esta técnica. Los indicios muestran que la ENV puede tener efectos positivos sobre la memoria, el estado de ánimo y la somnolencia.

En la [tabla 10-4](#) se resumen los procedimientos quirúrgicos comunes para la epilepsia.

D. Consideraciones especiales en niños

Aunque muchos de los principios aplicables a los pacientes adultos con epilepsia son relevantes en aquellos niños con crisis médicamente intratables, la cirugía de la epilepsia en niños plantea diversos retos específicos y diferencias respecto a la de los adultos. Algunos trastornos comiciales en niños son catastróficos. En trastornos como los espasmos infantiles o el síndrome de SturgeWeber, el clínico se enfrenta a menudo no sólo a crisis frecuentes y médicamente intratables, sino también a un estancamiento o incluso un declive del desarrollo. Los niños pueden presentar un grave deterioro neurológico debido a las crisis recurrentes o a los efectos de los fármacos antiepilépticos durante estos años cruciales para el aprendizaje. En teoría, la eliminación de la alteración cerebral focal

permitiría que el resto del cerebro se desarrollase sin las influencias indeseables del tejido epiléptico anómalo y del tratamiento farmacológico antiepiléptico.

Sin embargo, muchos trastornos comiciales en niños remiten espontáneamente, por lo que no es adecuado intervenirlos si tienen alguna probabilidad de entrar en remisión. Aunque no siempre es posible conocer la evolución natural de un trastorno comicial, no hay que plantearse la cirugía a menos que haya grandes probabilidades de que no va a producirse una remisión. También debe recordarse que, aunque la cirugía de la epilepsia ofrece una esperanza a una serie de niños con epilepsia grave, no está carente de riesgos. Debe contrapesarse el riesgo de crear un déficit permanente con la probabilidad de que la intervención elimine o disminuya significativamente la frecuencia de las crisis.

XV. La dieta cetógena

La dieta cetógena consiste en una elevada proporción de grasas y pequeñas cantidades de hidratos de carbono y proteínas. Típicamente, la dieta tiene una relación entre grasas e hidratos de carbono y proteínas de 3:1 o de 4:1. Se considera que la base de la eficacia terapéutica de la dieta cetógena es la cetosis que se produce cuando se priva relativamente al cerebro de glucosa como fuente de energía y se le fuerza a utilizar cuerpos cetónicos como combustible principal. Esto provoca un aumento de las reservas de energía del cerebro y una disminución de la recaptación de GABA, que son sus posibles mecanismos de acción.

La dieta cetógena constituye un tratamiento de primera elección para aquellas crisis asociadas a las deficiencias de la proteína transportadora de glucosa y de piruvato deshidrogenasa. En estos dos casos, la dieta cetógena trata eficazmente las crisis y proporciona combustible para la actividad cerebral.

La dieta cetógena ha demostrado su eficacia en niños con crisis generalizadas criptógenas o sintomáticas, como el síndrome de Lennox-Gastaut. Su eficacia en las crisis parciales resistentes no está clara.

Aunque las dificultades para iniciar y mantener la dieta son sustanciales, los padres y los niños se adaptan rápidamente a los rigores de la dieta si ésta

resulta eficaz para controlar la frecuencia de las crisis.

La dieta cetógena se asocia a problemas significativos. Entre ellos se incluyen pérdida de peso, letargia, litiasis renal, anemia hemolítica, hipoproteinemia, acidosis tubular renal y elevación de las enzimas hepáticas. La dieta cetógena precisa el ingreso hospitalario, conlleva riesgos, y exige unos protocolos y una monitorización complejos. Lo más correcto es que se administre en centros con experiencia en este régimen.

La dieta con un índice glucémico bajo también se ha mostrado eficaz para tratar crisis difíciles de controlar. Esta dieta permite un uso más liberal de los hidratos de carbono, pero utiliza alimentos que producen unas concentraciones bajas de glucosa. Sin embargo, esta dieta no goza todavía de un amplio uso y se necesita más información acerca de su eficacia y sus efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients: summary statement. *Neurology* 1996;46:600-602.
2. Bailey EE, Pfeifer HH, Thiele EA. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6:4-8.
3. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1553-1562.
4. Browne TR. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Neurology* 1998;51(suppl 4):2-7.
5. Bund OK. Antiepileptic drug withdrawal: a good idea? *Pharmacotherapy* 1998;18:235-241.
6. Camfield P, Camfield C. The office management of epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:201-207.
7. Cascino GD. Advances in neuroimaging: surgical localization. *Epilepsia* 2001;42:3-12.
8. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of Quality Standards

Committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60: 1-16.

9. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. *Epilepsia* 1998;39:1375-1376.

10. Cornaggia CM, Schmitz B, Trimble MR. Psychotropic drugs and epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:1-50.

11. Cramer JA, Fisher R, Ben-Mencehem E, et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999;40:598-680.

12. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav* 2002;3:33-342.

13. Devinsky O. Current concepts: patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999;340:1565-1570.

14. Duchowny M, Jayakas P, Resnick T, et al. Epilepsy surgery in the first 3 years of life. *Epilepsy* 1998;39:737-743.

15. Engle J, Wiebe J, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology in association with the American Epilepsy Society and the American Society of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003;60:538-548.

16. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-1353.

17. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: report of the Quality Standards Committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886-1893.

18. Hammen T, Kerling F, Schwarz M, et al. Identifying the affected hemisphere by (1) H-MR spectroscopy in patients with temporal lobe epilepsy and no pathological findings in high resolution MRI. *Eur J Neurol* 2006;13:482-490.

19. Hansten PD, Horn JR. *Drug interactions: analysis and management*. Vancouver: Applied Therapeutics, updated quarterly.

20. Hauser WA, Hesdorffer DC. Remission, intractability, mortality and

comorbidity of seizures. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:139-148.

21. Hernandez TD, Naritoku DK. Seizures, epilepsy, and functional recovery after brain surgery. *Neurology* 1997;48:1383-1388.

22. Hirtz D, Berg A, Bettis D, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: report of the Quality Standard Committee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;60:166-175.

23. Inpatient/outpatient EEG monitoring. *J Clin Neurophysiol* 1999;16: 91-140.

24. Kanner AM, Balabnov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002;58(suppl 5):S27-S39.

25. Kramer G. Epilepsy and EEG. *Epilepsia* 2000;41(suppl 3):1-74.

26. Krsek P, Hajek M, Dezortova M, et al. (1) H MR spectroscopic imaging in patients with MRI-negative extratemporal epilepsy: correlation with ictal onset zone and histopathology. *Eur Radiol* 2007;17:2126-2135.

27. Kuzniecky R. Magnetic resonance and epilepsy: III International Magnetic Resonance and Epilepsy Symposium. *Epilepsia* 2002;43(suppl 1):1-77.

28. Lee SK, Lee SH, Kim SK, et al. The clinical usefulness of ictal SPECT in temporal lobe epilepsy: the lateralization of seizure focus and correlation with EEG. *Epilepsia* 2000;41:955-962.

29. McIntosh AM, Wilson JS, Bercovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research, practice, and findings. *Epilepsia* 2001;42: 1288-1307.

30. Neuroimaging Subcommittee of the International League Against Epilepsy, Commission on Diagnostic Strategies. Recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia* 2000;42:1350-1356.

31. Nordil NR, DeVivo DC. The ketogenic diet. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1001-1006.

32. O'Dell C, Shinnar S. Initiation and discontinuation of antiepileptic

drugs. *Neurol Clin* 2001;19:289-311.

33. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, et al. The importance of drug interactions in epilepsy surgery. *Epilepsia* 2002;43:365-385.

34. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65:1810-1812.

35. Potschka H, Loscher W. In vivo evidence for P-glycoprotein-mediated transport of phenytoin at the blood-brain barrier of rats. *Epilepsia* 2001;42:1231-1240.

36. Schachter SC, Wheless JW. Vagus nerve stimulation 5 years after approval: a comprehensive update. *Neurology* 2002;59(suppl 4):1-61.

37. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076-1085.

38. Spencer S. Selection of candidates for temporal resection. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1077-1094.

39. Spencer SS, Schramm J, Wyler A, et al. Multiple subpial transection for intractable partial seizures: an international metaanalysis. *Epilepsia* 2002;43:141-145.

40. Vining EP, Freeman JM, Pillas DJ, et al. Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy: the Johns Hopkins experience 1968-1996. *Pediatrics* 1997;100:163-171.

41. Wheless JW, Castillo E, Maggio V, et al. Magnetoencephalography (MEG) and magnetic source imaging (MSI). *Neurologist* 2004;10:138-153.

42. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-318.

43. Williamson PD, Jobst BC. Selection of candidates for extratemporal resection. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1031-1041.

44. Willmore LJ. Epilepsy emergencies: the first seizure and status epilepticus. *Neurology* 1998;51(suppl 4):34-48.

45. Wolf P. Behavioral therapy. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:1359-1364.

11 Fármacos antiepilépticos

En este capítulo se revisan los mecanismos de acción, las indicaciones, la farmacocinética y la utilización clínica de los fármacos antiepilépticos (FAE) de uso habitual. Los fármacos se comentan en orden alfabético. En el [capítulo 10](#) se revisan los principios de administración de los fármacos, los fármacos de elección en los diversos tipos de crisis y la interrupción del tratamiento farmacológico antiepiléptico.

I. Mecanismo de acción

Los fármacos antiepilépticos comercializados actúan mediante diversas combinaciones de mecanismos.

A. Flujos de sodio

El disparo de un potencial de acción por un axón requiere el paso de sodio al interior del axón a través de los canales de sodio. Dichos canales pueden encontrarse en tres estados: *a*) en reposo (capaz de permitir el paso de sodio); *b*) activo (permite el paso de sodio), y *c*) inactivo (no permite el paso de sodio). Tras la activación, un porcentaje de los canales de sodio se vuelven inactivos durante un período de tiempo. Con la descarga axónica repetitiva, se inactiva un número suficiente de canales de sodio para que el axón ya no pueda propagar un potencial de acción. Algunos fármacos antiepilépticos estabilizan la forma inactiva de los canales de sodio y evitan así su vuelta al estado activo. Esto, a su vez, impide la descarga repetitiva sostenida del axón. Algunos fármacos como la fenitoína y la carbamazepina, el felbamato, la lamotrigina, el topiramato, la oxcarbazepina, el valproato y la zonisamida han demostrado una acción atenuante sobre los canales de sodio regulados por el voltaje en una forma

dependiente de uso.

B. Flujos del receptor de ácido γ -aminobutírico (GABA)_A

La unión del ácido γ -aminobutírico (GABA) a los receptores (GABA)_A facilita el paso de iones cloruro al interior de las células a través de los canales de cloruro. Los iones cloruro tienen una carga eléctrica negativa; su paso al interior de las células hace que el potencial de reposo de la membrana sea más negativo en el interior de la célula, y esto hace que sea más difícil la despolarización celular. Algunos fármacos antiepilépticos son agonistas de este tipo de conductancia al cloruro mediada por el GABA. El receptor (GABA)_A tiene puntos de unión específicos para las benzodiazepinas y los barbitúricos. La activación del receptor de benzodiazepinas aumenta la frecuencia de apertura del receptor (GABA)_A. La activación del receptor de barbitúricos aumenta la duración de la apertura del receptor (GABA)_A.

Un gran número de fármacos antiepilépticos ejerce su acción mediante el incremento de la inhibición potenciando el efecto del GABA. Esto se logra por la acción directa del fármaco en el lugar de fijación del (GABA)_A, por la modulación alostérica de los flujos de cloruro (barbitúricos, benzodiazepinas y felbamato), antagonizando la recaptación de GABA a nivel neuronal y glial (tiagabina) o interfiriendo con el catabolismo del GABA (vigabatrina). El valproato y la gabapentina aumentan la síntesis y el metabolismo del GABA.

C. Reducción de los flujos de calcio sensibles al voltaje

Los iones calcio tienen carga eléctrica positiva. Su paso al interior de la célula hace que la membrana celular esté menos polarizada. Los canales de calcio de tipo T son de bajo voltaje, se inactivan rápidamente y actúan como marcapasos de la actividad cerebral rítmica normal, especialmente en el tálamo. También parecen tener un papel importante en la determinación del ritmo de la actividad a tres puntas-onda por segundo de las crisis de ausencia (pero no en otro tipo de crisis). Los fármacos que inhiben los canales de calcio de tipo T inhiben específicamente las crisis de ausencia.

Los canales de calcio de tipo L, N, P, R y Q se activan por voltajes altos, a diferencia de los canales de tipo T de bajo voltaje. El levetiracetam, la lamotrigina, el fenobarbital, el felbamato y el topiramato actúan sobre los

canales de calcio de alto voltaje. La gabapentina y la pregabalina se unen a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales P/Q regulados por el voltaje. Como resultado, estos dos fármacos disminuyen el flujo de calcio en el terminal axónico mediante la reducción de la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P.

D. Antagonistas del receptor de glutamato

La excitación en el sistema nervioso humano se produce principalmente por la unión del aminoácido excitador glutamato a tres tipos de receptores ionótrofos de glutamato: el *N*-metil-D-aspartato (NMDA), el α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA) y el kainato. La unión del glutamato a estos receptores facilita el paso de calcio y sodio al interior de la célula y la salida de potasio fuera de la misma. El efecto neto es la reducción del potencial negativo de reposo de la membrana, lo que hace que la célula sea menos estable eléctricamente. Algunos fármacos antiepilépticos actúan por antagonismo de uno o más tipos de receptor de glutamato. El felbamato tiene una acción doble, ya que bloquea los canales NMDA y aumenta el efecto GABAérgico. Se ha comprobado que el topiramato atenúa los flujos no NMDA (AMPA) y de kainato.

E. Otros mecanismos

Se ha descrito recientemente otra diana de los fármacos antiepilépticos, el canal H (activado por hiperpolarización, dependiente del nucleótido cíclico). El canal H tiene una alta permeabilidad al potasio y tiende a estabilizar el potencial de la membrana en torno al potencial de reposo frente a estímulos tanto de hiperpolarización como de despolarización. Algunos fármacos como la lamotrigina y la gabapentina actúan sobre los canales H e incrementan el flujo catiónico activado por la hiperpolarización.

El mecanismo de acción del levetiracetam no está del todo claro. No obstante, el fármaco bloquea los canales de calcio de tipo N e invierte la inhibición por los moduladores alostéricos negativos, cinc y β -carbolinas sobre los flujos neuronales dependientes del GABA y la glicina. Además, el fármaco se une a una proteína sináptica (SV2). No está claro cómo la unión a una proteína sináptica produce una disminución de la excitabilidad (o un aumento de la inhibición).

Las [figuras 11-1](#) y [11-2](#) ilustran los principales mecanismos de acción de

los fármacos antiepilépticos en las sinapsis inhibitoras y excitadoras.

II. Principios farmacocinéticos básicos

Es necesario comprender los principios básicos de la farmacocinética y de la farmacodinámica de los fármacos antiepilépticos para el tratamiento óptimo de los pacientes con epilepsia.

La farmacocinética mide la acción de los fármacos en el organismo durante un período de tiempo e incluye los procesos de absorción, distribución, localización en los tejidos, biotransformación y excreción. La farmacodinámica es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción, e incluye la correlación de la acción y los efectos de los fármacos con su estructura química. Mientras que la información farmacocinética es fundamental para determinar la dosis, la frecuencia de administración y el tiempo que tarda en llegarse al estado de equilibrio, la farmacodinámica nos aporta información sobre la eficacia y los efectos secundarios de los fármacos administrados. Dicho de otro modo, la farmacocinética es el estudio de lo que le hace el organismo a un fármaco, mientras que la farmacodinámica constituye el estudio de aquello que le hace un fármaco al organismo.

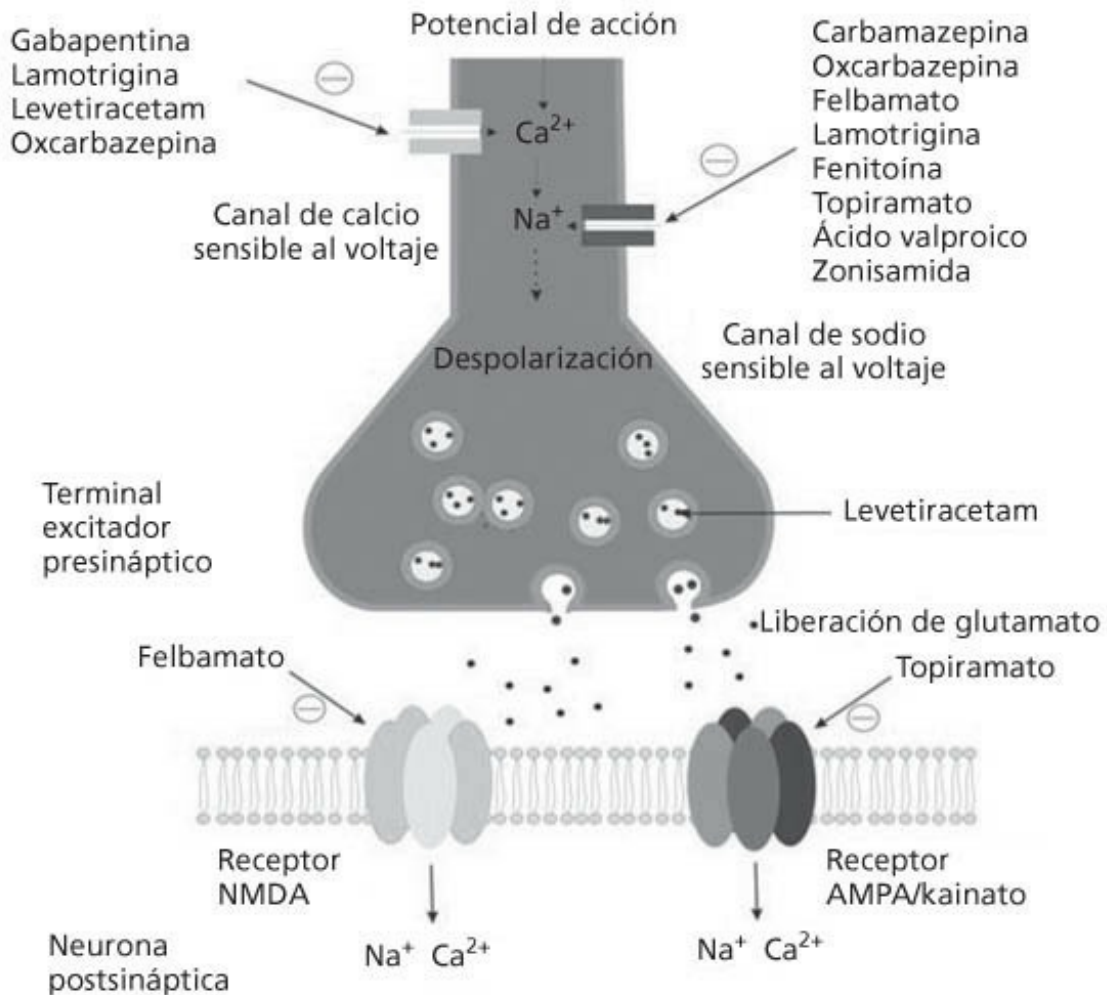


Figura 11-1. Neuronas excitadoras presinápticas y postsinápticas. Los fármacos antiepilépticos pueden modificar los canales de sodio (Na^{+}) o calcio (Ca^{2+}) o actuar sobre los receptores NMDA o no NMDA postsinápticos.

La biodisponibilidad del fármaco nos da información sobre el grado en que éste se encuentra disponible para actuar sobre el tejido diana tras su administración. La biodisponibilidad depende de la absorción y del metabolismo hepático de primer paso, en el caso de la administración oral. En general, la mayor parte de los antiepilépticos se absorbe bien. La única excepción es la gabapentina, cuya tasa de absorción depende de la dosis; el fármaco es transportado desde el intestino hasta la sangre por un mecanismo de transporte saturable, el sistema de transporte de L-aminoácidos. Debido a esta biodisponibilidad dependiente de la dosis, las concentraciones plasmáticas del fármaco no son directamente proporcionales a la dosis en todo el intervalo de dosis administradas. Al incrementar la dosis de

gabapentina no se produce un aumento proporcional de su concentración en la sangre.

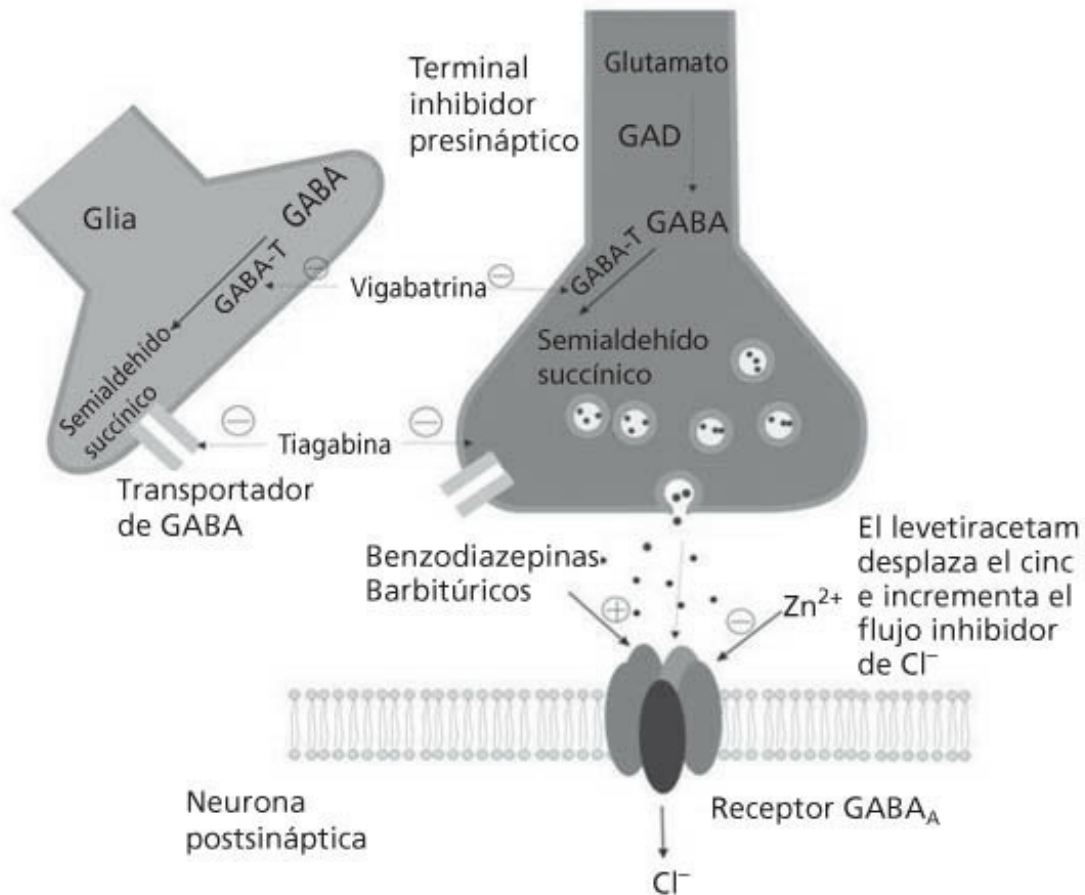


Figura 11-2. Neuronas inhibitorias presinápticas y postsinápticas. Los antiepilépticos pueden potenciar el efecto GABA_A al incrementar la frecuencia o la duración de la apertura del canal. El levetiracetam puede desplazar el Zn²⁺ del canal GABA_A, lo que reduce los flujos de Cl⁻. La vigabatrina inhibe la GABA-transaminasa y, de ese modo, incrementa el GABA intracelular. La tiagabina inhibe la absorción de GABA desde el espacio sináptico, de modo que incrementa la cantidad de GABA extracelular.

Si la comparamos con la del adulto, la absorción del fármaco en los recién nacidos es más baja, aunque se encuentra aumentada entre los niños. La comida enlentece la velocidad de absorción (pero no la cantidad total absorbida) y un tránsito intestinal rápido puede reducir las concentraciones sanguíneas. En la mayor parte de los casos, no importa si el fármaco se

administra durante las comidas o fuera de ellas. Sin embargo, es recomendable que los pacientes sigan una pauta fija: por lo tanto, debería realizar la toma regularmente durante las comidas o bien fuera de ellas. Dado que la rápida absorción de la tiagabina puede resultar tóxica, se recomienda su administración con las comidas.

La concentración máxima de un antiepiléptico, $C_{m\acute{a}x}$, está relacionada con la rapidez de su absorción (fig. 11-3). A menudo, al llegar a su $C_{m\acute{a}x}$ es cuando el fármaco debe producir su mayor efecto y también cuando es más probable que cause efectos secundarios. No obstante, el hecho de que se alcance la máxima eficacia y toxicidad en su $C_{m\acute{a}x}$ depende del perfil farmacodinámico del fármaco. Por ejemplo, la toxicidad y la eficacia de fármacos como la vigabatrina, que inhibe la GABA transaminasa, pueden tener una correlación débil con la concentración sérica del fármaco.

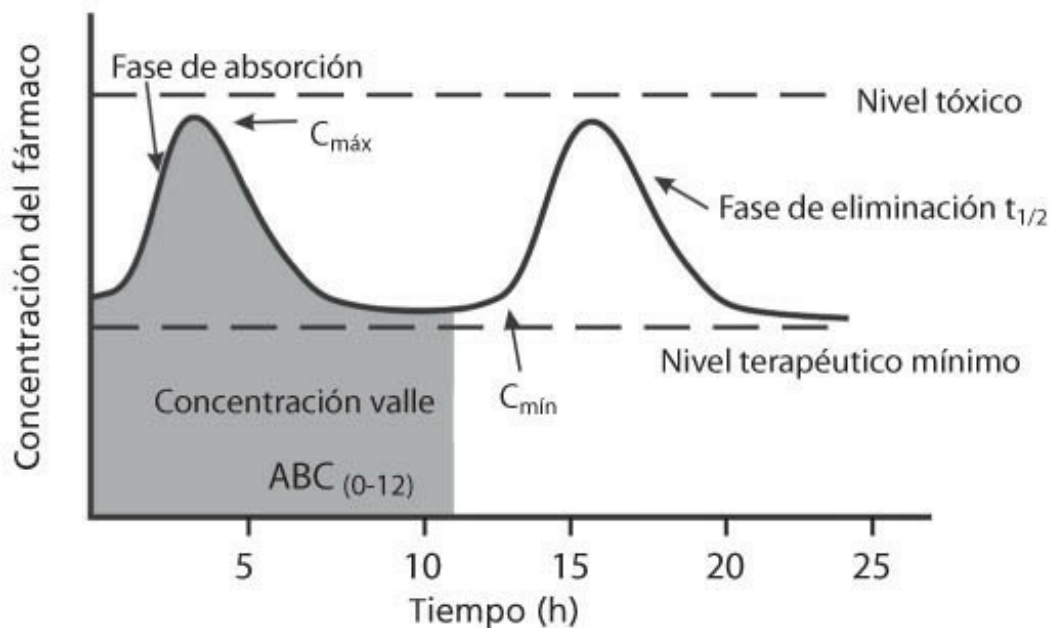


Figura 11-3. Medidas farmacocinéticas básicas. La $C_{m\acute{a}x}$ es la concentración máxima y depende de la absorción, así como del efecto de primer paso hepático. La $C_{m\acute{i}n}$ es la concentración mínima. Es más probable que aparezca toxicidad cuando se alcanza la $C_{m\acute{a}x}$, mientras que la recurrencia de la crisis es más probable que suceda en la $C_{m\acute{i}n}$. La semivida de eliminación es el tiempo necesario para que la concentración del fármaco disminuya hasta la mitad. El ABC es el área bajo la curva e indica la cantidad de fármaco a la

que está expuesto el paciente.

Una de las características más importantes de un fármaco que es preciso conocer es su aclaramiento. El aclaramiento representa la capacidad del organismo para eliminar totalmente el fármaco de un volumen dado de líquido corporal (normalmente el plasma) por unidad de tiempo; puede definirse para órganos en particular, como el hígado o el riñón. El aclaramiento total corresponde a la suma de cada uno de los aclaramientos de los diversos órganos cuyo resultado es la eliminación del fármaco (p. ej., el aclaramiento renal y hepático). El aclaramiento total determina la concentración sérica en estado de equilibrio estacionario:

$$\text{Concentración} = \text{Biodisponibilidad} \times \text{Dosis/aclaramiento total}$$

El aclaramiento constituye un buen parámetro para evaluar los cambios en la eliminación del fármaco relacionados con la edad. Aunque la semivida, el período en el que la concentración del fármaco disminuye hasta la mitad de su concentración sérica inicial, es una característica farmacocinética importante, depende del volumen de distribución (V_D), que es una medida de cómo se distribuye el fármaco en el organismo (particularmente entre la sangre y los tejidos). El V_D es la cantidad de fármaco en el organismo dividido por la concentración en sangre. Los fármacos que son muy liposolubles tienen un mayor volumen de distribución, mientras que aquellos no solubles en lípidos permanecen en la sangre y tienen un V_D bajo. La semivida se define como:

$$T_{1/2} = 0,693 \frac{V_D}{\text{Aclaramiento total Cls}}$$

Debido a que el V_D varía significativamente en función de la edad y la distribución de la grasa corporal, no constituye una buena medida de los cambios longitudinales en el aclaramiento del fármaco en el organismo. Sin embargo, la semivida es un parámetro farmacocinético práctico y valioso.

El equilibrio estacionario es un estado en el cual el fármaco se halla en un equilibrio dinámico en que la tasa de aclaramiento es igual a la de administración. Los fármacos se acumularán en el organismo si no han sido eliminados completamente antes de administrar la siguiente dosis. La concentración en equilibrio estacionario se alcanza tras cuatro o cinco

semividas ([fig. 11-4](#)).

Los fármacos antiepilépticos pueden excretarse por la orina sin sufrir cambios o bien ser metabolizados en el hígado mediante el sistema del citocromo (Cyp) P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A) o a través de la uridín 5'-difosfatoglucuroniltransferasa. La mayoría de los fármacos antiepilépticos que metaboliza el hígado siguen la vía del sistema Cyp. La lamotrigina se metaboliza fundamentalmente por la vía de la uridín 5'-difosfatoglucuroniltransferasa. En la [tabla 11-1](#) se enumeran los efectos de los antiepilépticos sobre el sistema Cyp, y en la [tabla 11-2](#) aparece una lista de los antiepilépticos que metaboliza el hígado o se excretan por la orina.

Por regla general, los recién nacidos y los lactantes tienen un metabolismo hepático más lento, el cual se incrementa en los niños mayores. Asimismo, el aclaramiento renal de los fármacos es inferior al de los adultos, aunque en los niños mayores es mayor que en los adultos.

Se elimina del organismo una fracción constante del fármaco por unidad de tiempo. La tasa de eliminación es proporcional a la cantidad de fármaco en el organismo, y la mayoría de los fármacos se elimina de esta manera. Cuando la tasa de eliminación es proporcional a la cantidad de fármaco en el organismo, decimos que dicho fármaco tiene una cinética lineal, como es el caso de la mayoría de los fármacos antiepilépticos. Sin embargo, en el caso de la fenitoína, cuando las enzimas responsables de su metabolismo están saturadas, la tasa de eliminación, en términos de cantidad de fármaco eliminado en un período determinado, no se incrementa en respuesta a un aumento de su concentración. A este hecho se le denomina *cinética de orden cero* ([fig. 11-5](#)).

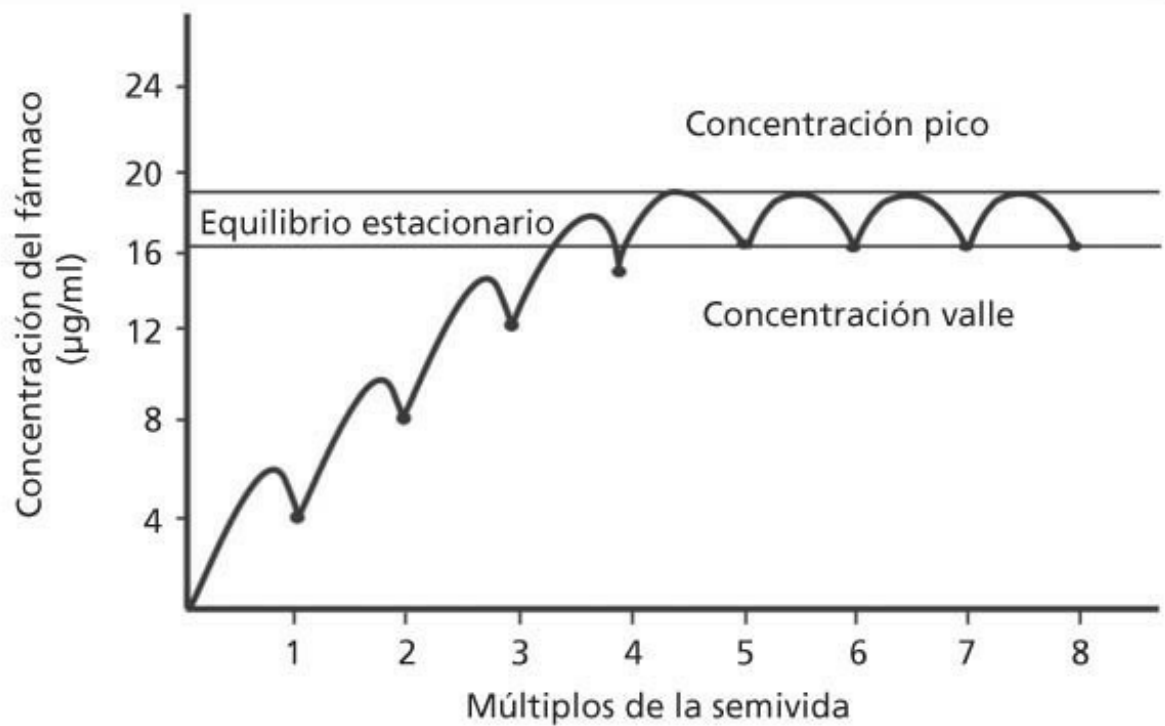


Figura 11-4. El equilibrio estacionario se alcanza tras cuatro a cinco semividas del fármaco. El equilibrio estacionario es un equilibrio en el que la absorción del fármaco se equilibra con el aclaramiento del mismo, y la concentración plasmática se mantiene estacionaria conforme pasan los días. Durante el equilibrio estacionario se producen fluctuaciones diarias entre la $C_{\text{mín}}$ y la $C_{\text{máx}}$.

Tabla 11-1. Efectos de los antiepilépticos sobre el citocromo P450

Inductores	Inhibición o sin efecto
Carbamazepina	Etosuximida
Fenitoína	Felbamato
Fenobarbital	Gabapentina
Oxcarbazepina	Lamotrigina
Primidona	Levetiracetam
Topiramato	Tiagabina
	Valproato
	Vigabatrina

Tabla 11-2. Excreción renal y hepática de los antiepilépticos

Renal	Hepática
Gabapentina	Carbamazepina
Levetiracetam	Clobazam
Pregabalina	Fenitoína
Topiramato	Fenobarbital
Vigabatrina	Levetiracetam
Zonisamida	Oxcarbazepina
	Tiagabina
	Topiramato
	Zonisamida
	Valproato

III. Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas son frecuentes cuando se administra una combinación de fármacos antiepilépticos o de éstos con otros tipos de fármacos. Dichas interacciones pueden afectar a la farmacodinámica o a la farmacocinética. Las interacciones farmacodinámicas entre fármacos se producen cuando uno de ellos afecta a la actividad de otro fármaco sin alterar la concentración de este último. Por ejemplo, la lamotrigina puede aumentar la toxicidad de la carbamazepina sin alterar las concentraciones plasmáticas de ésta o del epóxido de carbamazepina. Las interacciones farmacocinéticas entre fármacos se producen cuando un fármaco afecta a la concentración de otro en el lugar donde ejerce su acción. El mecanismo de la interacción puede producirse por la alteración de la absorción, de la distribución (incluida la fijación a las proteínas), de la biotransformación (especialmente en aquellos que son metabolizados por el citocromo P450) o de la excreción. Las interacciones farmacológicas farmacocinéticas también pueden ser bidireccionales. Por ejemplo, la fenitoína reduce la concentración plasmática de la carbamazepina al inducir el CYP3A4, mientras que este último fármaco incrementa la concentración plasmática de la fenitoína, probablemente mediante la inhibición del CYP2C9/19. Por regla general, los fármacos eliminados por el riñón (p. ej., la pregabalina, la gabapentina, el levetiracetam

y el topiramato) tienen un riesgo menor de provocar interacciones farmacológicas.

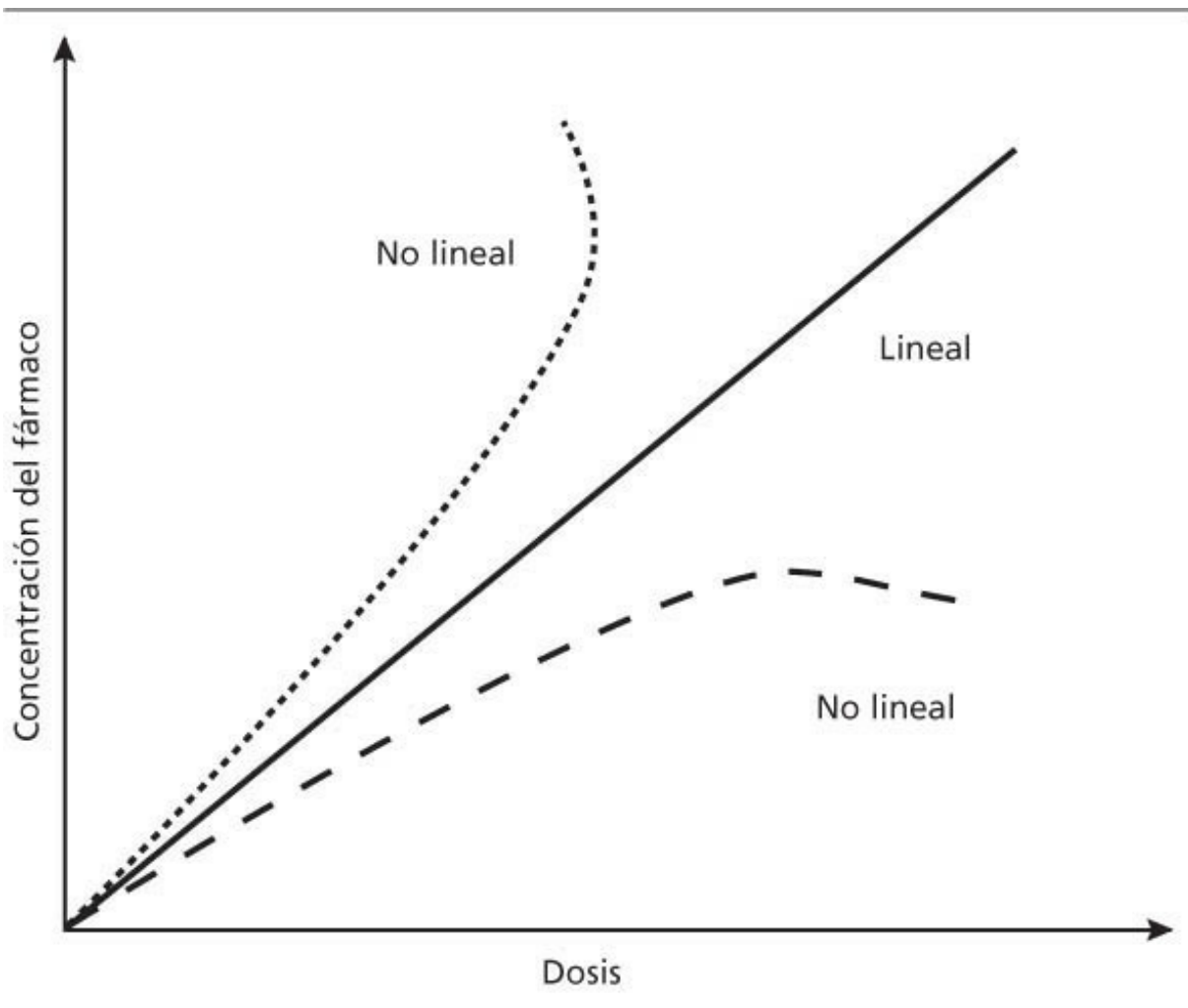


Figura 11-5. Cinética lineal y no lineal. La mayor parte de los fármacos antiepilépticos presenta un incremento proporcional de su concentración plasmática en paralelo al aumento de las dosis. En la cinética no lineal, no se da este incremento proporcional de la concentración con la dosis. En el caso de la fenitoína, se produce una saturación enzimática y el hígado no puede incrementar su metabolismo cuando se eleva la dosis. Esto produce un marcado aumento de la concentración plasmática con sólo ligeros incrementos en la dosis. Esta saturación puede darse en niveles plasmáticos dentro de los niveles del intervalo terapéutico. En el caso de la gabapentina, se produce una absorción del fármaco que depende de la dosis; si aumenta la dosis de este fármaco, disminuye su absorción y se produce un relación no lineal entre la concentración plasmática y la dosis.

IV. Ácido valproico

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

El ácido valproico está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento inicial o coadyuvante en las crisis de ausencia y como tratamiento coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis (generalmente tónico-clónicas, mioclónicas o ambas) que incluyan crisis de ausencia. El ácido valproico también está aprobado por la FDA como monoterapia o como tratamiento coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales complejas que se presentan aisladas o asociadas con otros tipos de crisis. El papel del ácido valproico en el tratamiento de las crisis parciales y de ausencia se revisa en el [capítulo 10](#).

C. Farmacocinética

El ácido valproico se absorbe rápidamente y por completo después de su administración oral, con un leve retraso cuando se toma después de las comidas. Las cápsulas de ácido valproico y de valproato semisódico, y las formas dispersables liberan cantidades equivalentes del fármaco, aunque el tiempo hasta la concentración máxima y esta concentración pueden variar. La fijación del fármaco a las proteínas es de aproximadamente un 90%. Esta unión a las proteínas varía según la concentración plasmática del fármaco, de forma que la fracción libre aumenta cuando se incrementa la concentración plasmática (un 10% a 4 µg/ml, un 18,5% a 130 µg/ml). Las vías principales de metabolización son la hidroxilación hepática (β -oxidación mitocondrial) y la glucuronoconjugación. El 80% de una dosis de ácido valproico administrado se metaboliza por estas dos vías y a continuación se excreta por el riñón. El resto de la dosis se excreta en forma de otros metabolitos oxidados. El aclaramiento del ácido valproico está disminuido en neonatos y en sujetos de edad avanzada.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

En el prospecto se recomienda empezar el tratamiento con una dosis de 10 mg/kg a 15 mg/kg por día, pero muchos expertos lo inician con una pauta más baja para reducir la toxicidad inicial ([tablas 11-4](#) y [11-5](#)). La dosis se aumenta gradualmente a razón de 5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día cada semana hasta alcanzar su eficacia terapéutica, hasta llegar a una dosis máxima de

60 mg/kg/día, o hasta que la concentración plasmática exceda los 150 µg/ml.

E. Formas farmacéuticas

El ácido valproico (la marca comercial y el genérico) se presenta en cápsulas de 250 mg y como jarabe (250 mg/5 ml). También se encuentra disponible como valproato semisódico con cubierta entérica, un compuesto coordinado estable (de marca), en comprimidos de 125 mg, 250 mg y 500 mg, y en forma dispersable (125 mg de valproato semisódico) que puede tomarse con las comidas. El ácido valproico debe administrarse repartido en tres o más dosis diarias. El valproato semisódico puede administrarse generalmente dos veces al día y en muchos pacientes produce menos efectos secundarios gastrointestinales que el ácido valproico; por ello es la presentación preferida por muchos expertos.

Tabla 11-3. Mecanismo(s) de acción y farmacocinética de los antiepilépticos

Fármaco	Mecanismo de acción predominante ^a	Semivida de eliminación en niños (h)	Semivida de eliminación en adultos (h)	Tiempo para alcanzar la concentración en equilibrio estacionario (días)	Unión a proteínas (%)
Ácido valproico	A, B	8-15	6-15	1-2	80-95
Carbamazepina	A	14-27 (niños) 8-28 (neonatos)	9-27	3-4	85
Clobazam	B	10-20 (N-desmetilclobazam)	15-50 (N-desmetilclobazam)	3-5	85
Clonazepam	B	20-40	10-40	—	95-98
Diazepam	B	17	36	—	40
Etosuximida	C	20-60	20-60	7-10	0
Fenitoína	A	5-14 (niños) 10-60 (neonatos)	12-36	7-28	69-96
Fenobarbital	B	37-73	40-136	12-21	40-60
Gabapentina	B, D	—	5-7	—	0
Lamotrigina	A	—	Véase texto	—	55
Levetiracetam	D, F	—	6-8	2	0
Oxcarbazepina	A	5-8	7-11 ^b	2-3	40

Pregabalina	B, D	4-6	5-7	1-2	0
Primidona	B	5-11	6-18	4-7	0
Tiagabina	B	—	4-7	2	96
Topiramato	A, B, E	10-15, 6-8 ^c	20-30, 12-15 ^c	—	15
Vigabatrina	B	4-7	5-8	1-2	0
Zonisamida	A, C	—	27-46	10-12	40

A, flujos de sodio; B, flujos de receptor de ácido γ -aminobutírico A; C, flujos de calcio T; D, flujos de los canales de calcio sensibles al voltaje; E, antagonista del receptor de glutamato; F, proteína de vesícula sináptica.

^aVéase la sección I de este capítulo para su exposición.

^bMetabolito monohidroxi.

^cEn presencia de fármacos inductores enzimáticos como la carbamazepina, el fenobarbital o la primidona.

Tabla 11-4. Dosis pediátricas habituales de los antiepilépticos

Fármaco	Dosis de inicio	Pauta terapéutica	Ritmo de aumento de la dosis (en dosis diaria/ intervalo de tiempo)	Dosis de mantenimiento	Intervalo terapéutico de concentración plasmática ($\mu\text{g/ml}$)
Ácido valproico	15-20 mg/kg/día	c/6 h-c/8 h	5-10 mg/kg/día	30-80 mg/kg/día	50-150
Carbamazepina	< 6 años: 10-15 mg/kg/día 6-12 años: 100 mg c/12 h	Formas de liberación prolongada c/12 h; otras formas, c/8 h, c/12 h	< 6 años: 5 mg/kg/1 semana > 6 años: 100-200 mg/1 semana	10-30 mg/kg/día	4-12
Clobazam	< 12 años: 5 mg/día > 12 años: 10 mg/día	c/12 h	5-10 mg/día/semana	0,25-1 mg/kg/día (máximo, 40 mg)	No establecido
Clonazepam	10 años o < 30 kg: 0,01-0,3 mg/kg/día > 10 años: 1-1,5 mg/día	c/8 h-c/6 h	< 10 años: 0,02 mg/kg/1 semana > 10 años: 0,5 mg/1 semana	0,1-0,3 mg/kg/día	0,02-0,08
Diazepam	Véase texto				
Etosuximida	< 6 años: 10-15 mg/kg, sin superar los 250 mg/día > 6 años: 250 mg/día	c/8 h-c/6 h	125-250 mg/1 semana	15-40 mg/kg/día	120
Fenitoína	5 mg/kg/día	c/12 h	1-2 mg/kg/2 semanas	5-8 mg/kg/día	10-25
Fenobarbital	< 1 año: 3-5 mg/kg/día > 1 año: 2-4 mg/kg/día	c/12 h-c/24 h	1-2 mg/kg/2 semanas	< 1 año: 3-5 mg/kg/día > 1 año: 2-4 mg/kg/día	10-40

Gabapentina	10 mg/kg/día	c/8 h	300 mg/1 día	30-100 mg/kg/día	No establecido
Lamotrigina	Con inductores enzimáticos: 1 mg/kg/día Con inductores e inhibidores enzimáticos (valproato): 0,3-0,5 mg/kg/día Con inhibidor enzimático: 0,1-0,3 mg/kg/día Monoterapia: 0,5 mg/kg/día	c/8 h-c/12 h	Con inductores enzimáticos: 1 mg/kg/2 semanas Con inductores e inhibidores enzimáticos (valproato) 0,3-0,5 mg/kg/2 semanas Con inhibidor enzimático: 0,1-0,3 mg/kg/2 semanas Monoterapia: 0,5 mg/kg/2 semanas	Con inductores enzimáticos: 15 mg/kg/día Con inductores e inhibidores enzimáticos (valproato): 10 mg/kg/día Con inhibidor enzimático: 5 mg/kg/día Monoterapia: 10 mg/kg/día	No establecido No establecido
Oxcarbazepina	10 mg/kg/día	c/12 h	10 mg/kg/1 semana	30 mg/kg/día	No establecido
Pregabalina	1-2 mg/kg	c/12 h	1-2 mg/kg/semana	5-20 mg/kg/día	No establecido
Primidona	< 6 años: 50 mg/día > 12 años: 100 mg/día	c/6 h-c/8 h	25-50 mg/2 semanas	12-25 mg/kg/día	5-12
Tiagabina	0,05-0,10 mg/kg/día (no debe superar los 4 mg)	c/12 h-c/6 h	0,05-0,10 mg/kg/semana	1-2 mg/kg/día	No establecido
Topiramato	1-3 mg/kg/día	c/12 h	1-3 mg/kg/semana o 2 semanas	5-9 mg/kg/día	No establecido
Valproato semisódico	15-20 mg/kg/día	c/12 h	5-10 mg/kg/día	30-80 mg/kg/día	50-150
Vigabatrina	50 mg/kg/día	c/12 h	50 mg/kg/día	150-200 mg/kg/día	No establecido

Tabla 11-5. Dosis habituales de antiepilépticos en adultos (de 16 años en adelante)

Fármaco	Dosis de inicio (mg/día)	Pauta terapéutica	Ritmo de aumento de la dosis (en dosis diarias [mg]/intervalo temporal)	Dosis de mantenimiento (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Intervalo terapéutico de concentración plasmática (µg/ml)
Ácido valproico	1.000	Ácido valproico c/8 h; valproato semisódico c/12 h	250/1 semana	1.000-3.000	4.000 (60 mg/kg/día)	50-150
Carbamazepina	200	Formas de liberación prolongada c/12 h; otras formas, c/8 h	200/1 semana	600-1.200	1.600	4-12
Clobazam	10	c/12 h	5/1 semana	20-40	80	No establecido
Clonazepam	1,5	c/8 h	0,5/4 días	2-6	20	0,02-0,08
Diazepam	Véase texto					
Etosuximida	500	c/8 h	250/1 semana	1.000-2.000	—	40-120
Fenitoina	5 mg/kg/día	c/24 h ^b	30-100/4 semanas	300-500	—	10-20
Fenobarbital	90	c/24 h	30/4 semanas	90-120	—	10-40
Gabapentina	300	c/8 h	300/diarios	900-3.600	—	No establecido
Lamotrigina	Véase texto	c/12 h	Véase texto	Véase texto	700	No establecido
Levetiracetam	1.000 ^a	c/12 h	1.000/2 semanas	1.000-3.000	3.000	No establecido
Oxcarbazepina	600 (monoterapia)	c/12 h	300/3 días	1.200	2.400	No establecido
	600 (adyuvante)	c/12 h	300-600/3 días	1.200	2.400	No establecido
Pregabalina	75-150	c/12 h	50/semana	150-600	600	No establecido
Primidona	100-125	c/8 h	50 mg/semana	750-1.000	2.000	5-12
Tiagabina	4	c/12 h-c/6 h	4-8/1 semana	32-56	56	No establecido
Topiramato	25-50	c/12 h	Véase texto	200-400	1.600	No establecido
Zonisamida	100	c/12 h	100/2 semanas	100-400	400	No establecido

^aDosis de inicio menores pueden reducir la toxicidad inicial. Véase texto.

^bLos fármacos que se administran en dosis diarias únicas suelen darse al acostarse para evitar la toxicidad asociada a las concentraciones plasmáticas pico.

^cIncrementos de 100 mg/día si la concentración plasmática < 10 mg/ml; incrementos de 30-50 mg/día si la concentración plasmática es > 10 mg/ml.

Existe una preparación intravenosa (comercial) para aquellos pacientes en quienes temporalmente no es posible la administración del fármaco por vía oral. Este preparado contiene el equivalente de 100 mg de ácido valproico por mililitro, debe diluirse, tiene que infundirse lentamente y debe repartirse en varias dosis (para más detalles, debe consultarse el prospecto).

F. Toxicidad

La toxicidad local incluye anorexia, náuseas y dispepsia. Estos síntomas pueden atenuarse si el ácido valproico se administra como valproato semisódico. La toxicidad relacionada con la dosis incluye el temblor (40% en adultos, menos frecuente en niños), una concentración plasmática elevada de transaminasas (por lo general transitoria, aunque puede ser el primer indicio de una enfermedad hepática grave) y la hiperamonemia. La toxicidad idiosincrásica incluye la necrosis hepática (tratable con L-carnitina), la trombocitopenia, la pancreatitis (0,5%, letal en ocasiones), la teratogenicidad, el estupor y el coma, el denominado empeoramiento de conducta y la depresión. El mayor riesgo de letalidad hepática se observa en los niños menores de 11 años y en personas que toman ácido valproico en combinación con otros fármacos antiepilépticos. La toxicidad a largo plazo puede manifestarse en forma de aumento de peso (20%), caída del cabello (4%) y disfunción plaquetaria.

El ácido valproico puede asociarse a un incremento del riesgo de síndrome del ovario poliquístico en mujeres. Este tema se trata en el [capítulo 13](#).

G. Interacciones farmacológicas

El ácido valproico aumenta la concentración plasmática del epóxido de carbamazepina derivado de la carbamazepina, de la lamotrigina y del fenobarbital. La fenitoína, el fenobarbital, la primidona y la carbamazepina reducen la concentración plasmática de ácido valproico. El felbamato aumenta la concentración plasmática del ácido valproico. El ácido valproico puede reducir la concentración plasmática total de la fenitoína (aunque no la libre).

H. Estados patológicos

Es mejor evitar la utilización de ácido valproico en presencia de patología hepática. Debido a los posibles efectos del ácido valproico sobre la hemostasia (trombocitopenia, disfunción plaquetaria), debe llevarse a cabo una rigurosa evaluación de ésta en aquellas personas que toman ácido valproico y que vayan a someterse a una intervención quirúrgica.

I. Embarazo

Como en el caso de otros antiepilépticos, el ácido valproico puede aumentar el riesgo de alteraciones congénitas. Asimismo, el riesgo de espina bífida en niños nacidos de madres que toman ácido valproico es del

2% (frente a 1 de cada 1.500 casos en la población normal). Los riesgos y los beneficios del tratamiento con el ácido valproico deben sopesarse cuidadosamente en aquellas mujeres que puedan quedarse embarazadas. Debido a que los antiepilépticos alternativos no se asocian a un aumento del riesgo de espina bífida, los autores normalmente prefieren utilizar otro fármaco (cualquier antiepiléptico excepto la carbamazepina) en aquellas mujeres que pueden quedarse embarazadas.

El ácido valproico tiene una elevada fijación a las proteínas, y la cantidad de fármaco excretada por la leche materna es bastante pequeña. La baja concentración plasmática en los lactantes parece tener un efecto mínimo sobre el niño.

V. Carbamazepina

A. Mecanismo de acción

Véase la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La carbamazepina está indicada como terapia de inicio o como tratamiento coadyuvante de las crisis parciales complejas y tónico-clónicas. En estudios comparativos con fármacos tradicionales se ha demostrado que se trata de uno de los dos fármacos más seguros y eficaces para estos tipos de crisis (el otro es la fenitoína). Tiene escasos efectos sedantes (produce una sedación suave y similar a la producida por la fenitoína) y no tiene los efectos secundarios de carácter estético que posee la fenitoína.

No puede administrarse una dosis de carga de carbamazepina por ninguna vía, y el fármaco debe darse en dosis fraccionadas. Hay que empezar a administrarlo en dosis bajas e ir aumentándolas gradualmente con el tiempo. La carbamazepina puede exacerbar las crisis de ausencia en algunos pacientes. Aumenta el riesgo de presentación de espina bífida en aquellos niños nacidos de madres que han tomado carbamazepina durante el embarazo.

C. Farmacocinética

Aproximadamente entre el 75% y el 85% de la dosis de un preparado comercial en comprimidos de 200 mg se absorbe lentamente después de su

administración oral. La biodisponibilidad del genérico de la carbamazepina es en ocasiones menor que la de otras especialidades farmacéuticas registradas. La fijación de la carbamazepina a las proteínas es de un 70% a un 80%. Se metaboliza en el hígado en 32 o más metabolitos, alguno de los cuales (especialmente el epóxido de carbamazepina) posee actividad antiepiléptica. La biotransformación de la carbamazepina muestra una farmacocinética dependiente del tiempo (autoinducción), lo que significa que la concentración plasmática puede disminuir de modo inesperado durante los primeros 2 meses de administración si se produce la autoinducción.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

Véanse las [tablas 11-4](#) y [11-5](#).

E. Formas farmacéuticas

La carbamazepina se comercializa en forma de comprimidos estándares de 200 mg (tanto en las especialidades farmacéuticas con nombre comercial registrado como en forma de genérico), en comprimidos masticables de 100 mg (la forma no genérica) y como suspensión de 100 mg por 5 ml. Estas formas farmacéuticas están autorizadas para su administración tres o cuatro veces al día.

Disponemos de dos formas farmacéuticas de liberación prolongada de carbamazepina (no genéricas) para su administración dos veces al día. Aunque las dos formas farmacéuticas utilizan tecnologías diferentes, ambas dan buenos resultados cuando se administran cada 12 h. Las formas farmacéuticas de liberación prolongada pueden favorecer el cumplimiento terapéutico, disminuir la toxicidad asociada a las concentraciones máximas y reducir las crisis asociadas a las concentraciones valle en sangre. Estas formulaciones se dispensan en cápsulas de 200 mg y 300 mg, y en comprimidos de 100 mg, 200 mg y 400 mg. Las formas farmacéuticas de liberación prolongada de la carbamazepina son la forma de administración preferida de este fármaco.

F. Toxicidad

La toxicidad local se manifiesta en forma de irritabilidad gástrica, que se soluciona habitualmente si el paciente toma el fármaco después de las comidas. La toxicidad frecuente dependiente de la dosis incluye diplopía o visión borrosa, mareos, somnolencia, ataxia y cefaleas. A concentraciones

plasmáticas elevadas, puede producirse: temblor, distonía, corea, depresión, irritabilidad, psicosis, convulsiones, retención hídrica (seudósíndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas.

Las manifestaciones de toxicidad idiosincrásica son: erupción cutánea (frecuente) y, más raramente, anemia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, síndrome de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía, esplenomegalia) e ictericia colostática y hepatocelular. La tasa de reacciones idiosincrásicas letales por la carbamazepina se estima actualmente en 1 de cada 100.000 a 200.000 pacientes. Aunque este factor debe tenerse en cuenta, el riesgo de aparición es similar al de otros fármacos de uso habitual, como la penicilina.

La cuestión de la disminución de la densidad de la médula ósea se trata en el [capítulo 10](#).

G. Interacciones farmacológicas

La adición de carbamazepina puede incrementar la concentración plasmática de la fluoxetina, la fenitoína y los antidepresivos tricíclicos; además, puede reducir la concentración plasmática de los fármacos antivirales y antineoplásicos metabolizados por el CYP450, las benzodiazepinas, los corticoesteroides, la ciclosporina, el felbamato, la griseofulvina, el haloperidol, la lamotrigina, los anticonceptivos orales (AO), la oxcarbazepina, la teofilina, la tiagabina, el topiramato, el ácido valproico, la warfarina y la zonisamida. Pueden aumentar la concentración plasmática de carbamazepina el propoxifeno, la eritromicina, la claritromicina, el cloramfenicol, la isoniazida, el verapamilo, el zumo de pomelo y la cimetidina, mientras que el fenobarbital, la fenitoína, el felbamato, la hierba de San Juan y la primidona pueden disminuirla. Si administramos conjuntamente ácido valproico y carbamazepina se puede incrementar la concentración plasmática de epóxido de carbamazepina. Si combinamos la lamotrigina con la carbamazepina se pueden acentuar los efectos secundarios neurotóxicos habituales de la carbamazepina.

H. Estados patológicos

La carbamazepina puede precipitar o agravar la insuficiencia cardíaca congestiva. Debe evitarse su uso en estos casos y cuando el paciente presente arritmias graves. Si se utiliza en pacientes con una patología renal o hepática, deben vigilarse muy de cerca las concentraciones plasmáticas y

la toxicidad potencial.

I. Embarazo

Existe un riesgo de presentación de espina bífida en el 0,5% al 1% de los niños nacidos de madres que tomaron carbamazepina durante el primer trimestre del embarazo. Se ha informado de un incremento del riesgo de presentar otras malformaciones congénitas en aquellos niños nacidos de madres que toman antiepilépticos. Deben contrapesarse cuidadosamente, de forma individualizada en cada paciente, los riesgos y los beneficios potenciales del uso de estos fármacos durante el embarazo. Puesto que existen fármacos antiepilépticos alternativos que no incrementan el riesgo de espina bífida, los autores prefieren utilizar uno de estos fármacos alternativos (cualquier otro antiepiléptico, excepto el ácido valproico) en aquellas mujeres que puedan quedarse embarazadas.

El fármaco se excreta por la leche materna y se desconocen los riesgos de la exposición del lactante al fármaco. En cada caso, deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna con los riesgos de exposición del niño al fármaco y el que puede suponer para la madre el abandono de la toma del fármaco.

VI. Clobazam

A. Mecanismo de acción

Véase la sección I y [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

En la actualidad, el clobazam no se comercializa en Estados Unidos, pero su uso está ampliamente extendido en todo el mundo. El clobazam es una benzodiazepina que ha adquirido una gran popularidad porque es muy eficaz como terapia complementaria de las crisis parciales y generalizadas. Se tolera mucho mejor que otras benzodiazepinas y su principal desventaja es la aparición de tolerancia en muchos pacientes.

C. Farmacocinética

El clobazam se absorbe bien por el tracto digestivo. Su fijación a las proteínas es de alrededor del 85% y sufre una amplia biotransformación. Se conocen ocho metabolitos, y el más importante es el N-

desmetilclobazam, que es un metabolito activo. La semivida de eliminación del clobazam oscila entre las 10 h y las 30 h, mientras que la del *N*-desmetilclobazam va de las 36 h a las 46 h.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

Véanse las [tablas 11-1](#) y [11-5](#).

E. Formas farmacéuticas

El clobazam se presenta en comprimidos de 10 mg.

F. Toxicidad

La toxicidad relacionada con la dosis incluye somnolencia, ataxia, cambios en la conducta (irritabilidad, depresión, psicosis), típicamente con unas tasas mucho más bajas que con otras benzodiazepinas, como el clonazepam. La toxicidad idiosincrásica incluye la erupción cutánea y, rara vez, el lupus eritematoso sistémico.

G. Interacciones farmacológicas

Los fármacos inductores enzimáticos, como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina, pueden incrementar el metabolismo del clobazam y aumentar la concentración del metabolito activo *N*-desmetilclobazam. Aunque puede aparecer toxicidad, esta interacción farmacológica rara vez tiene alguna significación clínica.

H. Estados patológicos

La enfermedad hepática puede alterar tanto la fijación a las proteínas como la eliminación de clobazam, con efectos potencialmente marcados sobre los niveles del fármaco.

I. Embarazo

Disponemos de poca información en cuanto a los efectos del clobazam sobre el embarazo. Pasa a la leche materna y no deben tomarlo las madres que amamantan.

VII. Clonazepam

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

El clonazepam es el fármaco de tercera elección para las crisis de ausencia, debido a que sus efectos secundarios incapacitantes (somnolencia, ataxia, trastornos de la conducta) y el desarrollo de tolerancia a su acción antiepiléptica son más frecuentes que con la etosuximida o el ácido valproico. El clonazepam también está indicado como tratamiento inicial o coadyuvante en las crisis de ausencia atípica, atónicas y mioclónicas.

C. Farmacocinética

El clonazepam muestra una buena absorción por el tracto digestivo. Se fija a las proteínas en un 47%, experimenta una amplia biotransformación y menos del 0,5% se elimina por la orina en forma de clonazepam.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

Veáanse las [tablas 11-4](#) y [11-5](#).

E. Formas farmacéuticas

Se presenta, tanto el genérico como las marcas comerciales, en comprimidos de 0,5 mg, 1 mg y 2 mg. También disponemos de comprimidos solubles de clonazepam de 0,125 mg, 0,25 mg y 0,50 mg.

F. Toxicidad

La toxicidad en relación con la dosis incluye somnolencia, ataxia, cambios de conducta (irritabilidad, depresión y psicosis), disartria y diplopía. La toxicidad idiosincrásica se manifiesta frecuentemente en forma de erupción cutánea y, rara vez, por caída del cabello, anemia, leucopenia y trombocitopenia.

G. Interacciones farmacológicas

El fenobarbital puede reducir la concentración plasmática del clonazepam. Su uso simultáneo con anfetaminas y metilfenidato puede producir una depresión del sistema nervioso central (SNC) e irregularidad respiratoria. Los efectos depresivos pueden ser acentuados también por el alcohol, los fármacos ansiolíticos y antipsicóticos, los antidepresivos, y otros fármacos antiepilépticos.

H. Estados patológicos

Es poco probable que la nefropatía afecte a la eliminación del clonazepam, aunque en caso de patología hepática puede ser necesario disminuir la dosis.

I. Embarazo

Basándonos en la experiencia con otros miembros del grupo de las benzodiazepinas, se asume que el clonazepam es capaz de aumentar el riesgo de alteraciones congénitas cuando se administra durante el primer trimestre a mujeres embarazadas. El clonazepam pasa a la leche materna y puede producir sedación en el neonato.

VIII. Diazepam (gel rectal)

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

Se trata de una presentación del diazepam en forma de gel, pensado para su administración rectal en el tratamiento de determinados pacientes con epilepsia resistente que ya están tomando un régimen terapéutico estable de fármacos antiepilépticos, pero necesitan el uso intermitente de diazepam para controlar los períodos de aumento de las crisis. Esta presentación permite al cuidador del paciente intervenir de inmediato, disminuir la probabilidad de nuevas crisis y reducir la necesidad de acudir a un servicio de urgencias. El efecto secundario observado más frecuentemente es la somnolencia.

C. Farmacocinética

El gel se absorbe bien tras su administración rectal. La concentración antiepiléptica mínima de diazepam en el plasma (200 ng/ml) se alcanza en 15 min y la concentración máxima se logra en 90 min. La biodisponibilidad absoluta del diazepam administrado por vía rectal en relación con el administrado por vía intravenosa es del 90%. La farmacocinética del diazepam administrado en gel es similar a la de otras formas farmacéuticas del diazepam. El metabolito principal del diazepam es el desmetildiazepam. En la desmetilación intervienen los citocromos P450 (CYP) 2C19 y 3A4. La semivida de eliminación del desmetildiazepam es de 71 h. Tanto el diazepam como el desmetildiazepam se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas (del 95% al 98%).

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

La dosis recomendada depende de la edad y el peso: entre los 2 y los 5 años, 0,5 mg/kg; de los 6 a los 11 años, 0,3 mg/kg; de los 12 años en adelante, 0,2 mg/kg. En pacientes ancianos y debilitados, se recomienda ajustar la dosis a la baja (debido a la reducción del aclaramiento) para disminuir los riesgos de sedación y ataxia.

Para más detalles, debe consultarse el prospecto.

E. Formas farmacéuticas

El gel rectal de diazepam se presenta como gel de diazepam no estéril en envases monodosis para uso rectal. El sistema incluye un aplicador de plástico con un extremo flexible y moldeado, disponible en dos tamaños (pediátrico y adulto). Se pueden aplicar dosis desde 2,5 mg e ir incrementándolas en 2,5 mg cada vez hasta un máximo de 20 mg.

F. Toxicidad

En ensayos clínicos realizados con el gel rectal de diazepam, el efecto secundario observado con mayor frecuencia fue la somnolencia (23%). Con menor frecuencia se observaron mareos, cefalea, dolor, dolor abdominal, nerviosismo, vasodilatación, diarrea, ataxia, euforia, descoordinación, asma, rinitis y erupción cutánea (en el 2% al 5% de los pacientes). De entre 573 pacientes, dos presentaron hipoventilación.

G. Interacciones farmacológicas

Otros psicofármacos pueden potenciar los efectos del diazepam (especialmente la sedación). Entre ellos se encuentran los barbitúricos, el ácido valproico, los narcóticos, las fenotiazinas, los inhibidores de la monoaminoxidasa y otros antidepresivos. La cimetidina puede retardar el aclaramiento del diazepam. Dado que hay estudios *in vitro* que sugieren que el diazepam se metaboliza por el CYP 2C19 y el CYP 3A4, los fármacos metabolizados por estas isoformas pueden tener un efecto sobre el aclaramiento del diazepam, y viceversa.

H. Estados patológicos

El aclaramiento del diazepam está reducido en pacientes con insuficiencia hepática y también en los ancianos. La farmacocinética del diazepam no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

I. Embarazo

Algunos informes sugieren un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que toman diazepam de forma prolongada durante el primer trimestre del embarazo. No se conoce si una sola dosis de diazepam comporta el mismo riesgo. Los riesgos de un estado epiléptico para la madre y el feto son tan grandes que probablemente se justifique el uso del fármaco cuando sea apropiado.

Ya que el diazepam y sus metabolitos pueden estar presentes en la leche materna durante períodos prolongados después del uso a corto plazo del gel rectal de diazepam, debe advertirse a las pacientes que no amamenten a su hijo durante el tiempo necesario después de que se las haya tratado con ese preparado.

IX. Etosuximida

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La etosuximida se utiliza típicamente para el tratamiento de la epilepsia del tipo ausencia. En general, el fármaco es eficaz y se tolera bien. Los efectos secundarios frecuentes de la etosuximida, como el malestar gastrointestinal y la somnolencia, tienden a presentarse precozmente y van disminuyendo a medida que se instaura la tolerancia. Este fármaco raras veces produce alteraciones cognitivas o de la conducta. En un número de entre el 1% y el 7%, aproximadamente, de los pacientes que toman etosuximida aparece leucopenia, que es reversible cuando se detecta precozmente. La etosuximida no resulta eficaz frente a las crisis tónico-clónicas ni las mioclónicas, que en ocasiones acompañan a las crisis de ausencia.

C. Farmacocinética

La etosuximida se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto digestivo. La unión a las proteínas plasmáticas es escasa o nula. El fármaco se transforma en el hígado en un metabolito alcohólico o cetónico, y entonces se excreta con o sin glucuronoconjugación.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

Véanse las [tablas 11-4](#) y [11-5](#).

E. Formas farmacéuticas

La etosuximida se presenta en cápsulas de 250 mg o en jarabe (250 mg/5 ml).

F. Toxicidad

La toxicidad local incluye irritación gástrica, anorexia, náuseas y vómitos. La toxicidad relacionada con la dosis incluye somnolencia, mareos y cefaleas. La toxicidad idiosincrásica se manifiesta frecuentemente en forma de erupción cutánea y leucopenia y, muy raras veces, como pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, psicosis, lupus eritematoso sistémico (LES) y parkinsonismo

G. Interacciones farmacológicas

No se conocen interacciones farmacológicas de importancia clínica con la etosuximida.

H. Estados patológicos

Los trastornos hepáticos y renales no parecen plantear problemas importantes de incremento de la toxicidad de la etosuximida.

I. Embarazo

No se han efectuado estudios adecuados de este fármaco durante el embarazo. Algunos informes mencionan un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en aquellos niños nacidos de madres que toman fármacos antiepilépticos. En cada paciente deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios potenciales derivados de la utilización de este fármaco. La etosuximida pasa libremente a la leche materna y se encuentra en concentraciones similares a las del suero materno. No se han descrito efectos secundarios en los niños que reciben lactancia materna.

X. Felbamato

El felbamato es un antiepiléptico que se introdujo en 1993. A causa de sus tasas de riesgo relativamente altas de anemia aplásica y hepatotoxicidad, sólo debe utilizarse con precaución. Por ello, se reserva únicamente para niños o adultos con una epilepsia grave resistente a otros tratamientos, especialmente para los pacientes con el síndrome de Lennox-Gastaut.

XI. Fenitoína

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La fenitoína está indicada para el tratamiento inicial o coadyuvante de las crisis parciales complejas o tónico-clónicas. En algunos estudios comparativos de fármacos antiepilépticos tradicionales se demostró que la fenitoína era uno de los dos fármacos más seguros y eficaces para estos tipos de crisis (la carbamazepina era el otro). La fenitoína también es eficaz en las crisis tónico-clónicas de inicio generalizado. La fenitoína parenteral se utiliza para el tratamiento del estado epiléptico (v. [cap. 12](#)). La fenitoína carece relativamente de acción sedante (la sedación es suave y similar a la de la carbamazepina) y su toxicidad grave resulta rara. Es posible administrar la fenitoína por vía parenteral y puede administrarse una dosis de carga por vía oral, intramuscular o intravenosa. Muchos adultos necesitan tomar fenitoína sólo una vez al día y es barata. La utilización de fenitoína puede producir una hiperplasia gingival reversible y otros efectos secundarios cosméticos (hirsutismo, acné, tosquedad de los rasgos faciales; la relación de causalidad de estos efectos con la fenitoína no está suficientemente probada).

C. Farmacocinética

Aproximadamente el 85% de una dosis administrada por vía oral de la marca comercial de fenitoína se absorbe lentamente a lo largo de un período de 24 h. La fenitoína sódica para la inyección intramuscular se absorbe lenta y erráticamente, mientras que el preparado de fosfenitoína (v. sección XIII.D.2) se absorbe de forma rápida y completa por vía intramuscular. La fenitoína se une a las proteínas en un porcentaje que oscila entre el 69% y el 96% y su biotransformación es hepática. La fenitoína tiene una farmacocinética dependiente de la concentración (no lineal), lo cual tiene las siguientes consecuencias: *a*) la concentración plasmática aumenta (o disminuye) más rápidamente que su velocidad de dosificación cuando este ritmo aumenta (o disminuye); *b*) el tiempo necesario para alcanzar su concentración estable después de un cambio en su velocidad de dosificación varía entre los 5 y los 28 días, y *c*) la concentración plasmática a una velocidad de dosificación no permite

predecir directamente la concentración plasmática a otra velocidad de dosificación.

D. Formas farmacéuticas

1. Oral. La fenitoína se presenta en cápsulas de 30 mg (de liberación rápida) y de 100 mg (de liberación prolongada), además de en comprimidos de 50 mg bajo una marca comercial. También están disponibles como genéricos las formas farmacéuticas en cápsulas de 100 mg, 200 mg y 300 mg (de liberación prolongada). Existe un jarabe para la administración oral (125 mg/5 ml).

2. Parenteral. Los preparados parenterales están disponibles como fenitoína sódica inyectable (de marca y genérico; 50 mg/ml) y como fosfenitoína (de marca; 50 mg/ml de equivalente de fenitoína).

La fenitoína sódica inyectable estándar es poco soluble en agua. Cuando se inyecta en el músculo, se absorbe lentamente y de forma impredecible y puede causar una lesión tisular local. La fosfenitoína es un éster fosfato de fenitoína soluble en agua que se absorbe de manera rápida y predecible por vía intramuscular y produce una mínima lesión tisular local. Por tanto, esta última es preferible a la fenitoína sódica inyectable para su administración por vía intramuscular. Una vez en el torrente sanguíneo, la fosfenitoína se fragmenta por acción de la fosfatasa alcalina en los eritrocitos y en el hígado para dar lugar a fenitoína. La fosfenitoína intramuscular puede utilizarse en lugar de la fenitoína oral o intravenosa como dosis de mantenimiento a corto plazo o para administrar una dosis de carga.

La fenitoína puede administrarse por vía intravenosa como dosis de mantenimiento o de carga. La fenitoína sódica estándar es insoluble en las soluciones intravenosas habituales (es necesaria administrarla directamente sin diluir) y puede ocasionar irritación local y flebitis en el lugar de infusión, así como síndrome del guante morado (vasoconstricción de los vasos sanguíneos de la mano que provoca una lesión en la misma). Es preferible utilizar la fosfenitoína debido a que es muy soluble en todas las soluciones intravenosas habituales y produce menos irritación local e hipotensión. La fenitoína parenteral, la fosfenitoína y los protocolos de su dosificación de carga se comentan en detalle en el [capítulo 12](#).

E. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

En el adulto, la dosis habitual de inicio con la fenitoína es de 300 mg una

vez al día, con una presentación de liberación prolongada ([tablas 11-4 y 11-5](#)). La mejor forma de calcular la dosis de inicio es administrar 5 mg/kg/día, debido a la farmacocinética dependiente de la dosis de la fenitoína. Una dosis de 300 mg al día sólo es la dosis correcta de inicio para aquellos pacientes de 60 kg. La mayoría de los pacientes que pesan 70 kg reciben una dosis insuficiente si se le administran 300 mg al día. Algunos pacientes deben tomar fenitoína de liberación prolongada repartida en dos dosis diarias: *a*) aquellos que presentan una toxicidad inaceptable asociada a la concentración plasmática pico con una única administración diaria; *b*) los niños (los cuales presentan una semivida de eliminación de la fenitoína más corta que los adultos), y *c*) aquellos en los que no se obtiene un control completo de la crisis con la administración de una sola dosis diaria. (Pueden producirse crisis en el momento en el que se alcanza la concentración plasmática valle.) Los pacientes que toman una preparación de fenitoína de liberación rápida (es decir, una presentación que no es de liberación prolongada) deben seguir una pauta de dos tomas al día. Debido a que la farmacocinética de la fenitoína depende de la dosis, los autores utilizan dos reglas básicas para el ajuste de la dosis: *a*) la dosificación diaria sólo debe modificarse a razón de 30 mg o 50 mg cuando la concentración plasmática de fenitoína sea de 10 µg/ml o superior, y *b*) tras un cambio en la dosis, debe tenerse en cuenta que se necesitan 28 días para alcanzar la concentración plasmática en equilibrio estacionario.

F. Toxicidad

La toxicidad local incluye molestias gástricas (que a menudo se alivian tomando la medicación con las comidas).

Algunos efectos secundarios frecuentes relacionados con la dosis son el nistagmo, la ataxia, la disartria y la sedación. Una alta concentración plasmática puede asociarse a cambios en el estado mental que van desde la disforia y una leve confusión hasta el coma, movimientos coreiformes, oftalmoplejía externa e incremento de la frecuencia de las crisis. La toxicidad idiosincrásica se manifiesta frecuentemente en forma de erupciones cutáneas (normalmente de tipo morbiliforme, que aparecen durante las primeras 12 semanas de tratamiento). Los efectos secundarios de rara aparición incluyen: agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome de Stevens-Johnson, hepatitis, nefritis, síndrome

seudolinfoma, tiroiditis, LES e hiperglucemia. La hiperplasia gingival se presenta en alrededor del 20% de los pacientes que toman fenitoína a largo plazo. La hiperplasia gingival puede tratarse con una correcta higiene bucal y, en muy contadas ocasiones, puede requerir una gingivectomía. Normalmente desaparece a los pocos meses de retirar el tratamiento con fenitoína. También se han atribuido a este fármaco la aparición de hirsutismo, acné y tosquedad de rasgos faciales, aunque nunca se ha publicado una evidencia científica sólida que establezca una relación de la fenitoína con ninguno de estos efectos. Se han asociado algunas alteraciones en pruebas de laboratorio a la administración a largo plazo de la fenitoína, como la reducción en la concentración de ácido fólico, vitamina K, vitamina D e inmunoglobulina A; la disminución de la densidad ósea; la reducción de la velocidad de conducción nerviosa motora, y el aumento de la concentración plasmática de fosfatasa alcalina. El tema de la disminución de la densidad de la médula ósea se trata en el [capítulo 10](#).

G. Interacciones farmacológicas

La adición de fenitoína puede producir un incremento a corto plazo de la concentración plasmática de warfarina, lo que conduce a un aumento del tiempo de protrombina. La adición de fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas, el haloperidol, la griseofulvina, los fármacos antivirales y antineoplásicos, la ciclosporina, la carbamazepina, el ácido valproico, el felbamato, la lamotrigina, la tiagabina, el topiramato, la zonisamida, la oxcarbazepina, los anticonceptivos orales, los corticoesteroides, la digoxina, los antidepresivos tricíclicos, la warfarina (en la administración a largo plazo), la metadona y la teofilina. Los fármacos que se relacionan a continuación pueden producir un aumento en la concentración plasmática de la fenitoína: carbamazepina, felbamato, fluconazol, fluoxetina, cimetidina, warfarina, omeprazol, antidepresivos tricíclicos, cloranfenicol, isoniazida y disulfiram. Pueden disminuir la concentración plasmática de la fenitoína: la hierba de San Juan, la rifampicina, los antiácidos y el ácido valproico. (No varía la concentración de fenitoína libre en el plasma.)

H. Estados patológicos

No es probable la intoxicación por fenitoína en pacientes con patología renal, aunque la concentración plasmática de fármaco libre es

relativamente alta y, en ocasiones, puede ser necesaria su determinación específica. Existe un cierto riesgo de intoxicación por fenitoína en casos de disfunción hepática.

I. Embarazo

No se han realizado estudios adecuados del fármaco durante el embarazo. Algunos informes sugieren un incremento del riesgo de las malformaciones congénitas en aquellos niños nacidos de madres que están tomando fármacos antiepilépticos. En cada caso y para cada paciente deben sopesarse los riesgos y los beneficios potenciales de la utilización del fármaco en el embarazo.

El fármaco se excreta por la leche materna. Se desconocen los riesgos de la exposición al fármaco del lactante. En cada caso deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna con los riesgos que suponen para el niño la exposición al fármaco y para la madre el abandono de éste.

XII. Fenobarbital

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

El fenobarbital está aprobado por la FDA como tratamiento inicial o coadyuvante de las crisis parciales y tónico-clónicas. Se utiliza por vía parenteral en el tratamiento del estado epiléptico.

La toxicidad grave es rara con el fenobarbital. Es posible su administración parenteral y puede darse una dosis de carga por vía tanto oral como intravenosa. El fenobarbital es barato y muchos adultos necesitan tomarlo únicamente una vez al día. En las crisis parciales es menos eficaz que la fenitoína o la carbamazepina. El fenobarbital también puede causar sedación, irritabilidad, hiperactividad (en niños) y alteración del rendimiento intelectual en un mayor porcentaje de pacientes.

C. Farmacocinética

El fenobarbital se absorbe lentamente (a lo largo de un período de 6 h a 18 h) aunque de manera completa en el intestino delgado. Su fijación a las proteínas oscila entre el 40% y el 60%. Aproximadamente un tercio de la

dosis administrada de fenobarbital se excreta inalterada por la orina, y dos tercios se excretan en forma de metabolitos producidos mediante la biotransformación hepática. El fenobarbital muestra una farmacocinética de tipo lineal (no dependiente de la concentración) con una semivida de eliminación de aproximadamente 4 días en los adultos. El equilibrio estacionario en su concentración plasmática se alcanza después de entre 14 y 20 días desde el inicio del tratamiento o del cambio en la velocidad de administración.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

Véanse las [tablas 11-4](#) y [11-5](#).

E. Formas farmacéuticas

El fenobarbital se presenta como comprimidos (15 mg, 30 mg, 60 mg y 100 mg), elixir (20 mg/5 ml) y como fenobarbital sódico inyectable (65 mg/ml y 130 mg/ml).

F. Toxicidad

La toxicidad relacionada con la dosis incluye sedación, irritabilidad, hiperactividad (en niños), bradipsiquia y ataxia. Una manifestación frecuente de su toxicidad idiosincrásica es la erupción cutánea, mientras que la agranulocitosis, la anemia aplásica y la hepatitis son reacciones idiosincrásicas muy infrecuentes. La toxicidad a largo plazo incluye deficiencias de ácido fólico, de vitamina K y de vitamina D. El tema de la disminución de la densidad de la médula ósea se trata en el [capítulo 10](#).

G. Interacciones farmacológicas

La concentración plasmática del fenobarbital aumenta al añadir antidepresivos tricíclicos o ácido valproico. El fenobarbital puede reducir la concentración plasmática de las benzodiazepinas, el haloperidol, la griseofulvina, los fármacos antivirales y antineoplásicos metabolizados por el citocromo P450, la ciclosporina, la carbamazepina, el ácido valproico, la lamotrigina, la oxcarbazepina, los anticonceptivos orales, la teofilina, los corticoesteroides, la tiagabina, el topiramato, la zonisamida, la warfarina y la cimetidina.

H. Estados patológicos

En pacientes con patología renal o hepática debe monitorizarse cuidadosamente el riesgo de intoxicación por fenobarbital.

I. Embarazo

Los informes disponibles discrepan sobre si el fenobarbital es o no teratógeno cuando se toma como fármaco único, aunque datos más recientes sugieren que sí. El fenobarbital combinado con otros fármacos antiepilépticos parece incrementar el riesgo de teratogenia.

El fármaco se excreta por la leche materna y puede producir sedación y una menor ingesta en los lactantes. En cada caso deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna, los riesgos del lactante a la exposición al fármaco y de la madre al abandonar la toma de éste. En general, los autores recomiendan que las madres que están tomando fenobarbital no amamenten a sus hijos.

XIII. Gabapentina

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La gabapentina (GBP) es un análogo estructural, aunque no funcional, del ácido γ -aminobutírico (GABA). La GBP está aprobada por la FDA como un tratamiento coadyuvante de las crisis parciales (con o sin generalización secundaria) en los niños a partir de los 3 años. La gabapentina carece de una toxicidad importante, tiene una mínima toxicidad dependiente de la dosis y no presenta interacciones farmacológicas. Tampoco resulta necesario monitorizar sus valores analíticos. La gabapentina se muestra como un buen fármaco para los ancianos debido a la baja incidencia de efectos secundarios y a la ausencia de interacciones farmacológicas.

Se recomienda su utilización en un régimen de tres tomas al día. No es posible su administración parenteral.

C. Farmacocinética

La gabapentina tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 60% en dosis bajas. En dosis mayores, la biodisponibilidad disminuye debido a que la gabapentina se absorbe mediante un sistema de transporte L-aminoácido saturable en la porción proximal del intestino delgado. La gabapentina se fija a las proteínas en una proporción inferior al 3% y se elimina por

excreción renal como gabapentina inalterada. La metabolización de la gabapentina en el ser humano es inapreciable. Su semivida de eliminación es de 5 h a 7 h y no se ve afectada por la dosis ni por otros fármacos. En los ancianos y en los pacientes con insuficiencia renal, la semivida es más larga. No se ha establecido el intervalo terapéutico de la concentración plasmática de gabapentina.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

Las primeras experiencias mostraban que las dosis diarias entre 900 mg y 1.800 mg eran eficaces y se toleraban bien cuando la gabapentina se empleaba como fármaco adicional en el tratamiento de las crisis parciales o tónico-clónicas resistentes en adultos ([tablas 11-4](#) y [11-5](#)). Algunas experiencias más recientes indican que dosis más altas, de hasta 3.600 mg diarios, generalmente se toleran bien y consiguen un mejor control de la crisis en algunos pacientes. La dosis inicial es de 900 mg al día, repartidos en tres tomas. Si es necesario, pueden realizarse incrementos de la dosis de 300 mg a 900 mg al día, pautada en tres veces. El tiempo máximo entre dos dosis no debe superar las 12 h.

E. Formas farmacéuticas

La gabapentina se presenta en cápsulas de 100 mg, 300 mg y 400 mg, así como en comprimidos de 400 mg y 800 mg, además como solución oral de 250 mg/5 ml.

F. Toxicidad

No se han identificado efectos secundarios exclusivos que puedan atribuirse a la gabapentina. Una minoría de pacientes refiere uno o más de algunos de los siguientes efectos secundarios sobre el SNC: somnolencia, fatiga, mareo, ataxia, diplopía, edema duro (linfedema) en las piernas, aumento de peso y mioclono. No se ha demostrado toxicidad a largo plazo ni toxicidad idiosincrásica. La gabapentina administrada a los niños puede desencadenar, ocasionalmente, labilidad emocional, hostilidad, trastorno del pensamiento o hipercinesia.

G. Interacciones farmacológicas

No hay interacciones farmacológicas conocidas entre la gabapentina y otros fármacos antiepilépticos. El naproxeno aumenta la absorción de la gabapentina. Los antiácidos con magnesio y aluminio disminuyen su absorción. La gabapentina disminuye la concentración de hidrocodona.

H. Estados patológicos

En aquellos pacientes con la función renal disminuida, como los ancianos, se reduce el aclaramiento de gabapentina. Debe consultarse el prospecto del fármaco para ajustar la dosis en los pacientes con una función renal deficiente.

I. Embarazo

No existen estudios adecuados del fármaco durante el embarazo. Los informes indican un riesgo incrementado de malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que toman antiepilépticos. Deben sopesarse cuidadosamente en cada caso los beneficios y los riesgos potenciales de utilizar este fármaco durante el embarazo.

El fármaco se excreta por la leche materna. Los riesgos de exposición del niño al fármaco se desconocen. En cada caso deben evaluarse los riesgos del lactante a la exposición y los de la madre al abandonar la toma del fármaco.

XIV. Hidrocloruro de tiagabina

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La tiagabina está indicada como tratamiento coadyuvante para personas a partir de los 12 años con crisis parciales que no se controlan con fármacos de primera elección. Los fármacos utilizados como tratamiento coadyuvante para las crisis parciales se comparan en la [tabla 10-2](#). Si comparamos la tiagabina con otros fármacos para esta indicación, ésta tiene una tasa inferior de respondedores, una tasa bastante alta de efectos secundarios problemáticos (mareos, temblor, alteración del pensamiento y depresión), interacciones farmacológicas frecuentes y una dosificación incómoda (de dos a cuatro tomas al día).

C. Farmacocinética

La tiagabina se absorbe bien, los alimentos afectan su velocidad de absorción pero no la cantidad absorbida. La tiagabina se une a las proteínas plasmáticas humanas en un 96%. El fármaco se metaboliza por oxidación

del anillo (probablemente por la familia 3A del citocromo P450 hepático) a 5-oxo-tiagabina (inactiva) y por glucuronización. La semivida de eliminación de la tiagabina es de 7 h a 9 h en voluntarios normales, pero únicamente de 4 h a 7 h en aquellos pacientes que están tomando fármacos inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, primidona y fenobarbital). En la dosificación múltiple, se alcanza el equilibrio estacionario de su concentración en el plasma en 2 días. La farmacocinética de la tiagabina muestra un efecto diurno con una menor concentración plasmática al final de la tarde. No existe una relación clara entre la concentración plasmática de tiagabina y su eficacia clínica.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

En adolescentes de 12 a 18 años, la tiagabina debe iniciarse en dosis de 4 mg una vez al día ([tablas 11-4](#) y [11-5](#)). No es necesario modificar la administración concurrente de fármacos antiepilépticos a menos que esté indicado clínicamente. La dosis total diaria de tiagabina puede incrementarse en 4 mg al principio de la segunda semana de tratamiento. A partir de entonces, la dosis total diaria puede aumentarse de 4 mg a 8 mg a intervalos semanales hasta conseguir una buena respuesta clínica o hasta alcanzar los 32 mg al día. El fármaco debe administrarse con alimentos y repartirse en dos a cuatro dosis.

En adultos, la tiagabina debe iniciarse en dosis de 4 mg una vez al día. No es necesario modificar la administración concurrente de fármacos antiepilépticos a menos que esté indicado clínicamente. La dosis total diaria de tiagabina puede aumentarse de 4 mg a 8 mg a intervalos semanales hasta conseguir una buena respuesta clínica o hasta llegar a los 50 mg al día. El fármaco debe administrarse con alimentos y repartirse en dos a cuatro dosis.

E. Formas farmacéuticas

La tiagabina se presenta en forma de comprimidos de 2 mg, 4 mg, 12 mg, 16 mg y 20 mg.

F. Toxicidad

En estudios controlados, los efectos secundarios más frecuentes sobre el SNC asociados al uso de la tiagabina fueron mareos, astenia, somnolencia, nerviosismo, temblor, dificultades de atención y concentración, insomnio, ataxia, depresión y confusión. Apareció erupción cutánea en un 5% de los

pacientes que tomaron tiagabina y en un 4% de los que recibieron el placebo.

G. Interacciones farmacológicas

La carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona disminuyen la concentración plasmática de tiagabina. El ácido valproico reduce considerablemente la fijación de la tiagabina a las proteínas *in vitro*.

La tiagabina no afecta a la concentración plasmática en equilibrio estacionario de la carbamazepina o de la fenitoína y, probablemente, no afecta a la concentración plasmática en equilibrio estacionario del fenobarbital o de la primidona. La tiagabina causa una disminución de alrededor del 10% en la concentración plasmática en equilibrio estacionario del ácido valproico.

La concentración plasmática en equilibrio estacionario de la tiagabina no parece modificarse por la presencia de la cimetidina o del triazolam. La tiagabina no parece alterar la farmacocinética de la teofilina, la warfarina, la digoxina, el triazolam, los anticonceptivos orales o la antipirina.

H. Estados patológicos

La farmacocinética de la tiagabina no parece modificarse en casos de insuficiencia renal, incluso en aquellos que precisan hemodiálisis.

El aclaramiento de la tiagabina se encuentra disminuido en aquellos pacientes con afectación de la función hepática, los cuales pueden precisar una reducción de las dosis inicial y de mantenimiento.

I. Embarazo

Carecemos de estudios adecuados sobre este fármaco durante el embarazo. Los resultados sugieren un riesgo incrementado de malformaciones congénitas en los niños nacidos de madres que toman antiepilépticos. Deben considerarse cuidadosamente en cada paciente los riesgos y los beneficios potenciales de utilizar este fármaco durante el embarazo. Se desconoce el grado de excreción de la tiagabina en la leche materna.

XV. Lamotrigina

A. Mecanismo de acción

Véanse las secciones I.A y I.D y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La lamotrigina está indicada como fármaco coadyuvante en adultos con crisis parciales que no pueden controlarse con los fármacos de primera elección, como la carbamazepina o la fenitoína. La lamotrigina tiene una mínima toxicidad dependiente de la dosis y no es necesario monitorizar sus valores analíticos. La erupción cutánea, ocasionalmente con el síndrome de Stevens-Johnson, constituye un efecto secundario conocido y un motivo de preocupación considerable, especialmente cuando el fármaco se administra a los niños. No debe darse lamotrigina en dosis de carga, y tampoco es posible su administración parenteral.

La lamotrigina también está indicada en la conversión a monoterapia en aquellos adultos que toman un solo antiepiléptico inductor enzimático. No se ha determinado su eficacia ni su seguridad como: *a)* monoterapia de inicio; *b)* conversión a monoterapia después de un tratamiento con fármacos antiepilépticos no inductores enzimáticos (p. ej., el ácido valproico o la gabapentina), o *c)* conversión simultánea a monoterapia desde un tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos asociados.

La lamotrigina es uno de los pocos fármacos que la FDA ha aprobado como tratamiento coadyuvante para el síndrome de Lennox-Gastaut en niños y en adultos. La eficacia del fármaco se ha demostrado en el tratamiento de los principales tipos de crisis motoras (atónica, tónica, mioclónica y tónico-clónica). También está aprobada la administración de este fármaco para el tratamiento coadyuvante de las crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas en adultos y en niños de 2 o más años. El riesgo de erupción cutánea grave es mayor entre los niños (especialmente en aquellos que toman ácido valproico) que en los adultos.

C. Farmacocinética

La lamotrigina se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se une a las proteínas en un 55%. La lamotrigina sufre un metabolismo hepático y se excreta fundamentalmente como un metabolito 2-*N*-glucurónido. En los adultos, la semivida de eliminación de la lamotrigina es de 30 h cuando se administra como monoterapia, y este tiempo no se modifica durante su administración prolongada. Si se administra conjuntamente con carbamazepina, fenitoína o fenobarbital, su semivida de eliminación se reduce a 15 h. Si se administra junto con ácido

valproico, la semivida de eliminación de la lamotrigina es de 60 h o más. En los niños, la semivida de eliminación es de 7 h en aquellos que toman antiepilépticos inductores enzimáticos, de 20 h en los pacientes que toman fármacos sin interacciones con la lamotrigina, y de 45 h a 65 h en pacientes que toman una combinación de lamotrigina y ácido valproico.

No se ha establecido el intervalo terapéutico para la concentración plasmática de la lamotrigina. Algunos estudios preliminares indican que unos pocos pacientes presentan una buena respuesta con concentraciones plasmáticas inferiores a 5 µg/ml; aquellas personas con una buena respuesta generalmente tienen unas concentraciones plasmáticas de entre 5 µg/ml y 15 µg/ml, mientras que los pacientes con concentraciones plasmáticas superiores a 15 µg/ml presentan a menudo efectos secundarios.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

En los adultos que están tomando antiepilépticos inductores enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona) y no reciben ácido valproico, la dosis inicial de lamotrigina es de 50 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas ([tablas 11-4](#) y [11-5](#)). La dosis se aumenta a 50 mg dos veces al día durante la tercera y la cuarta semanas. Los ajustes adicionales se harán a un ritmo de 100 mg diarios cada semana. La dosis habitual de mantenimiento es de 300 mg a 500 mg diarios, repartidos en dos tomas.

Para el cambio a monoterapia con lamotrigina en aquellos pacientes que están tomando un antiepiléptico inductor enzimático, se añade lamotrigina basándose en las pautas que acabamos de describir. Después de alcanzar la dosis de mantenimiento de lamotrigina (normalmente 500 mg diarios en dos tomas), la dosis del fármaco antiepiléptico inductor enzimático concomitante debe reducirse a un ritmo de un 20% semanal durante un período de 4 semanas.

En adultos que están tomando antiepilépticos enzimáticos y ácido valproico, la dosis inicial de lamotrigina es de 25 mg cada 2 días durante las primeras 2 semanas. Esta dosis se aumenta hasta 25 mg cada día durante la tercera y la cuarta semanas. Los ajustes posteriores se realizan a un ritmo de 25 mg a 50 mg al día cada 1 o 2 semanas. La dosis habitual de mantenimiento es de 100 mg a 150 mg al día repartidos en dos dosis.

Estas diferencias en la dosificación vienen motivadas por las interacciones metabólicas del fármaco (v. sección XV.G). El inicio lento

del tratamiento se hace para disminuir el riesgo de erupción cutánea.

Se ha utilizado una amplia variedad de pautas terapéuticas en los niños según la edad, el peso y la toma simultánea de fármacos. Para más detalles, debe consultarse el prospecto.

El aclaramiento de lamotrigina aumenta en más de un 50% durante el embarazo. Este cambio se produce precozmente en el embarazo y revierte con rapidez tras el parto. Debe monitorizarse la concentración plasmática de lamotrigina antes, durante y después del embarazo.

E. Formas farmacéuticas

La lamotrigina está disponible en comprimidos ranurados de 25 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg. También puede encontrarse en comprimidos dispersables masticables de 2 mg, 5 mg y 25 mg.

F. Toxicidad

No se han identificado efectos secundarios específicos que pueden atribuirse presuntamente a la lamotrigina. Los siguientes efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos que exponemos a continuación aumentan en frecuencia o en importancia en algunos pacientes (especialmente en aquellos que toman carbamazepina) cuando se añade la lamotrigina: somnolencia, mareos, diplopía, cefaleas, ataxia, temblor y náuseas. La erupción cutánea como toxicidad idiosincrásica se presenta en el 10% de los pacientes y evoluciona hacia un síndrome de Stevens-Johnson en algunos casos. El riesgo es de 3 de cada 1.000 en la mayor parte de los adultos, de 10 de cada 1.000 en adultos que están tomando ácido valproico y de 10 a 20 por cada 1.000 niños. La mayor parte de las erupciones se presenta durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Se reduce el riesgo de erupción cutánea cuando el ajuste al alza de las dosis es lento. No se han documentado efectos tóxicos a largo plazo.

G. Interacciones farmacológicas

La carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona disminuyen la concentración plasmática de lamotrigina. La lamotrigina no afecta a la concentración plasmática de la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, la primidona o el ácido valproico. Tanto la sertralina como el ácido valproico aumentan las concentraciones plasmáticas de lamotrigina.

Cuando se añade lamotrigina a la carbamazepina, en ocasiones aparecen los síntomas de toxicidad de la carbamazepina (somnolencia, mareos y

diplopía). La concentración plasmática de carbamazepina permanece inalterada y los autores discrepan en cuanto a si la concentración plasmática del epóxido de carbamazepina (un metabolito activo) ha aumentado. Esta interacción farmacológica no aclarada se aborda reduciendo la dosis de carbamazepina (a menudo una disminución de 200 mg al día es suficiente), y no debería confundirse con una toxicidad causada de forma directa por la adición reciente de lamotrigina.

Los AO pueden incrementar el metabolismo de la lamotrigina y puede ser necesario ajustar la dosis. Las pacientes están expuestas a sufrir crisis cuando toman el componente activo del anticonceptivo y a un riesgo de toxicidad cuando se produce el cambio al componente inerte del AO.

H. Embarazo

No hay estudios adecuados sobre este fármaco durante el embarazo. Los informes sugieren un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en aquellos niños nacidos de madres que toman antiepilépticos. Deben sopesarse cuidadosamente en cada caso los beneficios y los riesgos potenciales de utilizar este fármaco durante el embarazo.

El fármaco se excreta por la leche materna en cantidades significativas. Además, los lactantes no metabolizan bien la lamotrigina y, en consecuencia, pueden tener concentraciones plasmáticas superiores a las esperadas a partir de la dosis recibida a través de la leche materna. Se desconocen los riesgos de exposición del lactante al fármaco. En cada caso deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna con los riesgos del lactante a la exposición al fármaco y de la madre por dejar de tomarlo.

XVI. Levetiracetam

A. Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción del levetiracetam. En las pruebas realizadas, no se ha podido observar efecto alguno del levetiracetam en ninguno de los mecanismos de acción conocidos de los fármacos antiepilépticos. Algunos estudios de laboratorio han hallado diversos mecanismos de acción posibles: reducción de los flujos de calcio activados por alto voltaje, reducción de la corriente de potasio de rectificación retardada, y reversión de la inhibición de corrientes de cloro dependientes

de GABA y de glicina inducidas por moduladores alostéricos negativos. El levetiracetam se une ampliamente a la proteína SV2 de las vesículas sinápticas. Es probable que el principal mecanismo de acción esté vinculado a esta unión a las vesículas. Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

El levetiracetam está indicado como tratamiento coadyuvante de las crisis parciales en aquellos pacientes de 4 años o más, como tratamiento coadyuvante de las crisis mioclónicas en adultos y en adolescentes a partir de los 12 años con epilepsia mioclónica juvenil, y en crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas en adultos y en niños a partir de los 6 años con epilepsia generalizada idiopática.

El levetiracetam tiene una alta tasa de respuesta en las crisis parciales resistentes al tratamiento (en comparación con la de otros fármacos antiepilépticos), un perfil farmacocinético favorable, ausencia de toxicidad grave, carece de interacciones farmacocinéticas y puede administrarse dos veces al día. El levetiracetam produce somnolencia y mareos en algunos pacientes. Puede producir problemas de conducta en un pequeño porcentaje de pacientes.

C. Farmacocinética

El levetiracetam se absorbe rápidamente y casi por completo tras su administración oral. Tanto la absorción como la eliminación del levetiracetam son lineales. Su fijación a las proteínas está por debajo del 10%. El 66% de una dosis de levetiracetam se excreta inalterado por la orina. La vía metabólica principal del levetiracetam (el 24% de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, una vía que no implica a las enzimas del citocromo P450. Sus metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y se excretan por la orina. La semivida de eliminación es de 6 h a 8 h en adultos sanos, que resulta más larga en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

D. Dosis habitual en la población pediátrica y adulta

La dosis inicial recomendada del levetiracetam es de 500 mg, dos veces al día. Nosotros utilizamos a menudo dosis iniciales menores (250 mg o 500 mg al acostarse) para reducir la toxicidad inicial, especialmente en aquellos pacientes que reciben politerapia. La dosis diaria puede incrementarse en 250 mg o 500 mg a intervalos semanales hasta alcanzar la dosis deseada de

500 mg dos veces al día. La dosis puede incrementarse en 500 mg, dos veces al día, a intervalos de 2 semanas si fuese necesario. El efecto completo del fármaco se alcanza después de 2 semanas de administración. No hay pruebas de que dosis mayores de 3.000 mg aporten ningún beneficio adicional. En los niños, la pauta generalmente se inicia con una dosis de 10 mg/kg; puede incrementarse semanal o quincenalmente. Los niños toleran bien dosis de hasta 60 mg/kg/día.

E. Formas farmacéuticas

El levetiracetam se presenta en comprimidos de 250 mg, 500 mg y 750 mg, en una preparación líquida de 100 mg/ml y en una preparación intravenosa de 500 mg/ml.

F. Toxicidad

No existen informes de toxicidad grave causada por el levetiracetam. Los efectos secundarios más frecuentes son la somnolencia y los mareos; se presentan habitualmente al inicio del tratamiento y pueden reducirse mediante la introducción lenta del fármaco, la reducción de la dosis o ambas cosas a la vez. El levetiracetam puede ocasionar problemas de conducta en un pequeño porcentaje de pacientes.

G. Interacciones farmacológicas

El levetiracetam se excreta por el riñón. No causa la inhibición de las isoformas del citocromo P450, de la epóxido hidrolasa ni de las enzimas del uridindifosfato glucurónico *in vitro*. Hasta la fecha, no se han publicado trabajos que describan interacciones farmacológicas entre el levetiracetam y otros fármacos antiepilépticos o cualquier clase de fármacos, incluidos los anticonceptivos orales, la warfarina o la digoxina.

H. Estados patológicos

El aclaramiento de levetiracetam está disminuido en aquellos pacientes con insuficiencia renal. En el prospecto del preparado puede encontrarse una tabla con la reducción de dosis del fármaco en casos de insuficiencia renal. No es necesario modificar la dosis de levetiracetam en los pacientes con insuficiencia hepática.

I. Embarazo

No existen estudios adecuados sobre el fármaco durante el embarazo. Los informes sugieren un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en

niños nacidos de madres que toman antiepilépticos. Deben evaluarse cuidadosamente en cada paciente los riesgos potenciales y los beneficios de utilizar este fármaco durante el embarazo.

El fármaco se excreta por la leche materna. Se desconocen los riesgos de la exposición del lactante al fármaco. En cada caso deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna con los riesgos del lactante a la exposición al fármaco y de la madre por abandonar la toma del fármaco.

XVII. Oxcarbazepina

A. Mecanismo de acción

La oxcarbazepina es un derivado 10,11-dihidro-10-oxo de la carbamazepina y su mecanismo de acción es similar al de ésta. Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La oxcarbazepina está indicada para su utilización como monoterapia o como tratamiento coadyuvante en las crisis parciales (simples, complejas y secundariamente generalizadas) en adultos y en niños, incluyendo a los pacientes recién diagnosticados. También está indicada como tratamiento coadyuvante en las crisis parciales en niños de edad comprendida entre los 4 y los 16 años.

Cuando se utiliza como monoterapia inicial, la oxcarbazepina tiene una eficacia similar a la de la fenitoína, el ácido valproico y, probablemente, la de la carbamazepina. El número de pacientes que interrumpen el tratamiento con oxcarbazepina a causa de los efectos secundarios es menor que el de quienes toman fenitoína o ácido valproico. El riesgo de erupción cutánea es probablemente menor con la oxcarbazepina que con la carbamazepina o con la fenitoína.

Cuando se utiliza como tratamiento coadyuvante, la oxcarbazepina tiene una tasa de respuesta favorable del 50% (entre el 40% y el 50%) si la comparamos con otros fármacos alternativos. De este modo, los riesgos de aparición de efectos secundarios y de interacciones farmacológicas pueden ser menores con la oxcarbazepina que con la carbamazepina, la fenitoína o el ácido valproico.

La oxcarbazepina tiene en común con la carbamazepina algunos de sus efectos secundarios. No se han determinado claramente los riesgos de teratogenia, anemia aplásica y hepatitis para la oxcarbazepina.

C. Farmacocinética

La actividad antiepiléptica de la oxcarbazepina se realiza fundamentalmente a través de su 10-monohidroxi (MHD) metabolito. Tras su administración oral, la oxcarbazepina se absorbe totalmente y se metaboliza ampliamente, transformándose en MHD, su metabolito activo. La máxima concentración plasmática de MHD se produce 4,5 h después de su administración. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre la velocidad o la magnitud de la absorción de la oxcarbazepina. El MHD se fija en un 40% a las proteínas (a la albúmina) y tiene un volumen de distribución aparente de 0,7 l/kg. Las enzimas citoplasmáticas del hígado reducen con rapidez la oxcarbazepina a MHD. La oxcarbazepina tiene una semivida de eliminación de 1,3 h a 2,3 h, mientras que la semivida de eliminación de la MHD es de $9,3 \text{ h} \pm 1,8 \text{ h}$ en los adultos y en los niños mayores de 8 años. Tanto la oxcarbazepina como la MHD tienen una farmacocinética lineal a las dosis terapéuticas habituales. La concentración en equilibrio estacionario de MHD en el plasma se consigue en 2 o 3 días en los pacientes que toman oxcarbazepina dos veces diarias. Sólo una pequeña cantidad del fármaco se encuentra en el plasma en forma de oxcarbazepina; la mayor parte es MHD, que posteriormente se metaboliza por glucuronoconjugación. Aproximadamente el 80% de una dosis administrada de oxcarbazepina se excreta como MHD o glucurónido de MHD. La oxcarbazepina no muestra autoinducción de su propio metabolismo.

D. Dosis

Tanto en la monoterapia como en el tratamiento coadyuvante en los adultos, debe iniciarse el tratamiento con oxcarbazepina con una dosis de 600 mg al día (de 8 mg/kg/día a 10 mg/kg/día), divididos en dos tomas. Se observan unos buenos efectos terapéuticos con dosis de entre 600 mg y 2.400 mg al día. Si existiese indicación clínica, la dosis puede incrementarse en una cantidad máxima de 600 mg al día, en intervalos aproximadamente semanales, a partir de la dosis inicial y hasta que obtengamos la respuesta clínica deseada. A medida que la carga total de antiepilépticos del paciente aumente, puede ser necesario reducir la dosis

de los fármacos antiepilépticos concomitantes, incrementar la dosis de oxcarbazepina más lentamente o bien realizar ambas cosas a la vez.

En la monoterapia o en el tratamiento coadyuvante en niños, debe iniciarse el tratamiento con oxcarbazepina con una dosis de 8 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, repartidos en dos tomas. Utilizado como fármaco coadyuvante, se observan unos buenos efectos terapéuticos con una dosis de mantenimiento de aproximadamente 30 mg/kg/día de media. Este ajuste ascendente de la dosis puede llevarse a cabo en un período de 2 semanas.

Todavía no disponemos de estudios clínicos controlados en niños menores de 2 años.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 30 ml/min), el tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis que sea la mitad de la habitual (300 mg diarios) e ir aumentándola lentamente hasta lograr la respuesta clínica deseada.

E. Formas farmacéuticas

La oxcarbazepina se presenta en comprimidos de 150 mg, 300 mg y 600 mg y como suspensión oral de 300 mg/ml.

F. Toxicidad

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia en los estudios de utilización de oxcarbazepina como monoterapia inicial a dosis de 300 mg a 1.800 mg al día fueron cefaleas, somnolencia, mareos, infección vírica y náuseas. Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia en los ensayos de utilización de carbamazepina como tratamiento coadyuvante en las crisis parciales fueron cefaleas, mareos, somnolencia, náuseas, fatiga y ataxia. En estudios doble ciego con fenitoína y ácido valproico como monoterapia inicial, el número de pacientes que abandonaron el estudio a causa de los efectos secundarios fue menor entre los que tomaban oxcarbazepina. El aumento de peso es infrecuente con este fármaco.

La tasa de erupción cutánea observada con la oxcarbazepina es del 4% al 7% frente a un 5% entre los que tomaron placebo y de un 10% a un 15% con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Aproximadamente entre el 25% y el 30% de los pacientes que presentan erupción cutánea con carbamazepina también la tendrán con oxcarbazepina. Se ha informado de la aparición de un trastorno de hipersensibilidad multiorgánico

caracterizado por erupción cutánea, linfadenopatía, alteración de la función hepática, eosinofilia y artralgias. También se han observado casos de síndrome de Stevens-Johnson y de LES. No se ha determinado el riesgo de anemia aplásica y hepatitis con la oxcarbazepina. Pueden presentarse disminuciones leves en los recuentos de eritrocitos, granulocitos, leucocitos o plaquetas.

La oxcarbazepina se asocia a hiponatremia (125 mM o menos) en un 3% de los pacientes.

G. Interacciones farmacológicas

La carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína y el ácido valproico pueden disminuir la concentración plasmática de MHD. La oxcarbazepina puede aumentar la concentración plasmática de fenitoína y fenobarbital y disminuir las de carbamazepina y epóxido de carbamazepina. La oxcarbazepina disminuye los niveles plasmáticos de los componentes activos de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) en un 50%, lo que puede provocar una merma en la eficacia de estos anticonceptivos. La oxcarbazepina puede reducir los niveles plasmáticos de felodipino. El verapamilo puede disminuir los niveles plasmáticos de oxcarbazepina. No parece haber interacciones farmacológicas de la oxcarbazepina con la cimetidina, la eritromicina o la warfarina.

H. Edad y estados patológicos

En niños de 8 años o menores, el aclaramiento de MHD es mayor y la semivida de eliminación de MHD es más corta que en los adultos jóvenes. En los pacientes de edad avanzada sucede todo lo contrario. Estas observaciones parecen correlacionarse con los cambios del aclaramiento de creatinina vinculados con la edad.

La insuficiencia hepática leve o moderada no afecta la farmacocinética de la oxcarbazepina ni la de la MHD. La insuficiencia renal disminuye el aclaramiento de MHD.

I. Embarazo

No se han realizado estudios adecuados con oxcarbazepina en mujeres embarazadas. Se desconoce si los riesgos de síndrome de epilepsia fetal y de espina bífida por oxcarbazepina son mayores o menores que los que tiene la carbamazepina. Hasta que no se disponga de más datos, la teratogenia de la oxcarbazepina se considera similar a la de la

carbamazepina, que es un reconocido teratógeno.

El fármaco se excreta por la leche materna. En cada caso deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna con los riesgos del lactante a la exposición al fármaco y de la madre por abandonar la toma del fármaco.

XVIII. Pregabalina

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La pregabalina (PGB) está aprobada para su utilización en adultos como tratamiento coadyuvante de las crisis parciales (con y sin generalización secundaria). Al igual que la gabapentina, este fármaco es un análogo estructural, aunque no funcional, del GABA. El fármaco se tolera bien y tiene pocos efectos secundarios. Está incluido en el grupo IV debido a que produce una leve euforia. En un estudio realizado entre consumidores con fines recreativos ($n = 15$) de drogas sedantes/hipnóticas, incluido el alcohol, la pregabalina mostró valoraciones subjetivas de «droga de buen efecto», «subida» y «apetecible», en un grado similar al de dosis únicas de diazepam. Es poco frecuente la toxicidad grave con la pregabalina. El fármaco se administra dos veces al día. En estudios clínicos con más de 5.500 pacientes, el 4% del grupo tratado con pregabalina y el 1% del grupo que recibió placebo declararon la euforia como efecto secundario. Se desconoce si estos efectos se producen entre los niños.

C. Farmacocinética

Su absorción es amplia, rápida y proporcional a la dosis. La absorción de PGB a partir del tracto gastrointestinal es proporcional a la dosis hasta los 150 mg/kg, lo que contrasta con la absorción parcialmente saturable de la gabapentina. El tiempo para alcanzar la máxima concentración plasmática es de aproximadamente 1 h, y el equilibrio estacionario se alcanza entre las 24 h y las 48 h. La absorción cuando se administra con alimentos no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la cantidad de pregabalina absorbida.

La pregabalina no se fija a las proteínas plasmáticas y se excreta por el riñón prácticamente inalterada (se metaboliza 2%). No sufre metabolismo hepático y no induce ni inhibe las enzimas hepáticas como el sistema citocromo P450. La pregabalina tiene un aclaramiento de 45 ml/min a 75 ml/min y una semivida de 5 h a 7 h. La pregabalina muestra una farmacocinética muy predecible y lineal en los adultos.

La pregabalina no tiene interacciones farmacocinéticas de importancia con otros fármacos.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

En adultos, las dosis de pregabalina de 150 mg/día a 600 mg/día han demostrado su eficacia como tratamiento coadyuvante en las crisis de inicio parcial ([tablas 11-4](#) y [11-5](#)). No existe ninguna directriz para su dosificación en niños.

E. Formas farmacéuticas

La pregabalina se presenta en cápsulas de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg y 300 mg. No existen preparados líquidos o intravenosos, ni ninguna directriz para su dosificación en niños.

F. Toxicidad

El fármaco es bien tolerado y la mayoría de sus efectos secundarios afectan al sistema nervioso central. En pacientes adultos, los efectos secundarios dependen de la dosis y se presentan dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento. Hasta un 33% de los pacientes que tomaron pregabalina y un 10% de los que recibieron placebo abandonaron los ensayos clínicos a causa de los efectos secundarios. Los efectos adversos más frecuentemente asociados a la pregabalina, presentes en > 10% de los pacientes en estudios sobre la epilepsia, son mareos, somnolencia, ataxia, astenia y aumento de peso. Más del 20% de los pacientes manifestará mareos y somnolencia.

G. Interacciones farmacológicas

La pregabalina no presenta interacciones farmacológicas de relevancia entre fármacos.

H. Estados patológicos

El riesgo de toxicidad de la pregabalina aumenta en los casos de patología renal. Puesto que el fármaco no se metaboliza en el hígado, la patología hepática no suele afectar a la concentración de pregabalina.

I. Embarazo

No se ha determinado la teratogenicidad de la pregabalina en el ser humano.

XIX. Primidona

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La primidona está indicada para su utilización como tratamiento inicial o como tratamiento coadyuvante de las crisis parciales simples, parciales complejas y tónico-clónicas. Es rara la aparición de toxicidad importante con la primidona, aunque este fármaco resulta menos eficaz que la fenitoína o la carbamazepina en estos tipos de crisis. En el momento de iniciar el tratamiento se observa una elevada incidencia de toxicidad (náuseas, mareos, ataxia, somnolencia). La primidona causa sedación incapacitante, irritabilidad, afectación de las funciones intelectuales superiores o una combinación de estos efectos en un elevado porcentaje de pacientes durante su administración prolongada. No es posible la administración parenteral de primidona y no se puede administrar una dosis de carga por vía oral o intravenosa. El fármaco se administra en una pauta de tres tomas al día.

C. Farmacocinética

La primidona se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y su fijación a las proteínas es mínima. Como resultado de su biotransformación se forman dos metabolitos, el fenobarbital y la feniletilmalonamida. Ambos poseen actividad antiepiléptica, al igual que la primidona *per se*. La tasa de conversión a feno-barbital aumenta con la utilización concurrente de fármacos inductores enzimáticos, como la fenitoína. Cuando se utiliza la primidona como monoterapia, la concentración del fenobarbital producido puede ser menor que la concentración sérica de primidona. La utilización concurrente de fármacos inductores enzimáticos a menudo produce concentraciones plasmáticas de primidona que son un tercio de las del fenobarbital producido metabólicamente. Debe evitarse la utilización al

mismo tiempo de primidona y fenobarbital para prevenir la toxicidad de este último.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

Al inicio del tratamiento hay que ser especialmente cuidadoso ([tablas 11-4](#) y [11-5](#)). Debe alertarse a los pacientes sobre los efectos secundarios como los mareos, las náuseas, la sedación y la ataxia. Los pacientes de 8 o más años deben iniciar el tratamiento siguiendo esta pauta: los primeros 3 días, de 100 mg a 150 mg al irse a dormir; del cuarto al sexto día, de 100 mg a 125 mg, dos veces al día; del sexto al noveno día, de 100 mg a 125 mg tres veces al día, y el décimo día, 250 mg tres veces al día. La pauta de dosificación de tres veces al día se utiliza específicamente para reducir los efectos secundarios asociados a la concentración plasmática pico.

E. Formas farmacéuticas

Se comercializa en comprimidos de 50 mg y 250 mg y en suspensión (250 mg/5 ml).

F. Toxicidad

Los efectos secundarios frecuentes son disforia, sedación, mareos y ataxia, especialmente al inicio del tratamiento. La toxicidad idiosincrásica incluye la erupción cutánea y, raras veces, leucopenia y trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, linfadenopatía, hepatitis y LES. El tratamiento prolongado puede asociarse a deficiencias de ácido fólico, vitamina D y vitamina K. Los riesgos de disminución de la densidad de la médula ósea se tratan en el [capítulo 10](#).

G. Interacciones farmacológicas

El ácido valproico y la isoniazida pueden aumentar la concentración plasmática de primidona. La carbamazepina y la fenitoína incrementan la concentración plasmática del fenobarbital derivado de la primidona. La primidona disminuye la concentración plasmática de carbamazepina, lamotrigina, anticonceptivos orales, teofilina, warfarina, corticoesteroides, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, haloperidol, griseofulvina, determinados fármacos antivirales y antineoplásicos, ciclosporina, ácido valproico, tiagabina y zonisamida.

H. Estados patológicos

El riesgo de toxicidad por primidona aumenta en casos de patología renal.

Su efecto en los pacientes con patología hepática está menos claro.

I. Embarazo

No se ha determinado la teratogenicidad de la primidona *per se* en el ser humano. El fenobarbital es un metabolito de la primidona y puede ser teratogénico; combinado con otros antiepilépticos parece aumentar el riesgo de teratogenia.

El fenobarbital se excreta por la leche materna y puede producir sedación y una menor ingesta en los lactantes. En cada caso deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna con los riesgos del lactante a la exposición al fármaco y de la madre por abandonar la toma del fármaco. Los autores recomiendan, en general, que las madres que estén tomando primidona o fenobarbital no den el pecho.

XX. Topiramato

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

El topiramato está indicado como tratamiento coadyuvante en las crisis parciales, las tónico-clónicas primariamente generalizadas y las asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes mayores de 2 años. El fármaco está aprobado como monoterapia inicial en pacientes a partir de los 10 años con crisis de inicio parcial o tónico-clónicas primariamente generalizadas. El topiramato también está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña. Los fármacos utilizados como tratamiento coadyuvante en las crisis parciales se comparan en la [tabla 10-2](#). En estudios controlados, el topiramato obtuvo las tasas de respuesta más altas en casos de crisis parciales resistentes. El topiramato presenta pocas interacciones farmacológicas y puede administrarse dos veces al día. Mientras que algunos antiepilépticos pueden causar un aumento de peso de importancia clínica, el topiramato se ha asociado a la pérdida de peso. El aumento de peso crónico en tratamientos antiepilépticos (p. ej., un incremento de peso mayor del 5%) puede disminuir el cumplimiento terapéutico y agrava las dolencias relacionadas con el sobrepeso, como la

diabetes y otras enfermedades cardíacas y cerebrovasculares.

Los efectos secundarios sobre el SNC no son infrecuentes con el topiramato. Aparecen cálculos renales en el 1,5% de los pacientes estudiados.

C. Farmacocinética

El topiramato se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas aparecen entre 1 h y 4 h después de su administración oral. La biodisponibilidad oral es superior al 80% y no está afectada por los alimentos o la dosis. La unión a las proteínas es de aproximadamente el 15%. En ausencia de fármacos inductores enzimáticos, el 80% de una dosis se excreta por la orina sin modificación, con una semivida de eliminación de 20 h a 30 h. En presencia de fármacos inductores enzimáticos, se excreta del 50% al 80% de una dosis por la orina sin modificación, con una semivida de eliminación de 12 h a 15 h. Los productos metabólicos del topiramato se forman en el hígado y no muestran actividad biológica.

Los pacientes pediátricos tienen un aclaramiento del 50% mayor y una menor semivida de eliminación que los adultos. Al igual que en los adultos, los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos disminuyen la concentración plasmática en equilibrio estacionario del topiramato.

D. Dosis habituales en la población pediátrica y adulta

La dosis total recomendada como tratamiento coadyuvante en adultos es de 200 mg a 400 mg al día repartidos en dos dosis ([tablas 11-4](#) y [11-5](#)). La dosis diaria de 200 mg es eficaz y puede tolerarse mejor que la de 400 mg al día. Asimismo, las dosis de 200 mg al día y menores no disminuyen la eficacia de los anticonceptivos orales. Se recomienda empezar el tratamiento con 25 mg a 50 mg al día, seguidos por un ajuste de la dosis de 25 mg a 50 mg diarios a intervalos semanales hasta llegar a una dosis total de 200 mg a 400 mg al día. Un ajuste más lento (25 mg al día en incrementos semanales) puede reducir la neurotoxicidad en aquellos pacientes que están recibiendo politerapia. No disponemos de estudios con dosificaciones diarias de más de 1.600 mg. En los pacientes pediátricos (entre los 2 y los 16 años), la dosis total diaria recomendada de topiramato utilizado como tratamiento coadyuvante es de 5 mg/kg a 9 mg/kg repartidos en dos tomas. El ajuste de la dosis debe empezar con 25 mg (o menos, a partir de un intervalo de 1 mg/kg a 3 mg/kg/día) en la toma nocturna durante la primera semana. La dosis debe incrementarse a

continuación a intervalos de 1 o 2 semanas con aumentos de 1 mg/kg a 3 mg/kg al día (repartidos en dos tomas) hasta alcanzar una respuesta clínica óptima.

E. Formas farmacéuticas

Se dispone de topiramato en forma de comprimidos de 25 mg, 100 mg y 200 mg y en cápsulas dispersables de 15 mg y 25 mg.

F. Toxicidad

Los efectos secundarios más frecuentes del topiramato son los que afectan al SNC. El perfil de efectos adversos es distinto cuando se usa como monoterapia que cuando se administra en politerapia. La queja más frecuente en monoterapia son las parestesias; cuando se utiliza como tratamiento coadyuvante, los efectos secundarios más frecuentes son los mareos y la fatiga. Se han documentado afectaciones cognitivas, como la disminución de la capacidad de atención o de concentración, confusión y fallos de memoria, sobre todo cuando el ajuste al alza de la dosis es rápido, cuando la dosis es alta y en el caso de la politerapia. Normalmente, estos efectos secundarios son leves o moderados, aparecen durante las primeras semanas de tratamiento y pueden disminuir a lo largo del tiempo. En la mayoría de los pacientes se observa una pérdida de peso, aunque es infrecuente que esto cause el abandono del tratamiento con el fármaco. Los efectos secundarios que afectan al SNC, como las parestesias, muestran una menor incidencia en niños que en adultos. La pérdida de peso en los niños es pasajera y no se ha asociado con un efecto adverso sobre su crecimiento global.

Han aparecido cálculos renales en el 1,5% de los pacientes estudiados. El riesgo de litiasis renal no parece estar relacionado con la duración o con la dosis del tratamiento y puede estar vinculado con la susceptibilidad individual de cada paciente. Los antecedentes personales o familiares de cálculos renales aumentan la probabilidad de aparición de los mismos en pacientes que estén tomando topiramato.

Se ha descrito un síndrome idiosincrásico raro en personas que toman topiramato, que consiste en una miopía aguda asociada a un glaucoma secundario de ángulo cerrado. Puede presentarse en niños o en adultos y normalmente ocurre durante el primer mes del tratamiento con este fármaco. El tratamiento de este síndrome es la retirada del topiramato lo más rápidamente posible.

No se han observado hepatotoxicidad ni depresión de la médula ósea. No es necesario realizar pruebas de función hepática o medular.

G. Interacciones farmacológicas

Los fármacos inductores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona) pueden disminuir la concentración plasmática de topiramato. El ácido valproico no afecta a dicha concentración. El topiramato puede aumentar la concentración plasmática de la fenitoína, aunque no tiene efecto sobre las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina o el fenobarbital. El topiramato a dosis de 200 mg al día o menores no presenta una interacción relevante con los anticonceptivos orales. Dosis mayores de topiramato pueden reducir su eficacia.

H. Estados patológicos

La pauta de administración del topiramato debe reducirse en aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática. La hemodiálisis provoca un rápido aclaramiento del topiramato y puede necesitarse una dosis suplementaria de este fármaco durante dicho tratamiento.

I. Embarazo

No se han realizado estudios adecuados del fármaco durante el embarazo. Los informes disponibles sugieren un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que toman antiepilépticos. En cada paciente deben sopesarse cuidadosamente los riesgos potenciales y los beneficios de la utilización del fármaco en el embarazo.

El fármaco se excreta por la leche materna. Se desconocen los riesgos de exposición del niño al fármaco. En cada caso deben evaluarse los beneficios de la lactancia materna, y los riesgos del lactante por la exposición al fármaco y de la madre por abandonar la toma del fármaco.

XXI. Vigabatrina

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La vigabatrina es un análogo estructural del GABA al que se ha añadido un grupo vinilo, diseñado para ser un inhibidor específico e irreversible de la GABA transaminasa. El fármaco aumenta el GABA intracelular y resulta eficaz en las crisis parciales, así como en otros tipos específicos de crisis. Es de especial utilidad en el tratamiento de los espasmos infantiles, particularmente en los asociados a la esclerosis tuberosa. Desgraciadamente, debido a su toxicidad sobre la retina, el fármaco no se utiliza demasiado, excepto en aquellos pacientes con epilepsia parcial intratable y espasmos infantiles. Este fármaco no está aprobado para su utilización en Estados Unidos.

C. Farmacocinética

La concentración máxima de la vigabatrina se alcanza en 2 h. Entre un 60% y 80% de este fármaco, aproximadamente, se excreta sin cambios por la orina, y el resto unido, probablemente, a la GABA transaminasa. No se conocen metabolitos de la vigabatrina. La semivida de eliminación es de 5 h a 8 h.

D. Dosis habitual en adultos

La dosis inicial de vigabatrina es de 500 mg/día y se aumenta semanalmente hasta alcanzar una dosis diaria total de 2 g a 3 g. En los niños, el fármaco empieza normalmente a administrarse a dosis de 50 mg/kg, con incrementos semanales de 50 mg/kg hasta que el niño esté tomando entre 150 mg/kg/día y 200 mg/kg/día.

E. Formas farmacéuticas

La vigabatrina se presenta en cápsulas de 500 mg.

F. Toxicidad

Los efectos secundarios más frecuentes de la vigabatrina son la sedación, la fatiga y el aumento de peso. En raras ocasiones puede asociarse este fármaco a la psicosis y a la depresión. El efecto secundario más grave es la aparición de defectos concéntricos del campo visual, los cuales aparecen en el 20% al 40% de los pacientes expuestos a la vigabatrina y se deben a un efecto directo de las altas concentraciones de GABA en la retina. En algunos pacientes, los defectos persisten después del cese del tratamiento con vigabatrina. Es importante que los pacientes que toman este fármaco se sometan a un riguroso seguimiento por un oftalmólogo familiarizado con la patología retiniana debida a la vigabatrina. Si no se observa una buena

respuesta del paciente al fármaco, se recomienda retirarlo rápidamente.

G. Interacciones farmacológicas

Debido a que la vigabatrina no se metaboliza y se excreta por la orina sin modificar, no induce ni inhibe a las enzimas hepáticas. El fármaco tiene pocas interacciones. Se ha publicado que la concentración plasmática de la fenitoína disminuye con la vigabatrina. Aunque el mecanismo de dicha reducción no está claro, los cambios en la concentración de fenitoína rara vez tienen relevancia clínica.

H. Estados patológicos

El aclaramiento de la vigabatrina se encuentra disminuido en aquellos pacientes con insuficiencia renal, por lo que puede ser necesario reducirles la dosis diaria de este fármaco.

I. Embarazo

No disponemos de estudios adecuados sobre la vigabatrina en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios adecuados para determinar el riesgo del lactante cuando la madre que amamanta está tomando este fármaco.

XXII. Zonisamida

A. Mecanismo de acción

Véanse la sección I y la [tabla 11-3](#).

B. Indicaciones, ventajas e inconvenientes

La zonisamida está indicada como tratamiento coadyuvante de las crisis parciales en adultos que no se controlan con los fármacos de primera elección. La zonisamida no tiene efectos sobre la concentración plasmática de otros fármacos antiepilépticos y puede administrarse dos veces al día.

Los efectos secundarios sobre el SNC no son raros, especialmente durante el ajuste al alza de la dosis. En 40 (4%) de los 991 pacientes con epilepsia que recibieron zonisamida durante el desarrollo de la misma aparecieron cálculos renales, como sospecha o confirmados. La zonisamida puede producir un síndrome de oligohidrosis e hipertermia en los niños y no está aprobada su utilización en este grupo de edad.

C. Farmacocinética

La concentración plasmática máxima de zonisamida se alcanza entre 2 h y 6 h después de su administración oral. Los alimentos retrasan la velocidad de absorción, aunque no influyen en la cantidad de fármaco absorbido. La zonisamida se une ampliamente a los eritrocitos y de forma moderada a las proteínas plasmáticas (40% de fijación a proteínas). La relación entre la dosis y la concentración plasmática es lineal con dosis de 100 mg a 400 mg. En dosis mayores se observa un aumento no lineal en la concentración plasmática, debido posiblemente a que la unión a los eritrocitos es saturable. Aproximadamente el 35% de una dosis de zonisamida se excreta sin sufrir modificación. La mayor parte del resto se excreta siguiendo una vía metabólica hepática que utiliza el CYP3A4 seguida de glucuronización. La semivida de eliminación de la zonisamida es de 60 h cuando se utiliza como monoterapia y de 27 h a 46 h cuando se toma en combinación con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos. El tiempo que se tarda en alcanzar el equilibrio estacionario en la concentración plasmática tras cambiar la pauta de zonisamida es de 14 días. Los productos metabólicos de la zonisamida no parecen ser biológicamente activos.

En estudios controlados, la mediana de concentración plasmática en equilibrio estacionario fue de 18 µg/ml (intervalo entre 1,9 y 55,3). Se observaron indicios de un aumento de la eficacia a medida que se incrementaban las concentraciones plasmáticas.

D. Dosis habituales

La dosis inicial de la zonisamida es de 100 mg al día ([tablas 11-4](#) y [11-5](#)). La pauta más rápida para el ajuste al alza de la dosis es de 100 mg al día en intervalos de 2 semanas, hasta alcanzar una dosis de 400 mg al día. Las dosis superiores a 100 mg al día se administran repartidas en dos tomas. No hay pruebas de que las dosis superiores a los 400 mg al día den mejores resultados. En los niños es habitual empezar con una dosis de 2 mg/kg/día a 3 mg/kg/día. La dosis se incrementa en 2-3 mg/kg/semana hasta alcanzar una dosis de 8 mg/kg/día a 10 mg/kg/día.

E. Formas farmacéuticas

La zonisamida se presenta en cápsulas de 25 mg, 50 mg y 100 mg.

F. Toxicidad

Los efectos secundarios más frecuentes de la zonisamida son mareos,

anorexia, cansancio, cefaleas, náuseas, diplopía, ataxia, confusión, alteración de la memoria, depresión, irritabilidad, insomnio, alteraciones del habla, temblor, bradipsiquia y labilidad emocional. Estos efectos secundarios suelen ser leves o moderados, aparecen durante las primeras semanas de tratamiento y pueden disminuir con el paso del tiempo. Se observó un aumento de peso en el 5% de los pacientes del estudio.

Aparecieron cálculos renales en 6 de cada 1.000 pacientes estudiados. Los antecedentes de litiasis renal pueden constituir una contraindicación relativa de la zonisamida. La erupción cutánea se presenta en el 5% de los pacientes estudiados que toman zonisamida. La erupción es grave en el 0,3% de los casos. La zonisamida es una sulfonamida y está contraindicada en personas con antecedentes de alergia a las sulfonamidas.

G. Interacciones farmacológicas

La fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y el ácido valproico disminuyen la concentración plasmática de zonisamida. Otros fármacos que inducen o inhiben el CYP3A4 pueden inducir o inhibir el metabolismo de la zonisamida, aunque hasta la fecha no se ha comunicado ningún caso. La zonisamida no tiene ningún efecto sobre la concentración plasmática en equilibrio estacionario de la fenitoína, la carbamazepina o el ácido valproico.

H. Estados patológicos

El aclaramiento de zonisamida está disminuido en aquellos pacientes con insuficiencia renal. No está bien estudiada la farmacocinética de la zonisamida en pacientes con alteración de la función hepática.

I. Embarazo

No disponemos de estudios adecuados de zonisamida en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, la zonisamida a concentraciones plasmáticas similares a las concentraciones terapéuticas en los humanos produce teratogenicidad y tiene toxicidad sobre la función reproductora (disminuyen la luteinización, la implantación y la tasa de fetos vivos). Se ha informado de casos de abortos y malformaciones congénitas en fetos humanos expuestos a la zonisamida. Deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios de la zonisamida en aquellas mujeres que puedan quedarse embarazadas.

Se desconoce si la zonisamida puede excretarse por la leche materna.

XXIII. Fármacos antiepilépticos utilizados con menor frecuencia

Los fármacos que enumeramos a continuación se utilizan ocasionalmente en el tratamiento de las crisis parciales (localizadas) y tónico-clónicas: acetazolamida, clorazepato, diazepam, etotoína, fenacemida, mefenitoína y mefobarbital. Los siguientes fármacos se utilizan ocasionalmente en el tratamiento de las crisis de ausencia: acetazolamida, diazepam, fensuximida, metsuximida, parametadiona y trimetadiona. En líneas generales, los fármacos que se utilizan menos son menos seguros, menos eficaces, o su uso es menos cómodo que los fármacos de uso habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beavis J, Kerr M, Marson AG. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005399.
2. Ben-Menachem E. Vigabatrin. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:855-864.
3. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56:1405-1409.
4. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:952-959.
5. Chapman SA, Wacksman GP, Patterson BD. Pancreatitis associated with valproic acid: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2001;21:1549-1560.
6. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999;40:590-600.
7. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998;338:1869-1875.
8. Dulac O. Use of antiepileptic drugs in children. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia:

Lippincott Williams & Wilkins; 2002:119-130.

9. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, et al. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001;57:1416-1421.

10. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62:1252-1260.

11. French JA, Kanner AM, Bautista B, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62:1261-1273.

12. Gilman JT, Duchowny M. Antiepileptic drug hypersensitivity in children. *Epilepsia* 1998;39(suppl 7):1-32.

13. Isojarvi JT, Ralyta J, Myllyia W, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin related risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1988;43:446-451.

14. Kalviainen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:217-230.

15. Kohling R. Voltage-gated sodium channels. *Epilepsia* 2002;43:1278-1295.

16. Leppik IE. Pharmacologic treatment of epilepsy: current tradeoffs and the role of levetiracetam. *Epilepsia* 2001;42(suppl 4):1-45.

17. Lesser RP, Krauss G. Buy some today: can generics be safely substituted for brand name drugs. *Neurology* 2001;57:571-573.

18. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

19. Mattson RH. Antiepileptic drug monotherapy in adults: selection and use in new onset epilepsy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:72-95.

20. Mattson RH and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 118 Group. A comparison of carbamazepine,

phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145-151.

21. Mattson RH, and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992;327:765-771.

22. Moshé SL. Mechanisms of action of anticonvulsant drugs. *Neurology* 2000;55 (suppl 1):32-40.

23. Nuwer M, Browne TR, Dodson WE, et al. American Academy of Neurology Position Statement: generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology* 1990;40:1641-1643.

24. Patsalos PN, Frocher W, Pisani F, et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365-385.

25. Perucca E, Kupferberg H. Drugs in early clinical development. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:913-927.

26. Quality Standards Subcommittee. Practice advisory: the use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 1999;52:1540-1545.

27. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:553-564.

28. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, et al. Oxcarbamazepine: double blind, randomized placebo-control monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999;52:732-737.

29. Schmidt D. Benzodiazepines: clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:206-214.

30. Stevens RE, Limsakan TL, Evans E, et al. Controlled, multidose, pharmacokinetic evaluation of two extended release carbamazepine formulations (Carbatrol and Tegretol-XR). *J Pharm Sci* 1998;87:1531-1534.

31. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-255.
32. Uthman BM, Beydoun A. Less commonly used antiepileptic drugs. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:985-1000.
33. White HS, Privitera M. Topiramate in epilepsy: a compendium of basic science and clinical work. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):1-94.
34. Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
35. Poolos NP, Migliore M, Johnston D. Pharmacological upregulation of hchannels reduces the excitability of pyramidal neuron dendrites. *Nat Neurosci* 2002;5:767-774.

12 Estado epiléptico

I. Aspectos generales

A. Definiciones

Se define el *estado epiléptico* como un trastorno en que las crisis epilépticas se suceden con tanta frecuencia que el paciente aún no se ha recuperado del todo de una cuando ya aparece la siguiente. Una única crisis epiléptica prolongada también se define como estado epiléptico. Las crisis de duración superior a 5 min (sobre todo una convulsión tónico-clónica en un niño mayor o en un adulto) deben considerarse un estado epiléptico. Existen diversas clases de estado epiléptico, según el tipo de crisis epiléptica: tónico-clónica (*grand mal*); parcial simple (focal); parcial compleja (psicomotora, del lóbulo temporal), y ausencia (*petit mal*). El estado epiléptico tónico-clónico es el más frecuente y el que representa una mayor amenaza para la vida del paciente.

B. Epidemiología

La frecuencia de aparición del estado epiléptico (de cualquier tipo) es de 50 casos por cada 100.000 habitantes al año. En Estados Unidos, el número anual de casos es de 125.000. La mayor frecuencia se produce entre niños y adultos mayores de 60 años. Tanto en niños como en adultos, alrededor del 80% de los casos corresponde al tipo tónico-clónico. Aproximadamente un tercio corresponde a cada uno de estos tres grupos: *a*) primera crisis no provocada; *b*) pacientes con epilepsia ya establecida, y *c*) enfermedad neurológica aguda de nueva aparición. Alrededor del 12% de todos los pacientes a los que se diagnostica por primera vez la epilepsia padecen inicialmente un estado epiléptico. La incidencia a lo largo de la vida del estado epiléptico entre pacientes con trastornos comiciales conocidos es del 1% al 4% y es más alta entre aquellos pacientes con epilepsia focal

sintomática.

Los niños presentan una incidencia elevada de estado epiléptico, que es más alta entre los lactantes durante el primer año de vida. Hasta el 70% de los niños en los que la epilepsia se inicia antes de cumplir el primer año de vida padecerán un episodio de estado epiléptico después de ser diagnosticados.

Se han identificado cuatro factores de riesgo para el estado epiléptico en los niños: alteraciones focales de la actividad bioeléctrica cerebral en el electroencefalograma (EEG), crisis parciales con generalización secundaria, primera crisis que se presenta como estado epiléptico y alteraciones generalizadas en estudios de neuroimagen.

II. Estado epiléptico tónico-clónico

A. Cuadro clínico

El estado epiléptico tónico-clónico sigue, por lo general, una secuencia predecible de sucesos que pueden clasificarse en tres categorías: motora, EEG y sistémica. Tanto en estudios realizados con humanos como en animales, la fenomenología de estas fases se diferencia entre el estado epiléptico tónico-clónico precoz (fase I) y el estado epiléptico tónico-clónico tardío (fase II). La transición de la fase I a la fase II se suele producir en un lapso de 30 min a 60 min.

1. Eventos motores de la fase I. En esta fase de eventos o eventos motores se produce primero una fase tónica (contracción muscular continuada), seguida de una fase clónica (se alternan la contracción y la relajación musculares). Las contracciones son sincrónicas y bilaterales durante el inicio en el 45% de los pacientes; en el resto, son aversivas (cabeza, ojos o desviación de ambos hacia un lado) o focales en su inicio.

2. Eventos motores de la fase II. A medida que el estado epiléptico tónico-clónico prosigue, suele acortarse la duración de las convulsiones y se circunscribe su localización. Puede presentarse actividad motora lateralizada o focalizada y ello no implica necesariamente la existencia de una patología focal. Posteriormente, la actividad motora puede quedar reducida a breves sacudidas musculares (mioclonía) en la cara, las manos o los pies, o sacudidas nistágmicas. Por último, en ocasiones deja de

apreciarse actividad motora aunque se aprecia una destacada actividad paroxística concurrente en el EEG (disociación electromecánica).

3. Eventos EEG. En los pacientes con estado epiléptico tónico-clónico se suceden, progresivamente, cinco patrones electroencefalográficos: *a)* crisis electroclínicas con lentificación interictal; *b)* descargas ictales de intensidad oscilante; *c)* descargas ictales continuas; *d)* descargas ictales continuas interrumpidas por períodos de atenuación, y *e)* descargas epileptiformes periódicas sobre una atenuación de la actividad de fondo. En las últimas etapas puede estar presente la disociación electromecánica. Se produce una variabilidad considerable en la duración de cada una de estas etapas y no todos los pacientes pasarán por cada una de ellas.

4. Eventos sistémicos. Durante la fase inicial del estado epiléptico se produce un aumento de la presión arterial y de los valores de glucosa y lactato en sangre. A continuación, la presión arterial vuelve a sus valores normales o desciende, la glucosa disminuye, puede aparecer hipertermia y existe el riesgo de que aparezca una insuficiencia respiratoria. Además, pueden producirse otros daños como lesiones traumáticas en la boca o en la cabeza, neumonía por aspiración, lesiones traumáticas (especialmente fracturas por compresión de vértebras dorsales o lumbares), mioglobinuria (causada por la lisis muscular durante las convulsiones), edema pulmonar, arritmias cardíacas, infarto de miocardio, deshidratación, coagulación intravascular diseminada, leucocitosis y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estos dos últimos signos, combinados con fiebre, pueden sugerir falsamente una infección del sistema nervioso central (SNC).

5. Trascendencia clínica de la fase II del estado epiléptico tónico-clónico. La fase II del estado epiléptico tiene cinco aspectos relevantes clínicamente. En primer lugar, la presentación inicial (para el médico que debe tratarla) del estado epiléptico tónico-clónico puede ser un paciente comatoso con o sin movimientos mioclónicos si éste ha padecido convulsiones tónico-clónicas precedentes o sólo ha tenido unas pocas convulsiones tónico-clónicas tras una lesión cerebral grave. En segundo lugar, en modelos experimentales del estado epiléptico tónico-clónico se ha observado que el daño cerebral tiene lugar únicamente en la fase II y no durante la fase I. Tercero, la fase II del estado epiléptico tónico-clónico es más difícil de controlar mediante fármacos que la fase I. Cuarto, la fase II

del estado epiléptico tónico-clónico (descargas epileptiformes periódicas o descarga ictal continua) se correlaciona con un pronóstico desfavorable. Quinto, las observaciones anteriores justifican un tratamiento agresivo durante la fase I del estado epiléptico tónico-clónico.

B. Fisiopatología

Diversos factores se muestran responsables de la prolongación del estado epiléptico en los estados epilépticos tónico-clónico y parcial: *a*) cambios en el medio extracelular (p. ej., un aumento de potasio); *b*) incremento de la neurotransmisión excitadora del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico y del *N*-metil-D-aspartato; *c*) disminución de la neurotransmisión inhibitoria (ácido γ -aminobutírico); *d*) activación de los canales de calcio dependientes de voltaje, y *e*) actividad paroxística reverberante entre, por ejemplo, las estructuras del hipocampo y las del parahipocampo. Cuanto mayor es la duración del estado epiléptico, más resistente es al tratamiento. Se ha observado, a medida que avanza la crisis, un cambio en la función neurorreceptora con una menor respuesta a las benzodiazepinas.

C. Pronóstico

1. Mortalidad. La mortalidad del estado epiléptico en las poblaciones pediátrica, adulta y de edad avanzada es del 2,5%, el 14% y el 38%, respectivamente, con una tasa global del 22%. La causa de la muerte puede ser la enfermedad de base que provoca el estado epiléptico, las complicaciones médicas o el exceso de medicación. La mortalidad relacionada con las crisis prolongadas *per se* oscila entre el 2% y el 5%.

2. Causas del estado epiléptico. El estado epiléptico producido por trastornos agudos (alteraciones metabólicas, infección del SNC, traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, hipoxia) es, a menudo, difícil de controlar y se asocia a una mayor mortalidad. El que se debe a trastornos crónicos (crisis intercurrentes o interrupción del tratamiento en pacientes con epilepsia crónica, tumor antiguo, ictus antiguo) tiene a menudo mejor respuesta al tratamiento. La [tabla 12-1](#) enumera las causas del estado epiléptico según la edad.

3. Futuras convulsiones. Los pacientes que han padecido un primer episodio de estado epiléptico tienen un riesgo importante de presentar futuros episodios del mismo y de evolucionar hacia una epilepsia crónica.

4. Lesión cerebral. El estado epiléptico que se prolonga de 30 min a 45 min puede ocasionar daños cerebrales, especialmente en el hipocampo, tanto en animales como en el hombre. Otras áreas cerebrales también pueden resultar dañadas. Parece ser que la lesión está causada más por la neurotoxicidad mediada por el glutamato que por las excesivas demandas metabólicas de la descarga neuronal repetitiva. En modelos animales de estado epiléptico, se ha visto que las agresiones sistémicas tales como la hipertensión, la hipoxia y la hiperpirexia exacerbaban el grado de daño neuronal y pueden tener un efecto parecido en los humanos.

Prácticamente no existen estudios que hayan evaluado de modo sistemático la función neuropsicológica antes y después del estado epiléptico en una población humana no seleccionada. Sin embargo, un número considerable de estudios, tanto en niños como en adultos, sugiere que el estado epiléptico tónico-clónico o parcial puede acompañarse de secuelas cognitivas y neurológicas permanentes en el ser humano. A partir de estos estudios y de experimentos con animales, se cree que tanto las crisis tónico-clónicas como las parciales complejas prolongadas pueden causar lesiones cerebrales o disfunción cognitiva en humanos y deberían prevenirse mediante un tratamiento enérgico.

Tabla 12-1. Causas del estado epiléptico

Recién nacidos	Niños (2 meses-12 años)	Adultos
Hipoxia-isquemia	Fiebre	Infección
Hemorragia intracraneal	Infección	Meningitis
Intracerebral	Meningitis	Encefalitis
Intraventricular	Encefalitis	Traumatismo
Subdural	Traumatismo	Toxinas
Subaracnoidea	Toxinas	Neoplasias
Hipocalcemia	Neoplasias	Trastornos
Hipomagnesiemia	Trastornos	degenerativos
Hipoglucemia	degenerativos	Abstinencia
Hiponatremia/hipernatremia	Abstinencia	de drogas
Infección	de drogas	
Congénita (intrauterina, p. ej., toxoplasmosis, rubéola)		
Posnatal		
Malformación del SNC		
Errores innatos del metabolismo		
Abstinencia de drogas		

D. Tratamiento del estado epiléptico tónico-clónico

El plan terapéutico que describiremos para el estado epiléptico tónico-clónico está basado en el plan del grupo de trabajo sobre el estado epiléptico de la Epilepsy Foundation of America, publicado en 1993; lo resumimos en la [tabla 12-2](#). Las únicas variaciones que hemos introducido se derivan de la inclusión de la fosfenitoína y de los resultados de un estudio de la Veterans Administration Cooperative (23), que no se encontraban disponibles en el momento en que se diseñó el plan de tratamiento antes mencionado.

1. Tratamiento inmediato. Como en cualquier paciente que no responde a estímulos, el tratamiento inicial del estado epiléptico consiste en la reanimación cardiopulmonar básica (mantener la vías respiratorias permeables y la circulación, soporte respiratorio), colocar una vía de acceso al torrente sanguíneo y, cuando sea posible, identificar y tratar la causa probable. La temperatura corporal, la presión arterial, el

electrocardiograma y la función respiratoria deben ser monitorizados tan pronto como se identifique el estado epiléptico. Éste debe tratarse en un servicio de urgencias o en un medio donde se disponga de cuidados continuos y especializados de enfermería.

Tabla 12-2. Propuesta de esquema horario para el tratamiento del estado epiléptico

Tiempo (min)	Acción
0-5	<p>Diagnosticar el estado epiléptico a partir de la constatación de una actividad comicial continuada o de una crisis adicional</p> <p>Administrar oxígeno mediante una cánula nasal o una mascarilla; colocar la cabeza del paciente en una posición óptima para la permeabilidad de la vías respiratorias; considerar la posibilidad de intubar si es necesaria la respiración asistida</p> <p>Obtener y registrar las constantes vitales desde el inicio y periódicamente a partir de ese momento; controlar cualquier anomalía cuando sea necesario; instaurar la monitorización electrocardiográfica</p> <p>Obtener una vía i.v.; tomar muestras de sangre venosa para determinar los valores de glucosa, bioquímica plasmática, estudios hematológicos, cribados toxicológicos y determinación de concentraciones de fármacos antiepilépticos</p> <p>Evaluar la oxigenación mediante oximetría o gasometrías en sangre arterial</p>
6-9	<p>Si se instaura la hipoglucemia o se desconoce la glucemia, administrar glucosa; en adultos, dar primero 100 mg de tiamina, seguidos de 50 ml de glucosa al 50% por vía i.v.; en los niños, la dosis de glucosa es de 2 ml/kg de glucosa al 25%</p>
10-60	<p>Administrar 0,1 mg/kg de lorazepam a un ritmo de 2 mg/min (con una dosis máxima de 8 mg) o bien 0,2 mg/kg de diazepam a un ritmo de 5 mg/min por vía i.v.; si se ha dado diazepam, puede repetirse la dosis si las crisis no se detienen después de 5 min</p> <p>Para todos los pacientes a los que se administra diazepam y aquellos que siguen convulsionando después de la administración de lorazepam, administrar fosfenitoína, 15-20 mg/kg de equivalente de fenitoína, a un ritmo no superior a 150 mg de equivalente de fenitoína por min en adultos y 3 mg de equivalente de fenitoína por kg y min en niños por vía i.v.; monitorizar electrocardiograma y presión arterial mientras se realiza la infusión. En los pacientes en que el lorazepam detiene las crisis, administrar 15-20 mg/kg de fosfenitoína equivalente de fenitoína a una tasa de infusión más lenta (p. ej., 50 mg de equivalente de fenitoína por min)</p>

- >60 Si el estado no se detiene después de dar fosfenitoína a razón de 20 mg/kg de equivalente de fenitoína, administrar dosis adicionales de 5 mg de equivalente de fenitoína por kg hasta una dosis máxima de 30 mg de equivalente de fenitoína por kg
- Si persiste el estado, administrar 20 mg/kg de fenobarbital i.v. a un ritmo de 100 mg/min; cuando se ha administrado fenobarbital después de una benzodiazepina, el riesgo de apnea o de hipopnea es elevado y se requiere habitualmente respiración asistida
- Si persiste el estado, administrar dosis anestésicas de fármacos como el pentobarbital; casi siempre se requiere respiración asistida y vasopresores

Del Grupo de trabajo sobre el estado epiléptico de la Epilepsy Foundation of America. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270: 854-859, modificado con autorización.

a. Vías respiratorias y oxigenación. La cabeza y la mandíbula del paciente deben colocarse en una posición que favorezca el drenaje de las secreciones y, si es necesario, ha de realizarse una aspiración para garantizar su permeabilidad. Si es factible hacerlo sin fuerza excesiva, debe colocarse en la boca una cánula respiratoria oral. Ha de administrarse oxígeno a través de una cánula nasal o de una mascarilla y una bolsa de ambú. Si persiste la necesidad de asistir la respiración después de que el paciente haya sido ventilado mediante ambú, debe considerarse la opción de una intubación endotraqueal. Cuando resulta preciso el bloqueo neuromuscular para facilitar la intubación, la utilización de un fármaco de acción rápida (p. ej., el vecuronio) permite al médico recuperar rápidamente la capacidad de determinar si las convulsiones están presentes clínicamente. La prioridad principal es la administración de un fármaco antiepiléptico, ya que el mantenimiento de las vías respiratorias permeables y la asistencia de la respiración son mucho más fáciles tras el cese de la convulsión.

b. Glucosa. Aunque la hipoglucemia raras veces es la causa del estado epiléptico, puede complicar otros cuadros predisponentes, como el alcoholismo. En la mayor parte de los casos de estado epiléptico, diversos factores producen una hipoglucemia inicial; esto, a su vez, activa la

secreción de insulina. Al avanzar el estado epiléptico (normalmente transcurridas 2 h), puede producirse una hipoglucemia secundaria. En consecuencia, debe realizarse rápidamente a todos los pacientes una determinación de glucosa en sangre. Si se confirma la hipoglucemia, o en el caso de que sea imposible determinar la glucemia, ha de administrarse glucosa por vía intravenosa mediante un catéter venoso. En los adultos se utiliza un bolo inicial de 50 ml de glucosa al 50%, mientras que en los niños se administran 2 ml/kg de glucosa al 25%. A los adultos hay que administrarles 100 mg de tiamina i.v. antes de utilizar la glucosa.

c. Presión arterial. Durante los primeros 30 min a 45 min, el estado epiléptico normalmente produce hipertensión; a partir de entonces, la presión arterial vuelve a la normalidad o disminuye por debajo de los valores de base. La presión arterial sistólica debe mantenerse en sus valores normales o en el límite superior de la normalidad durante un estado epiléptico prolongado, utilizando para ello vasopresores si fuese necesario.

d. Aporte hídrico intravenoso. Debemos evitar una sobrehidratación, ya que se puede exacerbar el edema cerebral que normalmente está presente en el estado epiléptico tónico-clónico.

e. Analítica de sangre. Debe extraerse sangre para realizar un recuento sanguíneo completo, estudios bioquímicos (incluidos glucosa, sodio, calcio, magnesio y determinaciones de nitrógeno ureico en sangre [BUN]) y una determinación de las concentraciones del fármaco antiepiléptico. Hay que obtener muestras de orina y sangre para un examen toxicológico. En los niños, debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas metabólicas si no se ha objetivado otra causa. La adecuada oxigenación debe confirmarse mediante oximetría o gasometrías arteriales seriadas. En muchos pacientes en estado epiléptico se instaura una acidosis, aunque ésta suele desaparecer con rapidez una vez finalizado este estado. Normalmente, el tratamiento con bicarbonato no es necesario, pero debería tomarse en consideración cuando la acidosis del paciente es grave.

f. Temperatura corporal. En muchos pacientes con estado epiléptico se observa un aumento de la temperatura corporal en ocasiones de una magnitud sorprendente, fundamentalmente como consecuencia de un incremento de la actividad motora. Debe controlarse con frecuencia la temperatura rectal durante todo el tratamiento. La hipertermia ha de tratarse precozmente mediante el enfriamiento pasivo, ya que puede

contribuir al daño cerebral.

g. Identificación y tratamiento de los factores precipitantes. La mayor parte de los casos de estado epiléptico tónico-clónico no se presentan al azar o como consecuencia de una lesión cerebral nueva y masiva. Más bien, sus causas son factores precipitantes específicos que se presentan en un momento determinado en un paciente con un trastorno comicial conocido. Las causas más frecuentes de un estado epiléptico tónico-clónico son el cese de la medicación antiepiléptica y la fiebre. Otros factores precipitantes pueden ser: *a)* la abstinencia del alcohol o de fármacos sedantes; *b)* un trastorno metabólico (hipocalciemia, hiponatriemia, hipoglucemia, insuficiencia renal o hepática); *c)* la privación de sueño; *d)* la aparición de una lesión cerebral aguda (meningitis, encefalitis, accidente cerebrovascular o traumatismo), y *e)* la intoxicación por fármacos o drogas (p. ej., cocaína, anfetaminas, fenciclidina, tricíclicos o isoniazida). En caso de estado epiléptico siempre deben buscarse y tratarse los factores precipitantes, con el objeto de facilitar el control de las crisis y para asegurarse de que cualquier causa reversible de disfunción cerebral se trata antes de que provoque una lesión cerebral irreversible.

h. Rol de la electroencefalografía. Cuando disponemos de control electroencefalográfico, éste confirma el diagnóstico de estado epiléptico y la presencia o la ausencia de actividad paroxística después del tratamiento. Se trata de una información de mucha utilidad. Sin embargo, no debe retrasarse el tratamiento para poder realizar un EEG, a menos que éste sea necesario para establecer el diagnóstico de estado epiléptico.

Cada vez está más aceptado que puede persistir un estado epiléptico no convulsivo (fase II del estado epiléptico tónico-clónico o estado epiléptico parcial) después de que las convulsiones tónico-clónicas hayan cesado. El EEG es necesario para diagnosticar estas situaciones y debe realizarse a los pacientes que no recobran rápidamente la consciencia una vez que se ha tratado el estado epiléptico tónico-clónico o parcial.

2. Tratamiento farmacológico

a. Principios farmacológicos. El agente terapéutico ideal para el estado epiléptico debe: *a)* llegar al cerebro con rapidez; *b)* tener una acción antiepiléptica inmediata; *c)* no deprimir significativamente la consciencia ni la función respiratoria; *d)* tener una larga acción antiepiléptica de modo que se evite la recurrencia de las crisis, y *e)* bloquear los efectos motores,

cerebrales (EEG) y sistémicos del estado epiléptico. La velocidad de entrada al cerebro de un fármaco es directamente proporcional a la concentración plasmática de éste no ligado a las proteínas, a su liposolubilidad y al flujo sanguíneo cerebral. Por eso, el estado epiléptico se trata mediante infusión intravenosa (para obtener una alta concentración plasmática) de fármacos antiepilépticos liposolubles.

El volumen de distribución del fármaco aumenta con su liposolubilidad; los fármacos liposolubles tienden a redistribuirse fuera del cerebro y el plasma hacia la grasa corporal. Para alcanzar rápidamente una concentración terapéutica del fármaco en el plasma y el cerebro y mantenerla, debe administrarse una dosis de carga que permita alcanzar la concentración deseada en todo el volumen de distribución.

La dosis inicial de un fármaco puede calcularse mediante esta simple ecuación:

$$\text{Dosis de carga (mg/kg)} = \frac{\text{concentración deseada (mg/l)}}{\text{volumen de distribución (l/kg)}}$$

Así, una dosis de 20 mg/kg de fenitoína (volumen de distribución, 0,7 l/kg) produce una concentración plasmática de 28,6 mg/l (1 mg/l = 1 µg/ml). Esta ecuación puede utilizarse también a fin de determinar la dosis necesaria para aumentar la concentración plasmática hasta un valor superior si se sustituye el incremento deseado en la concentración plasmática por la concentración plasmática. De este modo, una dosis de 5 mg/kg de fenitoína aumenta la concentración plasmática en 7 mg/l.

b. Fármacos disponibles. El diazepam, el lorazepam, la fenitoína y el fenobarbital son los cuatro fármacos utilizados comúnmente para tratar el estado epiléptico tónico-clónico ([tabla 12-3](#)). El diazepam y el lorazepam son los más liposolubles del grupo, penetran en el cerebro con mayor rapidez y detienen el estado epiléptico con mayor celeridad. Por consiguiente, suelen ser el primer fármaco que se administra a un paciente con un estado epiléptico activo. La fenitoína y el fenobarbital tienen una acción de más larga duración y se utilizan para el control de las crisis a un plazo mayor.

c. Benzodiazepinas: diazepam y lorazepam. El diazepam y el lorazepam penetran rápidamente en el cerebro y detienen el estado epiléptico, lo que les convierte en el fármaco de primera elección en aquellos pacientes en

período ictal convulsivo. Sin embargo, la utilización de estos fármacos durante el estado epiléptico se asocia a un riesgo de depresión cardiorrespiratoria (del 3% al 10%), hipotensión (menos del 2%) o alteraciones de la consciencia (del 20% al 60%). Por lo tanto, no se administran las benzodiazepinas a aquellos pacientes que no sufren convulsiones activas y habitualmente se inicia el tratamiento con fenitoína o feno-barbital.

El diazepam es muy liposoluble y los tejidos grasos lo captan rápidamente. Esto da como resultado una rápida disminución de los niveles plasmático y cerebral y la recurrencia de las convulsiones en menos de 1 h. Por lo tanto, la administración de diazepam debe seguirse de inmediato por una dosis de carga de un fármaco de acción duradera, habitualmente la fenitoína.

El lorazepam posee una acción más prolongada que el diazepam (de 12 h a 24 h), aunque no constituye un tratamiento a largo plazo para las convulsiones tónico-clónicas. En los pacientes que creemos que tienen riesgo de repetición de las convulsiones tónico-clónicas (o en aquellos cuyo estado epiléptico no puede controlarse por el lorazepam), se administra normalmente una dosis de carga de fenitoína intravenosa además del lorazepam. La acción más duradera de este último (en comparación con el diazepam) nos permite disponer de más tiempo para completar los estudios diagnósticos y enlentecer la infusión de fenitoína.

Tabla 12-3. Principales fármacos utilizados en el tratamiento del estado epiléptico: dosis intravenosas, farmacocinética y principales efectos tóxicos

	Diazepam	Lorazepam	Fosfenitoína* o fenitoína	Fenobarbital
Dosis i.v. en adultos, límites mg/kg (dosis total)	0,15-0,25	0,1 (4-8 mg)	15-20	20
Dosis i.v. en niños, límites mg/kg (dosis total)	0,1-1,0	0,05-0,5 (1-4 mg)	20	20
Velocidad de administración máxima (mg/min)	5	2	150 (fosfenitoína) 50 (fenitoína)	100
Tiempo para detener el estado (min)	1-3	6-10	10-30	20-30
Duración efectiva de la acción (h)	0,25-0,5	> 12-24	24	> 48
Semivida de eliminación (h)	30	14	24	100
Volumen de distribución (l/kg)	1-2	0,7-1,0	0,5-0,8	0,7
Efectos secundarios potenciales				
Depresión de la consciencia	10-30 min	Varias horas	Nunca	Varios días
Depresión respiratoria	Raramente	Raramente	Infrecuente	Ocasionalmente
Hipotensión	Infrecuente	Infrecuente	Ocasionalmente	Infrecuente
Arritmias cardíacas	Nunca	Nunca	Rara vez, en pacientes con cardiopatía	Nunca

*La dosificación de fosfenitoína está en unidades equivalentes de fenitoína.

El diazepam está aprobado para el tratamiento del estado epiléptico por

la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos; el lorazepam, no. Sin embargo, muchos expertos prefieren este último debido a su acción más duradera.

La farmacocinética, la dosificación, la pauta de administración y los efectos secundarios del diazepam y el lorazepam se muestran en las [tablas 12-2](#) y [12-3](#).

d. Fenitoína y fosfenitoína. La fenitoína y el fenobarbital son los únicos fármacos antiepilépticos de acción prolongada para las convulsiones tónico-clónicas y parciales que pueden administrarse en dosis de carga por vía intravenosa. La fenitoína suele ser el fármaco de primera elección frente al fenobarbital en niños mayores y en adultos, ya que se observa una menor sedación tras su uso y porque es preferible al fenobarbital en el tratamiento a largo plazo de las crisis en este grupo de edad.

Puede administrarse una dosis de carga de fenitoína intravenosa mediante una de estas dos preparaciones: fenitoína sódica inyectable o fosfenitoína. La primera es poco hidrosoluble y se dispensa en un vehículo que contiene hidróxido sódico concentrado (pH 11 a 12) y propilenglicol. Esta presentación es irritante para las venas y no se disuelve en soluciones intravenosa estándar. La fenitoína sódica intravenosa debe inyectarse sin diluir en una vena grande y aclararla con solución salina fisiológica para prevenir la flebitis. La extravasación del fármaco puede causar una lesión tisular local.

La fosfenitoína es un profármaco éster-fosfato de la fenitoína, desarrollado como sustituto de la fenitoína sódica inyectable estándar. Se trata de una solución acuosa simple con un pH de 8,8. Después de su absorción, la fenitoína se libera de la fosfenitoína por la acción de una fosfatasa alcalina en los hematíes y otros tejidos. Las ventajas de la fosfenitoína son que: *a)* se disuelve fácilmente en cualquier solución intravenosa estándar (lo que permite una infusión continua que requiere menor vigilancia del personal sanitario y una mayor comodidad); *b)* presenta una menor toxicidad local (dolor, quemazón, picor) que la fenitoína sódica inyectable; *c)* provoca menos hipotensión en infusión intravenosa rápida que la fenitoína sódica inyectable, y *d)* no se ha observado que produzca el síndrome del guante morado por lesión de la mano que se asocia con la utilización intravenosa de la fenitoína. Por todas estas razones, la fosfenitoína es la presentación preferida en la actualidad.

La posología de la fosfenitoína se expresa en unidades «equivalentes de fenitoína»; éstas representan la cantidad de fenitoína liberada a partir de la fosfenitoína. Tanto la fenitoína sódica inyectable como la fosfenitoína aportan 50 mg de fenitoína por mililitro de disolución, y la segunda se etiqueta como «50 mg de equivalente de fenitoína por ml».

La dosis de carga de fenitoína es de 20 mg/kg en adultos; la dosis reducida para pacientes de edad avanzada o con problemas cardíacos es de 15 mg/kg. La velocidad máxima de infusión en adultos es de 150 mg por min (equivalente de fenitoína) de fosfenitoína o 50 mg por min de fenitoína sódica inyectable (esto es, la tasa máxima de infusión es tres veces más rápida en la fosfenitoína). En niños deben utilizarse velocidades menores (v. [tabla 12-2](#)).

La fenitoína puede causar hipotensión, especialmente en los pacientes de mayor edad con patología cardíaca preexistente o en aquellos con una enfermedad grave con presión arterial de base marginal. La fenitoína debe administrarse con precaución a pacientes con alteraciones conocidas de la conducción cardíaca. Estudios realizados tanto en animales como en humanos indican que el riesgo de hipotensión depende directamente de la concentración de fenitoína en el plasma. La concentración máxima de fenitoína en plasma se produce aproximadamente 30 min después de la administración de la dosis de carga tanto con fenitoína sódica inyectable (infundida a 50 mg por min) como con fosfenitoína (infundida a 150 mg por min, equivalente de fenitoína). Debe monitorizarse la presión arterial durante, como mínimo, 30 min después de la administración de la dosis de carga de cualquiera de las dos preparaciones. Si se produce una hipotensión significativa, la infusión debe enlentecerse o detenerse. En cualquier paciente, ha de disminuirse la velocidad de administración si las crisis cesan antes de que se haya administrado la totalidad de la dosis inicial de fenitoína para reducir el riesgo de complicaciones. Cuando sea factible, debe observarse el electrocardiograma durante la administración y ha de disminuirse la velocidad de infusión si se prolonga el intervalo QT o si se instauran arritmias. Ocasionalmente, la fenitoína se asocia a una insuficiencia respiratoria, aunque esta complicación es menos frecuente que con las benzodiazepinas o los barbitúricos. También es menos probable que se produzca una disminución de la consciencia con la fenitoína que con los sedantes.

La farmacocinética, la posología, el ritmo de administración y los efectos secundarios de la fenitoína y la fosfenitoína se muestran en las [tablas 12-2](#) y [12-3](#).

La absorción de la fosfenitoína y la fenitoína por vía intramuscular (i.m.) es demasiado lenta para el tratamiento del estado epiléptico. Sin embargo, puede administrarse una dosis de carga de fenitoína mediante fosfenitoína intramuscular si se desea realizar un tratamiento prolongado. Una dosis de carga de 9-12 mg/kg de fosfenitoína logra una máxima concentración plasmática de 12 µg/ml en 4 h.

e. Fenobarbital. El fenobarbital se utiliza a menudo como fármaco de acción prolongada de primera elección para el estado epiléptico tónico-clónico en niños menores de 6 años debido a la percepción (no demostrada en ensayos controlados) de que puede ser más eficaz que la fenitoína en este grupo de edad. El fenobarbital se utiliza en pacientes de cualquier edad cuando no se consigue el control de las crisis con fenitoína o en los pacientes alérgicos a este último fármaco.

La dosis recomendada de fenobarbital es de 20 mg/kg, aunque puede ser necesario incrementarla para detener las convulsiones. Si éstas remiten antes de haber administrado la totalidad de la dosis, puede enlentecerse la tasa de administración, aunque debe proporcionarse la totalidad de la dosis para reducir el riesgo de recurrencia de la crisis. La administración de dosis de esta magnitud a los pacientes que no han tomado sedantes con anterioridad suele producir una sedación importante y, ocasionalmente, apnea o hipopnea. La hipotensión constituye un efecto secundario potencial del fenobarbital, sobre todo si se administra combinado con una benzodiazepina. La administración de fenobarbital debe enlentecerse si la presión arterial comienza a bajar.

La farmacocinética, la posología, el ritmo de administración y los efectos secundarios del fenobarbital se muestran en las [tablas 12-2](#) y [12-3](#).

f. Ensayos comparativos de fármacos para el tratamiento del estado epiléptico tónico-clónico. Únicamente se han llevado a cabo dos ensayos comparativos de fármacos para el tratamiento del estado epiléptico tónico-clónico. En el primero, los pacientes recibieron una dosis de carga no especificada de fenitoína. Además, se realizó una asignación aleatoria de los pacientes para recibir lorazepam (de 4 mg a 8 mg) o diazepam (de 10 mg a 20 mg). Los resultados fueron similares para los grupos del

diazepam y del lorazepam: control de la crisis, el 83% frente al 76% de los pacientes; mediana del período de latencia hasta que se produce el efecto, 2 min frente a 3 min; insuficiencia respiratoria, hipotensión y sedación, un 12% frente a un 13% de los pacientes.

El segundo estudio comparó 18 mg/kg de fenitoína, 0,15 mg/kg de diazepam seguido de 18 mg/kg de fenitoína, 15 mg/kg de fenobarbital, y 0,1 mg/kg de lorazepam como tratamiento inicial para las fases I y II del estado epiléptico tónico-clónico. Se definió el éxito como la ausencia de actividad crítica, clínica o eléctricamente, a partir de los 20 min a los 60 min del inicio de la infusión intravenosa. Las tasas de éxito de la fase I fueron parecidas para las pautas de diazepam más fenitoína (68%), fenobarbital (76%) y lorazepam (73%), y resultaron menores para la fenitoína (40%). En la fase II, las tasas de éxito fueron menores para todos los regímenes: diazepam más fenitoína (11, 1%), fenobarbital (28%), lorazepam (28, 6%) y fenitoína (0%). No constaban las tasas de éxito a largo plazo.

Estos datos no permiten determinar por completo la pauta de elección para el tratamiento inicial del estado epiléptico tónico-clónico. Se produjo un retraso importante en la instauración del tratamiento en los pacientes, con una duración media de 2,5 h antes del inicio del tratamiento. No obstante, los resultados indican que el lorazepam es eficaz como fármaco único durante, como mínimo, 60 min, y que la fenitoína como fármaco único no detiene las crisis entre los 20 min a 60 min en muchos pacientes. Para el estado epiléptico tónico-clónico activo, muchos expertos abogan actualmente por una pauta de administración inmediata de lorazepam seguida de una infusión lenta de fenitoína si el primero consigue detener las convulsiones, o de una infusión rápida de fenitoína si el lorazepam no consigue detener las convulsiones (v. [tabla 12-2](#)).

g. Estado epiléptico tónico-clónico resistente al tratamiento.

Generalmente es preciso solicitar una consulta con un neurólogo en caso de que el paciente no se despierte, de que las convulsiones continúen tras la administración de una benzodiazepina y fenitoína o de que existan dudas diagnósticas en la evolución de la evaluación y el tratamiento del paciente. La monitorización del EEG será también de ayuda en estos casos.

Si el estado epiléptico no responde a las dosis iniciales recomendadas de una benzodiazepina, fenitoína y fenobarbital, debe tomarse en

consideración anestesiarse al paciente para eliminar las descargas ictales cerebrales utilizando midazolam, propofol, pentobarbital o tiopental. Está contraindicada la administración de dosis adicionales de fenitoína más allá de los 30 mg/kg, ya que las dosis altas pueden exacerbar las crisis. En la [tabla 12-4](#) se propone un posible protocolo con midazolam para el control del estado epiléptico resistente al tratamiento.

h. Tratamiento fuera del hospital. Las benzodiazepinas pueden ser eficaces, por vía intravenosa, intramuscular, sublingual o intranasal para detener el estado epiléptico antes de que los pacientes lleguen al hospital. En un estudio aleatorizado y doble ciego cuyo objetivo era evaluar la administración de benzodiazepinas intravenosas por personal paramédico para el tratamiento extrahospitalario del estado epiléptico, se administró diazepam (5 mg i.v.), lorazepam (2 mg i.v.) o placebo a adultos con crisis convulsivas generalizadas prolongadas (de una duración de 5 min o más) o repetitivas. El estado epiléptico había finalizado a la llegada al departamento de urgencias en más pacientes tratados con lorazepam (59%) o diazepam (43%) que en aquellos que recibieron placebo (21%). La formulación de gel rectal de diazepam también puede ser útil para tratar el estado epiléptico antes de llegar al hospital y puede ser aplicado por familiares o personal paramédico de urgencias. No obstante, la administración rectal de fármacos puede ser difícil en adultos y por lo general es preferible el uso de vías alternativas.

Tabla 12-4. Protocolo para el tratamiento con midazolam, pentobarbital o propofol del estado epiléptico resistente al tratamiento

1. Intubar y ventilar al paciente; ingresarlo en una unidad de cuidados intensivos
 2. Monitorizarle electroencefalográficamente
 3. Si está indicado, colocar un catéter arterial y una vía central
 4. Administrar midazolam a una dosis de carga de 0,2 mg por kg (bolo i.v. lento), después a una dosis de 0,75-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, o pentobarbital en una dosis de carga de 5-10 mg/kg (bolo i.v. lento), después a una dosis de 0,5-3 mg/kg/h, o bien propofol a una dosis de 1-2 mg/kg i.v., seguida por una dosis de 2-10 mg/kg/h.
Ajustar las dosis de mantenimiento en función de los resultados de la monitorización electroencefalográfica. Mantener esta última durante todo el tratamiento (controlar cada hora una vez que el paciente alcanza una respuesta estable al fármaco elegido).
El criterio principal de valoración para finalizar el tratamiento es la supresión de las puntas electroencefalográficas. Si la presión arterial es la adecuada, un criterio secundario es la supresión del patrón de salvas
 5. Continuar con las dosis de mantenimiento de fenitoína, fenobarbital o levetiracetam; hacer un seguimiento de las concentraciones para determinar las dosis óptimas
 6. Utilizar soluciones i.v. y dopamina a dosis bajas para tratar la hipotensión. Si es necesario, añadir dobutamina en dosis bajas. Reducir la dosis de midazolam o de propofol si se observa cualquier signo de alteración cardiovascular
 7. Ir disminuyendo poco a poco la infusión a las 12 h después del cese de la actividad convulsiva. Si las convulsiones recurren, reinstaurar la infusión en intervalos de, como mínimo, 12 h
-

El midazolam intranasal se utiliza rutinariamente en la actualidad para abortar el estado epiléptico o para tratar crisis en serie. En un estudio reciente se comparó la administración de 0,2 mg/kg de midazolam intranasal y de 0,2 mg/kg de diazepam i.v. para el tratamiento de crisis agudas; ambos fueron igualmente eficaces. El tiempo medio para controlar las crisis fue de 3,6 min en el grupo del midazolam y de 2,9 min en el del

diazepam, sin contar el tiempo necesario para insertar la vía intravenosa.

i. Punción lumbar. La infección del SNC debe tenerse muy en cuenta en cualquier paciente con fiebre y estado epiléptico, sobre todo en los niños pequeños. En la mayoría de estos casos, debe realizarse una punción lumbar (PL) a menos que exista una contraindicación, como una grave hipertensión intracraneal, sospecha de lesión tumoral cerebral u obstrucción del flujo de LCR (p. ej., hidrocefalia). En los adultos, a menos que la sospecha de infección del SNC sea alta, debe realizarse antes de la PL una prueba diagnóstica de neuroimagen cerebral (habitualmente una tomografía computarizada [TC]). No es «obligatorio» realizar una TC antes de la PL; sin embargo, si no existe sospecha de meningitis y se realiza la PL para descartar otros diagnósticos, se recomienda realizar primero la TC. Si se sospecha de la existencia de meningitis pero la PL no puede realizarse enseguida, deben administrarse antibióticos de inmediato en lugar de esperar a que pueda programarse una prueba de neuroimagen y una PL. Ha de destacarse que, mientras que algunos pacientes tienen pleocitosis en el LCR después de un estado epiléptico (la llamada *pleocitosis posictal benigna*), la meningitis es rara en pacientes con estado epiléptico.

Aunque la presencia de leucocitos en las muestras del LCR no indica que el paciente presente una infección del SNC, los pacientes con pleocitosis del LCR deberían recibir tratamiento para una posible meningitis hasta que se excluya el diagnóstico mediante cultivo o por otros medios.

ii. Estudios de neuroimagen de urgencia. En aquellas personas con un estado epiléptico de origen desconocido después de realizar las pruebas de rutina, se recomienda efectuar estudios de neuroimagen (resonancia magnética [RM] o TC con contraste) para asegurarse de que no se pasa por alto una lesión tratable. El soporte vital, el tratamiento de las convulsiones y las pruebas de rutina deben efectuarse antes de proceder a las pruebas de neuroimagen. En particular, las lesiones antiguas estáticas (p. ej., postraumáticas, congénitas, cerebrovasculares) que causan un estado epiléptico parcial (simple, complejo o secundariamente generalizado) pueden mostrar cambios edematosos que sugieran una lesión nueva (tumor, accidente cerebrovascular, absceso). Este edema desaparece en los estudios

de neuroimagen de seguimiento.

3. Tratamiento a largo plazo con fármacos antiepilépticos después del estado epiléptico tónico-clónico o parcial. Los pacientes cuyas convulsiones estaban siendo bien controladas previamente con una pauta terapéutica tolerable deben reanudar la misma medicación después del estado epiléptico. Si el episodio de estado epiléptico fue causado por un factor precipitante identificado (p. ej., fiebre, retirada del fármaco o interacción farmacológica), debe asesorarse al paciente sobre el modo de evitarlo. Si no se ha identificado ninguno, ha de tomarse en consideración dar mayores dosis de medicación o administrar nuevos fármacos.

Aunque la eficacia de los fármacos antiepilépticos de segunda generación es similar a la de los de primera, la tolerabilidad de estos nuevos fármacos suele ser mejor. Por este motivo, se recomienda evitar la administración a largo plazo de fenitoína, fenobarbital y primidona. Si ha sido necesario administrar fenitoína o fenobarbital para detener el estado epiléptico, deben mantenerse esos fármacos hasta que los pacientes alcancen la concentración terapéutica de uno de los nuevos agentes antiepilépticos y en ese momento han de retirarse los primeros. Si no se ha utilizado fenitoína o fenobarbital para detener el estado epiléptico, pueden administrarse a los pacientes dosis iniciales de valproato (20 mg/kg) o levetiracetam (1.000 mg en adultos; 10 mg/kg en niños) por vía intravenosa. Aunque no disponemos de formulaciones intravenosas de topiramato y de zonisamida, se ha constatado su eficacia en dosis bajas. Dado que las dosis de lamotrigina se aumentan lentamente debido al riesgo de erupción cutánea, la mayoría de los pacientes a los que se empieza a administrar este fármaco después del estado epiléptico necesitarán otro más, como el clonazepam, para prevenir las crisis hasta que la dosis de lamotrigina sea lo suficientemente alta para ser eficaz.

Las personas que no sufren crisis recurrentes espontáneas (p. ej., retirada de un fármaco, intoxicación farmacológica, enfermedad intercurrente) deben ir disminuyendo progresivamente la medicación antiepiléptica.

4. Imagen cerebral. Deben realizarse estudios de imagen cerebral en algún momento a todos los pacientes que han padecido un estado epiléptico. La mayoría de los pacientes con epilepsia establecida y que ya han sido evaluados a fondo no necesitan otro estudio de imagen cerebral después de un episodio de estado epiléptico. Sin embargo, debemos

considerar individualmente a cada paciente. En algunos pacientes con epilepsia conocida aparecen problemas nuevos y las imágenes cerebrales revelan en ocasiones una causa nueva de las convulsiones. De entre las diferentes técnicas de imagen, la TC cerebral es la que se encuentra disponible con más facilidad y por lo general puede realizarse rápidamente en una urgencia. En la mayoría de los pacientes, la TC es suficiente. Sin embargo, cuando no es urgente obtener una imagen cerebral o cuando el paciente ya tiene una TC previa, es preferible la RM, porque proporciona imágenes más detalladas y, en ocasiones, muestra alteraciones que no pueden visualizarse con una TC.

III. Estado epiléptico parcial simple (focal motor)

A. Presentación clínica

El estado epiléptico parcial simple puede darse en pacientes con trastornos epilépticos crónicos o en forma de síntoma inicial de un episodio neurológico agudo. El estado epiléptico focal motor en pacientes con trastornos epilépticos crónicos tiende a localizarse en la cara y en los ojos o en la cara y las extremidades superiores. Las convulsiones faciales tienen mayor tendencia a ser clónicas, mientras que aquellas que afectan a las extremidades tienen propensión a ser tónico-clónicas. Aun cuando la actividad convulsiva motora permanezca localizada, pueden presentarse algunas alteraciones de la consciencia o trastornos vegetativos.

B. Tratamiento

En el tratamiento del estado epiléptico focal motor deben sopesarse las ventajas y los riesgos relativos de las intervenciones. Normalmente, el diazepam o el lorazepam intravenosos interrumpen temporalmente el estado epiléptico focal motor, y a menudo una dosis de carga de fosfenitoína intravenosa detiene por completo la crisis. Sin embargo, existen ciertos riesgos asociados a la administración intravenosa de diazepam, lorazepam o fosfenitoína, como ya se ha mencionado anteriormente en la sección II.D.2. Si pueden tolerarse temporalmente las crisis focales motoras, es menos peligroso administrar una dosis inicial de fosfenitoína intramuscular. Las directrices para la utilización del diazepam intravenoso, el lorazepam intravenoso y la fosfenitoína intravenosa o

intramuscular, se han visto ya anteriormente en las secciones II.D.2.C y D.

IV. Estado epiléptico parcial complejo (psicomotor, del lóbulo temporal)

A. Presentación clínica

El estado epiléptico parcial complejo (psicomotor, del lóbulo temporal) puede presentarse de dos formas en pacientes de cualquier edad: *a)* estado crepuscular prolongado con reactividad parcial, afectación del lenguaje y automatismos con bastante finalidad, o *b)* series de crisis parciales complejas con la mirada fija, totalmente arreactivas, cese del habla y automatismos estereotipados, con un estado crepuscular entre las convulsiones.

Se ha descrito en los niños un tercer tipo de estado epiléptico complejo parcial prolongado. Los síntomas incluyen crisis repetidas de tipo parcial complejo, parcial simple, y secundariamente generalizadas con intervalos, a veces prolongados, de períodos interictales de conducta psicótica, alucinaciones, delirio, afasia y síntomas neurovegetativos. La resistencia o la taquifilaxia a la medicación antiepiléptica es un rasgo destacable de este síndrome.

Los electroencefalogramas registrados durante el estado epiléptico parcial complejo pueden mostrar crisis intermitentes en el EEG (es el hallazgo más común), crisis subintrantes, descargas ictales continuas o descargas epileptiformes periódicas que pueden ser lateralizadas o bilaterales (PLEDS y BLEDS, *periodic epileptiform discharges that may be lateralized or bilateral*).

B. Conducta a seguir

El tratamiento para el estado epiléptico parcial complejo consiste en la administración de una dosis de carga intravenosa de fosfenitoína o fenobarbital. El diazepam intravenoso (aprobado por la FDA) o el lorazepam (no aprobado por la FDA) pueden detener rápidamente un ataque, aunque conllevan ciertos riesgos; ambos están indicados cuando la actividad crítica parcial compleja en curso representa una amenaza grave e inmediata o imposibilita la administración de fosfenitoína o fenobarbital.

El lorazepam es el fármaco de elección de muchos expertos debido a la larga duración de su acción.

Estudios efectuados en animales indican que el estado epiléptico no convulsivo puede ocasionar una lesión cerebral en los animales, y aunque es objeto de debate, existen indicios de que el estado epiléptico parcial complejo puede producir una incapacidad cognitiva permanente en humanos. Por lo tanto, este tipo de estado epiléptico debe tratarse con rapidez mediante un protocolo similar al descrito anteriormente, en la sección II.D, para el tratamiento del estado epiléptico tónico-clónico.

V. Estado epiléptico de tipo ausencia (*petit mal*)

A. Presentación clínica

La presentación clínica del estado epiléptico de tipo ausencia es la alteración de la consciencia, a menudo acompañada por ligeros movimientos clónicos de los párpados y las manos y de automatismos de la cara y las manos. La alteración de la consciencia puede variar desde una sensación imprecisa que sólo puede reconocerse subjetivamente hasta el estupor. Los ataques pueden durar desde 30 min hasta 12 h o más. Aunque las crisis de ausencia se presentan sobre todo en niños, un porcentaje considerable de casos se da en adultos. Aquellos adultos que no han dejado atrás las crisis de ausencia parecen ser especialmente propensos a padecer un estado epiléptico de tipo ausencia, y algunos adultos que han tenido crisis de ausencia no diagnosticadas previamente pueden ser diagnosticados por primera vez ya con un estado epiléptico de tipo ausencia sin antecedentes de trastorno epiléptico. El diagnóstico diferencial del estado epiléptico de tipo ausencia incluye la intoxicación por drogas, psicosis, encefalopatía metabólica, lesión cerebral estructural, estado epiléptico tónico-clónico tardío (fase II), estado epiléptico parcial complejo y crisis psicógenas. El diagnóstico de estado epiléptico de tipo ausencia se establece definitivamente mediante un EEG que muestre una actividad de punta-onda. Dicha actividad puede ser continua o discontinua y puede consistir en una forma de punta-onda regular a razón de tres por segundo o, más frecuentemente, en una actividad irregular punta-onda a 2-3 Hz y de polipunta-onda.

B. Conducta a seguir

El diazepam intravenoso (aprobado por la FDA) o el lorazepam (no aprobado por la FDA) en las dosis que se muestran en la [tabla 12-3](#) detienen generalmente por un tiempo el estado epiléptico de tipo ausencia. Muchos expertos prefieren el lorazepam debido a la larga duración de su acción. Después, el tratamiento continúa con una dosis alta por vía oral de un fármaco específico para las ausencias (p. ej., etosuximida, 250 mg cada 8 h) y posteriormente, y si fuese necesario, la administración de dosis intermitentes de una benzodiazepina intravenosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631-637.
2. Browne TR. The pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Neurology* 1998;51(suppl 4):2-7.
3. Burneo JG, Anandan JV, Barkley GL. A prospective study of the incidence of purple glove syndrome. *Epilepsia* 2001;42:1156-1159.
4. Classen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43:146-153.
5. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, et al. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:310-325.
6. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent non-convulsive status epilepticus after control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998;39:833-840.
7. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998;338:1869-1875.
8. Drislane FW. Evidence against permanent neurologic damage from nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:323-331.
9. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2000;1:301-314.

10. Garzon E, Fernandez RMF, Sakamoto C. Serial EEGs during human status epilepticus: evidence for PLED as an ictal pattern. *Neurology* 2001; 57:1175-1183.
11. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50:735-741.
12. Lansberg MG, O'Brien MW, Norbask AM, et al. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology* 1999;52:1021-1027.
13. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983;249:1452-1454.
14. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338:970-976.
15. Lowenstein DH, Bleck T, MacDonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-122.
16. Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1999;40(suppl 1):S3-S8.
17. Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004;5:253-255.
18. Nei M, Lee JM, Shanker VL, et al. The EEG and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:157-163.
19. Noval G. Risk factors for status epilepticus in children with symptomatic epilepsy. *Neurology* 1997;49:532-537.
20. Pellock JM. Management of acute seizures in children. *J Child Neurol* 1998;13(suppl 1):1-33.
21. Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2006;67:1542-1550.
22. Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-859.

23. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;339: 742-798.
24. Treiman DM. Status epilepticus. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:681-698.
25. Wu YW, Shek BA, Garcia PA, et al. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 2002;58:1070-1076.

13 Consideraciones específicas para las mujeres y los ancianos

*Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes
y Georgia D. Montouris*

I. Consideraciones específicas para las mujeres

A. Efectos hormonales sobre el cerebro

Desde hace muchos años existen evidencias de cambios previsibles en la frecuencia de las crisis a lo largo del ciclo menstrual (epilepsia catamenial). A menudo, esta frecuencia aumenta durante las fases del ciclo menstrual que se caracterizan por una elevada proporción de estrógenos en relación con la progesterona (justo antes de la menstruación y durante ella, además de en el momento de la ovulación). Los estrógenos inducen cambios estructurales y funcionales en las neuronas del hipocampo que incrementan la susceptibilidad a las crisis. En estudios sobre la epilepsia realizados en animales, la progesterona disminuye la susceptibilidad a las convulsiones.

La menarquia constituye un factor de riesgo para la primera aparición de crisis y para la exacerbación de las ya existentes. Este hecho puede deberse a los niveles relativamente altos de estrógenos y a los esteroides neuroexcitadores dehidroepiandrosterona y pregnenolona en el momento de la menarquia.

B. Disfunción ovárica

Los ovarios poliquísticos son frecuentes y se presentan en el 20% de la población femenina. El síndrome del ovario poliquístico (hirsutismo, acné, obesidad, baja fertilidad, hiperandrogenemia y trastornos menstruales) es menos habitual. Hay datos que sugieren que la incidencia de los ovarios poliquísticos y del síndrome del ovario poliquístico puede aumentar en las mujeres con epilepsia, y que ésta incluso puede ser mayor en aquellas tratadas con ácido valproico. También existen evidencias de que el ácido valproico puede aumentar el riesgo de ciclos anovulatorios. Durante

nuestro ejercicio profesional, hemos evitado utilizar el ácido valproico en mujeres en edad de procrear debido a los problemas que puede ocasionar, como anomalías congénitas (espina bífida), síndrome del ovario poliquístico, ciclos anovulatorios y aumento de peso.

C. Embarazo

1. Frecuencia de crisis. La epilepsia es el trastorno neurológico que encontramos con mayor frecuencia durante el embarazo. Aproximadamente un tercio de las mujeres con epilepsia sufre un aumento en la frecuencia de las crisis durante su embarazo, y algunas mujeres únicamente las padecen entonces. La exacerbación de la epilepsia puede darse en cualquier momento del embarazo, aunque es más frecuente al final del primer trimestre y al inicio del segundo. La probabilidad de que se produzca un cambio en la frecuencia de las crisis es independiente del tipo de éstas y de su frecuencia antes del embarazo.

2. Cambios farmacológicos. Aunque algunas mujeres embarazadas presentan una exacerbación de sus crisis debido al incumplimiento terapéutico o a la falta de sueño, en la mayoría de ellas los responsables del incremento de la frecuencia de las crisis son diversos cambios fisiológicos. Durante el embarazo, el metabolismo hepático de los fármacos antiepilépticos aumenta, probablemente a causa del efecto estimulante de la progesterona sobre el hígado; además, también se incrementan la filtración glomerular y la excreción renal. Los antiepilépticos eliminados por el riñón (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam) suelen presentar un aumento en su aclaramiento renal en los primeros momentos del embarazo, aumento que finaliza bruscamente poco después del parto. El peso corporal, el agua corporal total y el volumen intravascular crecen gradualmente a lo largo del embarazo. Un aumento del volumen en el cual se distribuye el fármaco (volumen de distribución) produce una menor concentración plasmática de éste, incluso aunque la tasa del metabolismo del fármaco o de su excreción renal no se modificase. Por lo tanto, parece que la disminución de las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos durante el embarazo está relacionada con los efectos combinados de un incremento del metabolismo hepático, de la eliminación renal y del volumen de distribución. Los mayores cambios en la concentración plasmática de la lamotrigina, el fenobarbital y la fenitoína se producen durante el primer trimestre y, en el caso de la carbamazepina, en

el tercero.

Otro cambio fisiológico importante que tiene lugar durante el embarazo es el que se da en la fijación de los fármacos antiepilépticos a las proteínas plasmáticas. La concentración plasmática de albúmina tiende a disminuir durante el embarazo, lo que conlleva una reducción proporcional en la fijación a las proteínas plasmáticas de los fármacos. Aunque la concentración plasmática total de un fármaco puede disminuir durante el embarazo, la fracción libre (no ligada a las proteínas) de los fármacos con una alta fijación a las proteínas como la fenitoína o el valproato puede incrementarse; por lo tanto, la concentración de fármaco libre, es decir, la parte farmacológicamente activa, puede cambiar muy poco. En ocasiones, es necesario controlar la concentración efectiva del fármaco a través de la medición de las concentraciones de fármaco libre, especialmente en la fenitoína y el valproato.

A menudo, después del parto, los valores farmacocinéticos de los fármacos vuelven a ser similares a los anteriores al embarazo, en el lapso de unos días en los fármacos de excreción renal y de unas semanas en aquellos que son metabolizados por el hígado. Después del parto, suele ser necesario volver a las dosis de antiepilépticos que se administraban antes del embarazo.

3. Eclampsia. Véase el [capítulo 8](#).

4. Anomalías congénitas y teratogénesis de los fármacos antiepilépticos. Hace mucho tiempo que se conoce la asociación entre malformaciones fetales, epilepsia materna y fármacos antiepilépticos. En los últimos años de la década de 1960, se relacionó la fenitoína con varias anomalías congénitas y se acuñó el término *síndrome hidantoínico fetal*. Sin embargo, muchas de las anomalías fetales asociadas a este fármaco se observaron en hijos de madres con epilepsia que habían tomado fármacos antiepilépticos distintos a la fenitoína o que no habían tomado ningún fármaco antiepiléptico. Aunque los fármacos antiepilépticos aumentan el riesgo de anomalías congénitas, el riesgo de malformaciones es mayor en madres con epilepsia, sin importar si han tomado o no fármacos antiepilépticos.

Las malformaciones más importantes son labio leporino y fisura palatina, malformaciones cardíacas (defectos septales ventriculares), anomalías del tubo neural y anomalías urogenitales. Mientras que la

incidencia de las malformaciones congénitas en la población general oscila entre el 2% y el 3%, el riesgo en niños de madres con epilepsia es significativamente mayor, y aún es más alto si la madre está tomando fármacos antiepilépticos. El riesgo de malformaciones en el embarazo de una mujer con epilepsia que esté tomando un solo fármaco antiepiléptico se estima entre un 4% y un 6% para los fármacos antiepilépticos tradicionales.

El riesgo de malformaciones mayores también aumenta en las madres que reciben politerapia y toman niveles tóxicos de fármacos antiepilépticos. Todos los fármacos antiepilépticos se han asociado a malformaciones congénitas, aunque la incidencia y el tipo de malformaciones pueden variar según el fármaco. La trimetadiona, que no debe utilizarse nunca durante el embarazo, produce malformaciones mayores o muerte fetal en el 87% de los embarazos, un porcentaje muy superior al de cualquier otro fármaco antiepiléptico. El riesgo de espina bífida parece ser significativamente mayor en niños expuestos al valproato o la carbamazepina, pero no a otros fármacos antiepilépticos.

Además de malformaciones mayores, los niños nacidos de madres que están tomando fármacos antiepilépticos también tienen un incremento del riesgo de padecer anomalías menores como pliegues del epicanto, hipertelorismo, puente nasal ampliado o achatado, punta nasal respingona, labios prominentes e hipoplasia ungueal. Estas anomalías menores, aunque son más frecuentes que en la población general, no tienen ninguna influencia en el estado de salud.

5. Otras complicaciones del embarazo. Los niños de madres con epilepsia tienen aproximadamente el doble de probabilidades de tener un desenlace del embarazo adverso. Las tasas de nacidos muertos y de mortalidad neonatal de los hijos de madres epilépticas son alrededor del doble que en la población general. Los nacimientos prematuros son más frecuentes y el peso al nacer también es inferior. Estos niños tienen también un mayor riesgo de sufrir retraso mental, dificultades de aprendizaje y epilepsia que la población general. Por último, los niños nacidos de madres con epilepsia generalizada idiopática tienen un mayor riesgo de padecer epilepsia.

6. Retraso en el desarrollo. Los pocos estudios disponibles indican un riesgo de afectación del desarrollo cognitivo en los niños nacidos de

madres con epilepsia. La contribución relativa de la herencia, la epilepsia de la madre, los fármacos antiepilépticos y los factores socioeconómicos no está clara.

7. Lactancia materna. La concentración de un fármaco en la leche materna viene determinada por la concentración plasmática y la unión a las proteínas de éste. Debido a que los fármacos antiepilépticos no se fijan a las proteínas en la leche, la concentración del fármaco en la leche es aproximadamente la misma que la concentración de fármaco libre en el plasma. Cuanto mayor es la fijación a las proteínas del plasma, menor es la cantidad de fármaco excretado por la leche. La fenitoína se absorbe muy poco en el tracto gastrointestinal del lactante y está fuertemente ligada a las proteínas del plasma; en consecuencia, no suelen encontrarse cantidades detectables de fenitoína en el plasma de los niños amamantados por madres que toman este fármaco. La cantidad de fenobarbital y primidona presente en la leche materna puede ser significativa, y algunos niños amamantados por madres que toman fenobarbital tienen concentraciones plasmáticas importantes de dicho fármaco. En ese caso pueden presentarse síntomas clínicos como succión débil, letargia e irritabilidad. La lamotrigina se metaboliza lentamente en los neonatos y los valores sanguíneos pueden ser mayores de lo que cabría esperar por su concentración en la leche materna. Si el niño se vuelve letárgico, puede resultar beneficioso el estudio de las concentraciones de lamotrigina en el recién nacido.

En el [capítulo 11](#) puede encontrarse información detallada de cada fármaco antiepiléptico en relación con la lactancia materna. No existen contraindicaciones absolutas para la lactancia materna cuando la madre está tomando medicación antiepiléptica. Las ventajas de la lactancia, como la reducción del riesgo de infecciones, deben ser ponderadas frente a los riesgos de la exposición a los fármacos antiepilépticos, tanto los inmediatos como aquellos que pueden darse a largo plazo (desconocidos). Cada mujer, una vez informada, debe realizar su propia elección.

8. Conducta a seguir. Todas las mujeres en edad reproductiva deben conocer los riesgos asociados al embarazo. Las decisiones relacionadas con el tratamiento farmacológico antiepiléptico deben tomarse antes de que la mujer quede embarazada. Si la mujer está recibiendo politerapia, hay que intentar pasar antes del embarazo a la monoterapia, la cual debe ajustarse hasta la mínima dosis efectiva. Todas las mujeres que se planteen quedarse

embarazadas deben tomar ácido fólico, de 1 mg a 4 mg al día.

Todos los fármacos antiepilépticos utilizados habitualmente se asocian con malformaciones, ya sean mayores o menores. Por lo tanto, el fármaco de elección será aquel que controle las crisis de la mujer sin ocasionar efectos secundarios. Sin embargo, aquellas con antecedentes familiares de anomalías del tubo neural deben evitar, probablemente, el ácido valproico y la carbamazepina. Durante el embarazo, deben descartarse las concentraciones tóxicas y las subterapéuticas. Se recomienda el control mensual de las concentraciones del fármaco antiepiléptico durante el embarazo. Debido al mayor aclaramiento de estos fármacos durante el embarazo, a menudo hay que aumentar la dosis. Si la paciente muestra signos de toxicidad con niveles de fármaco aparentemente terapéuticos, puede resultar útil la determinación de las concentraciones libres en el plasma de la fenitoína o el valproato.

Debe realizarse un estudio ecográfico entre las semanas 16 y 18 para descartar la espina bífida, anomalías cardíacas o defectos en alguna extremidad. Si la ecografía no es concluyente, puede realizarse una amniocentesis y una determinación de los niveles de α -fetoproteína.

Es esencial mantener una buena alimentación y dormir bien. La paciente debe evitar tomar cualquier fármaco que no le prescriba su médico; además, no ha de fumar o tomar alcohol, ya que estas sustancias se han asociado a anomalías fetales. El alcohol puede estimular también las vías hepáticas, alterando el metabolismo de los fármacos antiepilépticos, y modificar de ese modo el riesgo de posibles malformaciones.

Para prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido (posiblemente debida a la inducción de enzimas que degradan la vitamina K) ha de administrarse un suplemento de 10 mg diarios de vitamina K oral a partir de la semana 36 de gestación hasta el parto. Esto no invalida la recomendación de la American Academy of Pediatrics y del American College of Obstetrics and Gynecology de administrar vitamina K a todos los niños en el momento de nacer.

Aunque los riesgos para la madre con epilepsia y su hijo son mayores que los de la población normal, es importante recordar que aproximadamente el 90% de ellas tienen un embarazo sin incidentes y un niño normal.

9. Registros de embarazo. Se necesitan series grandes de madres e hijos

para determinar los riesgos teratógenos del embarazo y de los fármacos antiepilépticos. Se han establecido diversos registros que recogen estos datos; dos de ellos, muy grandes, son de ámbito internacional: uno abarca América del Norte y el otro, Europa, Australia y la India. También existen tres registros para fármacos específicos: lamotrigina, gabapentina y levetiracetam.

D. Disfunción reproductiva

Las disfunciones reproductivas son más frecuentes en las mujeres con epilepsia: *a)* la alteración del ciclo menstrual; *b)* los ciclos anovulatorios; *c)* las alteraciones de las hormonas hipotalámicas, de las hipofisarias, o de ambas, y *d)* las alteraciones de los esteroides ováricos. La fertilidad puede disminuir hasta dos tercios de la esperada en la población general. Pueden presentarse disfunciones sexuales en forma de trastornos del deseo sexual o de la excitación fisiológica; la más frecuente es una respuesta inadecuada en la excitación fisiológica inicial. Las disfunciones reproductivas pueden deberse a factores psicológicos, farmacológicos o fisiológicos.

E. Contracepción

Los fármacos antiepilépticos carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona y topiramato (en dosis de más de 200 mg/día) son inductores enzimáticos e incrementan las globulinas fijadoras de hormonas esteroides, lo que provoca una reducción de las concentraciones de hormonas libres. Esto conduce a una disminución de las concentraciones de estradiol y progesterona exógenos en las mujeres que utilizan la contracepción hormonal y a la ineficacia de dicha contracepción. Las concentraciones de progesterona no se ven afectadas por el topiramato en cualquier dosis. Se recomienda que las mujeres que estén tomando fármacos antiepilépticos que provocan inducción enzimática utilicen anticonceptivos con unas dosis mínimas de 50 mg de estradiol o de mestranol. La inducción enzimática no resulta problemática con ácido valproico, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina o zonisamida. Únicamente la lamotrigina se ve afectada por los contraceptivos orales, y su concentración se reduce en hasta un 52%.

F. Menopausia

En este momento, la frecuencia de las crisis empeora en un tercio de las pacientes, se mantiene igual en otro tercio y mejora en el tercio restante. En algunas mujeres, las crisis se presentan por primera vez durante o después

de la menopausia. Se conocen pocos datos sobre el efecto de la terapia hormonal sustitutiva posmenopáusica en mujeres con epilepsia.

II. Consideraciones específicas para los ancianos

A. Epidemiología

La prevalencia y la incidencia acumulada de epilepsia y la incidencia de crisis parciales aumentan de forma espectacular en los ancianos. La tasa de prevalencia de la epilepsia activa (normalmente focal sintomática) es de alrededor del 1,5% entre las personas de 65 o más años. Sin tratamiento, el riesgo de crisis recurrentes en este grupo de edad es del 90%. Entre la población geriátrica también se produce un incremento significativo de la incidencia del estado epiléptico. Aproximadamente el 10% de las personas de edad avanzada ingresadas en residencias reciben fármacos antiepilépticos.

B. Etiología

La mayor parte de las crisis que tienen su inicio después de los 65 años se deben a epilepsias focales sintomáticas. La etiología de alrededor del 75% de las crisis de los ancianos es una enfermedad cerebrovascular. Las crisis pueden presentarse en el mismo momento del inicio del ictus (del 2% al 6% de los casos), o más tarde, en forma de convulsiones recurrentes (del 5% al 20% de los casos). Las crisis pueden ser particularmente frecuentes tras hemorragias subaracnoideas, en pacientes que presentan crisis comiciales inmediatamente después de un infarto cerebral y en aquellos con infartos cerebrales recurrentes. El riesgo de crisis en pacientes con la enfermedad de Alzheimer es de cinco a diez veces mayor que el de la población general.

Las crisis de inicio temprano (dentro de los primeros 7 días) aparecen en el 2% al 6% de los ictus y constituyen un predictor de futuras crisis; se presentan por primera vez en forma de estado epiléptico en el 25% de los casos, y son particularmente frecuentes tras una hemorragia intracerebral lobar (14%) y subaracnoidea (8%).

C. Morfología de las crisis

La mayor parte de las crisis parciales de nueva aparición entre la población

más joven tiene su origen en el lóbulo temporal. En los ancianos, una proporción mayor de crisis parciales de nueva aparición tiene su origen en los lóbulos frontal y parietal, lo que se explica por las diferencias en la etiología entre los dos grupos de edad. Concretamente, este hecho refleja el aumento de la incidencia de enfermedades vasculares entre los ancianos.

Los pacientes más jóvenes tienden a presentar síntomas relacionados con el lóbulo temporal (náuseas, alucinaciones olfativas, *déjà vu*, etc.). En la población de edad avanzada, las crisis se muestran como alteraciones de la actividad mental, mirada fija, arreactividad (desconexión) y accesos de amnesia transitoria, con pródromos inespecíficos. Debido a que las manifestaciones son más sutiles, las crisis en los ancianos no siempre se diagnostican o se diagnostican erróneamente. El período posictal suele ser más largo entre los pacientes ancianos que en los más jóvenes y puede prolongarse durante días.

D. Diagnóstico: electroencefalografía

Algunos patrones normales en los ancianos pueden confundirse con anomalías que sugieren la presencia de epilepsia. Entre ellos se incluyen la actividad delta temporal intermitente benigna de los ancianos, la actividad rítmica de predominio frontal al conciliar el sueño y el artefacto electrocardiográfico causado por contracciones ventriculares prematuras (que pueden parecer puntas temporales). La enfermedad de base y los fármacos también pueden alterar el electroencefalograma de un anciano.

Aproximadamente el 40% de los EEG de los pacientes ancianos con crisis de nueva aparición muestra una actividad paroxística. También es frecuente encontrar una lentificación focal o generalizada. El uso de registros de EEG prolongados incrementa el rendimiento diagnóstico de la actividad paroxística.

E. Diagnóstico diferencial

Con frecuencia, la epilepsia debe diferenciarse del síncope, los episodios isquémicos transitorios y la amnesia global transitoria en el anciano. Estos diagnósticos diferenciales se estudian en el [capítulo 9](#).

F. Tratamiento: farmacología clínica

La absorción, la distribución, la biotransformación, la eliminación, las interacciones farmacológicas y la toxicología de los fármacos antiepilépticos se ven influenciados por la edad.

1. Absorción. La motilidad gastrointestinal, el área de la superficie de absorción y el flujo sanguíneo esplácnico disminuyen con la edad, mientras que el pH gástrico aumenta. Sin embargo, otros factores, como el aporte alimentario simultáneo de comida o de fármacos y una enfermedad subyacente pueden ser factores incluso más importantes a la hora de determinar la absorción. En general, no existen reglas consistentes en la variaciones de la absorción de fármacos con la edad.

2. Distribución: volumen de distribución. A medida que envejecemos, disminuyen el agua corporal total y la masa corporal magra, mientras que aumenta la masa grasa. Esto conlleva una reducción del volumen de distribución y un incremento de la concentración plasmática de agentes hidrosolubles como el etanol y la cafeína. En cambio, aumenta el volumen de distribución (y disminuye la concentración plasmática) de los fármacos liposolubles como el ácido valproico y el clonazepam.

3. Distribución: fijación a proteínas. La concentración plasmática de albúmina (la principal proteína fijadora de los fármacos) disminuye entre un 5% y un 10% en los ancianos. Esto produce una fracción menor de fármaco ligado a la proteína y una mayor fracción libre (sin ligar) en los fármacos que están fuertemente ligados a la albúmina. Esto, a su vez, determina un aumento de la eficacia y una mayor toxicidad para una concentración plasmática total dada de fármaco entre los ancianos. Este fenómeno se observa con la fenitoína y el ácido valproico.

4. Biotransformación. La masa y el volumen hepáticos disminuyen de un 15% a un 20% al pasar de adulto joven a adulto mayor. La reducción de la eliminación hepática a través de las enzimas citocromooxidasas (citocromo P450) se correlaciona aproximadamente con la disminución de masa y volumen hepáticos para muchos de los fármacos (aunque no todos) metabolizados por estas enzimas. Se observa este fenómeno con la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y el ácido valproico. El grado de lentificación del metabolismo varía mucho en cada persona y es difícil de predecir.

5. Excreción. Al pasar de adulto joven a adulto mayor disminuyen de un 10% a un 20% la masa renal, el flujo sanguíneo renal, el tamaño y el número de nefronas y el área de superficie glomerular. Esto se acompaña de las correspondientes reducciones en los parámetros de la función renal, como el aclaramiento de creatinina y la capacidad excretora tubular, y de

una disminución del aclaramiento de los fármacos que se eliminan por excreción renal directa, como la gabapentina, la pregabalina, el topiramato y la zonisamida. A diferencia de la biotransformación hepática, la excreción renal disminuye de forma consistente y predecible con la edad.

6. Interacciones farmacológicas. A menudo, los ancianos toman múltiples tipos de fármacos, con el consiguiente riesgo de interacciones farmacológicas entre ellos. Éstas son particularmente frecuentes si se administran antiepilépticos que metabolizan el sistema hepático del citocromo P450 (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona) junto a otro miembro de este grupo o con otros tipos de fármacos que también son metabolizados por el citocromo P450. Es aconsejable que los médicos consulten el prospecto, una referencia o una base de datos farmacéutica adecuada antes de añadir otro fármaco a un antiepiléptico o viceversa.

7. Toxicidad. Para una concentración libre o en plasma total determinada, algunos efectos tóxicos de los fármacos antiepilépticos son más graves en los pacientes ancianos que en los más jóvenes. Esta relación entre efectos tóxicos y fármacos incluye la sedación y los cambios en la conducta (clonazepam, fenobarbital, primidona), el temblor (ácido valproico) y la hiponatremia (carbamazepina).

8. Consecuencias de la polimedición. Es frecuente que los ancianos tomen múltiples fármacos a la vez; constituyen el 12% de la población y consumen el 25% de los fármacos prescritos. El número de fármacos que toma de media un anciano ingresado en una residencia está entre cinco y seis. Esta polifarmacia conlleva un riesgo de toxicidad y de interacciones farmacológicas en este grupo de edad. Los efectos secundarios y las interacciones de los fármacos prescritos causan el 17% de las hospitalizaciones en los ancianos frente al 3% de los ingresos en la población general.

G. Conducta a seguir

1. Elección del fármaco. No disponemos de ensayos rigurosos sobre los fármacos antiepilépticos en la población geriátrica. El contenido de este apartado se basa en la extrapolación de resultados obtenidos en pacientes jóvenes y adultos de mediana edad.

La mayor parte de las crisis en los ancianos son del tipo focal sintomático. Los fármacos de elección para las crisis relacionadas con una localización han sido la carbamazepina y la fenitoína, a partir de estudios

comparativos de antiepilépticos clásicos realizados con pacientes no ancianos. Además, tanto el fenobarbital como la primidona y el ácido valproico presentan problemas de toxicidad en los ancianos.

El fármaco antiepiléptico ideal para los pacientes de edad avanzada debería tener una mínima fijación a las proteínas, un mínimo metabolismo oxidativo y una neurotoxicidad mínima. La carbamazepina y la fenitoína no cumplen ninguno de estos tres criterios; los nuevos fármacos, como la gabapentina, la pregabalina, el levetiracetam y la lamotrigina sí lo hacen. La gabapentina, la pregabalina y el levetiracetam tienen las ventajas añadidas de no presentar interacciones y de no tener una toxicidad grave. La gabapentina, la pregabalina, la lamotrigina y el levetiracetam son los fármacos de elección que pueden utilizarse como complemento de la carbamazepina y la fenitoína en el tratamiento de los ancianos. La gabapentina, la pregabalina, la lamotrigina o el levetiracetam pueden convertirse en los fármacos de elección iniciales para las crisis parciales en los ancianos (esta recomendación aún no está aprobada por la FDA). Debido a que la gabapentina, la pregabalina y el levetiracetam se excretan por el riñón, su dosificación en los ancianos con un aclaramiento de creatinina disminuido debe reducirse según las indicaciones del prospecto.

Tabla 13-1. Dosificación y farmacocinética de los fármacos antiepilépticos en los ancianos^{a,b}

Fármaco	Dosis de inicio	Fijación a las proteínas	Semivida	Ruta de eliminación metabólica	Comentarios
Ácido valproico	5-10 mg/kg/día	80 %-95 %	11-17 h	Hepática	La fijación a las proteínas disminuye con la reducción de la albúmina sérica. Puede ser necesario una reducción de la dosis de un 30 % a un 40 %
Carbamazepina	4-6 mg/kg/día	75 %-85 %	ND	Hepática	La fijación a las proteínas disminuye con la reducción de la albúmina sérica. La dosis requerida se estima en un 40 % menos que en los pacientes más jóvenes
Fenitoína	3 mg/kg/día	80 %-93 %	$t_{1/2}$ varía con la concentración hepática (p. ej., a 15 µg/ml, $t_{1/2}$ = 40-60 h)	Hepática	La fijación a las proteínas disminuye con la reducción de la albúmina sérica. Los incrementos subsecuentes deberían ser pequeños (<10 % de la dosis)
Fenobarbital	2 mg/kg/día	50 %	ND	Hepática/renal	Su semivida y su eliminación son similares a las de los adultos más jóvenes
Gabapentina	600 mg/día	<10 %	ND	Renal	La eliminación se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Puede ser necesario reducir la dosis de un 30 % a un 50 %

Lamotrigina	25-50 mg/día (si no toma valproato)	55 %	31 h	Hepática: glucurono- conjugación	Puede no ser necesario ajustar la dosis debido a que las reacciones de conjugación solo disminuyen ligeramente a medida que avanza la edad
Levetiracetam	750 mg/día	<10 %	9 h	Renal	La eliminación se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Puede ser necesario reducir la dosis de un 30 % a un 50 %
Pregabalina	150 mg/día	<100 %	ND	Renal	La eliminación se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Puede ser necesario reducir la dosis de un 30 % a un 50 %
Primidona	50 mg/día	Primidona 70 %; fenobarbital, 50 %	12,1 h ± 4,6 h	Hepática	Su semivida y su eliminación son similares en adultos más jóvenes
Tiagabina	2-4 mg/kg/día	96 %	7-10 h	Hepática	La información farmacocinética se basa en un escaso número de pacientes
Topiramato	25 mg/día	9 %-17 %	ND	Hepática/renal	Puede ser necesario reducir la dosis en pacientes ancianos con una función renal disminuida
Zonisamida	100 mg/día	40 %	63 h	Hepática/renal	La farmacocinética es similar en adultos jóvenes y en ancianos

ND, información no disponible en pacientes de edad avanzada; t_{1/2}, semivida.

*Puede observarse una variación considerable entre los ancianos (anciano joven, anciano y anciano muy longevo). Los datos en los que se basa esta tabla son limitados. Se precisa un juicio clínico y una observación de las respuestas.

‡Las dosis estimadas se basan en la experiencia clínica y en el ajuste a la lentificación.

Si nos basamos en los perfiles de neurotoxicidad en pacientes más jóvenes, la tiagabina, el topiramato y la zonisamida pueden no ser los fármacos ideales para el tratamiento complementario de las crisis parciales en los ancianos. Se ha demostrado que el topiramato tiene una neurotoxicidad mucho menor cuando se administra como monoterapia que cuando forma parte de una terapia combinada.

2. Dosificación del fármaco. En la [tabla 13-1](#) puede verse un resumen de la farmacocinética y la dosificación de cada fármaco antiepiléptico de uso común entre los ancianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbasi F, Krumholtz A, Kittner SJ, et al. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:205-210.
2. Beghi E, Annegers JF for the Collaborative Group for the Pregnancy Registries in Epilepsy. Pregnancy registries in epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42:422-425.
3. Controversies in Epilepsy. The association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001;41:295-315.

4. Foldvary N. Treatment of epilepsy during pregnancy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:775-786.
5. Harden CL. Pregnancy and epilepsy. *Semin Neurol* 2007;27:453-459.
6. Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology* 2006;67(suppl 4):S56-S58.
7. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343:1608-1614.
8. Hesdorffer AC, Logroscino G, Cascino G, et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50:735-741.
9. Holmes LB, Harvey LA, Coull SA, et al. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-1138.
10. Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:116-131.
11. Klein P, van Passel-Clark LMA, Pezzullo JC. Onset of epilepsy at time of menarche. *Neurology* 2003;60:495-497.
12. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco R. Prevalence and predictors of seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57:200-206.
13. Lackler TE, Cloyd J, Thomas LW, et al. Antiepileptic drug use in nursing home residents: effect of age, gender, and comedication on patterns of use. *Epilepsia* 1998;39:1083-1087.
14. Lackner TE. Strategies for optimizing antiepileptic drug therapy in elderly people. *Pharmacotherapy* 2002;22:329-364.
15. Leppik IE. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2006;47(suppl 1):65-70.
16. Leppik IE, Epilepsy Foundation of America. Choosing an antiepileptic: selecting drugs for older patients with epilepsy. *Geriatrics* 2005;60: 42-77.
17. Morrell MJ, Flynn KL, Done S, et al. Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2005;6:360-365.
18. Morrell MJ. Antiepileptic drug use in women. In: Levy RH, Mattson

RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:132-148.

19. Ramsay RE, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology* 2000;55 (suppl 1): S9-S14.

20. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998;51:944-948.

21. So EL, Annegers JF, Hanser WA, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350-355.

22. The North American Pregnancy and Epilepsy Registry. A North American registry for epilepsy and pregnancy: a unique public/private partnership of health surveillance. *Epilepsia* 1998;39:793-798.

23. Woolley CS, Schwartzkroin PA. Hormonal effects on the brain. *Epilepsia* 1998;39(suppl 8):2-8.

14 **Morbilidad asociada**

Aunque detener las crisis sea un objetivo fundamental del tratamiento de la epilepsia, no constituye la única meta terapéutica. Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo de padecer diversas morbilidades asociadas. La morbilidad asociada se refiere a la concurrencia de dos enfermedades teóricamente distintas que se presentan juntas más allá de la casualidad. Por ejemplo, la depresión se presenta más frecuentemente en los pacientes con epilepsia que en la población normal, y por ello decimos que ambas dolencias son morbilidades asociadas. La relación entre ellas no es necesariamente causal. Por ejemplo, que la depresión y la epilepsia sean comórbidas no significa que la epilepsia sea causada por la depresión ni viceversa. Más bien, es posible que ambas enfermedades tengan un sustrato biológico común o que otra variable independiente desencadene una de las morbilidades asociadas. Por ejemplo, la epilepsia suele conllevar un tratamiento farmacológico, lo que podría causar una depresión independientemente de la epilepsia. Aunque en algunas ocasiones se solapan, consideraremos a los niños y a los adultos por separado.

I. Niños

Los niños con epilepsia tienen una probabilidad mucho mayor de padecer trastornos psiquiátricos que los que no padecen epilepsia u otros trastornos crónicos. En un amplio estudio realizado en Gran Bretaña se observó que las tasas de trastorno psiquiátrico en niños con epilepsia eran del 37%, frente al 11% hallado en la diabetes y el 9% de los niños control. Los trastornos emocionales, los trastornos de conducta, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la ansiedad y los diferentes tipos de autismo están sobrerrepresentados en niños con epilepsia. Los problemas

emocionales, conductuales y de relación son frecuentes en niños con epilepsia y representan una carga importante para ellos y para sus familias, lo que pone de manifiesto la necesidad de disponer de servicios de salud mental eficientes para estos niños.

A. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

1. Definiciones. Los niños con epilepsia presentan un riesgo considerable de sufrir TDAH. Los estudios clínicos sugieren una prevalencia del 30% al 40%, varias veces superior a la de la población normal. Los niños con epilepsia y TDAH se diferencian de los niños con TDAH que no padecen epilepsia por presentar una incidencia mayor de la forma de déficit de atención del trastorno. Además, en la población general, el TDAH es más frecuente en los chicos que en las chicas, mientras que en los niños con epilepsia se encuentran tasas iguales en ambos sexos.

2. Tratamiento. Las evaluaciones psicológica y educativa son útiles para identificar el TDAH, así como para diferenciar este cuadro de la depresión y de las dificultades en el aprendizaje. Las intervenciones psicopedagógicas pueden resultar bastante útiles. De modo característico, los niños con TDAH responden mejor si el aprendizaje tiene lugar en un entorno tranquilo y estructurado, y un asesor personal puede ayudar a reconducir la atención del niño. Es importante llevar a cabo un programa educativo sistemático en casa además de en la escuela, y debe implicarse a los padres en el plan pedagógico. Algunos fármacos antiepilépticos, como los barbitúricos y las benzodiazepinas, pueden exacerbar el TDAH y debería evitarse su uso.

Aunque la medicación estimulante ha sido el pilar básico en el tratamiento del TDAH en niños con epilepsia, existe la preocupación de que estos fármacos puedan disminuir el umbral ictal/crítico. Las crisis asociadas a la medicación estimulante son infrecuentes, y fármacos como la dexedrina, el metilfenidato y la atomoxetina pueden ser bastante útiles. Debe evitarse el bupropión, un antidepresivo atípico, ya que puede disminuir el umbral epileptógeno.

B. Depresión

1. Definiciones. En los niños con epilepsia se encuentra una incidencia de depresión mayor que la esperada. En un estudio de adolescentes con epilepsia, el 23% mostraba síntomas de depresión. Se ha observado que las actitudes de los adolescentes, sus adscripciones y la satisfacción con las

relaciones familiares se encuentran relacionadas con la depresión y deben evaluarse clínicamente. Los niños con epilepsia tienen riesgo de suicidio.

Los niños pueden carecer del vocabulario adecuado para hablar de sus sentimientos y pueden expresarlos, en cambio, a través de su conducta. Las personas más jóvenes con depresión tienen una mayor probabilidad de mostrar fobias, trastorno de ansiedad por separación, dolencias somáticas y problemas de comportamiento, tales como la ira y la agresividad. El adolescente puede mostrar una disminución del rendimiento académico, conducta perturbadora, pérdida del interés en las actividades y problemas con sus amigos. A veces se observa también una conducta agresiva, irritabilidad e ideación suicida. Los padres pueden referir que el niño se odia a sí mismo y a todo lo demás.

2. Tratamiento. Deben realizarse pruebas de evaluación psicológica a todos los niños cuando existan sospechas de depresión. Una vez diagnosticada, los pacientes pueden beneficiarse del asesoramiento psicológico. Ha de suspenderse la administración de los fármacos antiepilépticos que puedan estar contribuyendo al problema y sustituirlos por fármacos capaces de mejorar el estado de ánimo. Por ejemplo, puede resultar muy útil eliminar los barbitúricos y las benzodiazepinas y reemplazarlos por lamotrigina, carbamazepina o valproato, si son apropiados para el trastorno epiléptico del niño.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han mejorado los resultados del tratamiento farmacológico en la depresión de niños y adolescentes. Los efectos secundarios no representan una molestia como sucedía con las medicaciones tradicionales, y estos fármacos son algo menos tóxicos en caso de sobredosis. La fluoxetina ha demostrado ser eficaz en la depresión y no aumenta el riesgo de suicidio.

C. Cognición

1. Definiciones. Dejando de lado el control de las crisis, uno de los factores más importantes para determinar el grado de progreso de un niño con epilepsia hacia la independencia es la cognición. El retraso mental es más frecuente en niños con epilepsia que entre la población normal. La mayor parte del retraso mental en niños con epilepsia se debe a la lesión que produce esta misma enfermedad. Por ejemplo, el retraso mental en los niños cuya epilepsia está causada por lesiones por isquemia-hipoxia, traumatismo craneal o factores genéticos se debe precisamente a estas

afecciones. La mayor parte de los niños con epilepsia tienen una inteligencia estable. En el pequeño porcentaje de niños que presentan una disminución progresiva de su inteligencia a lo largo del tiempo, las crisis suelen ser intratables.

2. Tratamiento. Resulta clave el reconocimiento de que el niño presenta un retraso mental. La ubicación inadecuada en un curso escolar que es incapaz de seguir puede provocarle una ansiedad importante y frustración, y derivar finalmente en un trastorno de la conducta. Deben efectuarse pruebas psicológicas a todos los niños con epilepsia que no progresan en el colegio. Una vez identificado el retraso, puede ubicarse al niño en el programa educativo correcto. Han de evitarse los fármacos antiepilépticos que pueden interferir en la capacidad de atención o de aprendizaje, como los barbitúricos o las benzodiazepinas.

D. Dificultades en el aprendizaje

1. Definiciones. Una deficiencia de aprendizaje es un trastorno de los procesos psicológicos básicos que afecta a la comprensión o el uso del lenguaje, hablado o escrito, y que puede manifestarse en forma de una capacidad deficiente para escuchar, pensar, hablar, leer o escribir, o para el uso de la ortografía y los cálculos matemáticos. Este término incluye problemas como las discapacidades de la percepción, las lesiones cerebrales, la disfunción cerebral mínima, la dislexia y la afasia del desarrollo. En las deficiencias de aprendizaje, la capacidad de aprender está por debajo de lo esperado en relación con el coeficiente de inteligencia del niño.

2. Tratamiento. Deben realizarse pruebas psicológicas a cualquier niño con epilepsia que no progrese en el colegio. Habitualmente, éstas se realizan en la escuela. Los niños con dificultades específicas de aprendizaje y problemas de memoria pueden mejorar mucho si reciben un tratamiento correcto. Las benzodiazepinas y los barbitúricos pueden contribuir a dificultar el aprendizaje y deben evitarse en la medida de lo posible. En raras ocasiones, el topiramato se asocia a disfunciones cognitivas. Si la aparición de las deficiencias de aprendizaje coincide con el inicio del tratamiento con el topiramato, debe considerarse la opción de interrumpir esta medicación.

E. Trastornos de conducta

1. Definiciones. Un trastorno de conducta es un trastorno emocional y

conductual de la infancia y la adolescencia. Los niños con este trastorno actúan de forma inadecuada e irritan o disgustan a los padres, a los profesores y a otros estudiantes. Los niños con un trastorno de conducta se comportan de forma agresiva y manifiestan su ira de manera inapropiada. Participan en diversos actos antisociales y destructivos, como la violencia sobre personas y animales, la destrucción de la propiedad, la mentira, el robo, el absentismo escolar y la huida de su hogar. Son rasgos comunes de la personalidad de estos niños la irritabilidad, las rabietas y una baja autoestima. Adoptan con frecuencia conductas de riesgo, como el inicio precoz de relaciones sexuales o el abuso de drogas y de alcohol. Aunque los trastornos de conducta se presentan aproximadamente en el 9% de los chicos y entre el 2% y el 9% de las chicas menores de 18 años, en los niños con epilepsia estas tasas están sustancialmente por encima de dichos valores.

Entre las causas de los trastornos de conducta se incluye la propia epilepsia, el daño o la disfunción cerebral asociados responsables de la enfermedad, el tratamiento con fármacos antiepilépticos o las reacciones a la epilepsia. El riesgo de desarrollar un trastorno de conducta aumenta si el entorno familiar es disfuncional.

2. Tratamiento. Deben realizarse pruebas psicológicas a los niños que presentan un trastorno de conducta. En los niños con TDAH, abuso de sustancias, depresión o trastornos de aprendizaje concomitantes, es preferible tratar primero estos problemas, lo que puede mejorar de forma importante el trastorno de conducta. Junto a un trastorno de conducta puede observarse retraso mental y depresión. Una vez identificado el trastorno de conducta, el niño debe ser inscrito en un programa de terapia conductual, que puede implementarse conjuntamente por la familia y el colegio, para abordar y modificar la conducta del niño. Debe aconsejarse a los padres sobre cómo establecer límites apropiados a sus hijos y sobre ser coherentes y realistas con la disciplina. Los fármacos antiepilépticos que puedan contribuir al problema deben eliminarse y sustituirse por otros que puedan mejorar el estado de ánimo. Por ejemplo, eliminar los barbitúricos y las benzodiazepinas y sustituirlos por lamotrigina, carbamazepina o valproato puede resultar muy útil si estos últimos son apropiados para el trastorno epiléptico del niño.

Cuando la conducta agresiva es grave, la medicación que estabiliza el

estado de ánimo, como el litio, la buspirona o el propranolol, puede constituir una opción apropiada para tratar los síntomas de agresividad. En algunos niños puede resultar beneficioso ubicarlos en un entorno estructurado o en un programa de tratamiento como los de un hospital psiquiátrico.

F. Trastornos de ansiedad

1. Definiciones. La ansiedad es más frecuente de lo normal en los niños con epilepsia. En comparación con aquellos que no padecen epilepsia, se diagnostican significativamente más casos de trastornos afectivos y de ansiedad (33%), así como de ideación suicida (20%). Por desgracia, a muchos niños con trastornos de ansiedad no se les diagnostica o se les trata de forma deficiente. Algunos síntomas físicos, como la aceleración de la frecuencia cardíaca, el dolor en el pecho o en el estómago, o la sensación de falta de aire pueden acompañar a la ansiedad. Es frecuente presentar más de un tipo de trastorno de ansiedad o en combinación con un trastorno del estado de ánimo, como la depresión.

2. Tratamiento. Debe realizarse una evaluación psicológica en los niños en los que se sospecha un trastorno de ansiedad. La psicoterapia de apoyo puede ayudar a algunos niños a dar salida a sus sentimientos. Las terapias cognitivo-conductuales mejoran la autoconfianza y los mecanismos de afrontamiento al reducir la tensión y la evitación.

Los fármacos ansiolíticos que potencian la actividad de la serotonina (p. ej., los ISRS) suelen ser eficaces y se toleran bien. La buspirona, el propranolol y las benzodiazepinas, como el clorazepato o el diazepam, pueden resultar útiles. Es importante tener en cuenta que se puede poner en marcha un ciclo peligroso si se utiliza una benzodiazepina para un tratamiento largo de la ansiedad o del insomnio. Al principio, el fármaco funciona bien pero suele desarrollarse tolerancia a éste, por lo que debe aumentarse la dosis. El ciclo puede repetirse hasta que se alcanza una dosis tan alta que aparece toxicidad cognitiva y conductual, por lo que la función de la benzodiazepina puede quedar enmascarado por otros factores que también contribuyen a dicha afección.

G. Migraña

1. Definiciones. En los niños con epilepsia se encuentra una incidencia de la migraña superior a la esperada. Diferenciar las crisis de las migrañas puede constituir todo un reto.

El estado confusional agudo, que se considera una forma rara de migraña, consiste en un período de confusión que puede durar desde unos minutos hasta varias horas. Puede parecerse a un estado epiléptico parcial complejo y a menudo es necesario un EEG para distinguir uno de otro. El vértigo paroxístico benigno se da en niños de entre 1 y 5 años y se caracteriza por episodios de vértigo, nistagmo y ansiedad. Durante el episodio, el niño suele vomitar y estar pálido y sudoroso. El vértigo paroxístico benigno se considera una forma de migraña. Como vimos en el capítulo 10, la migraña abdominal es un trastorno caracterizado por un dolor abdominal intermitente y vómitos que se presentan en niños en edad escolar.

2. Tratamiento. Afortunadamente, muchos de los fármacos antiepilépticos que se utilizan en el tratamiento de la epilepsia resultan eficaces contra la migraña. Por ejemplo, el topiramato y el valproato son excelentes fármacos antimigraña y su utilización ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA). Los demás fármacos antiepilépticos se utilizan a veces en el tratamiento de la migraña.

II. Adultos

Muchos de los trastornos que se han descrito en la sección dedicada a los niños pueden persistir hasta la edad adulta. El TDAH, la disfunción cognitiva, los trastornos de conducta y las dificultades de aprendizaje pueden extenderse hasta la edad adulta. Por lo general, las estrategias que se han comentado para los niños también son apropiadas para los adultos.

A. Depresión

1. Definiciones. Los trastornos del estado de ánimo son problemas que afectan negativamente el estado emocional de las personas. Los más comunes en las personas con epilepsia son la depresión mayor y la distimia. Los adultos con epilepsia suelen presentar tristeza asociada a anhedonía; problemas de peso y de sueño; cansancio; dificultad para concentrarse y tomar decisiones; sentimientos de inutilidad y de culpa y frecuentes pensamientos de suicidio y muerte. El trastorno distímico es parecido al trastorno depresivo mayor, aunque es menos intenso e incluye depresión durante la mayor parte de los días a lo largo de, al menos, 2

años. En dicho intervalo, deben presentarse dos o más de estos síntomas: cambios en el apetito, pérdida de sueño, disminución de la energía, baja autoestima, baja concentración, dificultad para tomar decisiones y sentimientos de desesperanza. Otro trastorno común del estado de ánimo en las personas epilépticas es el trastorno afectivo bipolar, también conocido como enfermedad maníaco-depresiva. Se caracteriza por dos tipos de síntomas: depresión y manía. Los síntomas maníacos se caracterizan por una energía excesiva (agitación), sentimientos exagerados sobre la propia importancia (grandiosidad), interés excesivo por el sexo (hipersexualidad) e incapacidad para conciliar el sueño (insomnio), así como facilidad para distraerse y para llevar a cabo conductas de riesgo elevado.

El riesgo de suicidio es mayor entre los pacientes con epilepsia que en la población normal. Aunque, a menudo, la depresión se presenta después de que se haya establecido el diagnóstico de epilepsia, existen indicios que sugieren que ésta constituye un factor de riesgo para la aparición de la epilepsia, lo que sugiere la existencia de un sustrato patológico común a ambas enfermedades.

2. Tratamiento. El tratamiento más común de la depresión incluye psicoterapia y medicación. Ambas modalidades pueden utilizarse por separado o conjuntamente, aunque el objetivo primordial es la eliminación de los síntomas de la depresión. El asesoramiento también puede ser de ayuda tanto para los adultos como para los niños, y la terapia familiar puede resultar asimismo útil, en particular si algún otro miembro de la familia tiene un trastorno del estado de ánimo. En los adultos con epilepsia y depresión, los antidepresivos prescritos con mayor frecuencia son los ISRS, como la fluoxetina.

Los fármacos antiepilépticos que pueden contribuir a la depresión deben suprimirse y sustituirse por otros que puedan mejorar el estado de ánimo. Por ejemplo, eliminar los barbitúricos y las benzodiazepinas y sustituirlos por lamotrigina, carbamazepina o valproato puede resultar muy útil si estos últimos son apropiados para el tipo de crisis y de síndrome.

B. Ansiedad

1. Definiciones. Estudios recientes han mostrado que la presencia de ansiedad en adultos con epilepsia es del 20,5%. La epilepsia se asoció con antecedentes de depresión, con la percepción de efectos secundarios de la

medicación antiepiléptica, un nivel educativo bajo, mala salud crónica, sexo femenino y desempleo. Una ansiedad excesiva puede tener efectos significativos sobre la educación de las personas, el rendimiento en el trabajo y las relaciones interpersonales. Aunque la ansiedad se diagnostica y cuantifica mejor mediante cuestionarios específicos, también se puede sospechar su diagnóstico a partir de la entrevista con los pacientes.

2. Tratamiento. Debe realizarse una evaluación psicológica si se sospechan trastornos de ansiedad en el adulto, ya que la ansiedad puede coexistir con una depresión. A menudo, la psicoterapia de apoyo resulta muy útil para identificar los temas que provocan la ansiedad y facilitar a los pacientes las estrategias para afrontarlos.

Los fármacos ansiolíticos que potencian la actividad de la serotonina (p. ej., los ISRS) suelen ser eficaces y se toleran bien. La buspirona, el propranolol y las benzodiazepinas, como el clorazepato o el diazepam, pueden resultar útiles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:292-295.
2. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, et al. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:50-54.
3. Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12:222-228.
4. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1132-1138.
5. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, et al. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:720-730.
6. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297:1683-1696.

7. Austin JK, Dunn DW, Caffrey HM, et al. Recurrent seizures and behavior problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2002;43:1564-1573.
8. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004;10:685-692.
9. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, et al. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59:35-41.
10. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47:246-249.
11. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, et al. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;11:118-124.

15 Asesoramiento

I. Asesoramiento para los niños

A. Actividades

Aunque los niños con epilepsia tienen un riesgo mayor de lesionarse, la limitación de sus actividades debe ser relativamente pequeña. Una restricción excesiva puede provocar importantes problemas psicológicos y afectar la autoestima.

La infancia en sí misma está llena de riesgos y el niño con epilepsia únicamente tiene un riesgo ligeramente mayor que el de antes de que se iniciasen las crisis. No es posible establecer unas pautas generales que puedan aplicarse a todos los niños con epilepsia, ya que el tipo de convulsión, su duración y su frecuencia pueden afectar al número de restricciones.

Dichas restricciones pueden variar también a lo largo de la evolución de la enfermedad; deben ser más estrictas durante los 2 o 3 meses posteriores al inicio del cuadro, hasta que el médico y la familia estén de acuerdo en que resulta improbable que haya más crisis, y en los 2 o 3 meses siguientes a la interrupción de la medicación antiepiléptica. En niños con crisis persistentes y recurrentes deben mantenerse por lo general las restricciones iniciales.

Los padres deben ser especialmente cuidadosos con el agua. Los niños con epilepsia tienen un mayor riesgo de ahogarse que aquellos que no la padecen, ya sea en la bañera o durante el baño de recreo. Esto último sólo se debe llevar a cabo bajo estrecha supervisión y en aguas claras. Es muy arriesgado nadar en lagos, en ríos o en el mar. Nunca debe dejarse solos a los niños pequeños en la bañera, aunque sólo sea unos segundos. Debemos fomentar el uso de la ducha entre los niños mayores y recordarles que no

cierren la puerta del cuarto de baño con pestillo mientras se duchan. No deben nadar nunca sin vigilancia.

Todos los niños deben evitar las hogueras, las estufas calientes y los hornos, así como el uso de maquinaria peligrosa. Los padres han de asumir que una crisis puede presentarse en cualquier momento y deben evitar la exposición del niño a una situación en que la crisis pueda resultar mortal. Por ejemplo, los niños no deben permanecer junto al borde de los andenes en las estaciones del metro o del tren.

Deben establecerse muy pocas restricciones a sus actividades de ocio. Hay que disuadirles de realizar actividades que se practican lejos del suelo, como la escalada. Aunque montar en bicicleta es una actividad segura para la mayoría de los niños, debe evitarse en aquellos con crisis frecuentes en los que se produce una alteración de la consciencia. El patinaje, el patín en línea y el monopatín han de restringirse únicamente en aquellos niños con crisis frecuentes. Incluso los niños con la epilepsia bien controlada no deben realizar estas actividades en calles con tráfico. El paracaidismo y el buceo deben prohibirse por completo.

Hay que animar al niño con epilepsia a participar en deportes organizados. Aunque algunos médicos restringen los deportes de contacto porque creen que un golpe en la cabeza puede precipitar las crisis, no hay ninguna evidencia de que los pacientes con epilepsia tengan un riesgo mayor de crisis tras una pequeña lesión en la cabeza. De hecho, los niños que siguen un programa regular de ejercicios pueden sufrir menos crisis y efectos secundarios que aquellos más sedentarios.

A menudo, los padres de los niños pequeños están aterrorizados porque éstos puedan tener una crisis que les pase inadvertida y mueran mientras duermen. Puede resultar aconsejable que el niño duerma en la misma habitación que los padres durante unos pocos meses después del diagnóstico. También debe instruirse a los padres para que adquieran un intercomunicador que debe dejarse encendido en la habitación del niño a fin de que les alerte cuando éste llora o muestra un patrón anormal de respiración. Debe evitarse que los bebés y los niños pequeños duerman sobre superficies blandas o que limiten su movilidad.

Debe informarse a todos los cuidadores aparte de los padres de que el niño tiene epilepsia y debe dárseles una descripción de sus crisis, así como indicaciones de primeros auxilios. Hay que elegir cuidadosamente a los

canguros, ya que las crisis del niño pueden resultar aterradoras. Con frecuencia, los grupos locales de apoyo a la epilepsia disponen de un listado de canguros con experiencia.

Los niños que tienen riesgo de crisis prolongadas presentan problemas adicionales si la familia viaja o visita regiones remotas en las que no se pueden conseguir fácilmente cuidados médicos. Antes del viaje, los padres deben informarse sobre las instalaciones médicas más próximas que puedan atender a un niño con epilepsia. Es recomendable que los padres reciban instrucciones para saber administrar diazepam por vía rectal u otros fármacos de rescate, en caso de que se presente una crisis de forma prolongada.

B. Televisión y videojuegos

En raras ocasiones, los niños sufren una crisis mientras ven la televisión, están jugando con la videoconsola o utilizando el ordenador. La mayoría de estos niños presentan una respuesta fotoconvulsiva en el electroencefalograma. Únicamente deben restringirse la televisión, los ordenadores y los videojuegos cuando se demuestre una relación consistente entre el hecho de ver la televisión o jugar con los videojuegos y las convulsiones. Con frecuencia, los padres culpan erróneamente a la televisión o al video-juego de una crisis, incluso cuando ésta tiene lugar algún tiempo después de estas actividades. Debe informarse a los padres de que cuando la televisión o el videojuego son los responsables de la crisis, ésta se producirá mientras se está realizando la actividad.

C. Colegio

Los niños con epilepsia tienen un riesgo importante de presentar diversos problemas relacionados con la cognición y la conducta. La distribución de las puntuaciones del cociente intelectual (CI) entre los niños con epilepsia presenta un sesgo hacia los valores inferiores, y el número de niños que precisan servicios de educación especial varía entre un 10% y un 33%. Los trastornos psiquiátricos y de conducta en los niños con epilepsia también son más frecuentes que entre la población normal, según estudios que demuestran que la prevalencia de la enfermedad psiquiátrica es de dos a cuatro veces mayor entre los niños con epilepsia en comparación con los sujetos de control. Aunque las alteraciones cognitivas y conductuales pueden explicarse a menudo por los factores etiológicos responsables de la epilepsia, existen indicios de que algunos niños con un control deficiente

de su epilepsia padecen un deterioro progresivo de su CI, que se refleja en pruebas de inteligencia seriadas, así como un deterioro psiquiátrico y de conducta con el paso del tiempo. No se sabe con certeza si este deterioro es secundario a la medicación antiepiléptica, a la progresión de la encefalopatía subyacente responsable de las crisis o a las crisis en sí mismas.

Una serie de factores incrementan el riesgo de que el niño presente alteraciones cognitivas: el inicio del trastorno a una edad temprana, las crisis resistentes al tratamiento y la politerapia. También es importante la etiología de la epilepsia. Los niños con epilepsia sintomática tienen un mayor riesgo de alteraciones cognitivas que aquellos con epilepsia idiopática.

Es importante que el médico y los profesores del niño sean conscientes de estas dificultades potenciales y es preciso abordarlas en cuanto son identificadas. El niño puede beneficiarse de los recursos de la educación especial, tales como la logopedia y las terapias física y ocupacional. En los niños con dificultades de aprendizaje es importante evitar la toxicidad farmacológica. Siempre que sea posible hay que evitar la politerapia, además del tratamiento con barbitúricos y benzodiazepinas.

El personal del colegio que trabaja con el niño debe estar informado del problema de éste y del plan de tratamiento. No se gana nada intentando ocultar el diagnóstico y manteniendo la epilepsia en secreto. Los profesores pueden aportar información al médico sobre la frecuencia de las crisis y los efectos secundarios de la medicación y, además, pueden velar por los intereses del niño. Ya que los niños con crisis pueden ser objeto de burlas por sus compañeros de clase, los profesores informados pueden educar a la clase, informar sobre el trastorno y disipar muchos de los mitos asociados a la epilepsia.

II. Asesoramiento para los adultos

A. Embarazo

Véase el capítulo 13.

B. Riesgo de epilepsia en familiares de primer grado

A menudo los pacientes con epilepsia preguntan si sus familiares (especialmente los niños) tienen un mayor riesgo de epilepsia. Los síndromes epilépticos se clasifican según su etiología en dos tipos, sintomáticos e idiopáticos (v. [cap. 1](#)). En los parientes de primer grado de los pacientes con epilepsia sintomática no existe un incremento del riesgo de padecer epilepsia, o éste es muy pequeño. Los familiares de primer grado de los pacientes con epilepsia idiopática tienen un mayor riesgo de padecer epilepsia (del doble al triple como promedio); el incremento de este riesgo disminuye con la edad y ya no aumenta a partir de los 35 años.

C. Conducción de vehículos¹

La decisión de permitir conducir o no debe contrapesar el riesgo de las crisis para el paciente y el resto de la gente con los considerables efectos negativos para el paciente que puedan derivarse de la no autorización. Las personas con trastornos epilépticos activos deben inscribirse en el registro estatal de vehículos a motor y ha de suspenderse su permiso de conducir hasta que sus crisis estén controladas.

¹ Este apartado se refiere muy específicamente a las condiciones y normativa vigentes en Estados Unidos.

En la mayoría de los estados de Estados Unidos, el paciente es el responsable de informar de su situación de epilepsia activa al registro estatal de vehículos a motor. La revelación de esta información por parte del médico implica el incumplimiento del compromiso de confidencialidad con el paciente. No obstante, en unos pocos estados, los facultativos deben informar acerca del paciente a la autoridad estatal.

El adecuado control de las crisis puede determinarse de varias maneras. La mayor parte de los estados exige que el paciente medicado se mantenga sin crisis durante un período determinado (normalmente de 3 a 12 meses). Cuando esto se cumple, el paciente puede volver a solicitar la autorización para conducir. Habitualmente, dicha solicitud debe acompañarse de un informe de su médico. Otros estados disponen de un tribunal médico que determina la capacitación para conducir de cada individuo. Algunos estados ponen en práctica una combinación de ambos métodos.

Debido a que las leyes estatales son distintas y sufren cambios, es muy aconsejable que los médicos se pongan en contacto con las autoridades de sus respectivos estados para conocer la legislación vigente. La Epilepsy

Foundation tiene en su web (www.epilepsyfoundation.org) una lista actualizada de la legislación de cada estado. El médico debe asesorar al paciente en relación con las leyes vigentes sobre el permiso de conducir. Este asesoramiento debe entregarse por escrito al paciente y registrarse en la historia clínica. La legislación sobre la conducción de autobuses y grandes camiones es, por lo general, diferente y más restrictiva que la normativa acerca del uso de vehículos particulares.

Hay que animar a aquellos pacientes sin permiso de conducir a utilizar el transporte público, a desplazarse en el coche de otra persona o a encontrar a alguien (p. ej., un estudiante o un jubilado) que esté dispuesto a hacerles de conductor.

D. Muerte súbita inesperada

Las tasas de mortalidad son mayores en las personas con epilepsia si las comparamos con las de la población general. La causa específica de muerte más común por epilepsia es la muerte súbita e inesperada en epilepsia (SUDEP, *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*). La SUDEP se define como: «la muerte súbita e inesperada de un paciente con epilepsia, con o sin testigos, no traumática ni por ahogamiento, con o sin evidencias de crisis epiléptica y excluyendo el estado epiléptico convulsivo, y en la que el estudio necrópsico no revela una causa de muerte anatómica o tóxica». El riesgo es máximo en los estudios realizados entre candidatos a la cirugía para la epilepsia y en centros de referencia de la epilepsia (de 2,2 a 10 por cada 1.000), es intermedio en los estudios que incluyen pacientes con retraso mental (de 3,4 a 3,6 por cada 1.000) y más bajo entre los niños (de 0 a 0,2 por cada 1.000). Entre los factores de riesgo se incluyen una edad temprana al inicio de la epilepsia, el incumplimiento terapéutico de la medicación antiepiléptica, las crisis tónico-clónicas generalizadas frecuentes y los casos que presentan resistencia al tratamiento médico. Aunque el mecanismo de la SUDEP es desconocido y no puede prevenirse actualmente, es recomendable informar a los pacientes con factores de riesgo elevado de la posibilidad de que tenga lugar la SUDEP. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con incumplimiento terapéutico que tienen crisis tónico-clónicas generalizadas, ya que es probable que mejorando el cumplimiento terapéutico y controlando las crisis se reduzca el riesgo de aparición de la SUDEP.

E. Seguros²

1. De salud y de vida. Algunas aseguradoras de vida y de salud penalizan a las personas con epilepsia o no quieren asegurarlas. Muchas aseguradoras ofrecen coberturas limitadas, que habitualmente excluyen la epilepsia preexistente. Los consejos siguientes son de utilidad: *a)* comprobar que el plan del seguro de vida o de salud ofrece cobertura a los episodios relacionados con la epilepsia; *b)* tener en cuenta que los planes para empleados de las aseguradoras suelen ser menos restrictivos y es más probable que den cobertura a la epilepsia preexistente; *c)* comprobar si el paciente tiene derecho a que se le incluya en Medicare o Medicaid, en subsidios para veteranos o en programas gubernamentales de medicación gratuita, y *d)* consultar, cuando sea posible, a la agencia estatal reguladora del seguro.

2. Del automóvil. Puede ser difícil contratar un seguro del automóvil. Algunos estados disponen de un fondo especial para proporcionar un seguro a las personas a las que se cataloga como de riesgo más elevado.

² Este apartado se refiere muy específicamente a las condiciones y normativa vigentes en Estados Unidos.

F. Empleo³

El problema de las crisis puede suscitarse cuando una persona con epilepsia busca trabajo. Dos leyes, la *Americans with Disabilities Act* (para la empresa privada) y la *Federal Rehabilitation Act* (para las agencias y contratistas federales) prohíben a los empresarios la discriminación de aquellas personas con una discapacidad que puedan realizar el trabajo con unas «adaptaciones razonables». Las personas con epilepsia pueden llevar a cabo casi todos los trabajos y sólo se las debe excluir cuando el hecho de sufrir una crisis pueda suponer un peligro para ellas mismas o sus compañeros de trabajo (p. ej., conducir, manejar maquinaria peligrosa, o trabajar en alturas). Las personas con epilepsia tienen que: *a)* informarse sobre el trabajo que solicitan antes de la entrevista; *b)* completar los trámites de solicitud si están cualificadas para el trabajo, y *c)* emprender acciones contra la empresa si se les discrimina.

G. Subsidios por ingresos bajos⁴

Las personas con una capacidad reducida para trabajar a causa de una discapacidad pueden acceder a los subsidios de la Seguridad Social o a las prestaciones para veteranos (servicios de salud, subsidios o ambas cosas)

del Department of Veterans Affairs. Los requisitos que deben cumplir son complejos. Se puede obtener asistencia a partir de: *a*) las referencias que aparecen en la bibliografía del final de este capítulo; *b*) las instituciones de asistencia social; *c*) la Administración de la Seguridad Social; *d*) el Department of Veterans Affairs, y *e*) grupos de veteranos (p. ej., Disabled American Veterans).

H. Consumo de alcohol y de marihuana

Probablemente beber una o dos copas al día no incrementa el riesgo de sufrir crisis ni altera el metabolismo de los fármacos antiepilépticos. El consumo de grandes cantidades de alcohol puede aumentar el riesgo de crisis, especialmente en los momentos en que disminuyen los niveles de alcohol. Aunque los datos son incompletos, existen pocos indicios de un efecto perjudicial de la marihuana sobre las crisis. El consumo de cualquiera de estas drogas puede conducir a una escalada en los hábitos tóxicos y producir un incumplimiento terapéutico de las pautas farmacológicas antiepilépticas.

^{3,4} Estos apartados se refieren muy específicamente a las condiciones y normativa vigentes en Estados Unidos.

I. Cuando todo lo demás falla

Los grupos locales de epilepsia, la EFA y otros grupos de apoyo también pueden orientar a las personas con epilepsia hacia los recursos adecuados. Algunos grupos que trabajan con otras discapacidades (p. ej., problemas del desarrollo, lesiones craneales) pueden proporcionar información útil. La oficina del fiscal general del estado es la responsable de la protección de los derechos civiles de los ciudadanos y de los consumidores y puede asesorar sobre estos temas. Las personas con epilepsia deben reclamar asistencia y buscar los recursos que necesiten.

BIBLIOGRAFÍA

La Epilepsy Foundation (EF) dispone de folletos y material audiovisual para el público que contienen información general sobre las crisis, primeros auxilios en caso de crisis, aspectos relacionados con niños y mujeres, e información sobre la conducción de vehículos, seguros y subsidios. Pueden obtenerse solicitándolos a la EF por correo (4351 Garden City Drive,

Landover, MD 20785), por teléfono [(301) 459-3700] o en internet (www.epilepsyfoundation.org). Gran parte de dicho material también está disponible en las sedes locales de la EF.

1. Chadwick D. Driving restrictions and persons with epilepsy. *Neurology* 2001;57:1749-1750.
2. Devinsky O, Westbrook LE. Quality of life with epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1243-1250.
3. Finucane AK. Legal aspects of epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1251-1256.
4. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana use: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1266-1272.
5. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function and the risk of progressive cognitive effects. *Prog Brain Res* 2002;135: 429-438.
6. Hitiris N, Suratman S, Kelly K, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. *Epilepsy Behav* 2007;10:138-141.
7. Hoare P, Kerley S. Psychosocial adjustment of children with chronic epilepsy and their families. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:201-215.
8. Hoare P, Mann H. Self-esteem and behavioural adjustment in children with epilepsy and children with diabetes. *J Psychosom Res* 1994;38:859-869.
9. Krauss GL, Ampaw L, Krumholtz A. Individual state driving restrictions for people with epilepsy in the US. *Neurology* 2001;57:1780-1785.
10. Meador KJ. Cognitive effects of epilepsy and antiepileptic medications. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1215-1226.
11. Morrell MJ, Pedley TA. «The Scarlet E»: epilepsy is still a burden. *Neurology* 2000;54:1882-1883.
12. Nashef L, Hindocha N, Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Epilepsia* 2007;48:859-871.

13. Pedley TA, Hauser WA. Sudden death in epilepsy: a wake-up call for management. *Lancet* 2002;359:1790-1791.
14. Quirk JA, Fish DR, Smith SJ, et al. First seizures associated with playing electronic screen games: a community-based study in Great Britain. *Ann Neurol* 1995;37:733-737.

Índice alfabético de materias

Los números de página seguidos por la letra «f» corresponden a figuras; los números seguidos por una «t» corresponden a tablas.

Absorción de fármacos en pacientes de edad avanzada, [327-329](#)

en recién nacidos y niños, [237](#)

Accidentes isquémicos transitorios, [195](#)

Ácido γ -aminobutírico (GABA), flujos del receptor, [233-234](#)

Ácido valproico, [110](#)

en el embarazo, [251](#)

en estados patológicos, [250](#)

farmacocinética, [243](#)

formas farmacéuticas, [243](#)

indicaciones, [242-243](#)

interacciones farmacológicas, [250](#)

mecanismo de acción, [244t](#)

para el síndrome de Lennox-Gastaut, [134](#)

para la epilepsia

con ausencias juvenil, [146](#)

mioclónica juvenil, [115](#)

para las crisis, [129](#), [141](#), [203-204](#), [205t](#), [206](#)

mioclónicas, [141](#)

posología, [246t](#), [248t](#), [243](#)

toxicidad, [250](#)

Actividad comicial

- cese, [11-22](#), [21f](#)
- descargas interictales y, [18-20](#), [19f](#)
- generación, [11-22](#), [21f](#)
- membrana neuronal y, [11-14](#)
- neurotransmisores y, [15](#), [17f](#), [18-20](#), [21f](#)
- potenciales electroencefalográficos y, [18](#)

Adultos

- amnesia global pasajera, [196](#)
- asesoramiento, [348-352](#)
- depresión, [341-342](#)
- epilepsia frente a ataques isquémicos transitorios, [195-196](#)

Agnosia auditiva, [136](#),

Alerta, definición, [30](#)

Alucinaciones, [34](#)

American Academy of Neurology, [207-208](#), [213-214](#)

Amnesia global pasajera, [196](#)

Análisis de sangre, [300-301](#)

Anfetaminas, acción, [162](#)

Anomalías congénitas, [321-322](#)

Antagonistas del receptor de glutamato, [234-235](#)

Asesoramiento

- para adultos, [348-352](#)
- para niños, [345-348](#)

Asfixia, [87t](#)

Ataques de ira, [183-185](#), [186t](#)

Aura. *V. también* Crisis parciales (focales) simples, definición, [1](#)

- en crisis tónico-clónicas, [42](#)

- somatosensorial, [123](#)

Automatismos, [37-38](#)

Ayudas económicas, epilepsia y, [351](#)

Barbitúricos, [166](#)

Benzodiazepinas, [134](#)

dependencia, [166](#)

para el estado epiléptico, [303-305](#)

para las crisis, [141](#), [160](#)

Caídas bruscas (*drop attacks*) en crisis parciales complejas, [38](#)

Callosotomía, [222t](#), [225-226](#)

Cambio paroxístico de despolarización (PDS), [18-20](#), [19f](#)

Canal de Na⁺ sensible al voltaje, [15f](#), [14-18](#), [16f](#)

Carbamazepina

en el embarazo, [253](#)

en pacientes de edad avanzada, [329](#), [330t](#)

estados patológicos y, [253](#)

farmacocinética, [251-252](#)

formas farmacéuticas, [252](#)

indicaciones, [251](#)

interacciones farmacológicas, [253](#)

mecanismo de acción, [244t](#)

para la epilepsia mioclónica juvenil, [149](#)

para las crisis, [202-203](#)

toxicidad, [252-253](#)

ventajas e inconvenientes, [251](#)

Cerebro

efectos de las hormonas en, [319](#)

imágenes, [312-313](#)

tumores, [214](#)

Citocromo P450, fármacos antiepilépticos y, [240t](#)

Clasificación internacional de las crisis epilépticas, resumen, [2t](#)

Clobazam

farmacocinética, [254](#)

indicaciones, [254-255](#)

interacciones farmacológicas, [255](#)

mecanismo de acción, [244t](#)

toxicidad, [254](#)

Clonazepam

en el embarazo, [256](#)

farmacocinética, [255](#)

indicaciones, [254](#)

interacciones farmacológicas, [256](#)

mecanismo de acción, [244t](#)

para las crisis, [130](#), [206-207](#)

Cocaína, acción, [162](#)

Cognición en los niños, [337-338](#)

Comorbilidades, [335-343](#)

Complejo de la esclerosis tuberosa (CET), [104](#)

Concentración plasmática de fármaco/s

adicionales, [202](#)

antiepilépticos, [209-211](#)

baja y alta, causas, [211](#)

definición, [209](#)

del primer fármaco ensayado, [201](#)

Conducta violenta, [40](#)

Contracepción, epilepsia y, [325](#)

Convulsiones febriles, [117](#)

Convulsiones neonatales familiares benignas, [93](#)

Corea. V. Trastorno/s del movimiento

Coreoatetosis paroxística, [114](#)

Corticoesteroides para el SLK, [138](#)

Corticoesteroides para los espasmos infantiles, [108-110](#)

Corticotropina (ACTH), [108-109](#)

Crisis

afásicas, [31-32](#)

alimentarias, [170](#)

amigdalino-hipocámpicas, [59-60](#)

anóxica refleja, [191-192](#)

auditivas, [32](#)

cingulares, patrones, [64](#)

cirugía, [214-228](#), [168-169t](#)

clónicas, [5](#), [56](#), [80](#)

de apnea cianóticas, [191-192](#), [193t](#)

de *grand mal*. V. Crisis tónico-clónicas

de origen extratemporal, [221-224](#)

de *petit mal*. V. Crisis de ausencia

del lóbulo occipital, [68-69](#)

del lóbulo parietal, [66-67](#)

del lóbulo temporal, [3](#), [221](#). V. *también* Crisis parciales complejas

desencadenadas por estimulación somatosensorial, [171](#)

diagnóstico, [175-176](#)

dorsolaterales, patrones, [64](#)

eclampsia y, [166-167](#)

efectos del desarrollo en, [26](#)

electroencefalografía, [178](#)

en el embarazo, [319-324](#)

epiléptica frente a síncope, [184t](#)

epiléptica, tipos, [2-8](#), [30t](#)

febriles, [153-157](#)

frontopolares anteriores, patrones, [64](#)
inducidas
 por estímulos propioceptivos, [170](#)
 por fármacos o drogas, [162-166](#)
 por praxis, [170](#)
 por sustancias de uso no recreativo, [164](#)
 por sustancias de uso recreativo, [162-164](#)
intratables, [213](#), [222-223](#)
mesiales frontales combinadas, [64](#)
motoras suplementarias, [63-64](#)
musicógenas, [170](#)
neuroimagen, [178-179](#)
no provocadas, [73-74](#), [156](#)
operculares, [64](#)
orbitofrontales, patrones, [64](#)
paracentrales, [67](#)
partes, [1](#)
por abstinencia de fármacos sedantes e hipnóticos, [164-166](#)
por estimulación fótica, [168-169](#)
por la lectura, [170](#)
posturales, [31](#)
prevención de las complicaciones, [70-72](#)
pruebas de laboratorio, [178-179](#)
psicógenas, [185-189](#), [187-188t](#)
síntesis de la información, [179-180](#)
situacionales, [12-13t](#)
temporales laterales, [60-62](#)
temporales mesiales, [60-62](#)
tipos, [30t](#)
tipos especiales, [22-26](#)

únicas, [207-208](#)
vagales, [191-192](#)
versivas, [31](#)
vertiginosas, [32-33](#)
visuales reflejas, [168-169](#)

Crisis atónicas, [4](#)

conducta a seguir, [115](#)
definición, [53](#), [112](#)
diagnóstico diferencial, [114](#)
etiología, [55-56](#), [112-113](#)
hallazgos electroencefalográficos, [54-55](#), [113](#)
mecanismos, [113-114](#)
pronóstico, [115](#)
semiología comicial, [53-54](#)
síndromes, [56](#)
tratamiento, [115](#)

Crisis de ausencia, [4](#), [23-26](#)

atípicas, [48](#), [50f](#)
clasificación, [47t](#)
definición, [46-47](#)
descargas de punta-onda, [128f](#)
diagnóstico diferencial, [50](#)
etiología, [51](#)
fármacos de elección, [206-207](#)
frente a crisis parciales complejas, [189](#), [190t](#), [195](#)
hallazgos electroencefalográficos, [48-49](#), [49f](#), [50f](#)
juvenil, [127](#)
mecanismos, [50](#)
semiología de las crisis, [47-48](#)

síndromes, [50-51](#)

típicas, [47-48](#), [49f](#)

Crisis generalizadas

clónicas, [56](#)

de ausencia, [46-51](#)

definición, [46-47](#)

mioclónicas, [51-52](#)

por el ejercicio, [170](#)

por el lenguaje, [170](#)

por el movimiento, [170](#)

tónicas y atónicas, [52-56](#)

tónico-clónicas, [56-57](#)

Crisis mioclónicas, [4](#)

ácido valproico, [141](#)

definición, [51](#)

diagnóstico diferencial, [52](#)

en neonatos, [80-81](#)

etiología, [52](#)

hallazgos electroencefalográficos, [51-52](#)

semiología de las crisis, [51](#)

síndromes, [52](#)

Crisis neonatales

benignas (no familiares), [93-94](#)

clasificación, [80-81](#)

conducta a seguir, [86-90](#)

definición, [79](#)

diagnóstico diferencial, [85](#)

etiología, [85-86](#), [87-89t](#)

hallazgos electroencefalográficos, [81-84](#), [83f](#)

manifestaciones, [79-80](#)

pronóstico, [92](#)

semiología de las crisis, [79-81](#)

síndromes, [80t](#)

tratamiento, [90-92](#)

Crisis parciales, [22-23](#)

y epilepsias focales sintomáticas, tratamiento farmacológico, [72](#). V. *también* Fármacos antiepilépticos

conducta a seguir, [70-73](#)

etiología, [69](#)

pronóstico, [73-75](#)

que evolucionan a crisis secundariamente generalizadas, [41-42](#)

Crisis parciales complejas (CPC), [3](#), [34](#), [188t](#), [189](#)

aspectos neuroconductuales, [39-40](#)

conducta a seguir, [71](#)

definición, [36](#)

diagnóstico diferencial, [41](#)

fármacos de primera elección, [202-207](#)

formas compuestas, [38](#)

frente a crisis de ausencia, [190t](#)

frente a episodios de fijación de la mirada, [195](#)

hallazgos electroencefalográficos, [39](#)

que evolucionan hacia crisis secundariamente generalizadas, [38](#)

semiología de las crisis, [36](#), [39](#)

síndromes, [41](#)

Crisis parciales simples (focales), [3](#), [29-36](#)

clasificación, [30t](#)

con signos motores, [31-32](#)

con signos vegetativos, [33](#)

con síntomas psíquicos, [33-34](#)

con síntomas sensoriales, [32-33](#)

definición, [24](#)
diagnóstico diferencial, [35](#)
fármacos de primera elección, [202-203](#)
hallazgos electroencefalográficos, [34-35](#)
manifestaciones, [29](#)
síndromes, [35-36](#)

Crisis parietales

anteriores, [67](#)
del hemisferio dominante, [67](#)
del hemisferio no dominante, [67](#)
inferiores, [67](#)
posteriores, [67](#)

Crisis reflejas, [168-171](#)

con desencadenantes visuales, [168-169](#)
conducta a seguir, [171](#)
definición, [168](#)
inducidas por estímulos no visuales, [169-171](#)

Crisis tónicas, [4](#). V. también Crisis atónicas; Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

conducta a seguir, [115](#)
definición, [52-53](#), [112](#)
diagnóstico diferencial, [55](#), [114](#)
en neonatos, [80-81](#)
etiología, [55-56](#), [112](#)
hallazgos electroencefalográficos, [54-55](#), [54f](#), [113](#)
mecanismos, [113-114](#)
pronóstico, [115](#)
semiología de las crisis, [53-54](#), [112-113](#)
síndromes, [56](#)
tratamiento, [115](#)

Crisis tónico-clónicas, [5](#). V. también Epilepsia/s mioclónica juvenil (EMJ)

aleatorias, [150](#)

complicaciones, [44-45](#)

conducta a seguir, [57](#), [71-72](#)

definición, [41-42](#)

diagnóstico diferencial, [46](#)

epilepsia con, [149-150](#)

fármacos de primera elección, [202-203](#), [206](#)

hallazgos electroencefalográficos, [45](#)

semiología de las crisis, [42-44](#)

síndromes, [46](#), [56](#)

Dependencia de hipnótico-sedantes no barbitúricos, [166](#)

Deporte en niños con epilepsia, [346](#)

Depresión, epilepsia y, [336-337](#), [341-342](#)

Depresión respiratoria, [163](#)

Descarga/s

continuas de punta-onda durante el sueño (DCPOS), [136-137](#)

de polipunta-onda, [147](#), [148f](#)

focal de baja frecuencia, [82-83](#), [83f](#), [84f](#)

interictales, [18-20](#), 19f

Descontrol episódico frente a epilepsia, [183-184](#), [186t](#)

Deterioro de la consciencia

definición, [3](#), [29](#)

en las crisis parciales simples, [36](#)

Diazepam, [303-305](#)

en gel rectal en el embarazo, [258](#)

farmacocinética, [256-257](#)

formas farmacéuticas, [257](#)

indicaciones, [256](#)

- interacciones farmacológicas, [257](#)
- toxicidad, [257](#)
- para el estado epiléptico, [303-305](#), [304t](#)
- para el síndrome de Landau-Kleffner, [138](#)

Dieta cetógena, [73](#)

- eficacia, [228](#)
- en el síndrome de Lennox-Gastaut, [135](#)
- problemas relacionados, [228](#)

Dificultades de aprendizaje, [338](#)

Disfunción

- ovárica, [319](#)
- reproductiva, [324-325](#)

Displasia cortical focal, [70f](#)

Distribución de los fármacos en pacientes de edad avanzada, [327-328](#)

Eclampsia, [166-167](#)

Edema pulmonar posictal, [45](#)

Electroencefalografía (EEG)

- en las crisis atónicas, [54-55](#), [113](#)
- en las crisis parciales simples, [39](#)
- en los trastornos comiciales, [178](#)
- para la epilepsia, [1](#)

Electroencefalograma (EEG)

- de la EBNPC, [124](#), [125f](#)
- de la eclampsia, [167](#)
- de la encefalitis mioclónica progresiva, [140](#)
- de la epilepsia mioclónica juvenil, [147](#)
- de las crisis febriles, [153-154](#)
- del síndrome de Landau-Kleffner, [137](#)
- del síndrome de Lennox-Gastaut, [132-133](#)

del síndrome de West, [100-102](#), [101f](#)
en la evaluación preoperatoria, [220-221](#)
en las crisis neonatales, [81-84](#)
en las crisis parciales simples, [34-35](#)
en las crisis tónicas, [54-55](#), [113](#)
estado epiléptico tónico-clónico y, [294](#), [301-302](#)
ictal, [35](#)
interictal, [34](#)
pacientes de edad avanzada y, [327](#)

Embarazo

complicaciones, [322](#)
conducta a seguir, [323-324](#)
epilepsia y, [319-324](#)
fármacos antiepilépticos y, [210](#), [321-322](#)

Empleo, epilepsia y, [351](#)

Encefalitis de Rasmussen, [65](#)

Encefalopatía/s epiléptica/s, [7t](#), [132-139](#)

infantil temprana (EEIE), [95](#), [103](#)
mioclónica temprana (EEMT), [94](#), [103](#)
síndrome de Landau-Kleffner, [136-139](#)
síndrome de Lennox-Gastaut, [132-136](#)

Encefalopatía/s mioclónica/s progresivas (EMP), [139-141](#)

conducta a seguir, [140-141](#)
hallazgos electroencefalográficos, [140](#)
manifestaciones, [170](#)
pronóstico, [141](#)
tratamiento, [141](#)

Enfermedad

de Ménière frente a epilepsia, [183](#)
del sobresalto, [85](#)

intraabdominal, [194-195](#)

Epilepsia/s

abdominal, [194-195](#)

frente a migraña abdominal frente a enfermedad intraabdominal, [194-195](#)

anamnesis, [176-177](#)

ayuda económica a afectados, [351](#)

causas, [1](#)

clasificación, [2-8](#), [2t](#), [6-7t](#)

como síntoma, [175](#)

con crisis tónico-clónicas, [146](#)

del despertar, [148](#), [149-150](#)

conducción de vehículos y, [348-349](#)

conducta diagnóstico-terapéutica, [199-231](#)

definición, [1](#), [207](#)

de inicio a cualquier edad, [59-77](#), [60t](#)

de inicio en la infancia, [97-119](#), [98t](#)

de inicio juvenil y en la edad adulta, [145-151](#), [146t](#)

de inicio neonatal, [79-95](#)

de la corteza motora, [65](#)

de la niñez con paroxismos occipitales (ENPO), [126-127](#)

del lóbulo frontal, [63-66](#)

diagnóstico, [175-198](#), [199](#)

de las crisis, [175](#)

diferencial, [180-181](#), [180t](#)

etiológico, [175-176](#)

empleo, [351](#)

en los niños, [121-143](#), [122t](#), [194-195](#)

epidemiología, [8-10](#)

exploración física, [177-178](#)

factores precipitantes, [176](#), [176f](#)
fármacos de primera elección, [199-201](#), [202-204](#)
fotosensible, [168-169](#)
frente a
 accidentes isquémicos transitorios, [195](#)
 crisis de apnea cianóticas, [191-192](#), [193t](#)
 crisis psicógenas, [185-189](#), [187-188t](#)
 descontrol episódico, [140](#), [141t](#)
 enfermedad de Ménière, [183](#)
 migraña, [180-181](#), [182t](#)
 síncope, [181-183](#)
 síncope pálido infantil, [191-192](#), [193t](#)
 síndrome del intervalo Q-T prolongado, [192-194](#)
 trastorno del movimiento, [189-191](#)
 trastornos del sueño, [194](#)
frontal nocturna autosómica dominante, [66](#)
generalizada con crisis febriles plus (GEFS+), [156-157](#)
generalizada idiopática, [12t](#)
genética, [10](#), [11](#), [12-13t](#), [62](#)
incidencia, [8-10](#), [9f](#), [10t](#)
localizadas, [13t](#)
mecanismos, [11-26](#)
médicamente intratable, [213](#)
mioclónicas progresivas, [7t](#)
muerte súbita inesperada, [74-75](#), [349-350](#)
parcial autosómica dominante con manifestaciones auditivas, [62](#)
parcial benigna de la infancia, [94](#)
prevalencia, [8](#), [9f](#)
problemas psicológicos y sociales, [199](#)

progresiva, [13t](#)
riesgo en familiares de primer grado, [348](#)
rolándica, [121-125](#)
seguros, [350](#)
síndromes cartografiados, [12-13t](#)
tipos, [2-8](#)

Epilepsia/s benigna de la niñez con puntas centrotemporales (EBNPC)

definición, [121](#)
etiología, [121-123](#)
semiología de las crisis, [123-124](#)
conducta a seguir, [124-125](#)
hallazgos electroencefalográficos, [124](#), [125f](#)
pronóstico, [125](#)

Epilepsia/s con ausencias

de la niñez, [127-129](#)
 conducta a seguir, [129-130](#)
 manifestaciones, [127-129](#)
 pronóstico, [101](#)
 tratamiento, [130](#)

juvenil, [145-146](#)

mioclónicas, [127](#)

Epilepsia/s del lóbulo temporal

características electroencefalográficas, [59](#)
cisticercosis, [63](#)
manifestaciones, [59](#)
 lateralizadas, [62](#)
subtipos, [59-63](#)

Epilepsia/s focales

familiares, [6t](#)
idiopáticas, [6t](#)

idiopáticas en la niñez, [121-127](#)

sintomáticas, [6t](#), [97](#)

conducta a seguir, [70-73](#)

en la niñez, [121](#)

etiología, [69](#), [71f](#)

función neuropsicológica, [75](#)

juveniles, [145](#)

mortalidad, [74-75](#)

pronóstico, [73-75](#)

Epilepsia/s generalizadas

idiopáticas, [6t](#), [12t](#), [127-131](#)

epilepsia con ausencias, [127-129](#), [145-146](#)

epilepsia mioclónica, [131](#), [147-149](#)

benigna, [116](#)

grave, [116-117](#)

síndromes epilépticos mioclónico- astáticos, [117](#)

sintomáticas, [76-90](#)

crisis tónicas y atónicas, [112-115](#)

síndrome de West, [98-111](#)

Epilepsia/s juveniles

con ausencias, [127-131](#)

focales sintomáticas, [145](#)

generalizadas idiopáticas, [12t](#)

Epilepsia/s mioclónica

benigna, [916](#)

grave de la infancia (EMGI), [116-117](#), [157](#)

juvenil (EMJ), [147-149](#)

conducta a seguir, [149](#)

definición, [147](#)

- diagnóstico diferencial, [148](#)
- hallazgos
 - electroencefalográficos, [147](#), [148f](#)
 - manifestaciones, [147](#)
 - pronóstico, [149](#)
- Epilepsia/s resistente al tratamiento médico, [72-73](#)
 - conducta a seguir, [72-73](#)
 - definición, [72](#),
 - diagnóstico, [72](#)
- Epilepsy Foundation of America, [349](#)
- Episodios de fijación de la mirada, [195](#)
- Esclerosis temporal mesial, [60](#), [61f](#), [69](#), [156](#)
- Escuela, niños con epilepsia, [347-348](#)
- Espasmos
 - asimétricos, [100](#)
 - del llanto blanco, [191-192](#)
 - extensores, [99](#)
 - flexores, [98](#), [100](#)
 - infantiles. V. Síndrome de West benignos no epilépticos, [103](#)
 - mixtos flexoextensores, [100](#)
- Espectroscopia por resonancia magnética de protón, [219](#)
- Estado epiléptico
 - definición, [293](#)
 - de tipo ausencia (*petit mal*), [314-315](#)
 - eléctrico durante el sueño (EEES), [136](#)
 - epidemiología, [293](#)
 - focal motor, [313](#)
 - parcial complejo, [313-314](#)
 - conducta a seguir, [314](#)
 - presentación clínica, [313-314](#)

simple, [313](#)
tónico-clónico, [294-313](#)
 causas, [296](#), [297t](#)
 cuadro clínico, [294-295](#)
 ensayos con fármacos, [308-309](#)
 eventos motores, [294](#)
 eventos sistémicos, [295](#)
 fisiopatología, [295-296](#)
 lesión cerebral, [296-297](#)
 pronóstico, [296-297](#)
 resistente, [309](#), [310t](#)
 significación clínica, [294-295](#)
 tratamiento, [297-313](#), [298-299t](#), [304t](#), [309](#)

Estereotipias, [189-191](#)

Estimulación del nervio vago (ENV), [223t](#), [226-227](#)

Estrategia de fármaco único. V. Monoterapia

Estudios de imagen. V. *estudiosespecíficos*

Estudios neuropsicológicos, [218-219](#)

Etanol, epilepsia alcohólica y, [159](#)

Etosuximida

 en el embarazo, [259](#)
 farmacocinética, [258](#)
 indicaciones, [258](#)
 para la epilepsia con ausencias juvenil, [146](#)
 para la epilepsia mioclónica juvenil, [149](#)
 para las crisis, [130](#), [206](#)
 toxicidad, [259](#)

Fármacos

 biotransformación, [328](#)

de primera elección, [200t](#)
monoterapia con, [199-201](#)
ensayados en primer lugar, [200-201](#)
excreción, [328](#)

Fármacos antiepilépticos, [233-292](#). V. también *fármacos específicos*

ácido valproico, [242-243](#), [250-251](#)
aclaramiento, [237-240](#)
aspectos del cumplimiento terapéutico, [208](#)
biodisponibilidad, [236-240](#), [237f](#)
carbamazepina, [251-254](#)
cinética de orden cero, [240-241](#), [242f](#)
cinética lineal y no lineal, [239](#), [242f](#)
citocromo P450 y, [240t](#)
clobazam, [254-255](#)
clonazepam, [255-256](#)
concentración plasmática, [209-211](#)
de primera elección, [200t](#)
densidad de la médula ósea y, [214](#)
dosis pediátricas, [246-247t](#)
embarazo y, [210](#), [321-322](#)
en las crisis de ausencia, [129-130](#)
en pacientes de edad avanzada, [328-332](#), [330t](#)
ensayos, [216](#)
etosuximida, [258-259](#)
excreción, [239](#), [241t](#)
farmacocinética, [235-240](#), [244-245t](#)
felbamato, [259](#)
fenitoína, [259-263](#)
fenobarbital, [264-265](#)
gabapentina, [265-267](#)

hidrocloruro de tiagabina, [267-269](#)
interacciones farmacológicas, [241](#)
interrupción del tratamiento con, [212-213](#)
intoxicación, [210](#)
lamotrigina, [269-273](#)
levetiracetam, [273-275](#)
mecanismo de acción, [233-235](#), [236f](#), [237f](#), [244-245t](#)
oxcarbazepina, [275-279](#)
para la EBNPC, [124](#)
pregabalina, [279-281](#)
primidona, [281-283](#)
sustitución por genéricos, [210](#)
teratogenicidad, [321-322](#)
topiramato, [283-286](#)
toxicidad, [328-329](#)
tras un traumatismo craneal, [213-214](#)
tumores cerebrales y, [214](#)
utilizados con menor frecuencia, [290](#)
vigabatrina, [286-287](#)

Fase

clónica, [43](#)

tónica, [42-43](#)

Felbamato, [110](#), [134](#), [259](#)

Fenciclidina, acción, [162](#)

Fenitoína

en el embarazo, [263](#), [320](#)

en neonatos, [91-92](#)

en pacientes de edad avanzada, [329](#)

farmacocinética, [260](#)

formas farmacéuticas, [260](#)
indicaciones, [259-260](#)
interacciones farmacológicas, [263](#)
para el estado epiléptico, [304t](#), [305-307](#)
para el síndrome de Lennox-Gastaut, [134](#)
para la eclampsia, [167-168](#)
para las crisis, [202-203](#)
posología, [261-262](#)
toxicidad, [262-263](#)

Fenobarbital

en neonatos, [91-92](#)
para el estado epiléptico, [303](#), [304t](#), [307-308](#)
para las crisis, [91-92](#), [203-204](#), [205t](#)

Fibras musgosas, [23](#)

Fijación a proteínas, epilepsia y, [327-328](#)

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), [217](#)

Flujos

de calcio sensibles al voltaje, [234](#)
de sodio, [233](#)

Fluoro-D-glucosa (FDG), [218](#)

Fosfenitoína, [305-307](#)

para el estado epiléptico, [304t](#), [305-307](#)

Fracturas por estrés, [44](#)

Gabapentina

en el embarazo, [267](#)
farmacocinética, [236-237](#), [266](#)
indicaciones, [265](#)
interacciones farmacológicas, [267](#)
para las crisis, [203-204](#), [205t](#)

para pacientes de edad avanzada, [250-251](#)
posología, [266](#)

Glucosa en el estado epiléptico, [300](#)

Hemisferectomía, [223t](#), [224-225](#)

Hemorragia intracraneal, [87t](#)

Hidrocloruro de naloxona, [164](#)

Hiperexplexia, [85](#)

Hipernatriemia, [87t](#)

Hipocalciemia, [87t](#)

Hipoglucemia neonatal, crisis y, [87t](#)

Hiponatriemia neonatal, crisis y, [87t](#)

Hipsarritmia, [100-101](#), [101f](#)

Hormonas, epilepsia y, [319](#)

Infarto cerebral, [91f](#)

Infecciones congénitas, [88t](#)

Infecciones posnatales, [88t](#)

Interacciones farmacológicas, [241](#)

 en la farmacoterapia, [208](#)

 en pacientes de edad avanzada, [328](#)

International League Against Epilepsy, [2](#)

Inyecciones inadvertidas, [89t](#)

Lactancia materna, [322-323](#)

Lactantes

 absorción de fármaco, [237](#)

 convulsiones febriles, [117](#)

 epilepsias focales sintomáticas, [97](#)

 epilepsias generalizadas/idiopáticas, [116-117](#)

 síndromes epilépticos en, [94-95](#)

Lamotrigina, [110](#), [134](#)

en el embarazo, [273](#)

en pacientes de edad avanzada, [329](#)

farmacocinética, [270-271](#)

formas farmacéuticas, [272](#)

indicaciones, [269-270](#)

interacciones farmacológicas, [272](#)

mecanismo de acción, [244t](#), [269-273](#)

metabolismo, [239](#)

para las crisis, [203-204](#), [205t](#)

posología, [271](#),

toxicidad, [272](#)

Levetiracetam, [110](#)

en el embarazo, [275](#)

en pacientes de edad avanzada, [329](#)

farmacocinética, [274](#)

indicaciones, [273-274](#)

interacciones farmacológicas, [275](#)

mecanismo de acción, [234-235](#)

para las crisis, [203-204](#), [205t](#)

posología, [274](#)

toxicidad, [274-275](#)

Lobectomía temporal, [221](#), [222t](#)

Lorazepam

para el estado epiléptico, [303-305](#), [304t](#)

para la epilepsia por abstinencia alcohólica, [161](#)

para las crisis, [161](#)

Luces intermitentes, crisis provocadas por, [168-169](#)

Magnetoencefalografía (MEG), [218](#)

Marihuana y alcohol, epilepsia y consumo, [351](#)

Médula ósea, densidad, [214](#)

Membranas neuronales, excitación e inhibición, [11-14](#)

Menopausia, epilepsia y, [325](#)

Migraña

- abdominal, [194-195](#)
- en los niños, [340-341](#)
- frente a epilepsia, [180-181](#), [182t](#)

Mioclono neonatal benigno del sueño, [85](#)

Modelo de activación propagada (*kindling*), [22-23](#)

Monoterapia, [199-201](#)

Muerte súbita inesperada (SUDEP), [74-75](#), [349-350](#)

Muestras de sangre, obtención, fármacos antiepilépticos y, [211](#)

Mujeres, consideraciones específicas, [319-325](#)

Mutaciones del gen LG11, [62](#)

Neumonía por aspiración, [45](#)

Neuroimagen

- en el estado epiléptico, [311](#)
- en las crisis, [178-179](#)

Neuronas

- activación por neurotransmisores, [14-18](#), [17f](#)
- excitadoras presinápticas y posinápticas, [236f](#)
- inhibidoras presinápticas y posinápticas, [237f](#)
- talámicas de relevo, [23-24](#), [24t](#)

Neurotransmisores, [14-15](#), [17f](#), [18-20](#), [21f](#)

Niños. V. *también* Epilepsia abdominal frente a migraña abdominal, [194-195](#)

- absorción de fármacos en, [237](#)
- asesoramiento, [345-348](#)
- cognición, [337-338](#)

consideraciones quirúrgicas, [227](#)
crisis de apnea cianóticas, [191-192](#), [193t](#)
crisis febriles, [153-157](#)
depresión, [336-337](#)
dieta cetógena, [228](#)
dosis de fármacos, [246-247t](#)
encefalopatías, [132-139](#)
epilepsia frente a trastorno del movimiento, [189-191](#)
epilepsias focales, [121-127](#)
epilepsias generalizadas, [127-129](#)
episodios de fijación de la mirada, [195](#)
fármacos de elección, [207-208](#)
migraña, [340-341](#)
problemas de aprendizaje, [338](#)
síncope, [181-182](#)
síncope pálido infantil, [191-192](#), [193t](#)
síndrome del Q-T prolongado, [192-194](#)
trastorno por déficit de atención con hiperactividad, [335-336](#)
trastornos de ansiedad, [339-340](#)
trastornos de conducta, [338-339](#)
trastornos psiquiátricos, [335-336](#)

Niveles en sangre. V. Concentración plasmática de fármaco/s

N-metil-D-aspartato (NMDA), [167](#)

Núcleo reticular del tálamo (NRT), [19-21](#)

Opiáceos, crisis inducidas por, [164](#)

Oxcarbazepina

en el embarazo, [279](#)

farmacocinética, [276](#)

formas farmacéuticas, [277](#)

indicaciones, [275-276](#)
interacciones farmacológicas, [278](#)
para las crisis, [203-204](#), [205t](#)
posología, [277](#)
toxicidad, [277-278](#)

Pacientes de edad avanzada, consideraciones

diagnósticas, [327](#)
etiológicas, [326](#)
sobre epidemiología, [246](#)
sobre farmacología clínica, [327-329](#)
sobre fármacos antiepilépticos, [328-332](#), [330t](#)
sobre interacciones farmacológicas, [328](#)
sobre la conducta a seguir, [329-332](#)
sobre morfología de las crisis, [326](#)

Parálisis de Todd, [31](#)

Penicilina, crisis y, [164](#)

Pensamiento, crisis inducidas por tareas mentales, [169](#)

Pérdida de memoria, [40-41](#)

Personalidad interictal, [40](#)

Picnolepsia, [127](#)

Piridoxina, [90](#),

Polifarmacia, consecuencias, [329](#)

Politerapia, [200](#)

Porfiria, fármacos seguros y no seguros, [165t](#)

Potenciales

de acción, [16f](#)
electroencefalográficos, [18](#)
postsinápticos (PPS), [15-18](#), [17f](#)

Prednisona para el SKL, [138](#)

Preeclampsia, [166-167](#)

Pregabalina

- estados patológicos y, [280](#)
- farmacocinética, [279-280](#)
- formas farmacéuticas, [280](#)
- indicaciones, [279](#)
- mecanismo de acción, [245t](#)
- posología, [280](#)
- toxicidad, [280](#)

Primeros auxilios en las crisis, [70-72](#)

Primidona

- en el embarazo, [211](#)
- farmacocinética, [281](#)
- formas farmacéuticas, [282](#)
- indicaciones, [281](#)
- interacciones farmacológicas, [282](#)
- mecanismo de acción, [245t](#)
- para las crisis, [203](#), [204](#), [156t](#)
- posología, [281-282](#)
- toxicidad, [282](#)

Prueba de Wada, [218-219](#)

Prueba del amobarbital intracarotídeo, [218-219](#)

Psicosis en las crisis parciales complejas, [41](#)

Punción lumbar, [310-311](#)

Puntas

- en el EEG, [19f](#), [21f](#)
- centrotemporales, [121](#), [125f](#)

Receptores GABA, [233-234](#)

Redes neuronales, [22-23](#)

Resección extratemporal, [222t](#)

Resonancia magnética (RM)

en la displasia cortical focal, [70f](#)

en la epilepsia, [178-179](#), [217-218](#)

en los espasmos infantiles, [106f](#), [107](#)

funcional, [219](#)

Seguros de vida, epilepsia y, [350](#)

Seguros sanitarios, epilepsia y, [350](#)

Signos motores, crisis parciales simples, [31-32](#)

Sinapsis excitadora, [15](#), [16f](#), [17f](#)

Sinapsis inhibitoria, [15](#), [16f](#), [17f](#)

Síncope

convulsivo, [182](#)

frente a crisis epiléptica, [184t](#)

frente a epilepsia, [181-183](#)

pálido infantil, [191-192](#), [193t](#)

Síndrome/s

de Doose, [117](#)

de Dravet, [116-117](#), [157](#)

de epilepsia del lóbulo temporal mesial, [60](#)

de hemiconvulsión-hemiplejia (SHH), [75](#), [97](#)

de Janz, [147](#)

de Kojewnikow, [65](#)

de Landau-Kleffner (SLK)

definición, [136-137](#)

etiología, [138](#)

hallazgos

electroencefalográficos, [137](#)

manifestaciones, [136-137](#)

mecanismos básicos, [137](#)

- pronóstico, [139](#)
- tratamiento, [138](#)
- de Lennox-Gastaut (SLG), [50f](#), [97](#), [111](#)
 - definición, [115](#), [132](#)
 - hallazgos
 - electroencefalográficos, [132-133](#), [133f](#)
 - pronóstico, [135-136](#)
 - semiología de las crisis, [115](#), [132](#)
 - tratamiento, [133-134](#)
- del intervalo Q-T prolongado, [192-194](#)
- de Otahara, [95](#), [103](#)
- de Panayiotopoulos, [126](#), [127](#)
- de West
 - conducta a seguir, [106-108](#)
 - definición, [99](#)
 - diagnóstico diferencial, [102-103](#)
 - etiología, [103-106](#), [104t](#)
 - hallazgos
 - electroencefalográficos, [100-102](#)
 - inicio, [98](#)
 - mecanismos, [102](#)
 - pronóstico, [110-111](#)
 - semiología de las crisis, [99-100](#)
 - tratamiento, [108-110](#)
- epiléptico mioclónico-astático, [117](#)
- epilépticos relacionados con el alcohol, [157-161](#)
 - conducta a seguir, [160](#)
 - diagnóstico diferencial, [160](#)
 - etiología, [159-160](#)
 - hallazgos

- electroencefalográficos, [159](#)
- manifestaciones, [157-159](#), [158t](#)
- mecanismos básicos, [159](#)

- epilépticos relacionados con fármacos o drogas
 - crisis inducidas por sustancias de uso recreativo, [162-164](#)
 - crisis inducidas por sustancias de uso no recreativo, [164](#)
 - crisis por abstinencia a sustancias, [164-165](#)

Síntomas

- disfásicos, [33](#)
- dismnésicos, [33](#)
- somatosensoriales, [32-33](#)

Spasmus nutans, [55](#), [114](#)

Sueño

- de movimientos oculares rápidos (REM), [100](#), [112](#)
- no REM, síndrome de Lennox-Gastaut y, [132-135](#)

Sulfato de magnesio, [167](#)

Televisión y niños con epilepsia, [347](#)

Temblor, [189-191](#)

Terrores nocturnos. V. Trastorno/s del sueño

Tiagabina, hidrocloreuro, [110](#)

- en el embarazo, [269](#)
- farmacocinética, [267-268](#)
- formas farmacéuticas, [268](#)
- indicaciones, [267](#)
- interacciones farmacológicas, [268-269](#)
- mecanismo de acción, [245t](#)
- para las crisis, [203-204](#), [205t](#)
- posología, [247t](#), [249t](#), [268](#)
- toxicidad, [268](#)

Tic. V. Trastorno/s del movimiento

Tomografía computerizada (TC)

en la epilepsia, [178-179](#)

en los espasmos infantiles, [81](#)

por emisión de fotón único (SPECT), [217-218](#)

Tomografía por emisión de positrones (PET), [217-218](#)

Topiramato, [110](#)

en el embarazo, [286](#)

farmacocinética, [283-284](#)

formas farmacéuticas, [284](#)

indicaciones, [283](#),

interacciones farmacológicas, [285](#)

mecanismo de acción, [245t](#), [283](#)

para el síndrome de Lennox-Gastaut, [134](#)

para las crisis, [203-204](#), [205t](#)

posología, [247t](#), [249t](#), [284](#)

toxicidad, [284-285](#)

Toxemia gravídica, [166-167](#)

Transección subpial, [223t](#), [226](#)

múltiple (TSM), [223t](#), [226](#)

Transformación ictal rítmica (TIR), [35](#)

Trastorno/s

de ansiedad, [339-340](#), [342](#)

de conducta, [338-339](#)

del habla, [136-137](#)

del movimiento, [189-191](#)

del sueño, [194](#)

metabólicos, [88t](#)

por déficit de atención con hiperactividad, [335-336](#)

Tratamiento quirúrgico

consideraciones en niños, [227-228](#)
EEG, [219-221](#)
estudios de imagen, [217-218](#)
estudios neuropsicológicos, [218-219](#)
evaluación preoperatoria, [216-217](#)
indicaciones y contraindicaciones, [214-216](#), [215t](#)
para la epilepsia resistente al tratamiento médico, [72-73](#)
para los espasmos infantiles, [110](#)
selección de pacientes, [215-216](#)

Traumatismo/lesión craneal

en crisis tónico-clónicas, [44](#)
fármacos antiepilépticos tras un, [213-214](#)

Vagabundeo, [41](#)

Vías respiratorias manejo, [299-300](#)

Videojuegos y niños con epilepsia, [347](#)

Vigabatrina, [110](#)

en el embarazo, [287](#)
farmacocinética, [286](#)
indicaciones, [286](#),
interacciones farmacológicas, [287](#)
mecanismo de acción, [245t](#)
posología, [247t](#), [286](#)
toxicidad, [287](#)

Zonisamida

en el embarazo, [289](#)
farmacocinética, [288](#)
indicaciones, [287-288](#)
interacciones farmacológicas, [289](#)

mecanismo de acción, [245t](#), [287](#)

para las crisis, [203-204](#), [205t](#)

posología, [249t](#), [288](#)

toxicidad, [289](#)