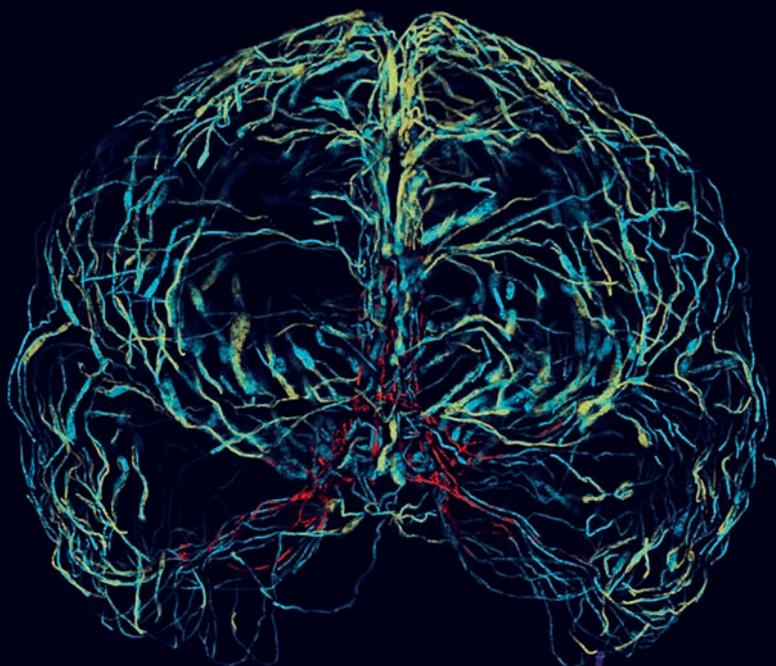


Epilepsia

Herramientas actuales para el diagnóstico y tratamiento



Michele Brêda Yepes
Teresa Corona Vázquez

Facultad de Medicina



Epilepsia

Herramientas actuales para el diagnóstico y tratamiento

Michele Brêda Yepes
Teresa Corona Vázquez

Facultad de Medicina



Epilepsia: herramientas actuales para el diagnóstico y tratamiento

Primera edición, 2023

ISBN 978-607-7548-66-9

© 2023 Universidad Nacional Autónoma de México-Edición y Farmacia
SA de CV

Editado por: Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores)
Av Chamizal 97, Colonia La Trinidad
56130 Texcoco, Estado de México

www.bibliotecamedica.mx
www.nietoeditores.com.mx

Contenido

Prólogo	XV
Autores	XVII
Capítulo 1	
<i>Antecedentes, epidemiología e historia de la epilepsia</i>	1
Introducción	1
Epidemiología	2
Antecedentes, historia y personajes importantes	5
Referencias	15
Capítulo 2	
<i>Generalidades y definiciones de la epilepsia</i>	17
Introducción	17
Definiciones	18
Crisis provocadas y no provocadas	19
Epileptogénesis y factores de riesgo	20
Etiología	21
Conclusiones	24
Referencias	24
Capítulo 3	
<i>Clasificación internacional de las crisis epilépticas en los años y en la actualidad</i>	25
Antecedentes históricos	25

Clasificación de las crisis epilépticas, síndromes epilépticos y epilepsia previas	27
Clasificación actual de las crisis epilépticas	32
Etiología de las epilepsias en la clasificación de 2017	38
Consideraciones finales	39
Conclusiones	40
Referencias	41

Capítulo 4

<i>Intervención en la primera crisis epiléptica</i>	43
Introducción	43
Abordaje diagnóstico de primera crisis	44
¿Se trata de una crisis epiléptica?	44
¿Es una crisis epiléptica provocada o no provocada?	47
¿Es la primera crisis?	48
¿Cómo establecer el diagnóstico? ¿Qué pruebas deben practicarse?	49
¿Cuál es el riesgo de recurrencia?	51
¿Debe iniciarse el tratamiento?	52
¿Es epilepsia?	53
Situaciones especiales	54
Repercusión psicosocial	54
Consejos de estilo de vida luego de la primera crisis	55
Referencias	56

Capítulo 5

<i>Semiología e inicio de las crisis, su localización anatómica</i>	59
Introducción	59
Concepto de red epiléptica	61
Tipos de crisis	62
Crisis focales	63
Crisis generalizadas	65
Crisis con inicio desconocido	66
Crisis no clasificables	66
Tipo de crisis focales	66
Crisis focales motoras	66
Crisis focales tónicas	66
Crisis focales clónicas	67

Crisis focales mioclónicas	68
Crisis acinéticas	68
Crisis hipermotoras	69
Crisis focales no motoras	69
Aura	69
Crisis autonómicas	70
Crisis afectivas (emocionales)	70
Crisis cognitivas	71
Crisis sensoriales	71
Crisis sensitivas	72
Crisis generalizadas	72
Crisis de ausencias	72
Crisis generalizadas mioclónicas	74
Crisis generalizadas tónico-clónicas	74
Crisis generalizadas tónicas	75
Crisis generalizadas clónicas	75
Crisis generalizadas atónicas	75
Crisis con inicio desconocido	76
Tipo de crisis focales según su localización	77
Crisis de lóbulo frontal	77
Región frontal dorsolateral	77
Región frontal Ventromedial	79
Región orbitofrontal	80
Crisis de lóbulo temporal	80
Crisis insulares	82
Crisis parietales	83
Crisis occipitales	83
Valor localizador-lateralizador de algunos signos y síntomas en epilepsia focal	84
Conclusiones	88
Bibliografía	89

Capítulo 6

Diagnóstico

Introducción	91
Abordaje en epilepsias de reciente diagnóstico	92
Electroencefalograma digital	93
Estudios de neuroimagen	94
Tomografía computada	94

Imagen por resonancia magnética	95
Etiologías de las epilepsias y pruebas diagnósticas específicas	96
Etiología estructural	97
Etiología genética	100
Etiologías infecciosas	105
Etiologías metabólicas	105
Etiología Inmunitaria	108
Referencias	110

Capítulo 7

<i>Electroencefalografía y videoelectroencefalografía</i>	113
Electroencefalograma	113
Historia	113
Generalidades	115
Indicaciones y definiciones	118
Patrones específicos de enfermedades más comunes	119
Epilepsias focales	120
Epilepsia mesial del lóbulo temporal	120
Epilepsia neocortical del lóbulo temporal	123
Epilepsia del lóbulo frontal	124
Epilepsia del lóbulo parietal	126
Epilepsia del lóbulo occipital	127
Epilepsias generalizadas	129
Epilepsia de ausencia de la infancia	129
Epilepsia de ausencia juvenil	131
Epilepsia mioclónica juvenil	132
Epilepsia con crisis tónico-clónico generalizadas	134
Video-electroencefalograma	135
Datos lateralizadores durante las crisis	136
Referencias	137

Capítulo 8

<i>Evaluación neurofisiológica invasiva en cirugía de epilepsia</i>	141
Introducción	141
Objetivo de la evaluación neurofisiológica invasiva en cirugía de epilepsia	142

Indicaciones para la evaluación neurofisiológica invasiva en cirugía de epilepsia	142
Técnicas neurofisiológicas invasivas preoperatorias	144
Tipos de electrodos de electroencefalograma invasivo prolongado	144
Técnicas de registro de electroencefalograma invasivo prolongado	146
Estereoelectroencefalografía	149
Seguridad y complicaciones del monitoreo con electroencefalograma invasivo prolongado	150
Técnicas neurofisiológicas invasivas intraoperatorias	150
Electrocorticografía intraoperatoria	151
Indicaciones	151
Registro y hallazgos de la electrocorticografía intraoperatoria e implicaciones pronósticas	152
Patrones de electrocorticografía intraoperatoria prerresección	152
Patrones de electrocorticografía intraoperatoria post-resección	152
Mapeo neurofisiológico intraoperatorio	153
Localización del surco central	153
Estimulación eléctrica directa de estructuras motoras supratentoriales	154
Estimulación eléctrica directa de áreas del lenguaje	155
Monitoreo de posdescargas y actividad epileptiforme	155
Consideraciones anestésicas	156
Resultados finales de la evaluación neurofisiológica invasiva en cirugía de epilepsia	157
Referencias	158

Capítulo 9

<i>Tratamiento farmacológico de las epilepsias</i>	159
Introducción	159
Clasificación de los medicamentos anticrisis	161
Eficacia: Evidencia disponible	164
Eficacia-evidencia para monoterapia inicial	164
Medicamentos anticrisis para las epilepsias focales	164
Medicamentos anticrisis para las epilepsias generalizadas	165

Guías de recomendación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)	166
Criterios inherentes al paciente	171
Criterios inherentes al fármaco	172
Falla de la monoterapia inicial	178
Conclusiones	183
Referencias	184

Capítulo 10

<i>Tratamiento farmacológico en la epilepsia en grupos especiales</i>	187
Introducción	187
Medicamentos anticrisis en enfermedad renal crónica	188
Medicamentos anticrisis en insuficiencia hepática	189
Medicamentos anticrisis en enfermedades cardiovasculares y epilepsia	189
Medicamentos anticrisis en enfermedades endocrinológicas y epilepsia	190
Medicamentos anticrisis en enfermedades respiratorias y epilepsia	191
Medicamento anticrisis en neuropatías, enfermedades reumatológicas y epilepsia	191
Medicamentos anticrisis en personas con VIH	192
Medicamentos anticrisis en el adulto mayor	193
Conclusiones	196
Referencias	198

Capítulo 11

<i>Epilepsia farmacorresistente</i>	199
Introducción	199
Definición	199
Aspectos epidemiológicos	200
Pseudorresistencia	203
Patrones de resistencia en epilepsia: historia natural de la enfermedad, progresión y respuesta terapéutica a lo largo del tiempo	204
Mecanismos implicados en la farmacorresistencia	205
Conclusión	208
Referencias	208

Capítulo 12

Tratamiento quirúrgico de la epilepsia	209
Introducción	209
Metodología del proceso de estudio y selección	211
Procedimientos quirúrgicos diagnósticos	211
<i>Electrocorticografía</i>	211
<i>Electrocorticografía más electrodos profundos</i>	213
<i>Estereoelectroencefalografía</i>	213
Procedimientos quirúrgicos terapéuticos	215
<i>Cirugía resectiva</i>	215
<i>Lobectomía temporal anterior</i>	215
<i>Amigdalohipocampectomía selectiva</i>	218
<i>Resecciones corticales y lesionectomías</i>	219
<i>Técnicas ablativas</i>	220
<i>Desconexiones</i>	222
<i>Callosotomía</i>	223
<i>Transección subpial múltiple</i>	224
Neuromodulación extracraneal e intracraneal	227
Estimulación del nervio vago	227
Estimulación cerebral profunda	229
Estimulación de asa cerrada o responsiva	231
Referencias	234

Capítulo 13

Neuromodulación en epilepsia fármacorresistente	237
Introducción	237
Indicaciones	238
Terapias de neuromodulación eléctricas aprobadas en humanos	238
<i>Dispositivos de asa cerrada y abierta</i>	239
VNS	239
ANT-DBS	242
RNS	242
Predictores de respuesta clínica a las terapias invasivas de neuromodulación	243
Evidencia de eficacia comparativa de las terapias invasivas de neuromodulación	243
Referencias	244

Capítulo 14

<i>Muerte súbita en epilepsia y riesgos</i>	247
Epidemiología	247
Factores de riesgo	249
Fisiopatología	250
<i>Alteraciones respiratorias</i>	250
<i>Alteraciones cardíacas</i>	251
<i>Alteraciones cerebrales</i>	251
Genética de la muerte súbita en epilepsia	252
Hallazgos de estudio de imagen	252
Hallazgos patológicos	253
Importancia de comunicación de riesgo	253
Medidas de prevención	254
Conclusión	256
Referencias	256

Capítulo 15

<i>Estado epiléptico: actualidades en el diagnóstico y tratamiento</i>	259
Introducción	259
Incidencia y prevalencia	260
Repercusión de la enfermedad y morbimortalidad	260
Definiciones y conceptos	261
Fisiopatología: nacimiento de los tiempos T1 y T2	261
Ejes ILAE en el abordaje de estado epiléptico	262
Estado epiléptico refractario y superrefractario	265
Tratamiento	265
Atención complementaria: estudio de laboratorio y gabinete	268
Estudios de imagen en estado epiléptico	268
Estudios de laboratorio en estado epiléptico	268
Punción lumbar en estado epiléptico	268
Monitoreo encefalográfico continuo en estado epiléptico	268
Escalas de estado epiléptico y su utilidad pronóstica	270
Otras manifestaciones de estado epiléptico	270
Estado epiléptico no convulsivo	270
Estado epiléptico focal motor (incluida la epilepsia parcial continua)	271
Conclusiones	271
Referencias	271

Capítulo 16

<i>Epilepsia en la mujer y sus opciones terapéuticas</i>	275
Introducción	275
Cambio hormonales en la mujer y su relación con la epilepsia	276
Epilepsia catamenial	278
Tratamiento, indicaciones e interacciones medicamentosas en mujeres en edad fértil y con métodos anticonceptivos	281
Epilepsia y suplementación con ácido fólico en la edad fértil o durante el embarazo	282
Indicaciones e interacciones con métodos anticonceptivos	282
Anticoncepción de emergencia en epilepsia	284
Indicación de medicamentos anticrisis durante el embarazo y lactancia	285
Metabolismo de medicamentos anticrisis durante el embarazo	288
Epilepsia y periodo de lactancia	289
Complicaciones	289
Enfermedad hipertensiva del embarazo y epilepsia	290
Hemorragia posparto y epilepsia	291
Epilepsia y menopausia	291
Conclusión	293
Referencias	293

Capítulo 17

<i>Epilepsia y tumores en el sistema nervioso central</i>	295
Antecedentes	295
Epilepsia asociada con un tumor	295
Estado epiléptico	299
Epilepsia en el paciente con cáncer sistémico	299
<i>Tratamiento</i>	300
Epilepsia paraneoplásica	303
Hallazgos tumorales en cirugía de epilepsia	306
Bibliografía	306

Capítulo 18

<i>Epilepsia y crisis epilépticas en menores de 18 años</i>	307
Introducción	307
Fisiopatología de las crisis en el cerebro en desarrollo	308
Susceptibilidad a las crisis del cerebro en desarrollo	308
Consecuencias clínicas	310
Crisis Febriles	310
<i>Crisis febriles simples</i>	312
<i>Crisis febriles complejas</i>	313
<i>Estado epiléptico febril</i>	313
Recurrencia de las crisis febriles	314
Crisis febriles y esclerosis del hipocampo	314
Tratamiento	314
Epilepsia en niños evaluación inicial	315
<i>Epidemiología de la epilepsia en niños menores de 18 años</i>	315
<i>Evaluación del paciente pediátrico con crisis epilépticas</i>	315
<i>Anamnesis y exploración física</i>	316
<i>Examen físico</i>	317
Edad a la manifestación de la epilepsia	318
Momento de las crisis	319
Estudios complementarios	320
<i>Punción lumbar</i>	320
<i>Electroencefalograma</i>	321
Estudios de imagen	322
Síndromes epilépticos en pacientes pediátricos	322
<i>Encefalopatías del periodo neonatal</i>	322
Síndrome de Othahara	323
Encefalopatía mioclónica temprana	324
Síndrome de West	325
Síndrome de Dravet	327
Síndrome de Doose	328
Síndrome de Lennox Gastaut	329
Síndrome de Landau-Kleffner, y punta onda lenta continua del sueño	331
Epilepsia mioclónica juvenil	331
Epilepsia benignas focales de la infancia	332

<i>Epilepsia benigna con puntas centro-temporales</i>	332
<i>Síndrome de Panayiotopoulos</i>	334
<i>Epilepsia idiopática occipital de la infancia de Gastaut o epilepsia parcial benigna con paroxismos occipitales</i>	334
Dieta Cetogénica	335
Cannabidiol y derivados de la Cannabis	335
Referencias	335

Capítulo 19

<i>Epilepsia y comorbilidades psiquiátricas</i>	337
Introducción	337
Clasificación de los trastornos psiquiátricos en epilepsia	338
Depresión y ansiedad en epilepsia	338
<i>Etiopatogenia</i>	339
<i>Manifestación clínica y diagnóstico</i>	339
<i>Tratamiento</i>	340
Psicosis en epilepsia	342
<i>Psicosis ictal</i>	343
<i>Psicosis postictal</i>	343
<i>Psicosis interictal</i>	343
<i>Psicosis alternante</i>	344
<i>Psicosis posquirúrgica</i>	344
<i>Psicosis relacionada a medicamentos anticrisis</i>	344
<i>Etiopatogenia</i>	345
<i>Tratamiento</i>	345
Conclusiones	346
Referencias	347

Capítulo 20

<i>Crisis psicógenas no epilépticas (trastorno neurológico funcional convulsivo)</i>	349
Introducción	349
Historia y evolución del concepto	350
Epidemiología	352
Fisiopatología	353
Diagnóstico de las crisis no epilépticas psicógenas	356
Tratamiento	358
Referencias	360

Capítulo 21

<i>Criterio de libertad de crisis</i>	361
Introducción	361
Definiciones y criterios de libertad de crisis	362
¿Cuándo suspender el medicamento anticrisis?	362
Riesgo de recurrencia	364
Toma de decisión: suspender los medicamentos anticrisis	367
Conclusiones	369
Referencias	369

Prólogo

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica con alta prevalencia a nivel mundial, siendo más frecuente en países en vías de desarrollo que en países desarrollados. Esta condición representa un problema que afecta en gran medida la calidad de vida de muchas personas y es además un reto para la salud pública.

El desarrollo constante de conocimiento mediante la investigación preclínica y clínica retroalimenta los paradigmas actuales que rigen la prevención, diagnóstico y tratamiento de la epilepsia, por lo que cada vez son más los hallazgos que permiten un mejor control de las crisis epilépticas en las personas que la padecen. No obstante, es prioritaria la difusión de dicho conocimiento y de los precedentes que han permitido desarrollar lo que hoy tenemos a disposición para la atención de las personas con epilepsia. Tan solo en la última década se publicaron la nueva clasificación de crisis epilépticas y cuatro artículos que engloban los síndromes epilépticos y epilepsias que son abordados en esta obra.

Este libro titulado: “Epilepsia: Herramientas actuales para el diagnóstico y tratamiento”, está dirigido a médicos generales y especialistas dedicados a la atención de pacientes con epilepsia y en él se describe el conocimiento actual sobre la epilepsia con un enfoque clínico para que se identifiquen los diferentes tipos de crisis epilépticas, síndromes epilépticos y epilepsias, el manejo de la primera crisis epiléptica, el procedimiento diagnóstico, el tratamiento y comorbilidades; todo orientado como una referencia para tratar al paciente con epilepsia en la práctica médica diaria.

Al mismo tiempo, se incluyen capítulos con enfoque en grupos específicos de pacientes con epilepsia que requieren un profundo análisis independiente, como la epilepsia en la mujer, epilepsia en niños, cómo tratar al paciente farmacorresistente que involucra la cirugía de epilepsia y neuromodulación; entre otros.

Como autores y coautores participaron especialistas y subespecialistas, todos con interés y experiencia en el área de epileptología; es relevante mencionar que se conjuntaron en el desarrollo de esta obra quienes tienen una formación y carrera reciente y otros con una trayectoria más amplia; logrando que ambas perspectivas confluyan en cada capítulo proporcionando información de alta calidad.

Es pertinente hacer referencia a la dedicación de las dos editoras desde la conceptualización hasta la realización y término de este libro. La Dra. Teresita Corona quien cuenta con un amplio conocimiento en las Neurociencias y dedicación a la Enseñanza de estas, lo que se constata con la visión de realizar este libro y la Dra. Michele Brêda Yepes quien cuenta con el entusiasmo y conocimientos actualizados debido a su reciente carrera como Epileptóloga Clínica, haciendo ambas un excelente trabajo en la edición de este libro.

Finalmente, es relevante hacer mención a la visión de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) sobre un mundo con personas cuyas vidas no sean limitadas por la epilepsia, y para ello es fundamental mejorar los estándares y la calidad de la atención médica que se le brinda a cada persona con esta enfermedad.

Ante esto, este libro contribuye con los objetivos establecidos por la ILAE en su estrategia rumbo al 2030, particularmente con los de “educación profesional y desarrollo” e “investigación e innovación”, siendo una referencia para los profesionales de la salud que brindan atención a pacientes con epilepsia y con información útil y accesible para el manejo óptimo de cada paciente.

Acad. Dra. Iris E. Martínez-Juárez

Neuróloga y Epileptóloga

Neuróloga egresada del Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN)

Epileptóloga egresada del Epileptology and Clinical Neurophysiology
Fellowship de UCLA, EUA

Jefa de la Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN)

Profesora de posgrado en Epileptología Clínica, INNN/UNAM

Coordinadora del CAIE 1 del Programa Prioritario de Epilepsia

Presidenta del Comité de Epilepsia del INNN

Autores

Coordinadoras

MICHELE DE LOURDES BRÉDA YEPES

Neuróloga y epileptóloga, División de estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

TERESA CORONA VÁZQUEZ

Neuróloga, jefa de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina UNAM. Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Investigadora Nacional Emérita del CONAHCyT.

Autores

ALFONSO ARELLANO REYNOSO

Neurocirujano, Neurocirugía Funcional, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

DIEGO ADRIÁN BARRIOS GONZÁLEZ

Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

MICHELE DE LOURDES BRED A YEPES

Neuróloga y epileptóloga, División de estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

TERESA CORONA VÁZQUEZ

Neuróloga. Jefa de la División de Estudios de Posgrado. Facultad de Medicina UNAM. Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Investigadora Nacional Emérita del CONAHCyT.

BERNARDO CACHO DÍAZ

Neurólogo, neurofisiólogo y neurooncólogo, maestro en Ciencias Médicas, Unidad de Neurociencias, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

JUAN ANDRÉS CALDERÓN MARTÍNEZ

Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

GRISelda Ytamar DEL CARMEN CÉSAR

Coordinadora de Post Approval Network, México, Medtronic.

ELVIRA CASTRO MARTÍNEZ

Neuróloga y epileptóloga, Departamento de Urgencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Subdirección de Enseñanza, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

DANIEL E CRAIL MELÉNDEZ

Profesor titular de la especialidad en Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, profesor adjunto del posgrado en Epileptología clínica, Unidad de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

RAÚL ALONSO DELGADO ENRÍQUEZ

Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

ALEXANDRA DÍAZ ALBA

Neuróloga y neurooncóloga, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tec de Monterrey, Región Occidente, Guadalajara, Jalisco.

MARÍA DEL CARMEN FERNÁNDEZ GONZÁLEZ ARACÓN

Jefa del Departamento de Neurofisiología Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, profesora titular de Neurofisiología Clínica, INNN-Universidad Nacional Autónoma de México.

ROBERTO CARLOS GARCÍA LUNA

Neurólogo y neurofisiólogo clínico, adscrito a Mioneuro SAS y Sociedad Médico Quirúrgica del Tolima, Colombia.

RAÚL ANWAR GARCÍA SANTOS

Neurólogo, Departamento de urgencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, adscrito del Centro Neurológico, Fundación Clínica Médica Sur, Neurofisiología Clínica Centro Médico ABC, Ciudad de México.

EMILIA M. GONZÁLEZ VILLAGÓMEZ

Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

LILIA J GÓMEZ RODRÍGUEZ

Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

KAREN EDITH GUZMÁN SÁNCHEZ

Neuróloga y epileptóloga, Centro Médico ABC, Ciudad de México, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.

MARICELA GUADALUPE HUITRÓN

Médico Pasante de Servicio Social por Vinculación, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

REINHARD JANSSEN AGUILAR

Psiquiatra, adscrito a la subdivisión de Medicina Interna del Hospital General Dr. Agustín O’Horan, Mérida, Yucatán.

MÁXIMO LEÓN VÁZQUEZ

Neurólogo y epileptólogo, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, coordinador de la Clínica de Epilepsia, Ciudad de México.

IRIS E MARTÍNEZ JUÁREZ

Clínica de Epilepsia, Neuróloga y epileptóloga, Centro de Atención Integral, Laboratorio de Neurofisiología Cognitiva y Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

SALVADOR MARTÍNEZ MEDINA

Residente del programa de Neurología Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

VIRIDIANA MARTÍNEZ MIRANDA

Médico investigador, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

MONTERRAT MONDRAGÓN MEDELLÍN

Residente de cuarto año de Psiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

ÁLVARO JOSÉ MORENO AVELLÁN

Médico adscrito al Departamento de Neurofisiología Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

ELMA PAREDES ARAGÓN

Neuróloga y epileptóloga, Clínica de Epilepsia, Departamento de Urgencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

JOSÉ MARIEL PÉREZ RAMÍREZ

Neurólogo pediatra, epileptólogo, profesor titular del Diplomado en Encefalografía Clínica pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

MANUEL ALEJANDRO DEL RÍO QUIÑONES

Neurólogo y epileptólogo, subdirector de Consulta Externa, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

ALAN DENILSON RIVERA RIVAS

Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

XANA ESMERALDA ROBLES CACHO

Ayudante de investigación, División de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México,
Ciudad de México.

MARÍA FERNANDA RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

Medico pasante del servicio social, Facultad de Medicina, Uni-
versidad Nacional Autónoma de México, División de Estudios de
Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma
de México, Ciudad de México.

RAMIRO RUIZ GARCÍA

Neuropsiquiatra, neurólogo cognitivo, Universidad de Western
Ontario, Canadá, subdirector de Enseñanza, Instituto Nacional
de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de
México.

DANIEL SAN JUAN ORTA

Adscrito a la Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología
y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México.

GIOVANNY SOCA CHAFRE

Laboratorio de Investigación en Patología Experimental, Hospital
Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

ARNOLD RENÉ THOMPSON CERNA

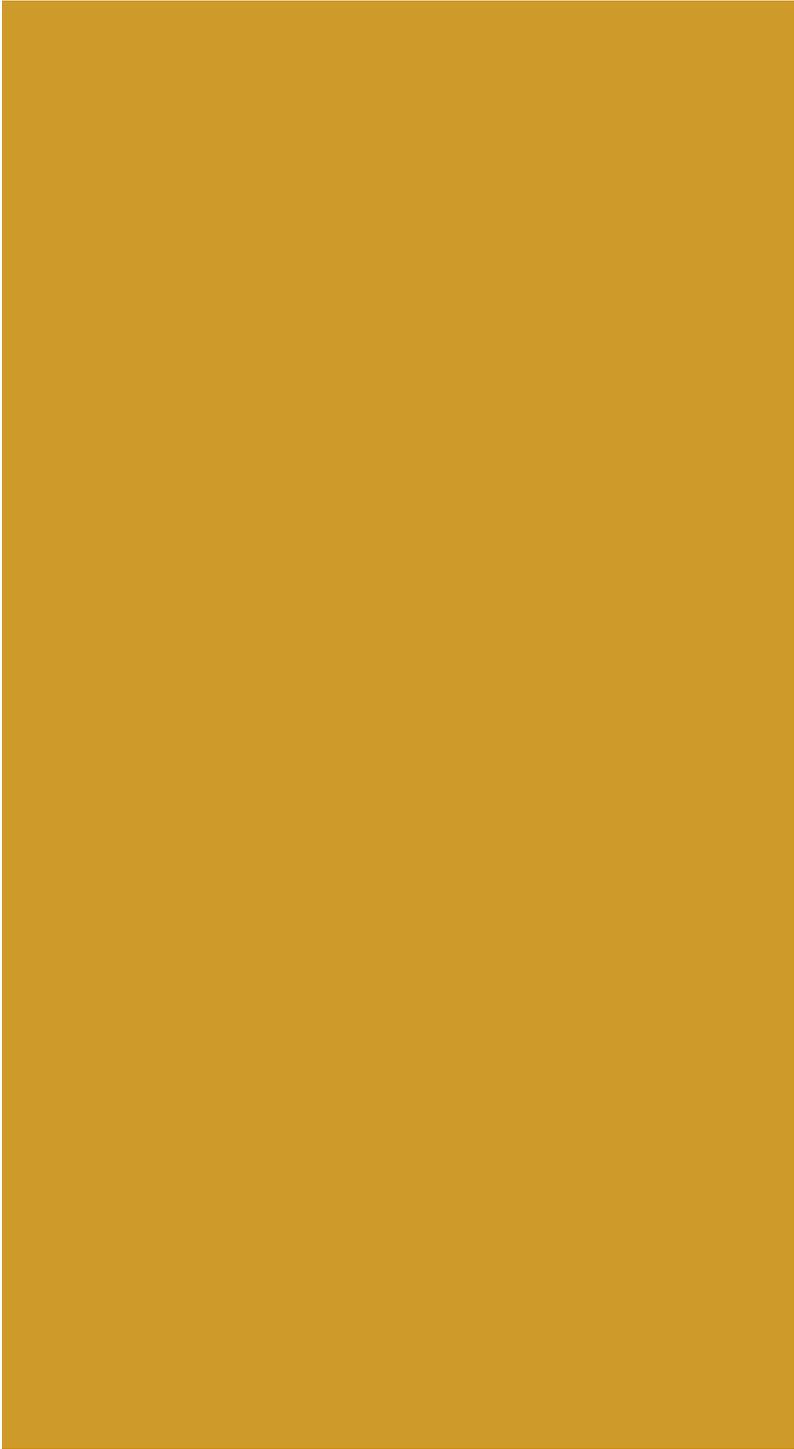
Neurólogo y epileptólogo, Universidad Nacional Autónoma de
Honduras.

LYDA VIVIANA VILLAMIL OSORIO

Neuróloga y epileptóloga clínica, adscrita a Mioneuro SAS y Socie-
dad Médico Quirúrgica del Tolima, Colombia.

ARTE DE PORTADA REALIZADO POR:

Nicole Breda – Artista plástica, Brasil.



Capítulo 1

Antecedentes, epidemiología e historia de la epilepsia

XANA ESMERALDA ROBLES CACHO, VIRIDIANA MARTÍNEZ MIRANDA,
MICHELE LOURDES BRÊDA, TERESA CORONA VÁZQUEZ

Introducción

Alrededor del mundo existen, aproximadamente, 50 millones de personas con epilepsia. Ésta, es una de las enfermedades neurológicas más comunes que afecta a personas de todas las edades, razas y clases sociales, independientemente de la localización geográfica.¹ Se estima que alrededor del 80% de las personas que padecen esta enfermedad viven en países de medianos y bajos ingresos y de estos, entre el 50 y 75% no reciben el tratamiento adecuado. La epilepsia es la causa de la pérdida de más de 13 millones de años-vida ajustados en función de la discapacidad y de más de 0.5% de la carga mundial de morbilidad.^{2,3}

La epilepsia constituye uno de los padecimientos neurológicos graves que afecta a niños y adultos en un porcentaje importante.⁴ Se prevé que la cantidad de personas con epilepsia aumente debido al incremento de la esperanza de vida y a la proporción de quienes superviven a las situaciones clínicas que pueden provocarla: riesgos perinatales, encefalitis, accidentes cerebrovasculares, etc. Casi la mitad de los casos de epilepsia coexisten con otras afecciones físicas o psiquiátricas (depresión [23%] y ansiedad [20%]), lo que se asocia con un peor pronóstico, genera aumento en las necesidades de atención sanitaria, disminución de la calidad de vida y mayor exclusión social.³

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), poco más o menos el 70% de las personas con epilepsia viven sin convulsiones después de dos a cinco años de tratamiento exitoso. A pesar de esto persisten conceptos erróneos de la enfermedad. Desde el punto de vista ortodoxo la ignorancia y prejuicios de su naturaleza genera renuencia a darles un hogar, un trabajo o aceptarlos como parientes o considerarlos no aptos para convertirse en esposos y padres.^{5,6}

En la actualidad, la mayoría de la población, los medios de comunicación e incluso algunos profesionales de la salud utilizan, indistintamente, los términos “personas con epilepsia” y “epiléptico”, este último con connotaciones negativas que deterioran la calidad de vida y refuerzan el estigma. En el año 2009 Fernandes y su grupo, en su artículo “Stop saying epileptic” demuestra la importancia de la elección del término y hace hincapié que el uso de “etiquetas inadecuadas” oculta la verdadera identidad de la persona y puede contribuir a aumentar las dificultades psicosociales y reforzar el estigma.⁷

Los altos costos en su atención se relacionan con un retraso en el diagnóstico y tratamiento; a pesar de ser significativo a nivel mundial. La epidemiología de esta enfermedad es poco comprendida en países de América Latina, donde debe considerarse que las cifras no pueden importarse de otros lugares en su totalidad porque la información obtenida en otras regiones solo es relevante en la población estudiada y no necesariamente refleja sus características; por lo tanto, la epidemiología de la epilepsia debe estudiarse donde pretende aplicarse sus resultados.⁸ La OMS reconoce a la epilepsia como una enfermedad imperativa en salud pública debido a su prevalencia en todos los grupos etarios y regiones del mundo, así como la gran repercusión que tiene en los años de vida ajustados por discapacidad y aspectos psicosociales. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Oficina Internacional para la Epilepsia (IBE) han establecido colaboraciones para promoverla como una enfermedad tratable, cerrar la brecha en la atención, tratamiento, educación e investigación con el propósito de erradicar el estigma.⁹

Epidemiología

En el ámbito mundial se estima una incidencia de 61.4 por cada 100,000 personas-año, con un patrón bimodal característico, donde el primer pico existe en la población pediátrica (menor a un año) y el segundo en los adultos mayores con un predominio discreto en el sexo masculino. Debe tenerse en consideración que esta cifra disminuye en los países

de altos ingresos, donde la incidencia promedio es de 48.9 por cada 100,000 personas-año.^{1,2} Este panorama cambia en México y en otros países de medianos a bajos ingresos donde el aumento es considerable y alcanza hasta 139 por cada 100,000 personas-año y 2.4 por cada 1000, después de los 65 años.¹⁰

De acuerdo con el análisis de la carga de la epilepsia en el mundo del Global Burden of Disease Study publicado en 2019, se estimó en 45.9 millones de individuos con epilepsia activa en 2016, con una prevalencia estandarizada por edad de 6.21 por 1,000 habitantes.⁴ En el caso de los países de altos ingresos esta cifra disminuye hasta 5.49, con un aumento en las regiones de medianos y bajos ingresos (prevalencia de 8.75 por cada 1,000 habitantes)¹ como es el caso de África, Asia Central, América Latina andina y Centroamérica, incluido México. En este último se estima una prevalencia de entre 10.8 a 11.5 casos por cada mil habitantes (**Figura 1.1**)¹⁰ y entre 180 a 400 por cada 100,000 habitantes en la población infantil.¹¹

Los datos se explican debido a la etiología y factores de riesgo de cada país. Estos últimos pueden prevenirse con estrategias en salud pública que incluyen: infecciones del sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico, evento vascular cerebral y riesgos durante el periodo perinatal; juntos representan, aproximadamente, el 25% de los casos de epilepsia.³

La epilepsia, como tal, tiene una baja mortalidad que se incrementa dos o tres veces más en comparación con la población general.¹² Cada año se calcula el fallecimiento de 125,000 personas con esta enfermedad de las que el 80% pertenece a los países de medianos y bajos ingresos (tasa de 19.8). Esta cifra disminuye considerablemente en los países de altos ingresos (tasa entre 1.6-3.0).^{1,2}

La población pediátrica tiene un riesgo de mortalidad incrementado: 228 casos por cada 100,000 niños con epilepsia; es decir, existe un riesgo incrementado de 5 a 10 veces más, comparado con el grupo etario correspondiente. En México, la epilepsia es una de las primeras diez causas de muerte en el grupo de 1 a 14 años.¹³

La mortalidad puede deberse a la causa de la epilepsia o a las crisis en sí mismas. En el primer caso, recae en los enfermos con lesiones cerebrales graves, enfermedades neurodegenerativas, complicaciones respiratorias, enfermedades cardiovasculares, infecciones y causas “no naturales”: traumatismo o suicidio. En el segundo caso se encuentra el ahogamiento,

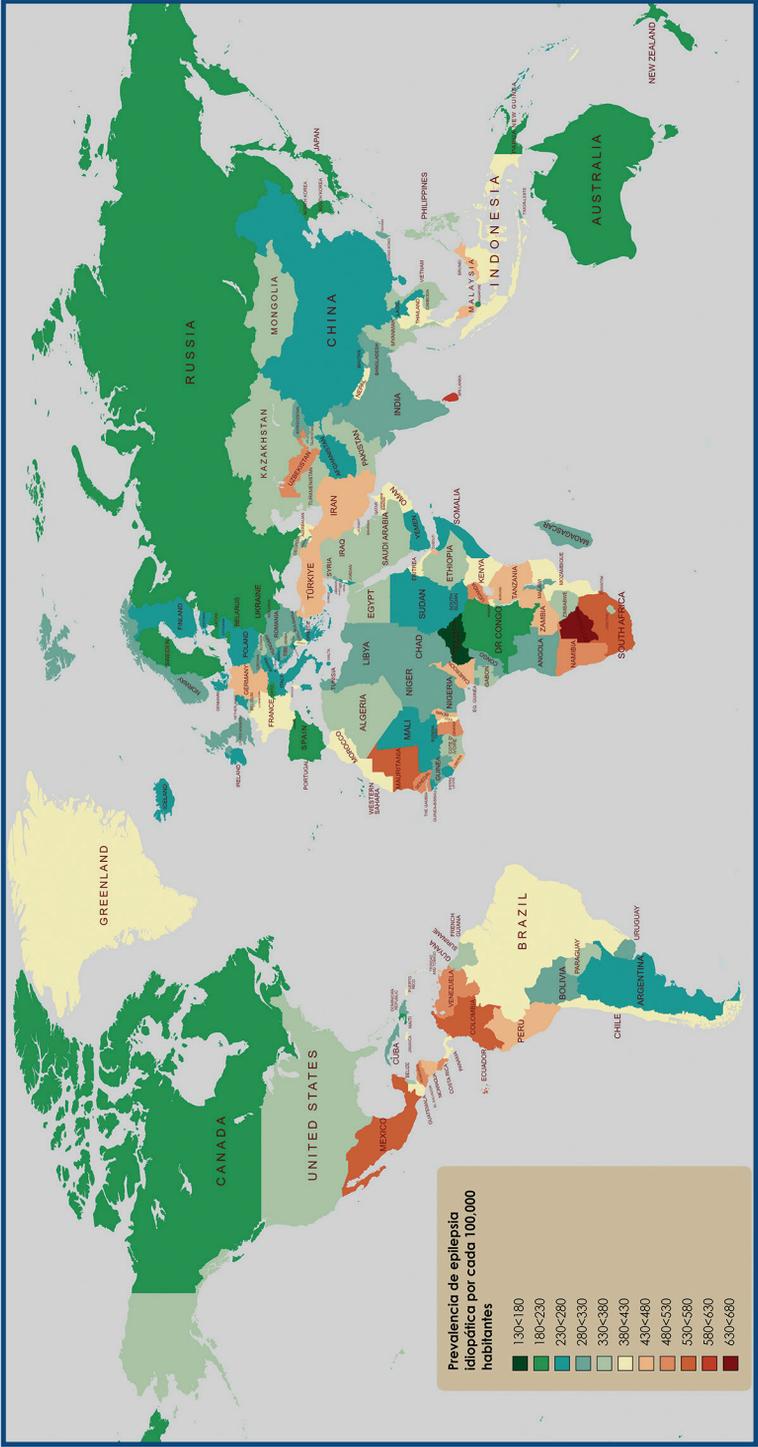


Figura 1.1. Prevalencia estandarizada por edad ($\times 100,000$) de epilepsia idiopática por país, 2016. Con permiso de Colaboradores en Epilepsia, Global Burden of Disease 2016. Modificado de Beghi E. The epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology 2020; 54 (2): 185-91.

estado epiléptico, broncoaspiración durante la crisis, accidentes durante éstas.¹² En un bajo porcentaje, la muerte súbita inexplicada en las personas con epilepsia (SUDEP), que es más frecuente en varones, adolescentes o adultos jóvenes con crisis epilépticas generalizadas que con frecuencia sucede durante el sueño y debida a paros cardiacos, donde pueden coexistir enfermedades concomitantes, como el síndrome de QT largo.¹⁴

A pesar del aparente “buen pronóstico” de la epilepsia, la alta tasa de mortalidad en los pacientes con esta enfermedad se debe a que el 73.3% de ellos no recibe tratamiento o lo recibe de manera inadecuado, denominado: brecha terapéutica. En los países de bajos ingresos es mayor al 75%, en los de bajos a medianos ingresos, mayor al 50% y en los de medianos a altos ingresos, menos del 10% (**Figura 1.2**). Esto depende de varios factores, entre los que destacan el ingreso per cápita por país, la población estudiada y los recursos de cada sistema de salud, la proporción de epileptólogos que proveen la atención a los pacientes (55.6% en países de bajos ingresos y 88.6% en países de altos ingresos), la distribución de recursos tecnológicos (máquinas de electroencefalograma) y, un punto a destacar, la disponibilidad limitada de los medicamentos anticrisis en el sector público.¹⁵

El pensamiento mágico-religioso persiste en algunos países de bajos ingresos, el rechazo hacia el tratamiento con fármacos, la falta de acceso a los servicios de salud, los costos de los medicamentos anticrisis y el desconocimiento de la enfermedad en la población, son contribuyentes al estigma y al aumento de la brecha en el tratamiento; estos han sido diana por más de 15 años de la Campaña Global en contra de la Epilepsia en colaboración con la ILAE, la OMS y el Buró Internacional para la Epilepsia.¹⁵

Antecedentes, historia y personajes importantes

A lo largo de la historia, la epilepsia ha sido un tema de gran incertidumbre y fascinación; según la época y cultura se le atribuyen diferentes etiologías, características, posibles tratamientos e, incluso, diferentes términos. Sin embargo, no recibía un nombre específico; proveniente del griego *epilambanein* (“apoderarse, poseer o afligir”), epilepsia es el término utilizado en la actualidad. Hay evidencia de que a lo largo de la historia han existido personas con epilepsia, incluso algunos personajes reconocidos mundialmente, por ejemplo Juana de Arco que experimentaba momentos de revelación y alucinación, Dostoyevski que sentía placer y alegría y Vincent van Gogh que tenía momentos de rabia durante las crisis epilépticas.^{16,17}

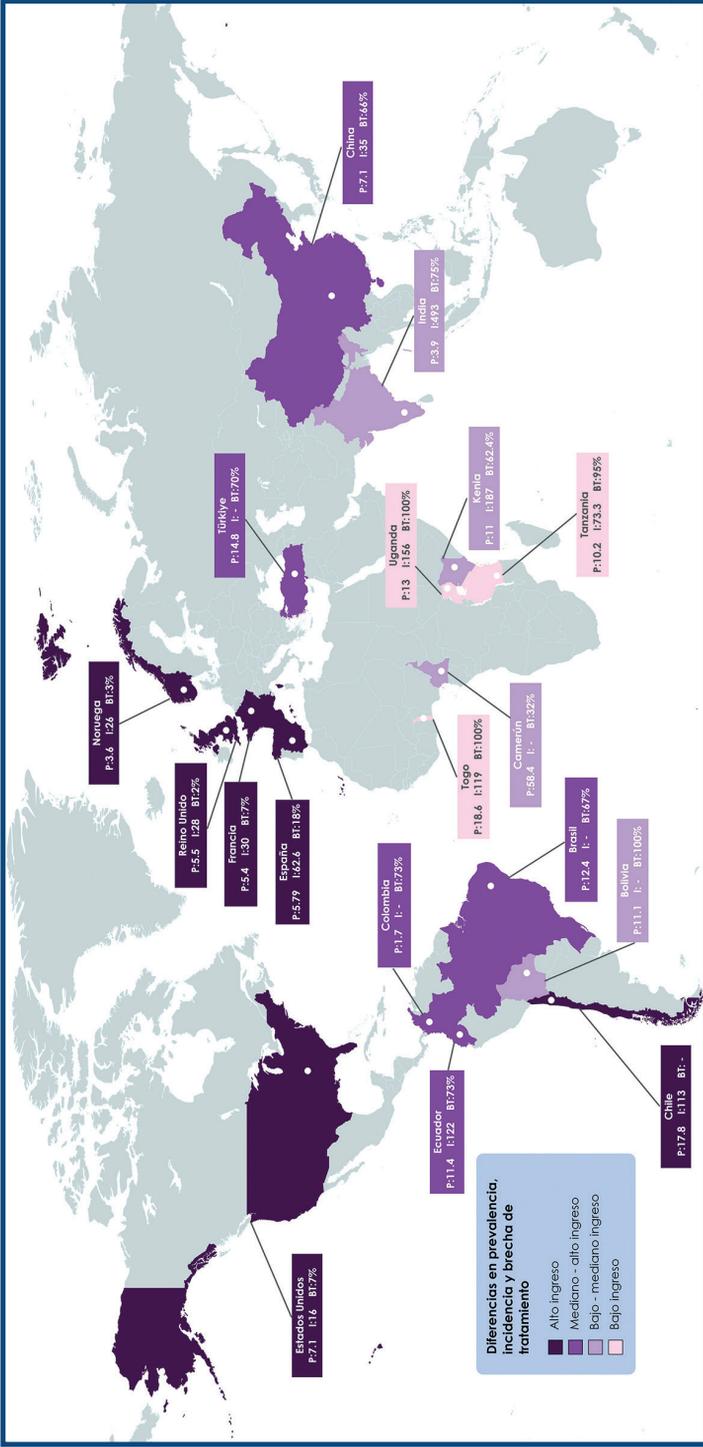


Figura 1.2. Diferencias en prevalencia, incidencia y brecha de tratamiento. El color representa la clasificación del Banco Mundial de índice de per cápita. P = Prevalencia de epilepsia activa, número de casos por cada 1000 personas. I = Incidencia de epilepsia, número de casos por cada 100,000 personas-año. BT = Brecha de tratamiento expresado en porcentaje. (-). Modificado de Epidemiological profile of epilepsy in low income populations.

La primera descripción de una crisis epiléptica data de la civilización en Mesopotamia en el año 2000 aC, en la que un exorcizador detalla los síntomas parecidos a los de una epilepsia: “su cuello giraba a la izquierda, manos y pies estaban tensos, con los ojos muy abiertos y de su boca brotaba espuma sin que él tuviera alguna conciencia”. A esto se le denominó “*antasubbû*” traducido como “la mano del pecado”, traído por el dios de la Luna debido a que se creía que estas personas habían roto las reglas sociales o de la religión.¹⁷

Descripciones posteriores se detallan en 1700 aC en textos médicos egipcios, como el papiro quirúrgico de Edwin Smith donde se refiere a las crisis epilépticas al describir a los pacientes que se estremecen excesivamente. Al parecer, este pasaje describe los primeros reportes de crisis focales secundarias a un traumatismo.¹⁷

Otro hallazgo se encuentra en el código Hammurabi (1790 aC) dónde “*bennu*” se plantea como otro posible término refiriéndose a la epilepsia, según el código, un esclavo podría ser devuelto y el dinero reembolsado si *bennu* aparecía dentro del mes posterior a la compra.¹⁷

Más tarde, los babilonios también describieron este padecimiento, atribuyéndoselo a los malos espíritus. “El Sakikku” (1067-1046 aC), uno de los textos más antiguos de esta civilización que significa “todas las enfermedades”, describe crisis febriles en población pediátrica, *petit y grand mal*, crisis focales y sensoriales, simples, parciales, complejas, crisis gelásticas, estado postictal, narcolepsia y el estado epiléptico.¹⁷

La palabra epilepsia se origina del verbo griego *epilambaneim* que significa, “apoderarse, poseer o afligir.” A lo largo de aquella época, los autores se referían a esta afección con distintos términos: enfermedad herculina, seliniasmos, enfermedad sagrada y demonismo. Según las características de los síntomas, se atribuía a diferentes deidades: Cibele, Poseidón, Marte, Hermes o Apolo. Alcameón de Croton (540-500 aC) fue el primer médico griego en sugerir que el cerebro era el centro de los sentidos, de la energía espiritual, el alma inmortal donde provenía el origen de la memoria y los pensamientos. Demócrito de Abdera (400-370 aC) escribió un libro de epilepsia donde sugirió que el centro del alma y la cognición se originan de la misma fuerza: el cerebro.¹⁷

Hasta ese momento la concepción de la epilepsia como una “enfermedad sagrada” reflejaba su ambigüedad. Comenzó a denominarse según los nombres de personajes que la padecían: la enfermedad del

Rey de Persia II, Julio César o la enfermedad herculina. Por lo tanto, la epilepsia se consideraba la enfermedad del genio, explicado por Aristóteles: *“los epilépticos tienen bilis negra en exceso, así como los genios que son propensos a tornarse melancólicos”*.¹⁷

En la mitología griega, Hércules, el semidiós hijo de Zeus y Alcmena tuvo la “enfermedad sagrada” caracterizada por ataques de locura y agresividad. Fruto de la infidelidad de Zeus, este personaje fue odiado por Hera y con el propósito de lastimarlo, envió a sus sirvientes para volverlo loco y hacerle creer que debía matar al rey Euristeo y su familia: *“Él no estaba en sí mismo, sus facciones se veían distorsionadas. Sus pupilas se movían en varias direcciones...”*

La enfermedad que se cree que padecía Hércules ha sido descrita como “estado crepuscular” o psicosis postictal, que se caracteriza por tener un intervalo de lucidez entre una crisis epiléptica y los síntomas psicóticos, con ilusiones religiosas, comportamiento violento o alucinaciones visuales, seguido de una crisis parcial casi siempre localizada en el lóbulo temporal.¹⁸

Durante aquella época, la descripción formal como enfermedad se le atribuyó a Hipócrates de Kos (460-380 aC), padre de la Medicina, quien criticaba fuertemente a quienes le atribuían un origen sagrado: *“Esta enfermedad, en mi opinión, no es más divina que cualquier otra; tiene la misma naturaleza que otras enfermedades, y la causa que da origen a las enfermedades individuales”*.¹⁷

Hipócrates llevó a cabo el primer procedimiento para su estudio en donde sugirió su causa y su tratamiento. Desde el punto de vista clínico describió la enfermedad y planteó el término de aura: *“Las personas que están habituadas a esta enfermedad tienen el presentimiento de cuándo un ataque es inminente, entonces huyen de los hombres a casa, si no está cerca, al lugar más desértico, donde menos personas vean la caída y escondan sus cabezas. Esto es el resultado de la vergüenza por su enfermedad, y no, como muchos sostienen, del miedo a lo divino”*. Entre otras de sus descripciones destacan: la forma en que se manifiesta en adultos y niños, su pronóstico, mortalidad y la relación entre la localización del traumatismo y los síntomas. A pesar de las formas de tratamiento existentes, Hipócrates la consideraba una enfermedad curable.¹⁷

Un personaje del que se ha presumido padecía epilepsia fue Julio César (100-44 aC). Durante la guerra civil de Roma, mientras se preparaba para combatir a las tropas de Pompeyo, a sus 54 años *“sus sentidos se desor-*

ganizaron e inmediatamente comenzó a sacudirse..." quizá se trataba de una crisis motora con aura. Posterior a ese evento viajó a España para continuar con la guerra y se dice que tuvo una segunda crisis. Regresó a Roma después de la batalla y hay documentos que relatan, al menos, dos crisis focales o parciales mientras se encontraba en una de las reuniones del Senado. La primera en la que *"comenzó a sentirse mareado y parecía confundido por un minuto, aunque nunca perdió la consciencia o la habilidad para hablar"*. En la siguiente crisis *"estaba temblando, duró unos segundos, lo que hizo que cayeran al suelo las hojas que sostenía en su mano"*. Hay muchas interpretaciones del origen de la epilepsia de Julio César; debido a que inició su padecimiento en la adultez, algunos autores consideran la posibilidad que se debiera a un tumor maligno o benigno, alguna enfermedad de transmisión sexual (neurosífilis) e, incluso, malaria, tuberculosis o neurocisticercosis porque viajaba con frecuencia.¹⁹

Uno de los médicos más conocidos durante el imperio romano fue Claudio Galeno (131-201 dC), quien definió a la epilepsia como una crisis de la mente y los sentidos acompañada de una caída repentina donde podía presentarse o no convulsiones. Areteus de Cappadocia fue el primero en describir las alucinaciones que preceden a las crisis como la percepción de círculos luminosos de varios colores, ruidos, olores desagradables o sensaciones en las manos y pies. Distinguió tres periodos principales posteriores a la caída de los pacientes: el primero que es la manifestación, caracterizada por inestabilidad y movimientos tónico-clónicos. El segundo periodo, el abatimiento, se caracterizaba por aparente sofocación y acompañamiento de erección. Finalmente, el periodo de cese donde involuntariamente había descarga urinaria, de heces o semen.¹⁷

Todos los avances de la epilepsia se desvanecieron durante la Edad Media. En esa época se creía que las personas que padecían esta enfermedad eran brujos o se encontraban poseídos. La cura para ello podía ser la convencional, mediante remedios botánicos. La forma mágica, al realizar trepanaciones en el cráneo según las fases lunares, la forma religiosa que consistía en ayuno, oraciones, exorcismos y finalmente la marginación social.²⁰ En el último siglo de esa época (siglo XV), numerosos personajes, según la religión católica, tuvieron el poder divino de curar la epilepsia: San Luis de Normandía, san Ubaldo de Gubbio, san Severino de Nórico y, entre muchos otros, san Valentín de Terni, el santo patrono de la epilepsia (**Figura 1.3**). Se desconoce el motivo por el que se le relaciona directamente con este padecimiento; sin embargo, basados en la pronunciación de su nombre, que es similar a la palabra



Figura 1.3. San Valentín.

“caída” en alemán antiguo, se le asocia, con frecuencia, con la “enfermedad de las caídas”. En la actualidad, en Francia, existe un hospital dedicado a este santo y al tratamiento de la epilepsia.²¹

Uno de los personajes más representativos de la historia francesa fue Juana de Arco (1412-1431) quien describía escuchar una voz externa de su lado derecho proveniente de una luz blanca que le atribuía al Arcángel Miguel, enviándole una misión para dirigirse a la iglesia y a Francia con el objetivo de ayudar durante el levantamiento que surgía en Orleans. Estos episodios duraban de segundos a pocos minutos y los presentaba de dos a tres veces por semana, incluso diario.²²

Se describen hipótesis donde consideran que Juana de Arco padecía alguna enfermedad psiquiátrica como esquizofrenia, empero, debido a la corta duración de los episodios que se presentaban al despertar, también se le atribuye a la epilepsia; esto se argumenta debido a que las manifestaciones se caracterizan por voces que les hablan a los pacientes en segunda persona y la asociación frecuente de alucinaciones visuales; además de que estas se relacionan con la personalidad, eventos pasados o recientes e incluso, con el contexto cultural o religioso que resulta en interpretaciones características para cada paciente, en este caso de contenido divino dada la educación que tuvo. A pesar de

todo esto debido a la inexistencia de una evaluación médica per se, el diagnóstico resulta en una hipótesis continua.²²

En muchas culturas, debido a la repentina pérdida de movimiento y conciencia y el estado de inanimación después de una crisis, la epilepsia se ha asociado con la muerte, y las tribus mesoamericanas no fueron la excepción; en el siglo XIV al XVI, para los aztecas, huastecos, mixtecos y olmecas, Tlazolteotl, fue una diosa de doble naturaleza ya que representaba el ciclo de la vida y la muerte, la tierra fértil y la tierra podrida, la purificación y expiación, la devoradora de los pecados de aquellos que confesaban y la diosa cruel, portadora de enfermedades; podía tomar posesión de las personas y causarles crisis epilépticas, con su boca podía curar al enfermo a través de la respiración, la saliva y la succión de la parte enferma (**Figura 1.4**); es representada expulsando la enfermedad de una persona, tiene la cara contorsionada, con ojos llorosos, las extremidades torcidas y la boca abierta que echa espuma



Figura 1.4. Diosa azteca Tlazolteotl, causante de enfermedades y de crisis epilépticas.

y escupe sangre mientras sostiene en una mano una mazorca (símbolo de la fertilidad) y en la otra un cascabel (flagelo de la enfermedad).²³

En la cultura náhuatl, se consideraba que las crisis eran el resultado de la posesión divina en los hechiceros. Denominados “cihuateteo”, los espíritus deificados de las mujeres fallecidas durante su primer parto, eran los causantes de la epilepsia, podían enfermar cualquier miembro de la población sin importar el sexo, edad o condición; a pesar de ello, no solo los hombres padecían esta enfermedad, también Xólotl, dios de los monstruos o deformes, al cual se le representaba al lado de una olla repleta de miembros retorcidos.²⁴

A inicios del siglo XVI, uno de los médicos más influyentes, Paracelso (1493-1541) enfatizó que la epilepsia no era causada por demonios o espíritus, sino que tenía un origen natural ya fuese por herencia, desnutrición o la calidad del semen.²⁰

Charles le Pois, médico francés (1563-1633) en su libro *De Medicina* describió que la epilepsia tenía su origen en el cerebro y se hacía evidente en diferentes partes del cuerpo, generalizándose y provocando pérdida de la conciencia.²⁰

Por dos médicos de la época, surgió la teoría química sobre este padecimiento: Francois le Boe (1614-1672) y Thomas Willis (1621-1675); el primero introdujo la idea de que los vapores ácidos irritaban a los espíritus de los animales en el cerebro, lo que provocaba las crisis epilépticas. Willis completó esta hipótesis, comentando que los espíritus de los animales liberaban partículas químicas vitriólicas (de sulfato) que se introducían en la sangre y penetraban en el cerebro y médula espinal, provocado irritación de los nervios y a su vez el “estallido” de los músculos, que hacen referencia a una crisis epiléptica. Este médico también describió la incontinencia urinaria y la pérdida de memoria en el estado postictal.²⁰

En el siglo XVIII se mantenía la idea de que la epilepsia era una enfermedad idiopática, que tenía su origen en el cerebro y afectaba a otros órganos, fue hasta 1770 que el neurólogo Samuel Auguste Tissot (1728-1797) escribió el primer libro moderno sobre este padecimiento: “*Traité de l’Épilepsie*” el cual contenía una clasificación de los tipos de crisis y además mencionaba síndromes asociados. Años después, en 1789, William Cullen (1710-1790) describió las crisis focales, las cuales afectaban a una parte del cuerpo sin presentar pérdida de la conciencia.²⁰

Quien fuera emperador y militar francés, Napoleón Bonaparte (1769-1821) sufría ataques psicógenos debido al gran estrés que tenía en su vida, además, padecía crisis epilépticas; uno de los ejemplos fue el evento ocurrido en 1805, cuando cenaba con la emperatriz Josefina, al sostenerla en sus brazos para darle las buenas noches, presentó una crisis generalizada tónico-clónica y, una segunda crisis presentada antes de la batalla de Ulm, fue demasiada su tensión, que le provocó un nuevo episodio con apnea, espuma en la boca y emesis posterior.²⁵

Según se asienta en la bibliografía, la emperatriz Josefina padecía gonorrea y se la transmitió a cual transmitió a Napoleón y le provocó oclusión uretral e infección renal que evolucionó a un estado urémico crónico; las crisis epilépticas pueden presentarse en un tercio de la población con enfermedad renal crónica, que fueron las manifestaciones del emperador.²⁵

Otro personaje del cual se tiene la hipótesis que padeció epilepsia fue Fyodor Dostoyevski (1821-1881); se debatió mucho respecto a su diagnóstico, si se trataba de histeria, epilepsia generalizada idiopática o epilepsia del lóbulo temporal, la conclusión actual es que el escritor tenía esta última. En muchos de sus trabajos creó personajes que padecían epilepsia, plasaba sus auras como un sentimiento de júbilo que pasaba a un estado mental superior, refiriéndolo como *“una vida más completa; momentos de armonía y belleza en el más alto grado; gozo y éxtasis ilimitados; un intenso despertar del sentido de la personalidad”*. *“Hay momentos en los que el tiempo repentinamente se detiene y se convierte en eternidad...”* las numerosas palabras para transmitirnos el mensaje demuestran la característica de las auras, que son indescriptibles.²⁶

Otra manifestación descrita por Dostoyevski fueron sus pródromos, en los que puede identificarse confusión e irritabilidad en los personajes, cuando se encontraban en momentos sumamente emotivos que involucraban la toma de decisión entre la vida y la muerte.²⁶

Vincent Willem van Gogh (1853-1890), pintor holandés postimpresionista, durante su adultez experimentó cambios de humor impredecibles que iban desde la euforia de la actividad creativa hasta la disforia de angustia indescriptible, remordimiento atroz, melancolía profunda, ansiedad severa y apatía hasta el punto de agotamiento. Su aflicción fue más pronunciada durante la última década de su vida cuando la aparición repentina de estos síntomas, signos mentales y físicos se manifestaba durante días o semanas, seguida de períodos intercríticos de recuperación y lucidez.^{27,28}

El proceso de externalización de Vincent fue multifactorial y estuvo provocado por las características de su personalidad, pero también por las consecuencias físicas y psíquicas de una serie de enfermedades que afectaban a la mente y el cerebro, por lo que se argumentan enfermedades psicológicas, psiquiátricas y neurológicas.^{27,28}

Resultado de la investigación y debate de su posible diagnóstico, se identificó la enfermedad de Van Gogh como epilepsia del lóbulo temporal, precipitada por el abuso del consumo de ajenojo, bebida popular entre los artistas parisinos de finales del siglo XIX, en coexistencia de una lesión límbica preexistente.²⁷ Experimentaba momentos en los que sus emociones se apoderaban de él y se encontraba inconsciente de los eventos pasados, sin saber cómo llegó a donde estaba, a veces, temeroso de lastimar a quien amaba durante uno de estos “hechizos”. Por lo tanto, decidió recluirse en el hospital para enfermos mentales Saint Paul de Mausole en Saint Rémy de Provence, Francia, donde muchos historiadores concuerdan que pintó sus mejores obras. Quizá la Noche Estrellada (1889) pudo originarse de lo más profundo de su subconsciente y creó una pintura con un mensaje de la localización de su genio y aflicción: el hipocampo.²⁸

Durante el siglo XIX comenzaron a crearse sociedades médicas relativas al tema. En Londres (1857) se fundó el Hospital Nacional de Paralíticos y Epilépticos. Veintiocho años más tarde John Hughlings-Jackson (1835-1911), el padre de la Neurología científica moderna, fundó la Sociedad Neurológica en 1885 y fue cofundador de la Sociedad Nacional para el Empleo de Epilépticos en 1892. En sus manuscritos comentó que la epilepsia era provocada por descargas repentinas, rápidas y excesivas localizadas en la materia gris del cerebro.²⁰

En el decimosexto Congreso Internacional Médico celebrado en Budapest en 1909 se creó la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en una pequeña habitación privada en el Hotel Bristol. En la reunión de apertura se declaró su misión: “La Liga se dedicará a proyectos especiales a favor de los epilépticos, a encontrar una cura, prevención y rehabilitación social”.²⁹

La liga tuvo un buen comienzo, por desgracia las reuniones planeadas se vieron frustradas debido al inicio de la primera Guerra Mundial en 1914 donde un personaje relevante, Vladimir Lenin (1870-1924), paciente de uno de los neurocientíficos más reconocidos de su tiempo, Otfried F örster (1873-1941) invitado por el gobierno soviético para ser el médico personal del líder comunista, en los últimos dos años de su vida sufrió

de crisis epilépticas.^{29,30} A finales del siglo XIX comenzó el interés en la actividad eléctrica del cerebro, el pionero en esta materia fue Richard Caton (1842-1926), a la par de éste varios neurofisiólogos comenzaron a realizar estudios induciendo crisis mediante estimulación eléctrica en perros y conejos. Fue hasta que Hans Berger (1873-1941), un neuropsiquiatra alemán interesado en el metabolismo cerebral, comenzó a indagar en el fenómeno de la telepatía, convencido de que el funcionamiento del cerebro liberaba energía en forma de calor y corriente eléctrica que podía ayudar a comprender los procesos mentales normales y alterados. Publicó el primer reporte de la actividad eléctrica en el cerebro humano en 1929, donde introdujo el término “encefalograma” y describía las ondas alfa y beta y las características del trazo en niños y adultos.³¹ En el siglo XX, debido a un experimento de inducción de crisis llevado a cabo por Pavel Yurevich Kaufman (1877-1951) y Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky (1879-1952), comenzaron a asociarse a las crisis epilépticas con actividad eléctrica anormal en el cerebro.²⁰

Fue hasta 1935, en el Segundo Congreso Internacional de Neurología en Londres, cuando la ILAE resurgió, inaugurada nuevamente con William Lennox como su presidente. A pesar de todos los esfuerzos, las actividades de la Liga se detuvieron nuevamente durante la segunda Guerra Mundial (1946), en la reunión de la Asociación para la Investigación de Enfermedades Nerviosas y Mentales con sede en Nueva York. Fue entonces que comenzaron los planes para la reaparición de la ILAE, que en la actualidad es una de las principales organizaciones que vela por los recursos educativos y de investigación para comprender, diagnosticar y tratar a las personas con epilepsia.²⁹

REFERENCIAS

1. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020; 54 (2): 185-91.
2. Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low-and middle-income countries. *Epilepsy Behav* 2020; 105: 1-3.
3. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia: Un imperativo de salud pública. Resumen. OMS. 2019; Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Noriega-Morales G, Shkurovich-Bialik P. Situación de la epilepsia en México y América Latina. *An Med (Mex)* 2020; 65 (3): 224-32.
5. Lee HJ, Choi EK, Park HB, Yang SH. Risk and protective factors related to stigma among people with epilepsy: an integrative review. *Epilepsy & Behavior* 2020; 104: 106908.
6. Scambler G, Hopkins A. Being epileptic: coming to terms with stigma. *Sociology of health & illness* 1986; 8 (1): 26-43.
7. Fernandes PT, De Barros NF, Li LM. Stop saying epileptic. *Epilepsia* 2009; 50 (5): 1280-83.
8. Figueroa-Duarte AS. Estudio clínico, epidemiológico y sociocultural de la epilepsia. Un enfoque crítico. *Arch Neurocién (Mex)* 2010; 15 (3): 139-51.

9. Guekht A, Brodie M, Secco M, Li S, Volkens N, Wiebe S. The road to a World Health Organization global action plan on epilepsy and other neurological disorders. *Epilepsia* 2021; 62: 1057-63.
10. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Caballero-Hoyos R. Epilepsia en adultos y ancianos en una población mexicana. *Medicina Clínica Práctica* 2022; 5: 1-6.
11. Cruz-Cruz M, Gallardo-Elías J, Paredes-Solís S, Legorreta-Soberanis J, Flores-Moreno M, Andersson N. Factores asociados a epilepsia en niños en México: un estudio caso-control. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017; 74 (5): 334-40.
12. Whitney R, Donner J. Risk factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) and Their Mitigation. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 7.
13. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2021 (preliminar). México: INEGI; 2022. Comunicado de prensa. 24/22
14. Zarranz JJ. Epilepsias. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Madrid: Elsevier, 2020; 1344-61.
15. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano A, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure* 2018; 56: 67-72.
16. Taghipour M, Derakhshan N, Saffarian A. At eternity 's gate: Temporal lobe epilepsy and the genius of Vincent van Gogh. *Psychiatria Danubina* 2019; 31 (3): 374-76.
17. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 103-108.
18. Orrego-González E, Peralta García A, Palacios-Sánchez L. Heracles and epilepsy: the sacred disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2020; 78 (10): 660-62.
19. McLachlan RS. Julius Caesar's Late Onset Epilepsy: A Case of Historic Proportions. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 557-61.
20. Panteliadis CP, Vassilyadi P, Fehlert J, Hagel C. Review article. Historical documents on epilepsy: From antiquity through the 20th century. *Brain & Development* 2017; 39: 457-63.
21. Ladino LD, Rizvi S, Téllez-Zenteno JF. Epilepsy through the ages: An artistic point of view. *Epilepsy Behav* 2016; 57: 255-64.
22. Nicastro N, Picard F. Joan of Arc: Sancity, Witchcraft or Epilepsy? *Epilepsy Behav* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.043>
23. Landino DL, Téllez-Zenteno JF. Tlazolteotl: the Aztec goddess of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016; 57: 60-68.
24. Viesca Treviño C, De la Peña I. Las crisis convulsivas en la medicina náhuatl. *Anales de Antropología* 1979; 16: 487-95.
25. Hughes JR. Case Report. Emperor Napoleon Bonaparte: did he have seizures? Psychogenic or epileptic or both? *Epilepsy Behav* 2003; 4: 793-96.
26. Wolf P, Yacubian EM. The epileptic experience in the works of Dostoyevsky and Machado de Assis. *Epilepsy Behav* 2021; 121: 1-6.
27. Abundes-Corona R.A, Corona T. Neuropsiquiatría y creatividad: La noche estrellada de Van Gogh. *Gac Med Mex* 2014; 150: 362-66.
28. Richardson BA, Rusyniak AM, Rusyniak WG, Rodning CB. Neuroanatomical interpretation of the painting *Starry Night* by Vincent van Gogh. *Neurosurgery* 2017; 81 (3): 389-96.
29. Shorvon SD. The first 100 years of the ILAE (1909-2009): Its landmarks, achievements, and challenges. *Epilepsia* 2019; 00: 1-10.
30. Sarikcioglu L, Otfried Foerster (1873-1941): one of the distinguished neuroscientists of his time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 650.
31. Stone J, Hughes JR. Early History of Electroencephalography and Establishment of the American Clinical Neurophysiology Society. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30 (1): 28-44.

Capítulo 2

Generalidades y definiciones de la epilepsia

MARÍA FERNANDA RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ, MICHELE DE L. BRÊDA YEPES

Introducción

De acuerdo con la OMS, la epilepsia es una enfermedad neurológica crónica, no trasmisible y con datos de prevalencia significativos: afecta a 7.6 de cada 1000 personas en el mundo, sin importar la edad, raza, clase social o localización geográfica. En México se han emprendido múltiples estudios para valorar la prevalencia de la epilepsia y gran parte muestran cifras mayores que las estimadas en el ámbito mundial, debido quizá a que cerca del 80% de las personas con epilepsia viven en países de ingresos bajos y medianos, como es el caso de México.¹

Más allá de los efectos directos del estigma que acompaña a esta patología, como la pérdida de autoestima y de calidad de vida en quien la padece, las consecuencias indirectas son mucho peores y se manifiestan, por ejemplo, con aislamiento social, disminución en la búsqueda de salud y poco control de la enfermedad. El impacto negativo, tanto corporal, como cognitivo y psicosocial, que acompaña a la epilepsia, realmente provoca daños muy importantes en el paciente y su vida cotidiana, pues atraviesa desde el trauma físico provocado al momento de una crisis hasta la pobre integración social, ya que, en distintos grados, puede existir dificultad para acudir a la escuela o conseguir y mantener un empleo, e inconvenientes en las relaciones interpersonales

dando a lugar, por ejemplo, a matrimonios inestables y divorcios, así también como los efectos adversos que presentan con los medicamentos y mortalidad prematura. Por lo cual, la meta de tratamiento en estos pacientes incluye alcanzar la libertad de crisis, minimizar los efectos adversos asociados al tratamiento y permitir que las personas puedan participar, ser productivos y sentirse pertenecidos en una sociedad.^{2,3}

Por lo anterior es relevante esclarecer la información conocida respecto a la enfermedad, desde el diagnóstico y clasificación, hasta el tratamiento y educación del paciente y sus familiares, pues solo así podremos ofrecer un adecuado manejo para cada persona que padece esta patología.

Definiciones

Específicamente, la epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición continua a la generación de crisis epilépticas; a su vez, una crisis epiléptica es un evento paroxístico caracterizado por signos y síntomas transitorios estereotipados como cambio de comportamiento, originado por una descarga sincrónica y anormal de neuronas en una porción discreta o generalizada en el cerebro.^{4,5}

Es importante recalcar que una crisis epiléptica no significa epilepsia, de acuerdo con la OMS (2022), a lo largo de la vida, el 10% de las personas de todo el mundo puede experimentar una crisis epiléptica. De acuerdo con la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), desde 2017 la epilepsia se define como: 1) dos crisis no provocadas (reflejas) con más de 24 horas de separación, 2) una sola crisis no provocada (o refleja) acompañada de la probabilidad de tener más crisis durante los próximos 10 años, similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60%) después de dos crisis no provocadas; 3) diagnóstico de un síndrome epiléptico.⁶ La probabilidad de más de 60% está dada por grafoelementos epileptiformes en el electroencefalograma o una resonancia magnética de encéfalo anormal.

Con frecuencia, los pacientes suelen ser diagnosticados de manera escueta con “epilepsia”; sin embargo, el diagnóstico debe ser tan específico y preciso como sea posible, pues de esto depende que reciban tratamiento y seguimiento adecuado. Para ello es primordial que el paso inicial para el diagnóstico sea reconocer si el evento percibido como crisis epiléptica, efectivamente lo es, pues puede llegar a ser confundido con alguno de los diagnósticos diferenciales: síncope convulsivo, parasomnias, inclusive trastornos del movimiento entre otras que se

describirán en otro capítulo. Además, es importante estar al tanto de los diversos mecanismos que hacen posible este estado de hiperexcitabilidad neuronal anormal.

Para poder discernir entre todas las enfermedades posibles y diagnosticar de manera apropiada es necesario conocer cada uno de los conceptos relacionados con las crisis epilépticas, identificar sus respectivas procedencias, características, y manifestaciones con la finalidad de indicar el tratamiento más adecuado para el tipo de crisis. Si bien un 70%, aproximadamente, reaccionarán favorablemente al tratamiento, no es un medicamento que influye en sí en la epileptogénesis, por lo que no es un medicamento anti-epiléptico como tal. Por esto en la actualidad la forma correcta de llamarlos es: medicamentos anticrisis.

Crisis provocadas y crisis no provocadas

Las crisis provocadas (conocidas también como *crisis reactivas* o *crisis sintomáticas agudas*) son las producidas por un factor transitorio que influye para disminuir, temporalmente, el umbral epileptógeno y así provocar una crisis. Estos factores pueden ser de tipo metabólico, tóxico, estructural o infeccioso, y el intervalo entre dicho efecto y la aparición de la crisis es variable, pues depende también de la causa subyacente. Por lo tanto, las crisis no provocadas son en las que no existe un factor temporal precipitante o reversible que permita reducir el umbral epileptógeno y provocar una crisis y pueden ser causadas por lesión estática o progresiva. El proceso que implica provocar una crisis se denomina epileptogénesis.⁷⁻¹⁰

Las crisis sintomáticas agudas tienen una causa clara, identificable y proximal como, por ejemplo, causas metabólicas, alteraciones hidroelectrolíticas o medicamentosas, traumatismo, enfermedad vascular cerebral, neoplasia entre otras. La incidencia de las crisis agudas sintomáticas es más frecuente en hombres que mujeres y es más elevada en el primer año de vida debido a la alta incidencia asociada con trastornos metabólicos, infecciosos y causas encefalopáticas en periodos neonatales y perinatales.¹¹ Estos temas se analizarán en los siguientes capítulos.

Las crisis reflejas son un tipo de crisis cuando su ocurrencia está claramente relacionada con un estímulo externo o alguna actividad de la persona. El estímulo precipitante puede ser variado, simple, como estímulos luminosos o lamparero, o complejo, como una música. De esta misma forma, la actividad puede ser, también, simple como por

ejemplo solo un movimiento, o bien una acción compleja, como jugar ajedrez, leer o incluso leer en voz alta.¹²

Epileptogénesis y factores de riesgo

El término epileptogénesis implica la transformación, desarrollo y extensión de un tejido para ser capaz de generar crisis epilépticas, debido a una lesión o condición epileptogénica predisponente. Entre las causas que dan inicio a la epileptogénesis están: las lesiones prenatales o perinatales, traumatismos cerebrales, ictus, infecciones del sistema nervioso central, tumores cerebrales (generalmente corticales como gliomas) o enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer entre otros. A lo largo de este proceso, varios mecanismos degenerativos e inflamatorios inician la formación de redes neuronales con capacidad para generar crisis y se tiene conocimiento de que esta modificación continúa de manera indefinida a lo largo del tiempo.^{7,8}

El traumatismo craneoencefálico es muy frecuente, aunque prevenible, por lo que su participación en la epileptogénesis se ha evaluado ampliamente. Los traumatismos craneoencefálicos severos tienen un riesgo relativo significativo (RR) de resultar en epilepsia durante su vida con un RR de 29 comparado con 1 de la población general. En un traumatismo craneoencefálico moderado el RR es de 4; sin embargo, cuando se trata de un traumatismo craneoencefálico leve el riesgo es comparable al de la población general.¹¹

En países en vías de desarrollo, por ejemplo, algunos de Latinoamérica, África, e incluso México, las infecciones del sistema nervioso central tienen una gran relevancia cuando se hace referencia a la neurocisticercosis, que sigue siendo una de las causas más comunes de epilepsia en países en vías de desarrollo y es por completo susceptible de prevención. En los siguientes capítulos se analizará más a fondo este tema.¹¹

La epilepsia suele asociarse con otras comorbilidades, tales como: alteraciones intelectuales y de aprendizaje, enfermedades psiquiátricas como trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, depresión, ansiedad e incluso otras afecciones médicas como los trastornos del sueño y la obesidad. Por esto, tales comorbilidades pueden afectar de forma negativa la calidad de vida del paciente y el desarrollo social.¹¹ En pacientes con epilepsia es imprescindible investigar otras

asociaciones porque el buen control de las crisis también irá de la mano con el control de sus comorbilidades.

Etiología

Cuando un paciente experimenta su primera crisis epiléptica es importante que el médico intente determinar cuál es la causa. De forma general, en un primer paso con un paciente con crisis es necesario practicar estudios de neuroimagen; el ideal es la resonancia magnética de encéfalo.⁶ En relación con la etiología, según la ILAE actualmente solo se consideran seis orígenes: estructural, genético, infeccioso, metabólico, inmunológico y desconocido. En algunos casos pueden existir múltiples causas, como en el caso de la epilepsia por esclerosis tuberosa, en la que el origen corresponde a una causa estructural y genética. En estos casos debe intentarse destacar el grupo etiológico con mayor relevancia o implicaciones para el tratamiento.

Etiología estructural

En este ámbito se identifican anomalías visibles en neuroimagen estructural que son la causa más probable de las crisis pues corresponden con el patrón de las manifestaciones clínicas. Las causas estructurales pueden ser adquiridas, como en el caso de un traumatismo, genéticas, que provocan malformaciones del desarrollo cortical y así, crisis epilépticas.

Etiología genética

Ésta, es como consecuencia directa de una mutación genética. Existen muchas variantes de las alteraciones y, en la mayoría de los casos, aún se desconocen los genes subyacentes. Genético no equivale a hereditario, pues existe el caso de las mutaciones de novo y no es necesario ni probable que el paciente cuente con familiares diagnosticados con epilepsia. La etiología genética no excluye, como tal, a la contribución de otros factores; por ejemplo, microambientales, porque estos pueden contribuir a la aparición de las crisis. Por ejemplo, en pacientes con privación de sueño, alteraciones del estado de ánimo, como estrés e incluso otras enfermedades que se describirán en otro capítulo.

Etiología infecciosa

La causa mundial más frecuente de epilepsia son las infecciones del sistema nervioso central, sobre todo en países en vías de desarrollo,

casi siempre por las condiciones de higiene en que se encuentran. El potencial para tener crisis epilépticas es distinto para cada infección, las más frecuentes son las ocasionadas por infecciones virales, tuberculosis y neurocisticercosis. Los mecanismos por los que se inicia la epilepsia por infección se relacionan con el agente causal, el grado de afectación estructural, la lesión en todas sus etapas, la respuesta inflamatoria e, incluso, el tratamiento recibido.

Etiología metabólica

Existen diversos trastornos metabólicos que pueden asociarse con la epilepsia, específicamente se utiliza para designar la consecuencia directa de algún trastorno metabólico conocido o presunto que pueda generar crisis. Esto hace referencia a un trastorno metabólico definido con manifestaciones o cambios bioquímicos en el organismo: uremia, aminoacidopatías, porfiria o crisis dependientes de piridoximina y, en muchos casos, tienen una base genética.

Etiología inmunológica

Este concepto se refiere al resultado directo de un trastorno inmunitario en el que las crisis epilépticas son uno de los principales síntomas. Esto se da cuando hay evidencia de inflamación del sistema nervioso central mediada por anticuerpos. Un ejemplo en estos casos son las encefalitis autoinmunitarias, que han ido en aumento rápidamente debido a la mayor cantidad de pruebas diagnósticas de anticuerpos y su descubrimiento. Aquí se destaca la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), la encefalitis por anticuerpos contra la proteína LGI1 entre otras, por ejemplo, la encefalitis de Rasmussen.

Etiología desconocida

Este apartado incluye a los pacientes en quienes aún no se conocen las causas de la epilepsia. Incorpora a pacientes en quienes no es posible establecer un diagnóstico específico. El grado en el que puede determinarse una causa depende del grado de evaluación disponible para el paciente. Esto varía según los diferentes países y contextos de atención médica.

De forma general en el **Cuadro 2.1** y **Figura 2.1** se describen las diferentes etiologías y la distribución más frecuente por edad de la epilepsia.

Cuadro 2.1. Etiología de la epilepsia

Clasificación	Características	Ejemplo
Estructural	Existe una lesión en neuroimagen y se identifica como causa de las crisis epilépticas por concordancia entre las alteraciones del electroencefalograma y la semiología de las crisis	Enfermedades cerebrovasculares (cavernoma, hemorragia subaracnoidea, enfermedad vascular cerebral) Esclerosis hipocampal Displasia focal cortical Tumores Traumatismo craneoencefálico
Genética	Existe una anomalía genética patogénica para epilepsia y/o existencia de historia familiar positiva y hallazgos típicos en el electroencefalograma y el tipo de crisis. Puede ser una alteración genética de novo.	Esclerosis tuberosa Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante Epilepsia de ausencia juvenil Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia tónico-clónica generalizada
Infecciosa	Existe una infección no aguda que determina una lesión cerebral.	Neurocisticercosis Meningitis bacteriana/viral
Metabólica	Existe un defecto metabólico genético o adquirido, no transitorio de base.	
Inmune	Existe una enfermedad autoinmunitaria responsable de la epilepsia.	Epilepsias asociadas a anticuerpos contra receptor: Encefalitis anti NMDA Anti-GAD-65, Anti -GABA A/B
Desconocida	No existe una causa identificada.	

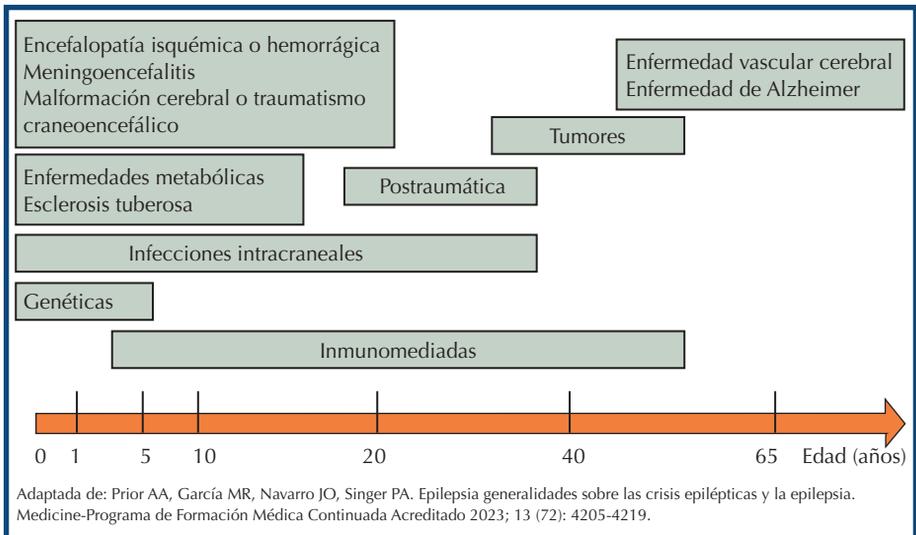


Figura 2.1. Distribución de las causas más frecuentes de epilepsia según la edad de los pacientes.

Conclusiones

En términos generales, para reconocer las diferentes definiciones, comorbilidades y causas de la epilepsia es necesaria la identificación temprana, el establecimiento del diagnóstico y la indicación del tratamiento adecuado que permitan al paciente tener una buena calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020; 54 (2): 185-91. <https://doi.org/10.1159/00050383>
2. Noriega-Morales G, Shkurovich-Bialik P. Situación de la epilepsia en México y América Latina. *An Med (Mex)* 2020; 65 (3): 224-232. <https://dx.doi.org/10.35366/95680>
3. Braga P, Hosny H, Kakooza-Mwesige A, Rider F, et al. How to understand and address the cultural aspects and consequences of diagnosis of epilepsy, including stigma. *Epileptic Disorders* 2020; 22 (5): 531-47. doi:10.1684/epd.2020.1201
4. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019; 393 (10172): 689-701. doi:10.1016/s0140-6736(18)32596-0
5. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, et al. Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4: 18024. doi:10.1038/nrdp.2018.24
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58 (4): 512-21. doi:10.1111/epi.13709
7. Prior MDAA, García MR, Navarro JO, Singer PA. Epilepsia: generalidades sobre las crisis epilépticas y la epilepsia. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2023; 13 (72): 4205-19.
8. Shen Y, Gong Y, Ruan Y, Chen Z, Xu C. Secondary Epileptogenesis: Common to See, but Possible to Treat? *Front Neurol*. 2021 Dec 6;12:747372. doi: 10.3389/fneur.2021.747372. PMID: 34938259; PMCID: PMC8686764.
9. Lopez Gonzalez, F. J., et al. (2019). Manual de Práctica Clínica en Epilepsia: Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN2019. Sociedad Española de Neurología. <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
10. Reséndiz-Aparicio Juan C., Pérez-García Juan C., Olivas-Peña Efraín, García-Cuevas Enrique, Roque-Villavicencio Yuridia L., Hernández-Hernández Marisela, et al. Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia. *Rev Mex Neurocienc* 2019; 20 (2): 7-12. <https://doi.org/10.24875/rmn.m19000052>.
11. Cascino G, Sirven J, Tatum W. *Epilepsy*. 2a ed. Wiley Blackwell; 2021.
12. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, et al. Glossary of Descriptive Terminology for ictal semiology: Report of the ILAE TASK Force on Clasification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42 (9): 1212-18.

Capítulo 3

Clasificación internacional de las crisis epilépticas en los años y en la actualidad

JUAN ANDRÉS CALDERÓN MARTÍNEZ, DIEGO ADRIÁN BARRIOS GONZÁLEZ,
ALAN DENILSON RIVERA RIVAS, RAÚL ALONSO DELGADO ENRÍQUEZ,
IRIS E. MARTÍNEZ JUÁREZ

Antecedentes

Clasificar una enfermedad tan antigua como la epilepsia tiene una relevancia importante por la alta prevalencia universal, pero también porque implica una serie de conceptos nosológicos y pragmáticos arraigados, que no responden, necesariamente, a escenarios fisiopatológicos que se van descubriendo y describiendo con avances tecnológicos modernos.

Uno de los grandes beneficios de esta labor de clasificar a la epilepsia ha permitido proporcionar a pacientes y médicos un lenguaje común para discutir la condición médica, facilitar la investigación y la recopilación de datos epidemiológicos de la epilepsia, además de servir como base para delimitar los síndromes epilépticos, lo que puede contribuir a plantear pronósticos y terapias potencialmente útiles.

Los sistemas de clasificación permiten una mejor comprensión de las enfermedades y los síntomas y signos que las acompañan. Esta

necesidad se desarrolló a finales de la primera mitad del siglo XX, con clasificaciones sistemáticas de enfermedades basadas en estudios estadísticos, iniciando así la denominación de asambleas, comités y conferencias con el fin de plantear las ideas de los expertos en el área de la salud para establecer clasificaciones. Todo esto sentó las bases para comenzar la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, cuya edición número 11 es la que actualmente sirve de estandarización en el ámbito de la salud.¹ Los intentos por clasificar a los tipos de crisis epilépticas se remontan a fines del siglo XIX, con los trabajos en electroencefalografía de John Hughlings Jackson con los que se dicotomizaron las crisis epilépticas, entre crisis de inicio localizado de otras con afectación inmediata de ambos hemisferios. Se fundaron las bases de lo que hoy se define como focal y generalizado respectivamente. Previa a esta aportación de Jackson la epilepsia se usaba como sinónimo de crisis tónico-clónica generalizada o gran mal. Otros eventos paroxísticos se denominaban: crisis epileptiformes, crisis parciales o equivalentes epilépticos.²

En 1909 los principales epileptólogos del siglo XIX y XX se reunieron en Budapest, Hungría, para formar la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) y la revista unos meses después. Fue hasta 1964 que se empezó a desarrollar una clasificación para homogeneizar los distintos términos que se utilizaban a principios de 1900. Se introdujeron los términos de crisis parcial, generalizada, unilateral, errática del recién nacido y no clasificadas. Esto fue el primer intento para clasificar a la epilepsia y se publicó en 1969 por Gastaut quien, con un enfoque etiológico, comenzó a distinguir entre los tipos de epilepsias y tipos de crisis.^{2,3,4} Estas publicaciones se utilizaron como base del primer sistema de clasificación de la epilepsia que propuso la ILAE en 1981, de la que se desprenden los términos tan familiares como "*parcial, parcial compleja y crisis secundariamente generalizada*". Esta primera clasificación sucedió después de la implementación del video-EEG (video electroencefalograma), que permitió llevar a cabo una revisión que utilizó un nuevo enfoque y basó las definiciones de los tipos de crisis según las grabaciones del video-EEG que permitió identificar en las crisis epilépticas hallazgos electroencefalográficos ictales e interictales.⁵

Las clasificaciones de las crisis epilépticas de 1981, 1985 y 1989 de la ILAE proporcionaron a los médicos de todo el mundo un lenguaje común basado, principalmente, en dos condiciones: a) la distinción entre características generalizadas y focales, y b) consideraciones etiológicas,

aunque esta última se alineó en gran medida con la neurodiscapacidad. Para actualizar la terminología, los conceptos y reflejar los avances en las neurociencias, como neuroimágenes, genética y los avances en la comprensión de la función cerebral, se sugirieron nuevos enfoques en el informe de 2010.⁶

La clasificación de 1985 incluyó los temas controvertidos o que permitían ambigüedades como el término “epilepsia generalizada secundaria” que, a veces, se confundía con el concepto diferente de “crisis epilépticas tónico-clónicas secundarias o secundariamente generalizadas”, por lo que se aconsejó abandonar esa terminología en las revisiones posteriores. Los términos *primario* y *secundario* se reemplazaron por *idiopático* (sin causa, excepto una posible predisposición genética), *sintomático* (como consecuencia de un trastorno cerebral subyacente) y *criptogénico* (la causa no se conoce, pero se supone que es sintomática); subdivididas, a su vez, en parcial y generalizada. Además, esta publicación introdujo el nuevo concepto de *síndromes epilépticos* definidos como “trastornos epilépticos caracterizados por un grupo de signos y síntomas que habitualmente concurren juntos.”

La clasificación provisional de crisis epilépticas de 2010 estableció el marco para clasificar las crisis epilépticas de inicio focal y generalizado, pero carecía de detalles, particularmente en la categoría de crisis focales y de síndromes generalizados.²

Fue hasta el año 2015 cuando Syvertsen y colaboradores llevaron a cabo un estudio epidemiológico en el que determinaron la etiología de la epilepsia y la dividieron según sus hallazgos en: causas genéticas-presuntamente genéticas, estructurales-metabólicas y desconocidas, lo que sentaría las bases para la clasificación vigente publicada en 2017 que, además, incluye causas infecciosas e inmunológicas, con adición de la categoría de causas neurodegenerativas de acuerdo con los hallazgos de Zelano y colaboradores, con aprobación por parte de la ILAE.³

Clasificaciones de las crisis epilépticas, síndromes epilépticos y epilepsias previas

Clasificación de 1969

El 19 de julio de 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comunicó a sus expertos su deseo de que se publicara una Clasificación Internacional de las Epilepsias y que estaban trabajando en un

glosario de términos utilizados en epileptología. El doctor Gastaut, entonces secretario general de la ILAE, solicitó a los miembros de la Comisión de Terminología preparar una Clasificación Internacional de las Epilepsias, que fuera llevada a discusión en la reunión de la Liga en Nueva York el 27 de septiembre de 1969. Fue JK Merlis quien convocó a una reunión de un grupo de especialistas que incluía a representantes de la Federación Mundial de Neurología, la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía, la ILAE y la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica. Esto llevó a un consenso de una propuesta para una clasificación de las epilepsias, donde participaron como miembros oficiales: L. Dondey (París), R. Hess (Zürich), C. Loeb (Génova) de la Federación Internacional para Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica; D. Jam (Heidelberg), S. Refsum (Oslo), D. Williams (Londres) de la Federación Mundial de Neurología; H. Diemath (Salzburgo), M. Falconer (Londres), C. Villavicencio (Santiago de Chile) de la Federación Mundial de Neurología y H. Gastaut (Marsella), K. Inanaga (Kurume), F. McNaughton (Montreal), O. Magnus (Wassenaar), R. Masland (Nueva York), J. Merlis, Chairman (Baltimore) por la ILAE. En esa reunión se estableció un formato en el que adoptaron dos criterios: el clínico (que abarcó el tipo de crisis epiléptica, evidencia de trastornos neurológicos o psiquiátricos, edad al inicio y la etiología, y el electroencefalográfico (ictal e interictal). Con lo que definieron tres tipos de epilepsias: I. Generalizadas, II. Parciales (focales, locales) y III. Epilepsias no clasificables.⁴

Clasificación de 1981

Posterior a la publicación de 1969 hubo avances tecnológicos en epilepsia como el uso de videograbadoras de cintas que permitieron el registro de crisis epilépticas con correlatos electroencefalográficos simultáneos.

Se organizaron, en 1975, dos comisiones más de la Clasificación y Terminología de la ILAE para continuar actualizando, modificando y mejorando la clasificación a la luz del alcance que ofrecen las nuevas técnicas. En 1977 se organizó, en Berlín, un taller de crisis generalizadas, lo que constituyó los datos elementales de esta clasificación. Con esto se encargó, en 1979, una nueva comisión para: 1) completar el desarrollo de una revisión de la Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas, basada en un estudio de cintas de video con manifestaciones clínicas y eléctricas grabadas simultáneamente con la crisis epiléptica; 2) obtener la aprobación mayoritaria de la Clasificación de Crisis Epilépticas de los capítulos activos de la Liga y otras sociedades

internacionales pertinentes; 3) promover el uso de esta clasificación; 4) desarrollar un diccionario actual de epilepsia; 5) desarrollar una clasificación de las epilepsias y obtener la aprobación de una clasificación. Finalmente, promover su uso en todo el mundo; lo que estuvo a cargo de los doctores: Jean Bancaud de París, Olaf Henriksen de Oslo; Francisco Rubio-Donnadieu de la Ciudad de México; Masakatsu Seino de Shizuoka, Fritz E. Dreifuss de Charlottesville (Presidente) y J. Kiffin Penry, Presidente de ILAE (*ex-officio*). En otras reuniones en Florencia, en 1979, y en Copenhague, en 1980, hicieron una revisión y comentarios de la clasificación propuesta, no hubo unanimidad en términos como cambiar “parcial” por “focal”. No obstante, se convinieron cambios como: la separación de las crisis parciales en simples y complejas dependiendo de si la consciencia está alterada o no. Se recomendaba que las crisis epilépticas “simples” se clasificaran como aquellas con preservación de la consciencia y las crisis complejas como aquellas en las que hay alteración de la consciencia. Se sugirió que el término “complejo” se refiere a trastornos de la función integradora cortical. En el caso de la crisis parcial compleja, la propuesta actual permite la descripción longitudinal de las manifestaciones epilépticas en evolución, mejorando así la precisión descriptiva. Se hizo hincapié que no pretendía ser una clasificación de epilepsias sino de crisis epilépticas. Se concluyó en la existencia de: I. Crisis parciales (que podrían ser de tres tipos: parciales simples, parciales complejas y parciales con evolución tónico-clónico generalizada), II. Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsivas), III. Crisis no clasificables y IV. *Addendum* (en el que acotaban términos que hoy corresponderían a las crisis subintrantes, sintomáticas agudas y estado epiléptico; también se acotó el término de “*epilepsia partialis continua*”).⁵

Clasificación de 1985

Se presentó en la Asamblea General de la ILAE en Hamburgo, en septiembre de 1985; buscaba encontrar acuerdos en términos semiológicos entre los epileptólogos. En julio de 1983 (Marsella) y marzo de 1984 (Bethesda) un grupo de consultores contribuyó a discutir los videos de epilepsias con electrodos profundos, que con otros varios talleres terminaron con una reunión en marzo de 1985 (Berlín) donde se presentó esta nueva clasificación, basada en síndromes epilépticos, además de identificar términos de *idiopático* para sustituir el de “primario” y *sintomático* en lugar de “secundario”. Quedó planteado de la siguiente forma: 1. Epilepsias y síndromes relacionados con la localización (focales, locales, parciales), que podrían ser: 1.1. Idiopáticas y 1.2.

Sintomáticas; 2. Síndrome y epilepsias generalizadas, 2.1. Idiopáticas en relación con la edad de inicio, 2.2. Idiopática-sintomática según la edad de ocurrencia, 2.3. Sintomáticas que serían de 2.3.1. Etiología no específica y 2.3.2. Síndromes específicos. 3. Epilepsias y síndromes sin determinar si son crisis focales o generalizadas, 3.1. Con crisis focales y generalizadas y 3.2. Sin rasgos inequívocos de crisis focales y generalizadas y 4. Síndromes especiales, que serían 4.1. Crisis relacionadas con la situación, 4.2. Aisladas, 4.3. Epilepsias caracterizadas por modos específicos de precipitación de crisis y 4.4. Epilepsia parcial continua progresiva crónica de la infancia.⁷

Clasificación de 1989

Esta clasificación pretendía completar la clasificación de 1981 a la luz de la experiencia adquirida desde el uso de la de 1985 y se introdujeron mejoras en reuniones posteriores de la Comisión celebradas en París 1986, Esclimont 1987 y en Bielefeld 1988. Se discutieron datos documentados en videos de pacientes estudiados con electrodos de profundidad en lugares definidos. Esta clasificación agregó términos como *criptogénico*, entendido como un trastorno cuya causa permanece oculta, en el supuesto de que es sintomático, pero aún se desconoce la etiología. Además, subdividió las epilepsias con base en la localización anatómica lobar de la zona epileptógena: epilepsia del lóbulo temporal, frontal, parietal y occipital. La epilepsia del lóbulo temporal se subdividió en epilepsia amigdalohipocámpica y temporal lateral, y la epilepsia del lóbulo frontal en siete subgrupos: corteza motora suplementaria, cingulada, frontopolar anterior, orbitofrontal, dorsolateral, opercular y motora.⁸

Clasificación de 2001

En mayo de 2001, en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, el grupo de trabajo de terminología y clasificación solicitó a la Asamblea General de la ILAE que aprobara un esquema de diagnóstico, en lugar de una clasificación fija. Este esquema de diagnóstico pretendía proporcionar la base para una descripción estandarizada de pacientes individuales y consistió en cinco niveles o ejes (**Figura 3.1**). Los ejes están organizados para facilitar un enfoque clínico lógico para el desarrollo de hipótesis necesarias para determinar los estudios de diagnóstico que deben practicarse y las estrategias terapéuticas a emprender. Además, propuso una terminología que pretendía esclarecer mejor las variaciones y condiciones a las que se quería hacer alusión; por tanto, el término

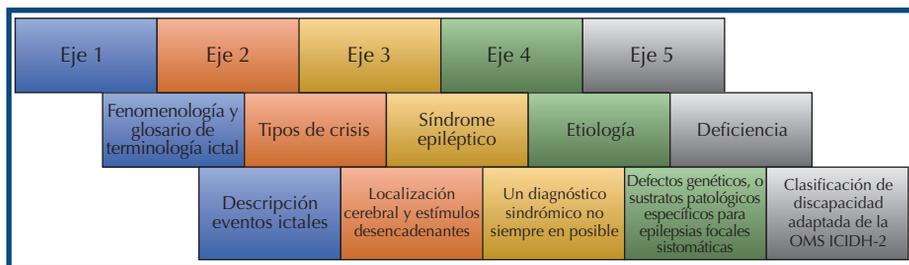


Figura 3.1. Esquema de diagnóstico ILAE 2001. Se divide en cinco ejes, organizados para facilitar un enfoque clínico lógico para el planteamiento de hipótesis necesarias para determinar los estudios de diagnóstico y las estrategias terapéuticas que se llevarán a cabo en pacientes individuales con epilepsia.⁹

parcial fue abandonado y se prefirió “focal”, insistiendo en que no se pretende indicar un foco pequeño o bien delimitado de alteración neuronal, sino que tiene una relación localizadora.⁹

Otro cambio en la terminología en esta clasificación fue la omisión de las palabras “convulsión” y “convulsivo” en la lista de tipos de crisis epilépticas y síndromes epilépticos. El grupo de trabajo pensó que estos eran términos no específicos y que, en ocasiones, se usaban de manera inapropiada. Por ejemplo, el grupo de trabajo propuso que el término “convulsiones febriles” se reemplazara por “crisis epilépticas febriles”. Los términos “idiopático” y “criptogénico” se consideraron con varias ambigüedades en su comprensión, pero se limitaron a explicarlos más brevemente porque no pudo identificarse una mejor alternativa a los términos. Así, explicaban que *idiopático* significa un trastorno en sí mismo, *sui generis*, y no de etiología desconocida; y *criptogénico* se usa generalmente para designar condiciones que no son idiopáticas, o que se supone que son sintomáticas, cuando no se ha determinado la etiología, pero que también se usa para condiciones en las que no se sabe si son idiopáticas o sintomáticas. Los términos “benigno” y “genético” se descartaron porque no todas las epilepsias idiopáticas son necesariamente benignas y no todas las afecciones epilépticas genéticas (por ejemplo, las epilepsias mioclónicas progresivas) son idiopáticas. En consecuencia, se recomienda que se mantengan los términos idiopático y sintomático, pero que el término *criptogénico*, aunque todavía aceptable, se reemplace por el término más preciso “probablemente sintomático”.⁹

Clasificación de 2010

El grupo que trabajó en esta época explicaba que con el ánimo de continuar revisando las clasificaciones, la motivación principal para esa ocasión era “sacar a la epilepsia de las sombras de la opinión de expertos y los argumentos dominados por afirmaciones para que la clasificación de las epilepsias reflejara plenamente y se beneficiara de todos los demás avances que se están realizando en neurociencias básicas y clínicas, con el fin de implementarlos en la práctica clínica común”. Además, explicaban que, aunque se habían efectuado cambios en la terminología y los conceptos, no se realizaron cambios en la lista de entidades de epilepsia (síndromes) ya reconocidos y actualizados en el informe del grupo de trabajo de 2006. Establecieron, así, directrices para: 1) las crisis epilépticas, que respecto a la dicotomía de “generalizado y focal” no había claridad, puesto que hablando de “red epileptogénica” tanto una misma lesión puede dar crisis focales como generalizadas. Además, en ausencia de una lesión, estas últimas no necesariamente involucran toda la corteza y, de hecho, pueden tener un componente asimétrico, pero que la evidencia actual no permitía una mejor alternativa para mejorar esta descripción pragmática que puede ser de mucha utilidad, como en circunstancias de eventos epilépticos contra los no epilépticos o en valoraciones prequirúrgicas de las epilepsias. 2) En cuanto a la etiología de las epilepsias, se sugirió cambiar los términos: *idiopático*, *sintomático* y *criptogénico*, por los de: *genético*, *metabólico-estructural* y *desconocido*, respectivamente. Considerando que, ya se conocían ciertas mutaciones de *novo* o familiares que tenían como síntoma principal las crisis epilépticas o bien causas que por su naturaleza genética o ambiental causarían lesiones que predispondrían a crisis epilépticas o también condiciones neutrales en las que aún no se tienen suficientes datos para determinar la causa genética o estructural. 3) Síndromes epilépticos, donde tomaron en cuenta al menos cuatro formas: *a)* síndromes electroclínicos, *b)* constelaciones, *c)* metabólico-estructural y *d)* de causa desconocida. En esta clasificación se reconocían términos como *encefalopatías epilépticas* (definidos formalmente en la terminología del grupo de trabajo del 2006) y se abandonan los términos *catastrófico* y *benigno*.¹⁰

Clasificación actual de las crisis epilépticas

Para esta versión del 2017, la ILAE continuó refinando los conceptos y la aplicabilidad, resultado del cambio de metodología para la obtención de conclusiones que tomen en cuenta la opinión de más expertos

a nivel mundial, con la finalidad de conseguir una mejor uniformidad, surgiendo así esta propuesta. A partir del 2013 la ILAE estableció un nuevo proceso para la finalización y aprobación de documentos de posición. Este proceso incluye la producción inicial del documento por parte de un grupo de expertos seleccionados por la Liga, la publicación del documento en el sitio web de la ILAE, la recepción de comentarios y críticas de todas las partes interesadas y la designación de un panel de expertos separado para revisar e incorporar el documento y comentarios públicos. Ese proceso se lleva a cabo en paralelo con la revisión por pares realizada por la revista a la que se envía el documento para su publicación. La Comisión presentó el documento inicial en 2013, y su publicación en línea invitando a la discusión (información de apoyo para Scheffer et al). Fueron 128 comentarios recibidos de 43 países inicialmente, pero fueron tan amplios los conceptos y comentarios de temas conflictivos, que el panel a cargo de revisar los comentarios públicos determinó que era necesaria una mayor participación pública para garantizar el mayor nivel de aceptación. Lo que se dejó abierto hasta 2016 para debate que luego de deliberarse y considerarse otros comentarios y opiniones culminó en el documento de posición que define la Clasificación de las Epilepsias en 2017.¹¹

Esta Clasificación de las Epilepsias 2017 es una clasificación multinivel, diseñada para atender la clasificación de la epilepsia en diferentes entornos clínicos (**Figura 3.2**),¹² en reconocimiento de la amplia variación de recursos en todo el mundo, lo que significa que serán posibles diferentes niveles de clasificación dependiendo de los recursos disponibles para el médico que establece el diagnóstico. Siempre que sea posible se debe buscar un diagnóstico en los tres niveles, y la etiología de la epilepsia del individuo.¹¹

Inicio focal		Inicio generalizado	Inicio desconocido
Con consciencia	Con alteración de la consciencia	Motor Tónico-clónico Otro motor No motor (Ausencia)	Motor Tónico-clónico Otro motor No motor
Inicio motor Inicio no motor			
Focal a bilateral tónico-clónico			No clasificada

Figura 3.2. Versión básica de la Clasificación del tipo de crisis epilépticas de 2017 de la ILAE.¹²

El primer nivel de la clasificación comienza con la categorización del tipo de crisis epilépticas. Los tipos de epilepsia comprenden el segundo nivel, y está definido si la epilepsia tiene crisis epilépticas de inicio focal, de inicio generalizado, combinadas (de inicio focal y generalizado) o crisis de inicio desconocido. El tercer nivel es el de los síndromes epilépticos. Paralelamente a estos tres niveles de clasificación se encuentran las etiologías y las comorbilidades (**Figura 3.3**). Esta estructura, como se aprecia, evolucionó de la clasificación de las epilepsias de la ILAE de 2010, que establecería este marco básico.¹³

Es así como se estableció una “clasificación básica” (**Figura 3.2**) dirigida para el uso de médicos de atención primaria (médicos familiares, pediatras e internistas) y hace una clasificación clínica inicial del tipo de crisis epiléptica como de inicio focal, generalizada o desconocida; en el entendido que *focal* tiene un inicio circunscrito al menos a uno de los hemisferios cerebrales y que pueden implicar alteración de la consciencia o no; y *generalizado* significa un inicio aparentemente simultáneo de ambos hemisferios cerebrales.⁶ Existe para esta clasificación una versión extendida (**Figura 3.3**) que está pensada para la utilización de personal con especial interés y estudio más detallado de pacientes con epilepsia: neurólogos, neurofisiólogos, neurocirujanos, psiquiatras, psicólogos e investigadores en epilepsia.¹²

Inicio focal		Inicio generalizado	Inicio desconocido
Con consciencia	Con alteración de la consciencia	Motor Tónico-clónico Clónico Tónico Mioclónica Mioclónica-tónica-clónico Mioclónica-atónica Atónica Espasmo Epiléptico No motor (ausencia) Típica Atípica Mioclónica Mioclónica palpebral	Motor Tónico-clónico Espasmo Epiléptico No motor Arresto del comportamiento
Inicio motor Automatismos Atónica Clónico Espasmo epiléptico Hiperkinético Mioclónica Tónica Inicio no motor Autonómico Arresto del comportamiento Cognitivo Emocional Sensorial			No clasificada
Focal a bilateral tónico-clónico			

Figura 3.3. Versión extendida de la Clasificación del tipo de crisis epilépticas de 2017 de la ILAE.¹²

Crisis epilépticas focales

Las crisis epilépticas focales deben implicarse cuando sea posible en aquellas con inicio motor o no motor, y notar que dichas connotaciones tienen subcategorías específicas relevantes en la clasificación ampliada. Una crisis epiléptica que comienza focal puede extenderse a ambos hemisferios y dar lugar a una crisis epiléptica tónico-clónica bilateral, por eso la frase “*crisis epiléptica focal con evolución a tónico-clónica bilateral*” es una actualización del antiguo término “*convulsión secundariamente generalizada*”. La palabra “generalizada” se reserva, estrictamente, para las crisis epilépticas, valga la redundancia, de inicio generalizado. El término actualizado también evita la confusión con términos de clasificación más antiguos que utilizan *primaria* o *secundaria* para la caracterización etiológica.

La cognición se ve afectada durante cualquier crisis focal con deterioro de la consciencia y, por lo tanto, implica deterioro específico de la cognición, como afasia, apraxia o agnosia, y no tanto un deterioro cognitivo global. El antiguo término “discognitivo” que se usaba para describir las *convulsiones parciales complejas* ya no se admite.

Para las crisis focales, *la regla del primero* designa el tipo de crisis por el primer síntoma o signo que aparece, incluso si este no es el más prominente durante el curso de la crisis. Las dos excepciones a esto serían el deterioro de la consciencia, que determina desde el principio la condición de una crisis de inicio focal. La detención de la conducta (entendido como congelación, inmovilidad) es difícil de determinar al comienzo de muchas crisis, por lo que una crisis con detención de la conducta focal es aquella en la que la detención de la conducta es la característica predominante de toda la crisis. En la clasificación de 1981 se vio que estas crisis *parciales complejas* (focales con alteración de la consciencia) podían ser con o sin automatismos. Ahora bien, una crisis focal con automatismos puede mostrar comportamientos similares a los de un robot: chasquido de labios o saborearse, frotarse, tocarse la ropa, decir frases comunes una y otra vez o deambular.

Crisis epilépticas focales de inicio motor

Las otras crisis motoras focales implican la existencia o no de movimientos. Así, las crisis atónicas focales tienen pérdida de tono regional; las clónicas implican sacudidas rítmicas sostenidas; mientras que una mioclónica implica breves sacudidas irregulares y la tónica implica

rigidez. Las crisis hipercinéticas se manifiestan con hiperactividad como golpes o deambulación y, a menudo, con vocalización. Hipercinético fue el término original recomendado por la ILAE, aunque algunos autores han preferido el término hipermotor.⁶

Crisis epilépticas focales de inicio no motor

Las crisis focales pueden comenzar de forma no motora, por ejemplo, con sensación de hormigueo en un brazo, y luego progresar a una actividad motora muy prominente; por tanto, el tipo de crisis epiléptica debe caracterizarse por el primer signo o síntoma, basándose en el ejemplo anterior (fenómeno sensorial). Así, el primer signo o síntoma marcará el foco o la red epiléptica ictal más implicada y, por tanto, tiene primacía. Si bien la clasificación no pretende capturar todos los detalles clínicos de las crisis epilépticas, no impide que los médicos proporcionen una descripción semiológica más detallada de dichas crisis.^{6,11}

En esta categoría de crisis focales no motoras están las crisis autonómicas que involucran la sensación de frío o calor, piloerección, trastornos gastrointestinales, taquicardia marcada, excitación sexual u otras funciones autonómicas. Las crisis cognitivas son de dos tipos: el primero incluye crisis con alteraciones del lenguaje y manifestaciones positivas (por ejemplo *Deja vú*) y el segundo incluye alucinaciones. Las crisis emocionales focales pueden comenzar con miedo, risa (gelástica), llanto (diacrística), felicidad o alegría, o ansiedad marcada. En ocasiones, las emociones son de carácter pseudobulbar y, en otras son sentidas por el paciente.

Crisis epilépticas de inicio generalizado

Las crisis de inicio generalizado no se caracterizan por el nivel de consciencia, porque la mayoría tienen alteración de la consciencia, aunque hay algunas excepciones en crisis que pueden ser tan breves que no es posible determinar la pérdida de la consciencia o, más bien, no se dispone de pruebas que permitan esta demostración.

Crisis epilépticas generalizadas de inicio motor

En las crisis generalizadas de inicio motor se han agregado nuevas manifestaciones clínicas de crisis epilépticas, tales como: la tónico-clónica, anteriormente (y todavía comúnmente) llamada de *gran mal*, las mioclónicas-tónico-clónicas que comienzan con unas pocas

sacudidas irregulares antes de la rigidez y la sacudida clónica rítmica; se observan comúnmente en el síndrome de epilepsia mioclónica juvenil. Las mioclónica-atónicas que se manifiestan con espasmos seguidos de una caída al suelo sin resistencia, y que se observa con mayor frecuencia en las encefalopatías epilépticas, como el síndrome de Lennox-Gastaut, Dravet o Doose. Los espasmos epilépticos, que aparecen en categorías de inicio focal, generalizado y desconocido, se observan en niños con flexión de la cintura y flexión o extensión de las extremidades y ocurren con frecuencia en grupos etarios específicos. Así, cuando ocurren en el primer año de vida se denominan espasmos infantiles.⁶

Crisis epilépticas generalizadas de inicio no motor

En estas crisis se utiliza como sinónimo el de crisis de ausencia, en contraposición al término antiguo: *pequeño mal*.⁶

Las crisis de ausencia son típicas cuando tienen un comienzo y un final abruptos. El electroencefalograma simultáneo siempre muestra punta-onda generalizados de 3 a 4 Hz por segundo. Una crisis de ausencia es atípica cuando tiene un inicio o terminación lentos, cambios marcados en el tono o se asocia con punta-onda de electroencefalograma a frecuencias menores de 3 por segundo. La crisis de ausencia mioclónica casi siempre es en niños con sacudidas rítmicas de los brazos, que se elevan en el aire durante unos segundos, seguidas de una breve crisis de ausencia. La mioclonía palpebral se manifiesta con sacudidas ascendentes rítmicas pronunciadas y forzadas de los ojos, a menudo precipitadas por el cierre de los ojos. La mioclonía del párpado puede estar asociada con una crisis de ausencia y fotosensibilidad en la condición conocida como síndrome de Jeavons.¹¹

Crisis de inicio desconocido motoras y no motoras

Si el inicio de la crisis es incierto, entonces el tipo de crisis se clasifica como de inicio desconocido. Las crisis motoras de inicio desconocido más importantes son los espasmos tónico-clónicos y epilépticos. Una crisis epiléptica con detención del comportamiento de inicio desconocido podría identificarse, en última instancia, como una crisis focal con alteración de la consciencia y detención del comportamiento o una crisis generalizada de ausencia.¹¹

Uso de la terminología de la clasificación de 2017

Es posible (y también deseable en algunos casos) omitir palabras al describir el tipo de crisis epiléptica, siempre que en esta no sea factible la ambigüedad en su descripción. Por ejemplo: a) una crisis epiléptica de inicio focal sin alteración de la consciencia no motora sensorial, puede designarse más sucintamente como: crisis epiléptica focal sensorial; b) una crisis de inicio generalizado no motora de ausencia puede denominarse crisis de ausencia.⁶

La clasificación está diseñada en torno a signos y síntomas observables, en el entendido que no siempre se podrá disponer de pruebas auxiliares, pero que cuando se dispone de información adicional, esta se puede utilizar para ayudar a clasificar las crisis, esta información puede incluir: electroencefalograma, neuroimágenes, pruebas inmunológicas, genéticas u otras pruebas de laboratorio, conocimiento de un síndrome epiléptico subyacente o videos traídos por la familia. El electroencefalograma puede ser particularmente útil para determinar si un inicio conductual ambiguo es focal o generalizado; por ejemplo: las crisis de inicio focal con alteración de la conciencia, a menudo pueden carecer de lateralización observable, pero poseer un electroencefalograma claramente focal.¹¹

Etiología de las epilepsias en la clasificación de 2017

La etiología tiene gran importancia práctica para el tratamiento y el pronóstico de las epilepsias. Las seis categorías etiológicas principales son estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria y desconocida. Muchas causas de la epilepsia caen en más de una de estas categorías. Por ejemplo, un absceso cerebral, es tanto infeccioso como estructural; la esclerosis temporal mesial, la etiología más común de crisis epilépticas en adultos, es de etiología estructural. Gran parte de las epilepsias denominadas con anterioridad como idiopáticas, ahora se consideran epilepsias genéticas. Una etiología genética puede identificarse por antecedentes familiares o genética molecular, aunque en muchos casos, la designación como etiología genética es presuntiva, pues muchos defectos genéticos asociados con epilepsia surgen por mutación y no por antecedentes familiares, y rara vez se identifican defectos genéticos específicos; además, las etiologías genéticas también imprimen un importante papel en la determinación de predisposiciones a crisis epilépticas cuando se combinan con un insulto ambiental, como un traumatismo craneal. Las etiologías infecciosas y posinfecc-

ciosas en la epilepsia son mundialmente prevalentes, como resultado de enfermedades parasitarias y otras infecciones con virus, bacterias y micoplasmas. Los trastornos metabólicos pueden dar lugar a crisis sintomáticas agudas, que no serían epilepsia, siempre y cuando dicho trastorno sea temporal, pero si existiese una enfermedad metabólica persistente, como la deficiencia de piridoxina o la aminoacidopatía, entonces el trastorno metabólico sería la etiología de la epilepsia. Cada vez más se reconocen anticuerpos dirigidos contra las neuronas como causas de epilepsia, aunque también es cierto que algunas de estas “epilepsias autoinmunitarias” siguen a la encefalitis viral, pero otras francamente aparentan ser espontáneas.¹¹

Consideraciones finales

Esta clasificación parte del entendido que una crisis epiléptica es el evento y la epilepsia es la enfermedad con una predisposición duradera a tener crisis epilépticas no provocadas. Entonces se presupone que el paciente en cuestión ha recibido un diagnóstico de epilepsia según la definición de 2017.¹³

De tenerse una clasificación deseable, sería una basada en la fisiopatología de la epilepsia, que refleje por qué existen diferentes tipos de crisis epilépticas. Observaciones recientes demuestran que las crisis son tan variables por la implicación de redes cerebrales, lo que podría representar una idea atractiva para una futura clasificación, por ejemplo: redes límbicas, neocorticales, talamocorticales, del tronco encefálico, entre otras. No obstante, la comprensión actual de estas redes está en desarrollo y actualmente es insuficiente para permitir la clasificación de crisis epilépticas individuales desde esta perspectiva. Otro enfoque potencialmente atractivo sería utilizar una clasificación puramente fenomenológica basada únicamente en signos y síntomas, lo que podría definir, por ejemplo, las implicaciones de los automatismos, pero su limitación estribaría en que tales crisis podrían abarcar crisis focales o de ausencia y estos datos clínicos pueden ser distinguidos electroencefalográficamente, además el tratamiento y el pronóstico son tan diferentes, por lo que se tomó la decisión de no basar una clasificación únicamente en la fenomenología observable. Sin embargo, se reconoció que la clasificación basada en signos y síntomas sería suficiente en la gran mayoría de los casos. La clasificación también debe aplicarse a regiones del mundo con recursos limitados, donde el acceso a nuevas tecnologías puede ser escasa o muy costosa para aplicarse en la práctica clínica cotidiana, como lo demuestran algunos estudios¹⁴ donde la

adición de hallazgos de electroencefalográficos y de neuroimagen solo cambió la clasificación en 3.2% de los pacientes.⁶

La clasificación de 2017 está destinada para aplicarse en niños y adultos, con excepción de los neonatos que tienen su propia clasificación tal como el estado epiléptico que también cuenta con sus propias definiciones. Los patrones de crisis solo electroencefalográficas no figuran en la clasificación ILAE de 2017, que se basa principalmente en fenómenos clínicos.⁶

Las denominadas «epilepsias benignas» pueden considerarse más bien como «epilepsias autolimitadas» ya que los déficits cognitivos sutiles o los problemas clínicos pueden estar asociados incluso con condiciones aparentemente benignas como la epilepsia benigna con puntas centrotemporales. La ILAE también ha definido el término “epilepsia fármaco-sensible y epiléptico refractario a fármacos”; también ha sugerido que la encefalopatía epiléptica designa circunstancias en las que el deterioro cognitivo y conductuales se debe, al menos en parte, a la epilepsia en sí y no solo a la causa subyacente de la epilepsia; también muchas encefalopatías epilépticas tienen causas genéticas identificables, lo que hace que los casos previamente designados como epilepsias generalizadas sintomáticas podrían denominarse mejor como encefalopatías epilépticas, tales pacientes a menudo tienen una mezcla de crisis epilépticas focales y generalizadas. El término “idiopático”, también en esta clasificación sigue considerándose un término impreciso, aunque la epilepsia generalizada idiopática (IGE, por sus siglas en inglés) se ha afianzado en el uso común. Las subdivisiones predominantes de la IGE son la epilepsia de ausencia infantil y juvenil, la epilepsia mioclónica juvenil y las crisis tónico-clónicas generalizadas solas. En los casos en que se presuma una etiología genética, el grupo de trabajo de clasificación de la epilepsia consideró preferible referirse a la epilepsia como epilepsia genética generalizada.¹¹

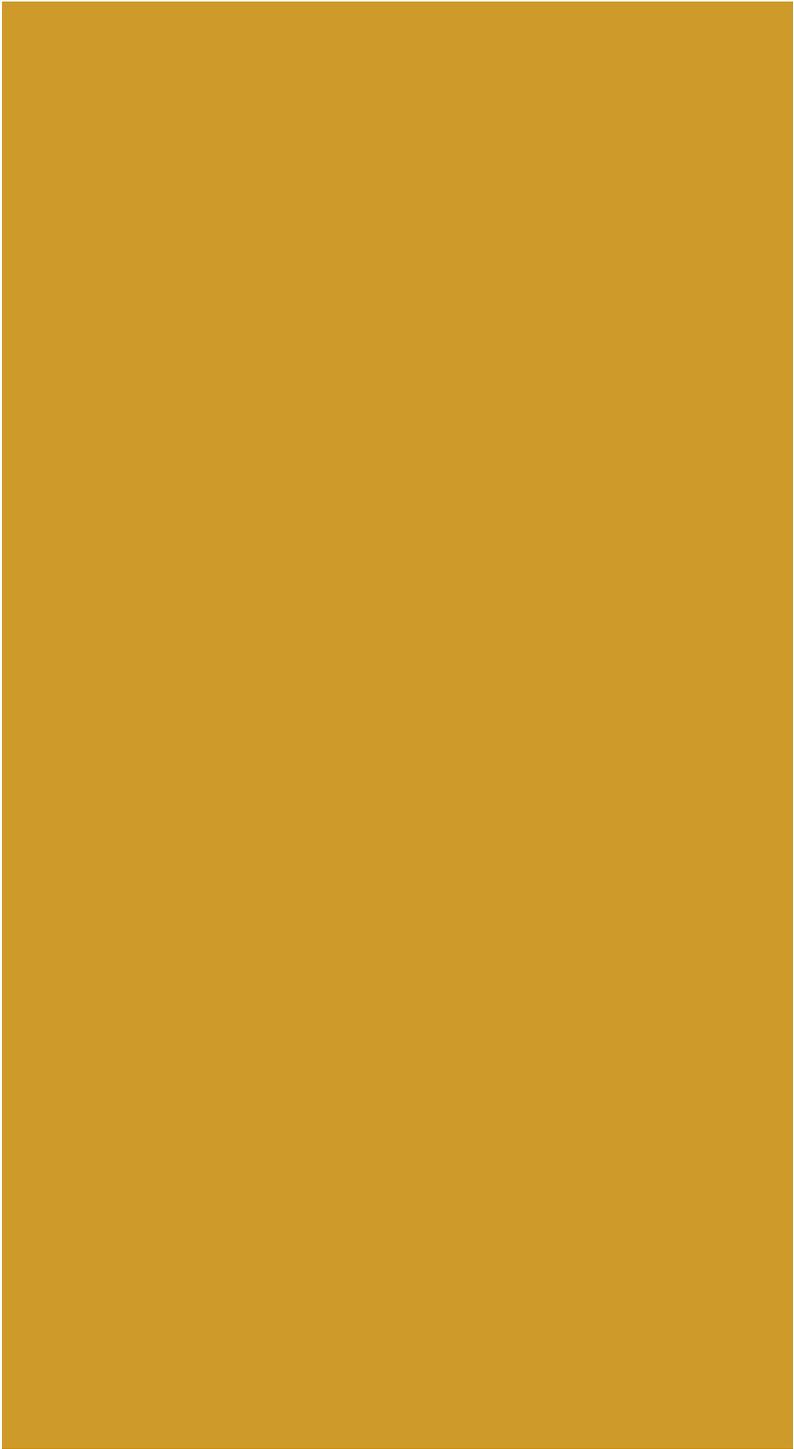
Conclusiones

Parece que el tiempo y los avances científicos dejan entrever que seguirá perfeccionándose la terminología en función de mejor entendimiento y profundización de los sustratos fisiopatológicos de la epilepsia. Además, las clasificaciones tienen hasta hoy la limitante de *tomar una fotografía* del evento y gran limitación en mostrar el efecto dinámico de la epilepsia en sus manifestaciones clínicas. Con la última clasificación parece haber una mejor respuesta a la univer-

salidad de conceptos y terminología, además de ser más amigable en cuanto al pragmatismo de aplicación y aporte más detallado de los eventos clínicos. A lo anterior se agrega la mayor flexibilidad que permite completar las descripciones, lo que hará posible un mejor procedimiento diagnóstico, terapéutico y pronóstico.

REFERENCIAS

1. Ramos Martín-Vegue AJ, Vázquez-Barquero JL, Castanedo S Pápeles Médicos H. Formación continuada CIE-10 (I): Introducción, historia y estructura general. *Papeles Médicos* 2002;11 (1): 24-35.
2. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification Early History: scientific. *Semin Epileptol* 2014; 16 (3): 261-69.
3. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 (6): 1052-57.
4. Merlis JK. Proposal for an international classification of the epilepsies. *Epilepsia* 1970; 11(1):1 14-19.
5. Penry K. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981; 22 (4): 489-501.
6. Wyllie E. Treatment of Epilepsy principles and practice. 7th ed. Vol. 1, Proceedings of the Wisconsin Space Conference, 2020.
7. League I, Epilepsy A. Proposal for Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1985; 26 (3): 268-78.
8. Pamplona MM, Paris CM, Bethesda RJP, Shizuoka MS, Wolf P, Angeles EL, et al. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989; 30 (4): 389-99.
9. Engel J. 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 (6): 796-803.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 676-85.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58 (4): 512-21.
12. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58 (4): 531-42.
13. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475-82.
14. Kumar S, Singh MB, Shukla G, Vishnubhatla S, Srivastava MVP, Goyal V, et al. Effective clinical classification of chronic epilepsy into focal and generalized: A cross sectional study. *Seizure* 2017; 53: 81-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.11.002>



Capítulo 4

Intervención en la primera crisis epiléptica

KAREN EDITH GUZMÁN SÁNCHEZ

Introducción

La probabilidad, en general, de que cualquier persona tenga una crisis epiléptica en la vida es del 10%.¹ Si bien la mayoría de las personas con una sola crisis no tendrá epilepsia, ésta es una de las enfermedades neurológicas más comunes que afecta, aproximadamente, a 70 millones de personas en todo el mundo. La incidencia mundial de epilepsia es de 50.4 a 87 por cada 100,000 habitantes-año.²

La epilepsia es el nombre de un trastorno cerebral caracterizado, predominantemente, por interrupciones recurrentes e impredecibles de la función cerebral normal, llamadas crisis epilépticas. La epilepsia no es una enfermedad singular, sino una variedad de trastornos que reflejan una disfunción cerebral subyacente que puede resultar de diferentes causas.³

La primera crisis epiléptica se define como la aparición inicial de ésta en la vida de un individuo. Por mucho, la más común es la tónico-clónica generalizada. Las crisis de inicio focal, con bilateralización secundaria, también son frecuentes.⁴

Al iniciar la atención de un paciente con una probable primera crisis epiléptica hay varias preguntas que habrá que responder en la sala de urgencias o en el consultorio:

- ¿Se trata de una crisis epiléptica?
- ¿Es una crisis provocada o no provocada?
- ¿Es la primera crisis?
- ¿Qué pruebas deben practicarse?
- ¿Cuál es el riesgo de recurrencia?
- ¿Debe iniciarse el tratamiento?
- ¿Es epilepsia?

Abordaje diagnóstico primera crisis

¿Se trata de una crisis epiléptica?

Una crisis epiléptica es una aparición transitoria de signos o síntomas debido a una actividad neuronal anormal, excesiva o sincrónica, en el cerebro.⁵ La crisis epiléptica es un evento clínico en el que la manifestación depende de diversos factores: ubicación del inicio en el cerebro, patrones de propagación, madurez del cerebro, procesos de enfermedad subyacentes, etc. Las crisis pueden afectar la función sensorial, motora y autónoma; conciencia, estado emocional, memoria, cognición, o comportamiento. No todas las crisis afectan a todos estos factores, pero todas influyen en, al menos, uno. Es por este motivo que existen diversos diagnósticos diferenciales ante un evento paroxístico y es el primer paso en la intervención definir si se está ante una crisis epiléptica o un evento paroxístico de otra índole.

Las características más sensibles y específicas en una crisis epiléptica se enumeran en el **Cuadro 4.1**. En el **Cuadro 4.2** se enlistan los padecimientos que, de manera más frecuente, pueden confundirse clínicamente con una crisis epiléptica, sus características y diferencias.

En el **Cuadro 4.3** se encuentra una escala de utilidad para la diferenciación clínica entre síncope y crisis epiléptica para eventos en los que hubo daño al estado de alerta:

Cuadro 4.1. Características de crisis epiléptica

Signos-síntomas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Mordedura de la lengua	33	96
Incontinencia urinaria	38	57
Lateralización cefálica observada	43	97
Sacudida de una extremidad	69	88
Confusión postictal	94	69

Adaptado de: Webb J, Long B, Koyfman A. An Emergency Medicine–Focused Review of Seizure Mimics. J Emerg Med 2017; 52 (5): 645-53.⁶

Cuadro 4.2. Diagnósticos diferenciales de crisis epiléptica (continúa en la siguiente página)

Entidad	Características	Diferencias
Síncope	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida abrupta del estado de alerta, con recuperación rápida • Hasta 90% puede presentar mioclonías (síncope convulsivo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Corta duración del evento, sin estado postictal • Historia de cambios súbitos de posición, Valsalva, enfermedad cardíaca • En el Cuadro 3 se menciona una escala que es de ayuda para diferenciar síncope y crisis epiléptica
Crisis no epilépticas de origen psicógeno	<ul style="list-style-type: none"> • Más común en paciente joven (20-30 años) • Hasta 70% tiene antecedente de trastorno psiquiátrico • Movimientos que asemejan crisis, pero sin actividad eléctrica anormal en el electroencefalograma 	<ul style="list-style-type: none"> • Movimientos asincrónicos, empuje pélvico • Duración mayor o fluctuante • Cierre palpebral forzado, sin lesiones linguales, conservan memoria del evento • Llanto • Electroencefalograma ictal sin actividad epileptiforme
Causas metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Se identifica en 2.4-8% que se presentan con primera crisis generalizada • Más común: hipoglucemia e hiponatremia • Otros: hipernatremia, hiponatremia, hiperglicemia, hipercalcemia, uremia 	<ul style="list-style-type: none"> • Resolución al corregir el desorden metabólico de base
Isquemia cerebral transitoria	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit neurológico por isquemia cerebral que desaparece en menos de 24 h de manera espontánea y sin cambios en neuroimagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas negativos: debilidad, entumecimiento, alteraciones visuales o disartria

Cuadro 4.2. Diagnósticos diferenciales de crisis epiléptica (continuación)

Entidad	Características	Diferencias
Trastornos del sueño	<ul style="list-style-type: none"> Somnolencia excesiva diurna, con lapsos de sueño o múltiples siestas durante el día Narcolepsia con cataplejía puede asemejarse a la crisis epiléptica 	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida abrupta del tono asociado a emociones Recuperación rápida de la alerta, sin pérdida de memoria Suele asociarse a otros trastornos del sueño REM
Trastornos del movimiento	<ul style="list-style-type: none"> La distonía se caracteriza por contracción muscular sostenida, generando posturas anormales que envuelven una o múltiples extremidades 	<ul style="list-style-type: none"> Contracción sostenida y dolorosa, se conserva el estado de alerta
Migraña	<ul style="list-style-type: none"> El aura en la migraña puede recordar a algunos pródromos de crisis (cambios visuales o sensitivos) 	<ul style="list-style-type: none"> Historia de cefalea moderada-intensa, unilateral, con náusea, fono/fotofobia, aura dura de 5 a 60 minutos, sin pérdida de la alerta

Adaptado de: Webb J, Long B, Koyfman A. An Emergency Medicine–Focused Review of Seizure Mimics. J Emerg Med. 2017 May 1;52(5):645–53.⁶

Cuadro 4.3. Escala para diferenciar crisis y síncope

Situación clínica	Puntuación
Traumatismo lingual (lateral) o lesión en carrillos	2
Fenómeno de “Déjà vu” o “jamais vu”	1
Estrés emocional asociado a pérdida del estado de alerta	1
Versión cefálica durante el evento	1
No reactivo, postura anormal, componente tónico-clónico, amnesia al evento	1
Confusión o desorientación post ictal	1
Sensación de mareo antes del episodio	-2
Diaforesis antes del episodio	-2
Episodio asociado a bipedestación prolongada	-2
Más de 1 punto: Alta probabilidad de crisis epiléptica	
Puntuación menor de 1: Alta probabilidad de síncope	

Adaptado de: McKeon A, Vaughan C, Delanty N. Seizure versus syncope. Lancet Neurol 2006; 5: 17180⁷

¿Es una crisis epiléptica provocada o no provocada?

El segundo paso, luego de asegurarse que se está ante una crisis epiléptica, consiste en si es no provocada o es sintomática.

La crisis sintomática aguda, o crisis provocada, es la que tiene estrecha asociación temporal con un daño transitorio sistémico o al sistema nervioso central y se presume sea una manifestación aguda del daño.⁸ La crisis no provocada ocurre en ausencia de precipitación y puede ser causada por una lesión estática o progresiva.⁸ Ambas representan incluso hasta el 30% de los casos en una primera crisis.⁹

Las causas más frecuentes de crisis provocadas se enumeran en el **Cuadro 4.4**.

Cuadro 4.4. Causas asociadas con crisis sintomáticas agudas

Neurológicas	Traumatismo craneal (incluye neurocirugía) Infección en el sistema nervioso central Neoplasias en el sistema nervioso central (primaria o metástasis) Enfermedad vascular cerebral (isquémica o hemorrágica) Hipoxia-isquemia (daño respiratorio o paro cardiaco)
Fármacos	Supresión abrupta de cualquier medicamento anticrisis Antibióticos (penicilinas, carbapenémicos y cefalosporinas) Sobredosis de antidepresivos tricíclicos Antipsicóticos (clorpromazina y clozapina, aunque es raro)
Drogas-tóxicos	Supresión de alcohol Cocaína, anfetaminas y otros simpaticomiméticos
Metabólicas	Trastornos del sodio, calcio, magnesio, glucosa y urea (Cuadro 4.5)
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRESS, siglas en inglés)	Puede iniciarse en pacientes con hipertensión arterial sistémica y en enfermedad hipertensiva del embarazo. Se acompaña de cefalea, cambios visuales, alteraciones en las funciones mentales. Hasta 84% de los casos cursa con crisis epilépticas.

Referencia: Karceški S. Acute symptomatic seizures and systemic illness. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2014;20(3):614–23.¹⁰

Con respecto a las causas metabólicas de una crisis provocada es importante tener en mente los valores normales y los que pueden asociarse con crisis. En el **Cuadro 4.5** se mencionan las referencias de los más frecuentes.

Existen algunas causas que pueden manifestarse como crisis sintomática aguda o provocada o ser una causa remota de epilepsia, esto depende del tiempo de presentación entre la crisis y el evento. En el **Cuadro 4.4** se describen las causas más comunes de crisis sintomáticas y el tiempo en el que se considera manifestación aguda.

Cuadro 4.5. Valores de referencia de distintos metabolitos

	Valores normales	Valores que pueden asociarse a crisis sintomática aguda
Sodio	135-145 mEq/L	<115-120 mEq/L, o >145 mEq/L
Calcio	8.5-10.2mg/dL	<5.0 mg/dL
Magnesio	1.5-2.5 mEq/L	<0.8 mg/dL
Glucosa	70-125 mg/dL	<36-40 mg/dL, o > 400 mg/dL

Karceski S. Acute symptomatic seizures and systemic illness. Contin Lifelong Learn Neurol 2014; 20 (3): 614-23.¹⁰

¿Es la primera crisis?

Se estima que hasta el 50% de los pacientes con una aparente primera crisis prueban, en un historial cuidadoso, que han tenido eventos previos lo suficientemente sospechosos de crisis epiléptica.^{10,11} **Cuadro 4.6**

Es necesario indagar acerca de eventos previos que puedan representar síntomas de crisis. Una gran cantidad de pacientes que experimentan una primera crisis también pueden haber tenido episodios previos de eventos paroxísticos con mirada fija, sacudidas mioclónicas en vigilia o eventos estereotípicos (como auras) y cumplirían los criterios para el diagnóstico de epilepsia o, incluso, un síndrome epiléptico específico.

Cuadro 4.6. Tiempo entre la lesión y la crisis

24 horas	Con alteraciones metabólicas
6-48 horas	Desde la última ingesta de alcohol (síndrome de abstinencia)
7 días	Enfermedad vascular cerebral, anoxia, TCE, cirugía
Fase aguda	Infección en el sistema nervioso central

En muchos casos, el paciente tiene un deterioro de la conciencia durante el evento y los relatos de los testigos son decisivos. Es importante evaluar y documentar los relatos de pacientes y testigos por separado. Hacerlo mejora la precisión del informe y, a menudo, es la base para distinguir entre una crisis epiléptica de un evento paroxístico no epiléptico.¹²

¿Cómo establecer el diagnóstico?, ¿Qué pruebas deben practicarse?

La anamnesis debe enfocarse, inicialmente, en determinar si realmente ocurrió una crisis epiléptica y evaluar las circunstancias y características del evento. El recuerdo del evento por parte del paciente, y el momento inmediatamente anterior, deben investigarse con todo cuidado, incluso si está afectado por amnesia ictal o por una posible inexactitud histórica (es decir, debido a la edad temprana o la demencia). Si el evento fue presenciado, los comportamientos del paciente durante el episodio y la evidencia del inicio focal pueden ser importantes para identificar una forma específica de epilepsia.

El antecedente de traumatismo o síntomas de infección (por ejemplo, rigidez en el cuello, fiebre, cefalea) puede aumentar la probabilidad de una crisis provocada que requiera un estudio o tratamiento dirigido.

Debe preguntarse al paciente en relación con: medicamentos, consumo de drogas ilícitas y de alcohol. Estos antecedentes deben obtenerse, incluso, en pacientes pediátricos. Un historial de trastornos neurológicos o del desarrollo, o un historial familiar de epilepsia, también pueden brindar orientación. El examen físico debe incluir una evaluación minuciosa del estado neurológico y mental para descartar la posibilidad de algún déficit neurológico o eventos en curso.

Los pacientes con una primera crisis deben contar, de inmediato, con estudios de neuroimagen, aunque el momento apropiado y el tipo de imágenes puede variar. Se estima que el 10% de los pacientes con primera crisis tienen anomalías en las imágenes que son clínicamente relevantes; sin embargo, gran parte de esos estudios solo son de tomografía computada. Al recurrir más a la resonancia magnética, la tasa de detección de anomalías relacionadas con la aparición de crisis es de alrededor del 30%.^{11,13}

La neuroimagen de urgencia se sugiere cuando se sospecha una lesión cerebral estructural grave, así como para nuevos déficits neurológicos,

alteración persistente del estado de alerta, traumatismo reciente y cefalea prolongada o de nuevo inicio.

La tomografía computada es la primera línea en atención aguda porque tiene la capacidad de descartar, rápidamente, una hemorragia intracranial o una masa que requiera atención neuroquirúrgica urgente. La tomografía computada sin contraste es adecuada para la detección de focos epileptogénicos de gliosis-encefalomalacia secundarios a ictus, traumatismos e infecciones. Además, es conveniente en pacientes ancianos, porque es más rápida y menos sensible al movimiento.^{14,15} En los casos donde la tomografía es negativa, es necesario recurrir a la resonancia magnética porque tiene mayor sensibilidad.

La imagen por resonancia magnética es más sensible para caracterizar la naturaleza de la lesión y determina su comportamiento en el tiempo (lesión estática o progresiva). La sensibilidad de la resonancia magnética cerebral para detectar anomalías cerebrales en el paciente con epilepsia depende de la enfermedad de base; en general, es cercana al 85%.^{14,15,16}

El electroencefalograma es un estudio necesario en casos de crisis no provocada. El estudio de electroencefalograma debe practicarse por al menos 20 a 30 minutos y utilizar la colocación internacional estándar 10-20, con maniobra de hiperventilación y ejecutado e interpretado por personal calificado. Más del 12 al 50% de los adultos y del 18 al 56% de los niños con primera crisis no provocada tienen anomalías epileptiformes en el electroencefalograma. Este estudio no solo puede ayudar a distinguir una crisis epiléptica de eventos de origen no epiléptico, sino también a distinguir entre diferentes tipos de crisis. El tipo de crisis influye en la probabilidad de anomalías en el electroencefalograma; las crisis de ausencia se asocian con alteraciones del electroencefalograma en el 92%, crisis atónicas o mioclónicas en el 85 %, crisis focales con alteración de consciencia en el 59% y crisis tónico-clónicas generalizadas en el 44%.¹⁷

La aparición de cualquier anomalía en el electroencefalograma (una anomalía epileptiforme y un enlentecimiento focal de los ritmos de fondo) puede predecir recurrencia de crisis. En adultos, el electroencefalograma de rutina, después de una primera crisis no provocada, tiene una sensibilidad del 17.3% y especificidad 94.7% para recurrencia cuando se observan descargas epileptiformes interictales. Esto corresponde a una probabilidad posterior a la prueba del 77% de recurrencia de crisis

cuando se observan descargas epileptiformes y 47% de cuando no se observan.¹⁸ La ausencia de anomalías en el electroencefalograma no excluye a las crisis epilépticas.

La electroencefalografía de urgencia está indicada cuando un paciente no vuelve a su estado basal en los siguientes 30 a 60 minutos después del final de una crisis, tiene fluctuación del estado de alerta, o una disfunción neurológica focal que no se explica por una lesión estructural. En el resto de los casos se recomienda una electroencefalografía no urgente, idealmente en las 24 a 48 horas de la primera crisis.

Los resultados de pruebas de laboratorio, incluidos los hemogramas, glucemia, uremia, electrolitos séricos, toxicológico, deben considerarse según lo amerite el cuadro clínico.

La sensibilidad de la cuantificación de la prolactina sérica para distinguir una crisis epiléptica de un evento no epiléptico dependerá de obtenerse, o no, en el transcurso de los 10 a 20 minutos del evento y será de aproximadamente 60% para las crisis tónico-clónicas y 46% para las crisis focales. Además, debido a que las concentraciones séricas de prolactina pueden estar elevadas en casos de síncope, no es útil para distinguir entre episodios sincopales y crisis epilépticas.¹⁹ Por lo tanto, en la práctica actual no se recomienda el uso rutinario de esta prueba en este medio. En relación con la cuantificación de la creatinina cinasa los resultados son similares.

La punción lumbar debe considerarse cuando haya sospecha de meningitis, encefalitis o hemorragia subaracnoidea. Si bien, no hay estudios que evalúen el uso sistemático de la punción lumbar en pacientes con primera crisis, en quienes fue indicada por razonamiento clínico se encontró que hasta el 8% de los pacientes tenían hallazgos clínicamente significativos.¹¹ Estos hallazgos casi siempre se encontraron en pacientes con alta sospecha clínica de infección del sistema nervioso central o en pacientes inmunocomprometidos.

¿Cuál es el riesgo de recurrencia?

Existe una probabilidad de aproximadamente un 35% de recurrencia de una crisis epiléptica en el transcurso de los 5 años posteriores a una primera crisis en adultos.

Pacientes con un examen neurológico anormal, anomalías en imagen, electroencefalograma con anomalías epileptiformes, crisis

nocturnas o atribuidas a una lesión cerebral anterior tienen consistentemente un mayor riesgo de recurrencia de crisis.²⁰

Otras variables como la edad, historia familiar de epilepsia, sexo, tipo de crisis o presentación de primera vez con estado epiléptico o crisis múltiples no se han asociado con mayor recurrencia de crisis.^{11,20}

La recurrencia de una crisis sintomática aguda o provocada puede ser del 50% si el evento estaba relacionado con factores como el consumo de drogas recreativas o la intoxicación por alcohol.

¿Debe iniciarse el tratamiento?

Una primera crisis puede prolongarse y ajustarse a los criterios de diagnóstico de estado epiléptico en cuyo caso debe llevarse el algoritmo de tratamiento para estado epiléptico.

Si se trata de una crisis sintomática aguda, es necesario el tratamiento de la causa de base de manera específica. Existen situaciones especiales donde el uso de medicamentos anticrisis durante el periodo agudo de la enfermedad puede ser valorada de acuerdo al riesgo-beneficio; por ejemplo, cuando el paciente cursa con un TCE grave o hemorragia subaracnoidea, casos donde una crisis sintomática recurrente puede ser deletéreo para la estabilidad del paciente.

Acerca del tratamiento crónico, varios ensayos clínicos aleatorizados en niños y adultos han demostrado de manera convincente que después de una primera crisis no provocada, el tratamiento con medicamentos anticrisis reduce el riesgo de recurrencia en aproximadamente un 50 % en los primeros 2 años, pero no tiene impacto en el pronóstico a largo plazo. Por lo tanto, el tratamiento está indicado en aquellos casos en los que el riesgo de una segunda crisis supera los riesgos de la terapia crónica con medicamentos anticrisis.²⁰

En niños, el consenso a partir de 2021 es que el tratamiento no suele iniciarse después de una primera crisis no provocada. En adultos, los riesgos estadísticos de recurrencia son los mismos pero el cálculo riesgo-beneficio es diferente. La guía actualizada trata más explícitamente la cuestión del inicio de medicamentos anticrisis en espera de una segunda crisis. Se sugiere que se informe a los pacientes que el tratamiento “no mejorará el pronóstico a largo plazo, pero reducirá el riesgo de crisis durante los dos años siguientes”. La mayoría de los efectos adversos y

los eventos asociados con el uso de medicamentos anticrisis son “leves y reversibles”.²⁰

Sin embargo, la guía también establece que ninguna mejora objetiva en la calidad de vida está asociada con el uso más temprano de medicamentos anticrisis, una medida de resultado importante que a menudo no se tiene en cuenta por completo al analizar los riesgos y beneficios.²⁰

En caso de que el paciente durante su valoración cumpla con la definición operacional del diagnóstico de epilepsia, deberá iniciarse tratamiento adecuado a su tipo de crisis de manera inmediata.

¿Es epilepsia?

La epilepsia es un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta afección. La definición de epilepsia requiere la ocurrencia de, al menos, una crisis epiléptica.⁵

El diagnóstico de epilepsia se establece cuando existen:⁵

- Dos o más crisis no provocadas separadas entre sí por al menos 24 horas
- Una crisis no provocada con un riesgo de recurrencia mayor al 60% (**Cuadro 4.7**)
- El diagnóstico de un síndrome epiléptico

Cuadro 4.7. Variables de aumento de probabilidad de recurrencia

Lesión cerebral previa	RR 2.55 (IC95%: 1.44-4.51)
Actividad epileptiforme en el electroencefalograma	RR 2.16 (IC95%: 1.07-4.38)
Imagen anormal	HR 2.44 (IC95%: 1.09-5.44)
Crisis nocturna	OR 2.1 (IC95%: 1.0-4.3)

Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015 Apr;84(16):1705–13²⁰
 EEG, Electroencefalograma; RR, Riesgo relativo; HR, Hazard ratio; OR, Odds ratio; IC, Intervalo de confianza

El primer y segundo escenario son los que cobran mayor importancia en la valoración de la primera crisis, pues es necesario establecer si el paciente ha tenido con anterioridad eventos que puedan calificarse como crisis o, en caso de verdaderamente ser la primera, estimar el riesgo de recurrencia, que en caso de ser mayor al 60% se establece el diagnóstico de epilepsia y es necesario el inicio inmediato de tratamiento.

Situaciones especiales

- *Estado epiléptico y múltiples crisis en un solo día:* una primera crisis puede prolongarse y ajustarse a los criterios de diagnóstico del estado epiléptico. La evaluación diagnóstica de estos pacientes es más extensa; sin embargo, la frecuencia de recurrencia y el pronóstico a largo plazo son similares a los de crisis única. No está claro si la atención médica es significativamente diferente a la de los que tienen una crisis inicial breve.^{11,12}
- *Las crisis de ausencia típica, mioclonías, crisis atónicas* casi nunca se manifiestan en un solo episodio y no forman parte del espectro de crisis única.¹³
- *Crisis febriles:* se consideran sintomáticas agudas o provocadas.¹³
- *Crisis neonatales:* son las que suceden durante el primer mes de vida y representan mayor dificultad para definir si son o no provocadas, por lo que se requiere una evaluación más extensa.

Repercusión psicosocial

Si bien no puede subestimarse la repercusión psicosocial de la primera crisis epiléptica, estos eventos se asocian con implicaciones financieras, sociales y de relaciones. Las primeras crisis pueden limitar las actividades laborales potencialmente peligrosas, tales como operar maquinaria pesada. Casi el 5% de las personas con crisis únicas o epilepsia recién diagnosticada cambian de trabajo debido a la crisis.²¹

En México no existe legislación al respecto; sin embargo, en muchos países los pacientes tienen una restricción para conducir, mínima de seis meses después de una primera crisis. Las restricciones de conducción son mucho más estrictas para los operadores de vehículos comerciales y transporte público y esto puede obligar a los conductores de camiones, pilotos y otras personas a cambiar de carrera o aceptar la jubilación anticipada.

En muchas culturas, las crisis se asocian con un estigma sustancial que puede afectar las oportunidades sociales, educativas y laborales de los pacientes y sus familias. Los miembros de la familia pueden necesitar brindar apoyo adicional a los primeros pacientes con crisis y sus dependientes, lo que incluye conducir a la escuela, el trabajo y las citas. Ayudar en las actividades del hogar que puedan representar un riesgo inaceptable si las crisis volvieran a ocurrir; por ejemplo, bañar a los bebés o hacer las tareas de la cocina.

La primera crisis puede suponer una carga neuropsicológica grave para los pacientes porque hasta un 17% de ellos tienen miedo de moderado a extremo de sufrir una crisis recurrente.²¹

El asesoramiento al paciente debe incluir la discusión de los efectos psicológicos, entre los que destaca la depresión y la ansiedad, que son comunes incluso un año después del evento. En caso de identificar efectos psicológicos, los médicos deben practicar pruebas cognitivas y tratar, en consecuencia, o derivar a otros especialistas según sea necesario.

Consejos de estilo de vida luego de la primera crisis

Los consejos de estilo de vida deben incluir la seguridad en el hogar y el trabajo, con particular cuidado en informar al paciente y red de apoyo respecto de:

- Primeros auxilios en caso de crisis
- Restricciones de conducción
- Cuándo llamar al 911

Los tratantes deben analizar los factores que pueden reducir el umbral de crisis en las personas con crisis no provocadas: alcohol, drogas recreativas y falta de sueño. Debe aconsejarse a los pacientes que eviten el precipitante que provocó la crisis porque está demostrado que esto se refleja en menor recurrencia de la esperada. El asesoramiento exhaustivo puede ayudar a reducir la angustia de los pacientes y sus familiares después de una primera crisis.

REFERENCIAS

1. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* 2018; 139: 73-9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121117303819?via%3Dihub>
2. Beghi E, Giussani G, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abraha HN, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18 (4): 357-75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773428/>
3. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46 (4): 470-2. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
4. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Petix M, Maytal J, Kang H, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990; 85 (6): 1076-85.
5. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58 (4): 522-30. <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13670>
6. Webb J, Long B, Koefman A. An Emergency Medicine -Focused Review of Seizure Mimics. *J Emerg Med* 2017; 52 (5): 645-53.
7. McKeon A, Vaughan C, Delanty N. Seizure versus syncope. *Lancet Neurol* 2006; 5 (2): 171-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426993/>
8. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 1(SUPPL. 1): 8-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184148/>
9. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36 (4): 327-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7607110/>
10. Karczeski S. Acute symptomatic seizures and systemic illness. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2014; 20 (3): 614-23.
11. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007; 69 (21): 1996-2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18025394/>
12. Gavvala JR, Schuele SU. New-onset seizure in adults and adolescents: A review. *JAMA* 2016; 316 (24): 2657-68.
13. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55 (5): 616-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10980722/>
14. Velez-Ruiz NJ, Klein JP. Neuroimaging in the evaluation of epilepsy. *Semin Neurol* 2012; 32 (4): 361-73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23361482/>
15. Crocker CE, Pohlmann-Eden B, Schmidt MH. Role of neuroimaging in first seizure diagnosis. *Seizure* 2017; 49: 74-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324840/>
16. Lapalme-Remis S, Cascino GD. Imaging for Adults with Seizures and Epilepsy. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2016; 22 (5): 1451-79.

17. Debicki DB. Electroencephalography after a single unprovoked seizure. *Seizure - Eur J Epilepsy* 2017; 49: 69-73. <http://www.seizure-journal.com/article/S1059131117301693/fulltext>
18. Bouma HK, Labos C, Gore GC, Wolfson C, Keezer MR. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. *Eur J Neurol* 2016; 23 (3):455-63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26073548/>
19. Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65 (5): 668-75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157897/>
20. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015; 84 (16): 1705-13.
21. Foster E, Carney P, Liew D, Ademi Z, O'Brien T, Kwan P. First seizure presentations in adults: beyond assessment and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90 (9): 1039-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30948624/>



Capítulo 5

Semiología e inicio de las crisis: su localización anatómica

RAÚL ANWAR GARCÍA SANTOS

Introducción

Al ser humano le gusta poner orden en el caos; la clasificación satisface la necesidad humana de imponer orden en la naturaleza y encontrar relaciones no tan evidentes. Para poder clasificar cualquier objeto, organismo o fenómeno se necesita mucha información proveniente de un estudio sistemático. La semiología médica es el estudio de los signos y síntomas de una enfermedad, tal y como pueden observarse o registrarse. Los fenómenos paroxísticos, las crisis epilépticas y las epilepsias no son ajenas a la clasificación y los clínicos deben estar familiarizados con el espectro semiológico de estos eventos paroxísticos para establecer el diagnóstico correcto.

El diagnóstico de epilepsia depende de una adecuada anamnesis porque es clínico hasta en un 90%; por lo tanto, conocer el espectro semiológico de las crisis epilépticas permitirá, en primera instancia, establecer el diagnóstico diferencial entre los diferentes fenómenos paroxísticos que pueden encontrarse en la práctica clínica como síncope, ictus, migraña, etc. A través del interrogatorio puede obtenerse una descripción detallada de las características del fenómeno paroxístico. Existen dos fuentes diferentes para obtener esta información: el paciente y los testigos. Esto pone de manifiesto uno de los dilemas fundamentales de

la epilepsia, que las crisis epilépticas: constan de signos objetivos y de síntomas subjetivos. Los signos solo pueden ser conocidos por los testigos, aunque algunos de ellos también pueden ser descritos por los propios pacientes. Los síntomas solo los conocen los pacientes; sin embargo, la gran diversidad en las manifestaciones clínicas de las epilepsias plantea un reto clínico importante, así como de dificultad en la terminología.

Las crisis epilépticas se definen como un conjunto de síntomas y signos transitorios, secundarios a una actividad neuronal excesiva o síncrona anormal. Esta actividad puede manifestarse en forma de fenómenos motores, conductuales o subjetivos, con o sin alteración de la conciencia y con progresión de los síntomas en el tiempo. Las manifestaciones clínicas de las crisis epilépticas dependen de múltiples factores: la región cerebral que se activa durante la descarga neuronal anómala, el patrón de propagación de la descarga, el momento del ciclo sueño-vigilia donde se produzca, la enfermedad de base, la edad del paciente o los medicamentos anticrisis que puede estar tomando, entre otros.

Si la crisis se clasifica de forma incorrecta, el medicamento anticrisis prescrito no solo puede no ser eficaz, sino que puede tener efectos deletéreos. Además de clasificar las crisis en tipos, también se intenta clasificarlas dentro de un síndrome epiléptico. Es necesario tener en cuenta factores como: la edad al inicio de las crisis, tipo o tipos de crisis que se producen, tiempo que el paciente lleva teniéndolas y cuándo se desencadenan y resultados de los estudios paraclínicos. En ocasiones, con esta información es posible diagnosticar un síndrome concreto. Disponer de esta información ayuda al médico a predecir el pronóstico, así como las mejores opciones de tratamiento farmacológico o quirúrgico.

El estudio de las epilepsias, como el de otras disciplinas, precisa la utilización de términos comunes que permitan describir las características de las diferentes formas de manifestarse la enfermedad, facilitar la comunicación y avanzar en su investigación. Desde hace más de cinco décadas se han empleado diferentes clasificaciones clínicas que han tenido el objetivo de sistematizar los diferentes tipos de crisis a través de observaciones detalladas y la definición precisa de las características semiológicas y las correlaciones electroclínicas. Desde la primera clasificación de las crisis epilépticas se ha insistido en los subtipos semiológicos específicos que continúan siendo un componente clave en las posteriores clasificaciones de la Liga Internacional contra la Epilepsia

(ILAE) hasta la actualidad. Estas clasificaciones se han ido modificando para adaptarse a los constantes avances en el conocimiento de las epilepsias. Los objetivos de estas clasificaciones han sido: *a)* homogeneizar el lenguaje en todo el mundo; *b)* acercar la terminología a personas no expertas en epilepsia; *c)* incorporar los nuevos conocimientos al estudio de las epilepsias; *d)* realizar estudios científicos e) identificar ciertos síndromes epilépticos.

Este capítulo se enfoca en la semiología de los diferentes tipos de crisis; las características electroencefalográficas y sindromáticas se revisarán a detalle en otros capítulos.

Concepto de red epiléptica

El estudio de las crisis epilépticas por medio de estereoelectroencefalografía (SEEG): método donde se implantan microelectrodos mediante técnica estereotáxica para la evaluación prequirúrgica de la epilepsia, se observó que la actividad epiléptica puede registrarse simultáneamente o casi simultáneamente en estructuras cerebrales distantes, y que las manifestaciones iniciales de la crisis pueden provenir de una región separada anatómicamente de una lesión cerebral, en caso de haberla. Esto ha llevado a considerar que existen redes neuronales como un conjunto de estructuras y regiones cerebrales corticales y subcorticales conectadas funcional y anatómicamente, representadas bilateralmente, en las que la actividad de una parte afecta a la actividad de todas las demás. Esta organización en red es responsable de los fenómenos clínicos y electrográficos asociados con las crisis epilépticas. Los estudios de estimulación eléctrica cerebral han ayudado a identificar las regiones del cerebro implicadas en la generación de los diferentes tipos de semiología ictal; así como la velocidad de propagación de la actividad, dependiendo del reclutamiento de las diferentes redes neuronales y áreas subcorticales. Además, estos estudios han demostrado que la mayor parte de la corteza cerebral es clínicamente silenciosa y que los signos y síntomas clínicos solo se producen cuando la crisis se propaga para activar o alterar las redes corticales.

Por medio de la evaluación prequirúrgica de las epilepsias ha sido posible definir varias zonas. La zona donde se originan los síntomas y los signos clínicos es la zona sintomática y, casi siempre, aunque no siempre, se encuentra cerca de la zona epileptógena, que es el área cerebral que tiene que extirparse para que el paciente quede libre de crisis. **Cuadro 5.1**

Cuadro 5.1. Zonas corticales definidas en la evaluación prequirúrgica.

Zona cortical	Definición
Lesión epileptogénica	Lesión macroscópica que causa las crisis epilépticas dado a que la lesión en sí misma es epileptogénica o por hiperexcitabilidad secundaria.
Zona epileptogénica	La zona de la corteza que es necesaria para la generación de las crisis, y que debe ser eliminada (o desconectada) para que los pacientes queden libres de crisis después de la cirugía; puede ser mayor que la zona de inicio de las crisis y la lesión epileptógena.
Zona irritativa	Área de la corteza que genera grafoelementos epileptiformes interictales.
Área de inicio de crisis epilépticas	Área de la corteza donde inician las crisis epilépticas clínicas.
Zona sintomática	Área de la corteza que, cuando se activa, produce los síntomas o signos iniciales ictales.
Zona de déficit funcional	Área de la corteza que no está funcionando normalmente en el periodo interictal.

Tomado de: Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain 2001; 124 (9):1683-1700.

Tipos de crisis

La clasificación internacional de crisis de la ILAE de 1981 establece diferentes categorías de crisis epilépticas en función de que el origen de la descarga epiléptica tenga lugar en una región limitada de la corteza cerebral o de forma sincrónica en ambos hemisferios cerebrales. En atención a esta dicotomía, las crisis se dividen en parciales y generalizadas; en la clasificación actual del 2017 se les llama focales y generalizadas. **Figura 5.1**

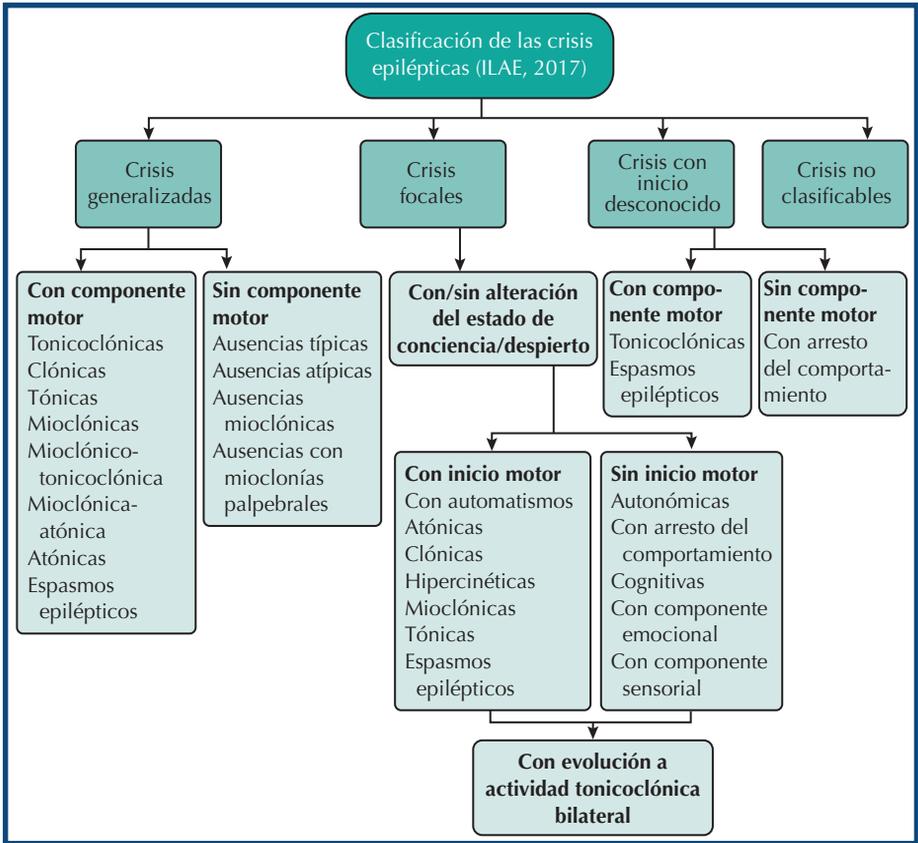


Figura 5.1. Clasificación actual de las crisis epilépticas ILAE 2017.

Crisis focales

Las crisis focales son las que se originan en redes anatómicas limitadas a un hemisferio cerebral. También pueden incluir estructuras subcorticales. Aunque los patrones de propagación de las crisis focales pueden involucrar al hemisferio contralateral, siempre se inician en una región específica de una red anatómica limitada a un solo hemisferio cerebral.

En la nueva clasificación de 2017, las crisis focales se clasifican en función de diferentes características: 1) alteración del nivel de conciencia en algún momento de las crisis y 2) manifestaciones motoras. Por lo tanto, teniendo en cuenta el primer descriptor, hay crisis focales sin alteración del nivel de conciencia y crisis focales con alteración del nivel

de conciencia, previamente denominadas crisis parciales simples y crisis parciales complejas, respectivamente. Enseguida, se añade el segundo descriptor que hace referencia a la existencia o no de un componente motor, y el tipo de manifestación predominante durante la crisis. Y, por último, se menciona si las crisis focales evolucionan hacia una crisis generalizada tónico clónica, con el término de progresión bilateral tónico-clónica. **Figura 5.2**

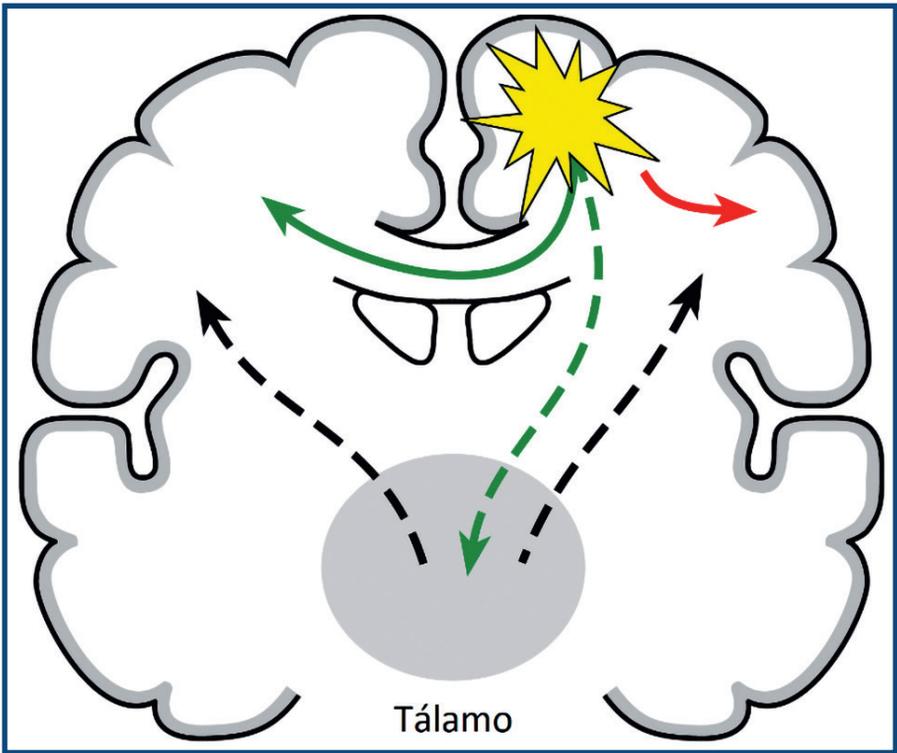


Figura 5.2. Esquema de propagación de la actividad epiléptica en las crisis focales: Área focal de hiperexcitabilidad (amarillo) y propagación a la neocorteza cercana (flecha roja) a través del cuerpo caloso u otras comisuras hacia el hemisferio cerebral contralateral (flecha verde sólida) o a través de vías subcorticales (tálamo o tronco cerebral) en la generalización secundaria (líneas verdes discontinuas).

Crisis generalizadas

Las crisis generalizadas se originan en una región localizada dentro de una red neuronal amplia, con distribución en los dos hemisferios cerebrales a la que la actividad epiléptica se propaga rápidamente. Estas redes pueden incluir estructuras corticales o subcorticales, pero no necesariamente incluyen la totalidad de la corteza cerebral. Antes se creía que la actividad epiléptica se originaba de forma generalizada en toda la corteza cerebral. **Figura 5.3**

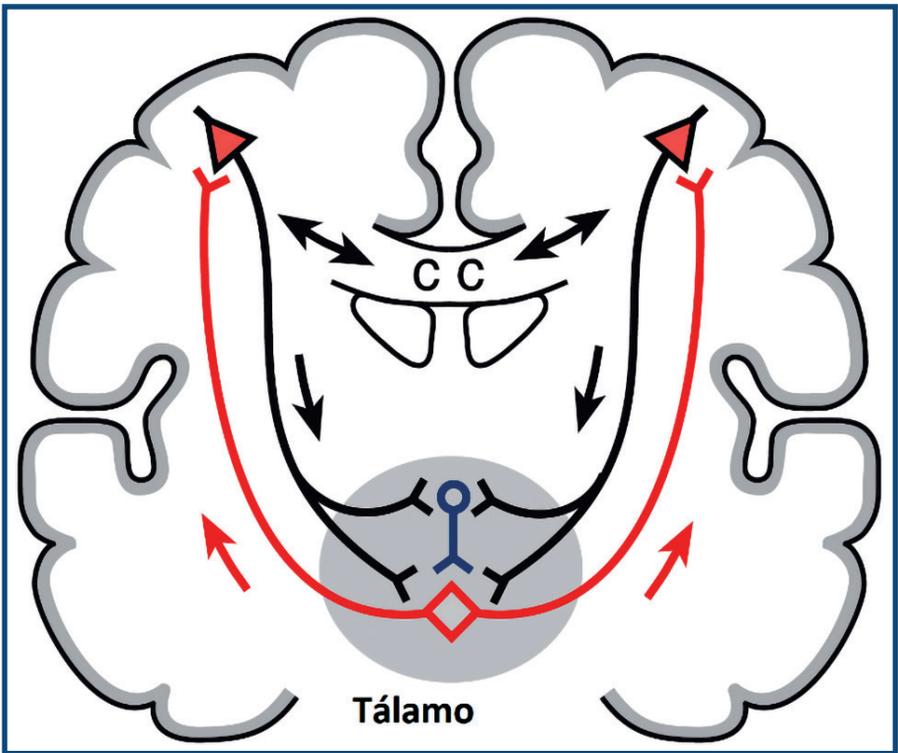


Figura 5.3. Esquema de la crisis generalizada: Las neuronas corticales envían impulsos tanto a las neuronas talámicas excitadoras (rojo) como a las inhibitorias (en azul), estableciendo oscilaciones de actividad excitatoria e inhibitoria con una rápida propagación a través del cuerpo calloso (CC).

Crisis con inicio desconocido

En la nueva clasificación (ILAE, 2017) los espasmos epilépticos, aun teniendo una semiología similar, pueden tener un origen focal o generalizado en diferentes pacientes y síndromes.

Crisis no clasificables

Consiste en las crisis no clasificables cuando no existe información definitiva que permita ubicarlas en otra categoría.

Tipos de crisis focales

Crisis focales motoras

Crisis focales tónicas

Tienen un inicio súbito, con contracción tónica de las extremidades en extensión o flexión. Pueden afectar a cualquier extremidad y, a veces, son unilaterales o bilaterales (casi siempre simétricas): de segundos de duración. Cuando la contracción es de ambos miembros superiores, el paciente puede adquirir la figura del cuatro (**Figura 5.4**)



Figura 5.4. Figura del 4.

o del esgrimista: contracción tónica de un brazo extendido y del otro elevado en flexión (**Figura 5.5**). Esta posición suele acompañarse de desviación ocular y cefálica hacia el brazo elevado-en flexión; no obstante, este giro cefálico no siempre es lateralizador. Otras veces, las crisis tónicas, en su final, se siguen de un componente clónico. Tienen un elevado riesgo de caída, especialmente si involucran a los miembros inferiores.

Se generan cuando existe una activación de la corteza motora suplementaria que se encuentra en la región frontal medial.



Figura 5.5. Figura del esgrimista.

Crisis focales clónicas

Se caracterizan por una contracción rítmica de un segmento corporal (muscultura facial, de las extremidades o el tronco). Las contracciones musculares suelen ser breves, de menos de 100 ms, aumentan de frecuencia y de amplitud a lo largo de la crisis. La afectación puede ser muy selectiva, de grupos musculares pequeños como los dedos de la mano, o con afectación de grupos musculares más amplios, pudiendo quedar circunscrita al mismo grupo muscular donde se inicia o evolu-

cionar a otros grupos musculares (marcha jacksoniana). Con frecuencia participa la musculatura facio braquial al tener mayor representación en la corteza motora primaria. La crisis puede ser puramente motora o evolucionar a otras regiones cerebrales, con la consecuente alteración del nivel de conciencia. En las epilepsias estructurales es común que el paciente tenga un déficit motor focal postictal transitorio con una duración promedio de 1 hora (parálisis de Todd) en los músculos con mayor contracción durante la crisis.

Las crisis focales clónicas se producen cuando existe una participación de la corteza motora primaria. La activación del área motora suplementaria puede generar clonias simétricas-asimétricas en las extremidades superiores y generalmente están precedidas por rigidez tónica.

Crisis focales mioclónicas

Consisten en una contracción muscular o de un grupo de músculos de menos de 100 ms de duración, que puede aparecer de forma aislada o repetitiva. Son referidas como 'sacudidas' o 'choque eléctrico' y en las que se puede ver un movimiento súbito de una extremidad o de otra región corporal. Estas crisis pueden ser espontáneas o reflejas a diferentes tipos de estímulos sensoriales. Se diferencian en dos tipos: a) mioclono positivo: cuando el movimiento de la extremidad es producido por una contracción muscular activa; b) mioclono negativo cuando el movimiento se debe a una pérdida brusca del tono muscular.

Se originan en la corteza sensitivo-motora primaria. Puede observarse una progresión rostro-caudal y sincrona cuando la crisis involucra a diferentes grupos musculares. El mioclono negativo es una forma de crisis atónica por activación de áreas motoras negativas.

Crisis acinéticas

Se caracterizan por una paresia focal de alguna de las extremidades o por un arresto de la actividad motora en el que el paciente queda 'congelado' y no es capaz de seguir con la actividad que estaba realizando. Cuando cursan con paresia de una extremidad, también se conocen con el nombre de crisis focales atónicas. Las crisis acinéticas se generan por la activación de las áreas 'negativas' corticales localizadas en el lóbulo frontal. En las crisis que cursan con una pérdida de tono focal existe una participación del área negativa primaria que se localiza en el opérculo

frontal, por delante de la corteza motora facial o a nivel pericentral, en proximidad con el área de Broca.

En las crisis caracterizadas por un bloqueo motor generalizado existe una activación del área presuplementaria o área negativa 'secundaria', situada por delante de la corteza motora suplementaria.

Crisis hipermotoras

Estas se caracterizan por movimientos que implican más de una articulación en diferentes planos y que se asemejan a los movimientos normales e implican el tronco y los segmentos proximales de las extremidades.

Este tipo de crisis se caracteriza por un inicio súbito y explosivo con automatismos complejos y abigarrados de movimiento que afectan a las cuatro extremidades con un predominio proximal sin una finalidad concreta (movimientos de pedaleo, automatismos sexuales, agitación y conductas impulsivas, como golpear objetos o repetir movimientos). Tienen un predominio nocturno, pueden no tener un periodo postictal, en su gran mayoría, se originan en la corteza prefrontal (medial, orbitofrontal, frontopolar) en menor medida temporal e insular. Las crisis hipermotoras en las que existe un marcado componente tónico/distónico se originan en proximidad al área motora suplementaria. Habitualmente por sus características abigarradas son confundidas con crisis no epilépticas.

Crisis focales no motoras

Aura

El aura epiléptica es la parte de la crisis que acontece antes de la pérdida de conciencia y para la cual se mantiene el recuerdo. Es el término que algunas personas utilizan para describir el aviso que sienten antes de sufrir una crisis tónico-clónica. Un "aura" epiléptica es, en realidad, una crisis focal con preservación de la conciencia (CFC). Es el resultado de la activación de un área cortical funcional (de tal manera que la función de esta área definirá las características del aura) por una descarga neuronal anormal, unilateral, localizada y breve.

Se denominan a veces "avisos" o "auras" porque, en algunas personas, una CFC evoluciona hacia otro tipo de crisis. Pueden ocurrir de forma aislada (como CFC per se) o progresar hacia una crisis focal con

alteración de consciencia (CFAC), con afectación de la consciencia, o progresión hacia una crisis tónico clónica generalizada.

Crisis autonómicas

Son crisis en las que los síntomas/signos autonómicos predominan sobre el resto de las manifestaciones. Estas pueden consistir en fenómenos cardiovasculares (palpitaciones, taquicardia), respiratorios (hiperventilación), cutáneos (sensación de calor o frío, piloerección) gastrointestinales (hinchazón o náuseas, arcadas y vómitos) y genitourinarios (urgencia urinaria, excitación sexual). Algunos fenómenos autonómicos como el vómito ictal, la urgencia urinaria ictal o la tos, pueden tener un valor lateralizador o localizador. Las manifestaciones autonómicas durante las crisis se describen en pacientes con diferentes tipos de epilepsias donde existe una participación del sistema límbico, especialmente en las epilepsias temporales mediales y frontales. Las crisis autonómicas aisladas se pueden observar en pacientes con epilepsias temporales mediales, insulares y frontales (especialmente en la corteza orbitofrontal y el cíngulo).

Crisis afectivas (emocionales)

Las crisis afectivas abarcan una alteración del estado de ánimo o una aparente experiencia u observación emocional que manifiestan los pacientes durante las crisis. A menudo, estos síntomas ictales subjetivos se manifiestan al inicio de las crisis y pueden ir seguidos de otras semiologías. Cuando los signos motores ocurren simultáneamente con ellos, la expresión de un rasgo afectivo (emocional) se clasifica en los automatismos mímicos.

Gran parte de las experiencias ictales relacionadas con emociones son desagradables, como la ansiedad y el miedo (60%), y depresión (20%).

Las más comunes son:

Crisis gelásticas. Se caracterizan por episodios de risa inmotivada. Son crisis que pueden ser muy sutiles o más evidentes, y aparecen en salvas de minutos de duración, donde cada crisis dura segundos. Con frecuencia se observan también cambios autonómicos, como enrojecimiento facial y/o taquicardia. En algunos pacientes pueden coincidir/alternar con crisis dacrísticas (crisis de llanto inmotivado).

Este tipo de crisis define a la epilepsia asociada al hamartoma hipotalámico, ocasionalmente pueden ser observadas en las epilepsias frontales y temporales.

Miedo ictal. Se caracteriza por episodios de instauración y final súbito en el que el paciente presiente miedo y angustia irracional. Durante la crisis puede existir agitación psicomotriz. Se describe en pacientes con epilepsias parietales y temporales, con involucro de la amígdala.

Crisis cognitivas

Las crisis cognitivas tienen en común una alteración de una función cognitiva sobre otras manifestaciones clínicas.

Las crisis cognitivas más frecuentes son las afásicas, la alteración de la memoria y las crisis en las que predomina una percepción irreal de la realidad. Otras manifestaciones más difíciles de encontrar de forma aislada son la alexia, la acalculia y las crisis con heminegligencia, entre otras posibles manifestaciones.

Las crisis afásicas se pueden generar por lesiones que se localizan en las áreas clásicas del lenguaje y que involucran el giro temporal superior y medio en su segmento más posterior, el giro angular y el opérculo frontal (“giro frontal inferior”).

Las crisis con manifestaciones mnésicas son típicas del lóbulo temporal, especialmente cuando existe una alteración de las estructuras mediales, como el hipocampo y la corteza entorrinal.

Crisis sensoriales

Se trata de crisis donde la manifestación clínica principal viene marcada por la alteración sensorial.

- *Crisis olfativas.* También se conocen como crisis uncinadas. Típicamente percibe olores desagradables con cierto componente emocional. Son crisis que pueden verse en pacientes con epilepsias temporales mediales y orbitofrontales con activación de la corteza piriforme.
- *Crisis gustativas.* Descritas en pacientes con lesiones operculares/insulares.

- *Crisis vestibulares.* Se caracterizan por la percepción súbita de movimiento o giro, y a veces están acompañadas de manifestaciones auditivas. Se describen en epilepsias focales con participación de la ínsula posterior y parietal.

Crisis sensitivas

Las manifestaciones sensitivas pueden ser positivas, en forma de parestesias o negativas, en forma de anestesia/hipoestesia. La zona epileptógena se encuentra en la corteza sensitiva primaria y las manifestaciones son contralaterales, y pueden tener una progresión jacksoniana. En algunas crisis se puede observar una 'mano parietal'; el paciente presenta dificultad para mover o situar la mano en el espacio sin un déficit motor o postura distónica acompañante. Cuando las crisis se generan en la corteza sensitiva secundaria, localizada en el opérculo parietal, las manifestaciones sensitivas presentan una localización menos circunscrita y pueden afectar a la región peribucal, el tronco o ambos hemicuerpos. Las crisis en esta zona también se asocian con dolor ictal. Por último, la estimulación de la corteza frontoparietal medial produce manifestaciones sensitivas específicas que con frecuencia tienen representación bilateral.

Crisis generalizadas

Al igual que en las crisis focales, las crisis generalizadas se pueden dividir en dos grandes grupos, en función de si predominan las manifestaciones motoras.

Crisis de ausencias

Las ausencias son crisis que cursan con una alteración breve y transitoria del nivel de conciencia. Es un tipo de crisis que suele aparecer en la infancia o la adolescencia (3-10 años) y que con frecuencia forma parte de síndromes clínicos reconocibles y dependientes de la edad. En función de las manifestaciones clínicas y los hallazgos electroencefalográficos, se distinguen entre ausencias típicas y ausencias atípicas.

Las ausencias típicas se ven en niños con un desarrollo psicomotor normal. Las crisis se caracterizan por un inicio y final súbito en el que se puede observar una clara interrupción de la actividad que está realizando. El paciente durante unos instantes pierde la capacidad de continuar con la actividad que estaba realizando, y existe un periodo en el que desconoce lo ocurrido.

En las crisis más prolongadas se pueden observar automatismos sutiles, como ‘chupeteo’, deglución, parpadeo o automatismos manuales.

Las ausencias atípicas suelen formar parte de síndromes o enfermedades que cursan con una alteración del desarrollo psicomotor o un proceso encefalopático difuso. Las crisis pueden tener una duración más variable, y su inicio y final es más difícil de identificar. Puede existir pérdida del tono muscular. El paciente puede tener un nivel de alerta fluctuante, y en ocasiones es difícil diferenciarlo de su estado basal. En las crisis más prolongadas pueden aparecer automatismos y movimientos más complejos con aumento o disminución del tono muscular; con frecuencia se pueden asociar a mioclonías segmentarias o atonía con caída. El **Cuadro 5.2** es comparativo entre los dos tipos principales de ausencias.

Cuadro 5.2. Diferencias clínicas principales entre ausencias típicas y atípicas

Características	Típicas	Atípicas
Inicio	Abrupto	Gradual
Final	Súbito	Difícil de identificar, gradual
Estado de conciencia	Pérdida total, varía en profundidad de afección (adolescentes)	Fluctuante, se continúa con la actividad pero más lentamente o con errores, parcialmente afectado
Memoria	Alterada	Más o menos alterada
Alteraciones motoras	Movimientos clónicos de los párpados, la cabeza, las cejas, la barbilla, perioral u otras partes de la cara, mioclonías.	Actividad motora prominente, pérdida del tono muscular de la cabeza, el tronco o las extremidades (a menudo una pérdida de tono gradual), aura, automatismos Mioclonías sutiles
Automatismos	Orales y manuales son comunes	Sutiles
Duración	Breves (segundos)	Prolongadas (minutos)
Frecuencia	Numerosa (clusters)	Menos frecuentes, inusuales
Postictal	Ninguno	Confusión, cefalea, alteraciones emocionales
Desarrollo psicomotor	Normal	Alterado

Crisis generalizadas mioclónicas

Las mioclonías epilépticas son sacudidas bruscas, arrítmicas e irregulares, que duran menos de 200 ms, y que pueden afectar a uno o a varios grupos musculares.

Las mioclonías pueden afectar a grupos musculares específicos, segmentos o generalizado. Puede no existir alteración del nivel de alerta-despierto. Las crisis mioclónicas es frecuente encontrarlas en diferentes síndromes y enfermedades.

En la generación del mioclono epiléptico se ha involucrado una participación de redes cortico-talámicas. En las epilepsias mioclónicas progresivas, el mioclono se origina en la corteza pericentral.

En las epilepsias generalizadas idiopáticas se piensa que existe una alteración de circuitos cortico-talámicos, y existe una hiperexcitabilidad de la corteza motora.

Crisis generalizadas tónico-clónicas

Se caracterizan por una primera fase de contracción tónica bilateral de las extremidades, seguida por una segunda fase de movimientos clónicos. Inician de forma súbita con una postura tónica, brusca, con mayor expresión en miembros superiores la cual puede ser simétrica o asimétrica, y muchas veces se acompaña de un grito como consecuencia de la contracción de la musculatura respiratoria, puede permanecer con los ojos abiertos, desviados en alguna dirección posteriormente presentan movimientos clónicos de predominio facioabraquial que van aumentando en amplitud y disminuyendo en frecuencia a lo largo de las crisis.

En las epilepsias generalizadas idiopáticas puede existir una fase inicial en la que el paciente presenta mioclonías de las extremidades superiores que cada vez se hacen más rítmicas y con mayor duración hasta continuar con la fase tónica. Durante la fase tónica, el paciente permanece en apnea y es frecuente observar cianosis y cambios autonómicos marcados, como taquicardia, sudoración y pérdida del control esfinteriano. La respiración suele reaparecer en la fase clónica final. Son crisis muy violentas que se asocian a caídas, heridas bucales, traumatismos en diferentes regiones y riesgo de muerte súbita. Al igual que otras crisis generalizadas, se piensa que existe una alteración de redes

cortico-reticulares y talámicas, y existe una alteración de los mecanismos inhibitorios subcorticales sobre la corteza cerebral.

Crisis generalizadas tónicas

Son crisis caracterizadas por la contracción muscular sostenida de más de 2 segundos de duración.

Las crisis tónicas se caracterizan por una contracción tónica mantenida, simétrica o asimétrica de varios grupos musculares, con un inicio explosivo y un final progresivo. Generalmente existe una elevación/postura tónica de ambos miembros superiores que se suele asociar a una anteroflexión forzada a nivel cefálico. En crisis de menor intensidad, tan solo se observa contracción tónica de la musculatura facial en forma de un gesto peculiar y/o superversión forzada de la mirada. La contracción muscular puede ser exclusiva de la musculatura axial o de predominio en las extremidades. Este tipo de crisis con frecuencia se asocia a caídas súbitas. En muchos pacientes, las crisis aparecen agrupadas en racimos de múltiples crisis durante varios minutos. En otros pacientes pueden tener predominio nocturno.

Crisis generalizadas clónicas

Son contracciones clónicas rítmicas y usualmente bilaterales, con una frecuencia variable de 1-3 ciclos por segundos. Se trata de un tipo de crisis muy infrecuente que se describe más en edades infantiles. Por definición, este tipo de crisis no se precede o se sigue de una fase tónica. Se trata de un mioclono rítmico que afecta a ambos miembros superiores de forma simétrica. Suelen ser crisis breves en las que la alteración del nivel de conciencia es difícil de establecer al describirse más frecuentemente en niños pequeños. Pueden aparecer aisladas o agrupadas.

Crisis generalizadas atónicas

Son crisis que se caracterizan por una pérdida o disminución súbita del tono muscular, segmentaria o generalizada. Son crisis de menos de dos segundos de duración que por definición no se preceden de actividad tónica o mioclónica.

Son crisis que típicamente cursan con la caída del paciente. En otras ocasiones, la pérdida de tono puede ser segmentaria y cursar con una

flexión cefálica brusca, apertura mandibular o pérdida de tono de otro músculo que interviene en el mantenimiento de la postura. Las crisis pueden aparecer aisladas o agrupadas durante varios minutos.

Se emplea el término de crisis astáticas para referirse a crisis que cursan con caída súbita ya sea una crisis atónica, tónica o mioclónica. Son crisis muy invalidantes al asociarse con traumatismos craneofaciales. El paciente típicamente se levanta de la caída sin que exista un periodo poscrítico evidente.

Crisis con inicio desconocido

En la nueva clasificación de la ILAE 2017, se considera que los espasmos epilépticos pueden tener un origen focal, generalizado o desconocido, en función del tipo de epilepsia/síndrome que tenga el paciente.

Se produce una flexión, extensión o flexo-extensión súbita con una mayor localización de los movimientos en la musculatura proximal de las extremidades y de la musculatura del tronco, con una duración intermedia entre una mioclonía y una crisis tónica (más de 200 ms y menor de dos segundos).

Este tipo de crisis se describe principalmente antes del año de edad. Los espasmos pueden ser flexores: se produce una flexión brusca del cuello y del tronco, con elevación simétrica/asimétrica de ambos brazos, flexión de ambos codos y elevación de las piernas (espasmos de Salaam). También se puede observar con menor frecuencia una contracción de predominio extensor, y se observa un movimiento súbito de la cabeza hacia atrás, hiperextensión del cuerpo con extensión y abducción de los miembros, parecido al reflejo de Moro. En otras ocasiones, los espasmos pueden ser flexo-extensores.

La contracción inicial es súbita, continua con una fase de contracción sostenida y termina con una fase de relajación gradual. Generalmente aparecen agrupadas en salvas hasta 20-100 espasmos y se repiten varias veces a lo largo del día, predominantemente al despertar y en vigilia.

Los espasmos pueden variar en intensidad, esta va desde una leve contracción en la musculatura facial (sonrisa peculiar): desviación de la mirada o un 'cabeceo'. En una misma salva pueden presentarse espasmos de diferente intensidad, entre los espasmos puede existir una ligera desconexión con el medio e inclusive pueden presentar

automatismos. Si los espasmos son intensos, pueden acompañarse de manifestaciones autonómicas.

Tipos de crisis focales según localización

Crisis del lóbulo frontal

El lóbulo frontal es el más grande del cerebro, además que su alta conectividad con otras regiones corticales puede dar lugar a una propagación ictal rápida y generalizada. Esto hace que la semiología de las crisis del lóbulo frontal sea compleja y difícil de interpretar. En general, las crisis frontales son breves, agrupadas, de predominio durante el sueño y pueden acompañarse de una vocalización prominente. Se pueden clasificar semiológicamente utilizando una clasificación por división anatómica funcional que representa un modelo más detallado para la organización de la semiología de las crisis frontales.

Región frontal dorsolateral

Crisis precentrales

Las crisis generadas en la corteza motora primaria generan movimientos clónicos contralaterales localizadas a territorios anatómicos específicos, pueden tener una progresión (marcha jacksoniana) a diferentes zonas corporales conforme la descarga epiléptica va involucrando a diferentes segmentos del homúnculo de Penfield.

También en esta región tiene su origen la epilepsia refleja, caracterizada por crisis desencadenadas por estímulos cutáneos o por movimientos de una parte del cuerpo y otro tipo de crisis que puede originarse en esta zona es la epilepsia parcial continua. En ésta, las crisis se prolongan durante horas, días, semanas o meses.

Rostralmente al tercio inferior de la corteza motora primaria se encuentra el área motora negativa primaria. Cuando hay actividad epiléptica en esta zona se presenta atonía, apraxia hasta parálisis ictal del miembro contralateral.

Crisis premotoras

Rostralmente se encuentra el área de Broca, la cual si es involucrada el paciente presenta afasia motora, puede producirse interrupción del

lenguaje, o vocalización (característica de la palilalia). Si la descarga se extiende a la región central inferior, pueden observarse contracciones clónicas faciales y salivación. Las sensaciones subjetivas o auras son infrecuentes en este tipo de crisis, pero algunos pacientes describen síntomas sensoriales como sensación de malestar, opresión u hormigueo, que pueden ser generalizados o localizados.

Crisis prefrontales

Las crisis originadas en el prefrontal pueden presentar una semiología muy variada que dependerá de la red de propagación activada. Así, crisis con origen prefrontal pueden manifestarse en forma de crisis del 'área motora suplementaria' cuando existe una activación de esta zona, y generar falsas localizaciones. Caracterizadas por signos tónicos posturales, con predominio proximal, generalmente bilaterales y asimétricos.

Es posible distinguir las crisis originadas a nivel dorsal de las originadas a nivel ventral.

Crisis prefrontales dorsolaterales

Cuando existe reclutamiento del área 8 de Brodmann, existe giro óculo-cefálico forzado contralateral. Estas tienen una duración variable y pueden no tener alteración de la consciencia si no involucran otras zonas cerebrales. Usualmente es acompañada de automatismos gestuales dirigidos hacia donde se produce la desviación ocular. Estos movimientos pueden parecer intencionados. Se pueden observar movimientos distales de la mano con apariencia compulsiva, denominados "actitudes forzadas" o comportamientos pseudo-compulsivos. Pueden estar asociados a posturas tónicas o distónicas asimétricas de los miembros superiores o inferiores. No es raro observar automatismos no verbales, como vocalización o ecolalia, o verbales, como palilalia inclusive canto (especialmente en el hemisferio derecho). También puede haber "pensamiento forzado", que consiste en pensamientos intrusivos recurrentes o en forma de impulso para realizar una determinada acción, como abrir los ojos o tomar un objeto.

Las "ausencias frontales" Existe un tipo de crisis originada en esta zona, asociada en el EEG a paroxismos de ondas puntiformes, son crisis que se presentan con una interrupción de la actividad muy similar a las ausencias de las epilepsias generalizadas. Sin embargo, tienen una expresión clínica variable, una duración más prolongada, son más frecuentes y suelen ir asociadas a automatismos.

Región frontal ventromedial

Crisis frontomediales

La red neuronal afectada se encuentra localizada en la cara medial del giro frontal superior y en el cíngulo.

Las crisis originadas en el área motora suplementaria se caracterizan por una súbita contracción tónica y asimétrica bilateral o unilateral de una o varias extremidades de segundos de duración clásicamente en forma de clústers de predominio nocturno o en periodos de transición entre sueño y vigilia. Cuando ocurren en el paciente despierto, existe un riesgo elevado de caída. En estas crisis se pueden observar diferentes tipos de posturas, como: a) esgrimista y b) figura del 4 (ya explicadas previamente). La mayoría de las crisis se acompañan de sonidos guturales y vocalizaciones, sin que exista una clara alteración del nivel de conciencia.

Pueden presentar crisis reflejas provocadas por sobresalto, en los que típicamente la zona epileptogénica incluye el giro motor primario y las regiones mediales parietofrontales; las crisis son similares a las crisis desencadenadas en el área motora suplementaria y se desencadenan por estímulos sonoros o táctiles inesperados.

Las crisis originadas en el área rostral a la corteza motora suplementaria se caracterizan por arresto del movimiento, el paciente es consciente de que no puede moverse. Las que provienen del área motora presuplementaria son crisis acinéticas bilaterales, en las que el paciente queda inmóvil o no es capaz de continuar la actividad motora que estaba realizando, suele existir también una anartria ictal y puede acompañarse de mioclonías negativas bilaterales.

Las crisis hipermotoras (hipercinéticas) son originadas en la zona fronto-medial. Dependiendo de las características de los movimientos se puede hacer una aproximación anatómica específica medial involucrada. Cuando existe una agitación motora (movimientos abigarrados) importante debemos pensar en el involucro del cíngulo rostral (movimientos de pedaleo, de balanceo, patadas), frecuentemente acompañados con expresión facial de miedo (frecuentemente el paciente frunce la comisura bucal hacia abajo llamado signo de chapeau de gendarme; es decir como corresponde a su traducción del francés) y manifestaciones autonómicas.

Las crisis gelásticas o dacrísticas (descritas previamente) también provienen de esta zona. Cuando la actividad tiene un origen más posterior e incluye el cíngulo dorsal y/o la zona motora suplementaria, además de los movimientos abigarrados se pueden observar posturas distónicas o tónicas de los miembros superiores y movimientos de rotación del tronco y de la pelvis.

Región orbitofrontal

La corteza orbitofrontal es predominantemente silente sin datos semiológicos característicos y presenta una rápida propagación. Las crisis que provienen de en esta región tienen dos tipos de manifestaciones:

- 1) Crisis motoras tónicas o hipermotoras cuando tiene propagación al cíngulo y al giro frontal superior en su aspecto más medial.
- 2) Cuando existe una propagación al lóbulo temporal ipsilateral con semiología temporal medial de este.

Crisis del lóbulo temporal

Las crisis temporales tienen manifestaciones relativamente estereotipadas y características. La epilepsia del lóbulo temporal puede subdividirse en dos categorías basadas en el origen anatómico del foco epiléptico. **Cuadro 5.3**

Cuadro 5.3. Diferencias entre crisis temporales mediales y temporales neocorticales

	Mesiotemporal	Temporal neocortical
Aura	Sensación epigástrica	Disfasia-visual-auditiva
Aura Psíquica	Frecuente (deja vu, jamais vu, sensación de familiaridad)	Infrecuente
Automatismos orales	Frecuentes	Poco frecuentes, se presentan al final de la crisis
Distonía de brazo	Tardía en la crisis	Precoz en la crisis
Desconexión/arresto de comportamiento	Tardía en la crisis	Precoz en la crisis
Duración de la crisis	Minutos	Segundos
Progresión a crisis generalizada tónico clónicas	Infrecuente	Frecuente

Epilepsia temporal medial

La causa principal de este tipo de crisis es la esclerosis del hipocampo. Estas crisis se caracterizan por tener un inicio y evolución progresiva a lo largo de varios minutos. Lo común es que se inicien con un aura epigástrica ascendente, aunque también pueden describir una percepción de familiaridad, posteriormente desconexión del medio, cambio en la expresión facial, mirada fija acompañada con automatismos orales precoces y, finalmente, postura distónica de la mano contralateral. Además, pueden observarse automatismos manuales distales de la mano ipsilateral. Es frecuente observar manifestaciones autonómicas. En el periodo postictal inmediato, el paciente puede rascarse la nariz con la mano ipsilateral al lóbulo cerebral donde se generó la crisis. Es infrecuente la generalización secundaria (actividad tónico clónica como evolución de la crisis).

Dependiendo de si la crisis se generó en el lóbulo dominante o no dominante para el lenguaje, las características semiológicas se describen a continuación.

Crisis del lóbulo temporal dominante

Se manifiesta con alteraciones en el lenguaje; es inteligible durante la crisis (disfasia) y existe un mayor grado de confusión y puede haber agitación psicomotriz. Durante el periodo postictal el paciente puede continuar con las alteraciones en el lenguaje durante varios minutos más y es incapaz de recordar lo sucedido durante la crisis.

Crisis del lóbulo temporal no dominante

En estas crisis existe menos confusión y el paciente puede estar consciente durante la crisis e, inclusive, tener interacción. El lenguaje durante la crisis puede estar conservado. Cuando está alterado el lenguaje está fuera del contexto. Quizá el paciente permanezca en silencio (por lo que es difícil determinar el grado de alteración del lenguaje o si está confundido). Pueden existir automatismos en forma de manifestaciones emocionales (“rezos, sonrisa, conducta de escapada”). Durante el periodo postictal hay una recuperación más rápida de la conciencia, además de menor confusión.

Epilepsia ‘temporal plus’

Este término hace referencia a un grupo de epilepsia focal donde la zona epileptogénica no se limita al lóbulo temporal e incluye otras

zonas próximas en conexión directa, como la ínsula, el opérculo o la corteza asociativa parietooccipital. Las crisis tienen semiología del lóbulo temporal; sin embargo, está precedida o acompañada por signos y síntomas típicos de estas regiones.

Epilepsia pseudotemporal

Este término corresponde a las crisis con semiología del lóbulo temporal, pero que no son generadas en el lóbulo temporal. Son crisis generadas en otras regiones cerebrales silentes que, inicialmente, son asintomáticas y hacen pensar que se generan extratemporalmente. La semiología temporal aparece cuando la 'descarga' evoluciona en esta región.

Epilepsia temporal lateral o neocortical

Se presentan crisis focales sin alteración del despertar con alucinaciones o ilusiones auditivas, estados de ensueño, ilusiones visuales o trastornos del lenguaje (hemisferio dominante). Si hay diseminación a estructuras mesiales temporales o extratemporales contralaterales pueden evolucionar a crisis focales con alteración del alerta.

Crisis insulares

La ínsula tiene amplia conectividad con otras regiones cerebrales y, debido a esto, las crisis que pueden presentar son manifestaciones propias de la activación de las regiones cerebrales, en donde se propaga la actividad. Es por esto que las crisis insulares pueden tener patrones semiológicos equívocos por lo que la propagación a regiones frontales y occipitales puede dar manifestaciones clínicas propias de estos. Sin embargo, existen algunos signos y síntomas sugerentes de esta zona. Suelen describir sensación de asfixia, constricción laríngea, que puede acompañarse de parestesias peribucales o sobre territorios amplios. El dolor ictal es sugerente de activación de la ínsula posterior, que puede ser ipsilateral, contralateral o bilateral a la región insular que genera la crisis (también se describen en el opérculo parietal). Las crisis hipermotoras también pueden tener un origen insular.

La anartria ictal es otra manifestación que habitualmente se acompaña de hipersalivación cuando hay propagación al opérculo frontal. Las crisis insulares pueden ser muy similares a las crisis temporales mediales, y casi siempre cursan con manifestaciones autonómicas prominentes y auras viscerales. Otras veces pueden imitar a las crisis temporales.

Crisis parietales

Tienen una semiología muy variada porque es un lóbulo de integración multimodal. Por eso pueden presentarse diferentes semiologías ictales en un mismo paciente, ello en función del patrón de propagación. No obstante, al igual que en otras localizaciones, pueden identificarse signos y síntomas sugerentes de un origen parietal. En las crisis que se generan en la corteza sensitiva primaria, el paciente tiene fenómenos positivos sensitivos contralaterales, debidamente delimitados anatómicamente, a veces con marcha jacksoniana. Las crisis originadas en el opérculo parietal (área sensitiva secundaria) pueden manifestarse con dolor ictal contralateral o ipsilateral a la región parietal activa o con una distribución parcheada pobremente circunscrita.

Cuando la zona epileptogénica se localiza en el lóbulo parietal inferior hay sensación de vértigo, de movimiento de una extremidad o alteración de la imagen corporal (miembro fantasma). En la exploración durante las crisis puede encontrarse una 'mano parietal' contralateral o heminegligencia. Las crisis con origen en el giro angular y del giro supramarginal dominante pueden producir afasia, alexia, formas incompletas del síndrome de Gertsman durante las crisis y en el postictal inmediato. Las que tienen un origen en la corteza asociativa parieto-temporo-occipital tienden a manifestarse con el fenómeno de autoscopia. En las crisis con origen en el lóbulo parietal superior se presentan con fenómenos motores precoces debido a su conectividad con el lóbulo frontal (área motora suplementaria). Las crisis con origen parietal inferior pueden propagarse rápidamente al lóbulo temporal ipsilateral y simular epilepsias temporales.

Crisis occipitales

La semiología es muy variada debido a la gran conectividad del lóbulo occipital con el hemisferio más anterior y contralateral. Debido a esto, en muchas ocasiones van a presentar crisis con datos semiológicos ambiguos que pueden simular cualquier otro tipo de epilepsia. Por ello, los pacientes con lesiones occipitales pueden tener crisis con semiología frontal o temporal en función del patrón de propagación. En forma general, cuando la lesión es supracalcarina, la propagación suele ser hacia el lóbulo frontal, cuando es infracalcarina ésta es hacia el lóbulo temporal.

Se caracterizan por manifestaciones visuales positivas o negativas. Las positivas pueden ser simples, como la percepción de puntos, fosfenos,

formas geométricas sencillas, con o sin color. Las manifestaciones visuales suelen afectar de forma unilateral un campo visual; no obstante, con frecuencia el paciente no puede hacer esta apreciación.

Las alucinaciones más simples (luces, puntos, círculos luminosos monocromáticos o coloridos, escotomas) se originan en proximidad de la corteza visual primaria, y las alucinaciones visuales más complejas (imágenes, figuras, macropsias, micropsias, metamorfopsia, etc.) cerca de áreas asociativas más rostrales.

Cuando las manifestaciones visuales son negativas, cursan con escotomas, déficits campímetros o, incluso, amaurosis bilateral.

Valor localizador-lateralizador de algunos signos y síntomas en epilepsia focal

Cuando los signos y síntomas ictales se consideran integral y secuencialmente, proporcionan pistas útiles de los patrones de propagación y reflejan los sitios anatómicos involucrados durante la propagación de la crisis. Sin embargo, en el curso de una crisis clínica pueden activarse múltiples zonas a la vez y un signo o síntoma puede oscurecer otros, lo que hará una semiología potencialmente variable o engañosa. Además, las crisis pueden surgir de áreas diferentes y evolucionar hacia la misma zona, originando síntomas clínicos similares. Las crisis tienden a seguir vías preferentes, por lo que el síntoma en sí no tiene un valor localizador o lateralizador útil.

Los Cuadros 5.4 a 5.8 muestran una serie de signos que pueden ayudar a la hora de localizar y lateralizar la zona epileptogénica. Como en otras situaciones, también existen signos equívocos que pueden confundir al clínico.

Cuadro 5.4. Signos motores positivos frecuentemente encontrados y sus características (continúa en la siguiente página)

Signo	Lateralización/Localización	Comentarios
Clonias finales en crisis secundariamente generalizada	Ipsilateral	Las clonias focales son contralaterales a la región cerebral donde se inicia la crisis. Las clonias que se observan al finalizar la crisis localizan a la región ipsilateral donde se genera la crisis Asimétricas Valor predictivo positivo (VPP) 83%

Cuadro 5.4. Signos motores positivos frecuentemente encontrados y sus características (continuación)

Signo	Lateralización/ Localización	Comentarios
Parpadeo unilateral	Ipsilateral	Descrito tanto en epilepsias temporales como occipitales
Versión cefálica forzada	Contralateral	Previo de las crisis (inicial), excepto si es después de una crisis generalizada VPP 94%
Versión cefálica no forzada	Ipsilateral	Temprana temporal
Desviación ocular	contralateral	Suele acompañar a la versión cefálica al mismo lado y arriba Si se presenta como signo aislado sugiere inicio en lóbulo occipital contralateral a la dirección de la mirada
Distonía focal de la mano	Contralateral	Frecuente en epilepsias temporales y extratemporales VPP 93%
Clonias o mioclonías focales	Contralateral	Frontal o perirrolándicas Ocasional temporal VPP 95%
Figura del 4	Contralateral	Extensión tónica del brazo contralateral y flexión del brazo ipsilateral, puede existir giro forzado cefálico al brazo extendido VPP 89%
Figura del esgrimista	Contralateral	Área motora suplementaria contralateral a extremidad extendida Abducción lateral y rotación externa del brazo con versión cefálica forzada al mismo lado VPP 90%
Rigidez tónica focal	Contralateral	Suele asociarse con clonias del mismo miembro VPP 85%
Parpadeo unilateral	Hemisférico ipsilateral	Apariencia de guiño VPP 83%
Crisis Hipermotora	Lóbulo frontal (área motora suplementaria)	Movimientos violentos abigarrados
Vocalizaciones	Frontal, temporal	Frontal, temporal

Cuadro 5.5. Signos motores negativos frecuentemente encontrados y sus características

Signo	Lateralización/ Localización	Comentarios
Afasia posictal	Hemisferio dominante	Afasia posictal VPP 67% Perseveración (hemisferio no dominante) VPP 83%
Arresto de lenguaje	Temporal dominante	Paro en la emisión del lenguaje.
Paresia ictal	Contralateral	Parálisis transitoria de una extremidad ictal. Lóbulo central. VPP 100%
Parálisis de Todd	Contralateral	Parálisis transitoria de una extremidad postictal. Extratemporal más que temporal. VPP 80-100%
Mioclono negativo	Contralateral	Puede ser bilateral en epilepsias frontales mediales (área motora presuplementaria)
Heminegligencia/ mano parietal Contralateral	Contralateral	movimiento involuntario de la mano junto con la pérdida del sentido de propiedad de las mismas

Cuadro 5.6. Automatismos motores y no motores ictales/postictales y sus características (Continúa en la siguiente página)

Tipo de automatismo	Lateralización	Tipo de crisis más frecuentes
Automatismos orales	No lateralizador	Sugestivo de lóbulo temporal no dominante si la conciencia está conservada. Lóbulo temporal menor frecuencia frontal.
Automatismos manuales	Ipsilateral	Lóbulo temporal. Pueden ser simples o complejos. Unilaterales VPP 90%
Verbalizaciones	Hemisferio cerebral dominante	Lóbulo temporal con alteración en zona de lenguaje
Escupir durante la crisis	Hemisferio cerebral no dominante	Lóbulo temporal
Caminar tras la crisis	Hemisferio cerebral no dominante	Lóbulo temporal
Automatismos sexuales	No lateralizador	Lóbulo temporal y frontal asociado a crisis hipermotoras
Contorneo pélvico	No lateralizador	Lóbulo frontal principalmente, también en temporal e ínsula
Bebida de agua perictal	Hemisferio cerebral no dominante	Lóbulo temporal

Cuadro 5.6. Automatismos motores y no motores ictales/postictales y sus características (continuación)

Tipo de automatismo	Lateralización	Tipo de crisis más frecuentes
Hiperreligiosidad	No lateralizador	Lóbulo frontal no dominante
Movimientos manuales no clónicos ictales rítmicos (RINCH)	Contralateral	Lóbulo temporal Automatismos manuales rítmicos con postura distónica
Rascado de nariz postictal	Ipsilateral	Lóbulo temporal con menor frecuencia Frontal. Predominantemente al final de la crisis
Tos postictal	No lateralizador	Lóbulo temporal
Automatismo bipedal	No lateralizador	Lóbulo frontal con menor frecuencia en lóbulo temporal. Movimientos de tipo pedaleado.

Cuadro 5.7. Manifestaciones autonómicas

Semiología	Lateralización	Características
Rubicundez facial ictal	No lateralizador	Se observa más frecuentemente en niños.
Midriasis	No lateralizador	Bilateral crisis tónico-clónica. Unilateral unión parieto-occipital.
Hipersalivación	No lateralizador	Crisis insulares y operculares.
Vómito ictal	Hemisferio no dominante	Crisis temporales y occipitales.
Tos postictal	No lateralizador	Lóbulo temporal. Al final de la crisis.
Constricción laríngea	No lateralizador	Lóbulo de la ínsula. Acompañado de parestesias periorales y/o de extremidades y disnea
Sensación epigástrica	No lateralizador	Crisis temporales, aunque también se describen en crisis orbitofrontales e insulares
Urgencia urinaria	No lateralizador	Lóbulo temporal, lóbulo de la ínsula y cíngulo.
Piloerección	No lateralizador	Lóbulo temporal más común ipsilateral.
Hiperventilación/apnea ictal	No lateralizador	Lóbulo frontal y temporal
Bradycardia/asistolia ictal	No lateralizador	Lóbulo temporal también en crisis extratemporales.
Taquicardia ictal	No lateralizador	Temporal derecho, en menor frecuencia izquierdo y extratemporal.

Cuadro 5.8. Tipos de auras y localización más frecuente

Tipo de aura	Localización
Autónomas o viscerosensoriales	Temporal, Frontal, Insula
Psíquicas o experienciales	Temporal, Frontal
Sensoriales especiales	Temporal, Occipital, Parietal
Visuales	Occipital
Auditivas	Temporal
Olfatorias	Temporal
Gustativas	Temporal
Vertiginosas	Temporal
Somatosensoriales	Parietal
De clasificación controvertida o especiales	Temporal, Parietal, Frontal
Cefálicas	Frontal, Parietal
Motoras	Frontal
Eróticas o sexuales	Temporal

Modificado de la referencia 32.

Conclusiones

La semiología es la columna vertebral de cualquier categorización correcta de las crisis, epilépticas o no, focales o bilaterales, y es fundamental para dilucidar cómo se generan anatómicamente en el cerebro. Las manifestaciones clínicas de las crisis epilépticas se convierten en un reto constante del aprendizaje que va de la mano con el conocimiento de la neuroanatomía cortical, lo que permite realizar una correlación adecuada con cada una de las funciones más relevantes de cada área. En la historia de las crisis, las experiencias subjetivas de los pacientes con las auras, los factores desencadenantes y otros, son de suma importancia y deben corregirse con un enfoque abierto complementado con preguntas estructuradas e interpretación. Siempre que sea posible, la historia del paciente debe combinarse con los informes de los testigos. La adecuada correlación clínico-anatomopatológica, fundamentada en una rigurosa y precisa integración de la historia clínica con la recolección ordenada y sistemática de los eventos de una crisis epiléptica permite establecer un diagnóstico más preciso del posible foco epileptogénico, que pueda corroborarse con algún estudio electrofisiológico que, en el 90% de las veces, coincidirá con

un adecuado enfoque semiológico. Una hipótesis anatómica derivada de la historia de las crisis es la condición para un diseño óptimo de los estudios auxiliares que pueden confirmar o refutar la hipótesis, o proporcionar más detalles. Sin la interpretación de la semiología, no es posible indicar una terapia racional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Major P, Thiele EA. Seizures in Children: Determining the. *Pediatrics in review* 2007; 28 (10): 363.
2. Barba C, Rheims S, Minotti L, Guenet M, Hoffmann D, Chabardes S, et al. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain* 2016; 139: 444-51.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
4. Wang W, Liu Y, Yu H, Liu Q, Wang S, et al. Three cases of paroxysmal alien limb phenomena due to epileptic seizures and review of literatures. *Acta Epileptologica* 2021; 3 (1): 1-8.
5. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-8.
6. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy & Behavior* 2011; 20 (2): 160-166.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-9.
8. San-Juan, D, Rodríguez-Méndez DA. Epilepsia como una enfermedad de redes neuronales. Un punto de vista neurofisiológico. *Neurología* 2023; 38 (2): 114-23. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.06.016..
9. Engel J. 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.
10. Palacios, E, Clavijo-Prado C. Semiología de la crisis epiléptica: un reto clínico. *Repertorio de Medicina y Cirugía*,2016;25(4): 203-209.
11. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006 47: 1558-68.
12. Turek, G, Skjei, K. Seizure semiology, localization, and the 2017 ILAE seizure classification. *Epilepsy & Behavior*, 2022;126, 108455.
13. McGonigal, A, Bartolomei, F, & Chauvel, P. On seizure semiology. *Epilepsia*, 2021;62(9): 2019-2035.
14. Fernandez S, Donaïre A, Maestro I, Seres E, Setoain X, Bargallo N, et al. Functional neuroimaging in startle epilepsy: involvement of a mesial frontoparietal network. *Epilepsia* 2011; 52: 1725-32.
15. Chowdhury FA, Silva R, Whatley B, Walker MC. Localization in focal epilepsy: a practical guide. *Practical Neurology*, 2021;21(6): 481-491.
16. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasler A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39 (9): 1006-13.
17. Wolf P, Benbadis S, Dimova PS, Vinayan KP, Michaelis R, et al. The importance of semiological information based on epileptic seizure history. *Epileptic Disorders* 2020; 22 (1): 15-31.

18. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-72.
19. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58: 531-42.
20. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-30.
21. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 2022-8.
22. Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997; 120: 183-92.
23. Linane A, Lagrange AH, Fu C, Abou-Khalil B. Generalized onset seizures with focal evolution (GOFE) - A unique seizure type in the setting of generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016; 54: 20-9.
24. Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux JM, Carmant L, Saint-Hilaire JM, et al. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 510-20.
25. Lüders H, Vaca GFB, Akamatsu N, Amina S, Arzimanoglou A, et al. Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disorders* 2019; 21 (1): 1-29.
26. Ozkara C, Aronica E. Hippocampal sclerosis. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
27. Rheims S, Ryvlin P, Scherer C, Minotti L, Hoffmann D, Guenot M, et al. Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 2030-40.
28. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. Focal abnormalities in idiopathic generalized epilepsy: a critical review of the literature. *Epilepsia* 2014; 55: 1157-69.
29. Seneviratne U, Woo JJ, Boston RC, Cook M, D'Souza W. Focal seizure symptoms in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2015; 85: 589-95.
30. Stefan H, Gollwitzer S. Ictal semiology, functional anatomy and multimodal diagnostic in patients with insular epilepsies. *Acta Epileptologica*, 2019; 1(1): 1-10.
31. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, Stefan H, Mani J, et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disorders* 2022; 24(3): 447-495.
32. Fernández-Torre JL. Auras epilépticas: clasificación, fisiopatología, utilidad práctica, diagnóstico diferencial y controversias. *Rev Neurol* 34(10): 2002977-983.

Capítulo 6

Diagnóstico

EMILIA M GONZÁLEZ VILLAGÓMEZ

Introducción

Las epilepsias son un grupo de enfermedades neurológicas heterogéneas en las que un trastorno cerebral subyacente conduce a una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas.^{1,2}

De acuerdo con el reporte de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), publicado en 2014, las epilepsias se definen, de forma operativa, por la coexistencia de alguno de los siguientes escenarios clínicos: 1) *Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con más de 24 horas de separación.* 2) *Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de nuevas crisis durante los 10 años siguientes, similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60%) luego de la aparición de dos crisis no provocadas.* 3) *Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.*¹

Como se explica en el Capítulo 4, cuando un paciente sufre una crisis epiléptica por primera vez, es necesario llevar a cabo un procedimiento inicial por medio de la anamnesis, exploración física general y neurológica, estudios de laboratorio y de gabinete, en primera instancia para establecer si se trata de una crisis epiléptica y descartar eventos paroxísticos no epilépticos. En segundo término, para identificar si hay alguna causa aguda capaz de desencadenar crisis epilépticas y,

finalmente, si se concluye que el paciente sufrió una crisis epiléptica no provocada, identificar el riesgo de recurrencia, investigar la posibilidad de crisis epilépticas previas o integrar el conjunto de características definitorias de un síndrome epiléptico, para establecer el diagnóstico de epilepsia.^{3,4,5}

Una vez que se ha integrado el diagnóstico de epilepsia, el proceso diagnóstico se dirige a clasificar su tipo, identificar la causa subyacente y, en algunos casos, diagnosticar un síndrome epiléptico. Estas características permiten conocer el o los tipos de crisis que tiene y puede llegar a tener un paciente, establecer el pronóstico de la enfermedad, dirigir decisiones terapéuticas, conocer las comorbilidades, e informar al paciente los posibles desencadenantes de crisis y modificaciones recomendadas en su estilo de vida.^{2,3,5}

Abordaje en epilepsias de diagnóstico reciente

El primer elemento para poder establecer el diagnóstico es la anamnesis, que permite conocer los antecedentes familiares y personales que puedan orientar a una posible causa y obtener una semiología detallada de las crisis epilépticas. Esto con la finalidad de la correcta clasificación de las crisis, del tipo de epilepsia y el establecimiento de una primera hipótesis respecto del sitio de su origen. La exploración física general y la neurológica completa ayudan a identificar otros signos asociados con las crisis y orientar a una posible causa.^{5,6}

Es importante tomar un electroencefalograma, de preferencia en el trascurso de las primeras 72 horas posteriores a la primera crisis epiléptica. Del mismo modo, todo paciente con epilepsia de reciente diagnóstico debe contar con un estudio de neuroimagen. El estudio indicado es una resonancia magnética estructural, a excepción de los pacientes con alguna contraindicación (por ejemplo, prótesis metálicas), en quienes puede optarse por una tomografía de cráneo.⁷

Los estudios subsecuentes se dirigirán conforme a los reportes de los primeros estudios y la sospecha clínica en cada paciente. En algunos casos la semiología, los hallazgos electroencefalográficos y de neuroimagen permiten identificar una causa de epilepsia o, incluso, integrar un síndrome epiléptico; por esto no es necesario continuar con otros estudios diagnósticos.^{7,8}

Electroencefalograma digital

Se trata de un estudio seguro y, casi siempre, accesible que evalúa los potenciales eléctricos generados por la actividad cortical cerebral. Existen diferentes técnicas de registro, no invasivas (electroencefalograma de superficie) e invasivas, se inicia por un registro no invasivo y solo en algunos pacientes en protocolo de estudio para cirugía de epilepsia se procede a técnicas invasivas de registro intracraneal. El electroencefalograma de superficie se indica, principalmente, para evaluar el riesgo de recurrencia después de una primera crisis epiléptica no provocada, caracterizar y clasificar las crisis o síndromes epilépticos, apoyar el diagnóstico clínico de epilepsia y diagnosticar un estado epiléptico no convulsivo.^{3,7}

En cuanto al rendimiento de este estudio, la sensibilidad de un primer electroencefalograma posterior a una crisis epiléptica no provocada es relativamente baja del 32 al 59%; la especificidad es mayor y va de 78 a 98%. La sensibilidad aumenta si el electroencefalograma se practica en las primeras 24 horas. Aumenta también si se realizan estudios seriados, que alcanzan 80 a 90% de sensibilidad con tres o más electroencefalogramas consecutivos. Sin embargo, el electroencefalograma persiste negativo hasta en el 10% de los pacientes con epilepsia, sobre todo en quienes tienen crisis focales. Cuando se detectan descargas epileptiformes en un electroencefalograma, el riesgo de recurrencia de las crisis epilépticas aumenta a más del 60%.^{3,9}

Otra alternativa para aumentar la sensibilidad del electroencefalograma es la realización de uno con privación de sueño, lo que aumenta la incidencia de descargas epileptiformes en un 13 a 30% y hasta un 98% en epilepsias generalizadas. También puede practicarse un electroencefalograma de sueño, lo que aumenta la sensibilidad un 80% o un video electroencefalograma, en caso de duda diagnóstica.^{8,9}

Un electroencefalograma convencional suele practicarse en el periodo interictal y es infrecuente detectar eventos clínicos, en caso de haberlos. El registro en video de estos eventos es de utilidad para caracterizarlos y correlacionar con la actividad eléctrica. Entre los hallazgos que pueden identificarse destacan: las descargas epileptiformes interictales que ayudan a clasificar y localizar las crisis. Las descargas de punta-onda lenta generalizadas, dependiendo de su frecuencia pueden ser características de epilepsias idiopáticas generalizadas (≥ 3 Hz) o de encefalopatías epilépticas, como el síndrome de Len-

nox-Gastaut (menos de 3 Hz, habitualmente 2.5 Hz). Las descargas de puntas en la región temporal anterior se asocian con epilepsia focal mesial temporal. El enlentecimiento focal o regional puede representar lesiones cerebrales. El enlentecimiento generalizado en rango theta o delta se relaciona con lesiones difusas de sustancia blanca, como el caso de encefalopatías.^{9,10}

La interpretación de los hallazgos debe hacerse siempre en el contexto clínico del paciente. La actividad epiléptica sin una historia clínica que soporte el diagnóstico no permite establecer el diagnóstico de epilepsia porque se ha reportado que hasta un 3% de la población sin epilepsia puede tener descargas epileptiformes. Otros puntos importantes al momento de interpretar un electroencefalograma son: la identificación de variantes normales que pueden ser malinterpretadas como actividad epileptiforme, la identificación del posible efecto de fármacos o drogas y el reconocimiento de los artefactos de diferente origen (por ejemplo, temblor). Todo estudio de electroencefalograma debe ser interpretado por un especialista experimentado. En el próximo capítulo se revisarán, con mayor detalle, los hallazgos y la interpretación del electroencefalograma en los pacientes con epilepsia.^{3,9}

Estudios de neuroimagen

Los dos estudios de neuroimagen indicados como parte del proceso diagnóstico básico de los pacientes con epilepsia son: la tomografía computada y la imagen por resonancia magnética, cada uno con indicaciones específicas.^{2,7,8}

Tomografía computada

La tomografía computada es un estudio accesible en casi todos de los hospitales y rápido. Es de baja sensibilidad para lesiones corticales pequeñas y para lesiones adyacentes a la base del cráneo. Por el contrario, es muy sensible para detectar lesiones calcificadas y lesiones óseas.^{11,12}

La tomografía computada de cráneo simple es de indicación en el primer estudio durante la atención en Urgencias de todo paciente que acude por una primera crisis epiléptica, sobre todo si tiene un déficit neurológico focal, fluctuación del estado de alerta, cefalea persistente o antecedente de traumatismo craneal reciente. Con este estudio pueden identificarse lesiones vasculares: infartos o hemorragias, algunas tumoraciones, malformaciones arteriovenosas grandes y lesiones calcificadas.^{3,7,8,12}

Otro escenario en el que se está indicada la tomografía computada, es en pacientes con una contraindicación para la resonancia magnética, como es el caso de quienes tienen marcapasos, dispositivos de estimulación eléctrica cerebral, u otros dispositivos con material ferromagnético.^{8,11,12}

En caso de sospecha de neuroinfección (déficit neurológico focal, fiebre, cefalea, signos meníngeos) o de tumoraciones pequeñas (por ejemplo, metástasis cerebrales), si no se dispone de forma urgente de una resonancia magnética, está indicada la tomografía computada de cráneo con contraste.^{11,12}

Imagen por resonancia magnética

La ILAE recomienda que a todos los pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico se les realice una resonancia magnética de forma temprana, con el propósito de identificar una causa estructural de epilepsia, y en caso de cursar con farmacorresistencia, referir de forma temprana para evaluar la posibilidad de una cirugía de epilepsia.^{2,11}

En el caso de las epilepsias idiopáticas generalizadas y síndromes epilépticos de alivio espontáneo en la niñez, no hay evidencia para recomendar una resonancia magnética de forma sistemática. Puede ser de utilidad en caso de características clínicas atípicas o mala respuesta a medicamentos anticrisis de primera línea.¹²

El grupo de trabajo de neuroimagen de la ILAE emitió una serie de recomendaciones para indicar estudios de resonancia magnética, a manera de un protocolo estandarizado denominado HARNES-MRI. Este protocolo es aplicable a pacientes adultos y pediátricos. Está optimizado para practicarse en equipos de 3 Teslas; es posible obtenerlo en equipos de 1.5 Teslas de nueva generación, aunque con menor calidad de imagen. Entre sus ventajas destaca que permite una cobertura completa del cerebro. Las imágenes pueden reformarse en cualquier plano sin perder resolución, reducen el efecto parcial de volumen, tienen una mejor relación señal-ruido y buen contraste de tejidos; las especificaciones de este protocolo se encuentran en el **Cuadro 6.1**.¹²

Cuando se sospecha una tumoración, malformación vascular o proceso infeccioso, se solicita de forma adicional la secuencia T1 3D con gadolinio. Del mismo modo, en el caso de sospecha de lesiones calcificadas, hemorragia o depósitos de hierro debe agregarse una secuencia de susceptibilidad magnética (por ejemplo, T2*). Si bien este

Cuadro 6.1. Protocolo HARNES-MRI

Secuencia	Ponderación	Tamaño del vóxel	Utilidad diagnóstica
Eco de gradiente 3D	T1	1 × 1 × 1 mm ³	Evaluar anatomía y morfología cerebral (por ejemplo, malformaciones corticales)
FLAIR 3D	T2	1 × 1 × 1 mm ³	Cambios en la intensidad de señal (por ejemplo, hiperintensidad por gliosis)
Turbo eco de espín Cortes coronales (perpendiculares al eje mayor del hipocampo)	T2	0.4 × 0.4 × 2 mm	Evaluar la estructura interna del hipocampo, la amígdala y el giro parahipocampal

protocolo es aplicable a pacientes pediátricos y adultos debe tenerse en cuenta que la ponderación FLAIR no tiene buena sensibilidad para detectar lesiones asociadas con epilepsia en pacientes menores de dos años, debido a que el proceso de mielinización cerebral aún no se ha completado.¹²

La adecuada interpretación de las imágenes obtenidas depende, en gran medida, de la experiencia en visualización de imágenes en epilepsia con que cuente el médico y del acceso a la información electroclínica. Se recomienda realizar más de una revisión a cada estudio, sobre todo si se cuenta con nueva información que apunte a un posible sitio de inicio de crisis. Aun con la aplicación de un protocolo adecuado para la obtención de imágenes y la interpretación por un experto, en 30 al 50% de los pacientes no se identifica una lesión causal de epilepsia.^{7,8,11,13}

Etiologías de las epilepsias y pruebas diagnósticas específicas

La clasificación de las epilepsias implementada por la ILAE en 2017 establece seis categorías etiológicas: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria y desconocida. Estas categorías no son, mutuamente, excluyentes ni jerárquicas; es decir, un paciente puede tener más de una causa y la importancia dada a cada una dependerá del contexto clínico individual.²

La categoría desconocida significa que no es posible establecer un diagnóstico específico más allá de la semiología electroclínica básica,

ya sea, porque los estudios diagnósticos no arrojaron resultados positivos o porque no se dispone de los recursos para practicarlos. En los países desarrollados esta categoría representa del 32 al 36% de los casos, no se conoce su prevalencia en países en desarrollo.^{2,14,15}

Etiología estructural

Se refiere a las anomalías visibles en los estudios de neuroimagen estructural, donde la evaluación electroclínica, en conjunto con los hallazgos de imagen, conducen a inferir que la anomalía en la imagen es la causa probable de las crisis epilépticas.²

Cualquier lesión estructural que afecte la corteza puede provocar crisis epilépticas y epilepsia. Las causas estructurales se identifican mediante estudios de neuroimagen estructural, de preferencia imagen por resonancia magnética y el diagnóstico definitivo se establece por medio de estudios histopatológicos, ya sea de tejido resecado quirúrgicamente o de estudios posmortem.¹⁴

Las causas estructurales más comunes pueden agruparse en las siguientes categorías:

1. *Esclerosis hipocampal*. Es la anomalía histopatológica detectada con mayor frecuencia en pacientes adultos con epilepsia del lóbulo temporal. Se caracteriza por la pérdida segmentaria de neuronas en cualquier sector de la asta de Amón, así como marcada astrogliosis. Los hallazgos característicos en la resonancia magnética son la reducción de volumen hipocampal, el aumento de intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2 o en FLAIR y la alteración de la arquitectura interna de la formación hipocampal (**Figura 6.1**). La atrofia del lóbulo temporal, la dilatación de la asta temporal del ventrículo lateral y la difuminación de la interfaz entre la sustancia gris y blanca, son signos secundarios que pueden observarse. La esclerosis hipocampal se considera producto de la interacción entre factores genéticos y ambientales (por ejemplo, crisis febriles, infecciones, traumatismos craneales). El 60 a 80% de los pacientes sometidos a lobectomía temporal como tratamiento para la epilepsia del lóbulo temporal mesial farmacorresistente alcanzan libertad de crisis a dos años, de ahí la importancia de la identificación temprana de esta enfermedad.^{14,16,17}

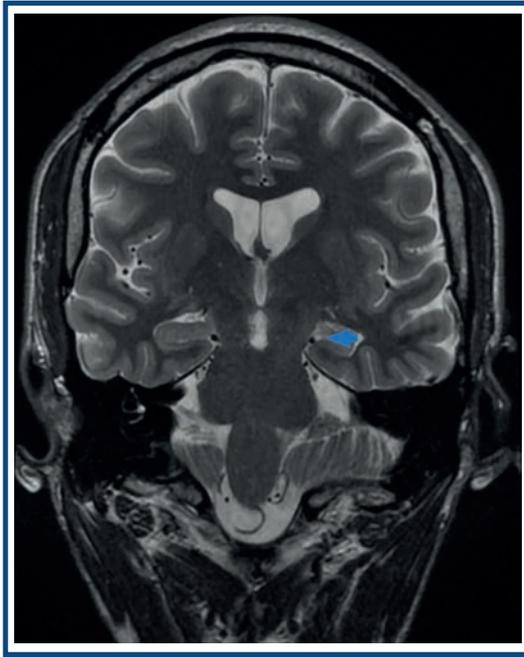


Figura 6.1. Resonancia magnética: corte coronal en ponderación T2. La flecha azul señala la disminución del volumen en el hipocampo izquierdo, aumento en la intensidad de señal y alteración en la arquitectura hipocampal, hallazgos compatibles con esclerosis hipocampal izquierda.

2. *Tumores cerebrales.* Representan del 10 al 15% de las causas de crisis epilépticas de inicio focal en la edad adulta y del 0.2 al 6% en pacientes pediátricos. Tienen mayor riesgo de crisis epilépticas los pacientes con tumores de crecimiento lento, tumores localizados en la corteza cerebral (especialmente en lóbulo frontal, temporal y parietal) y quienes tienen lesiones múltiples. Los tumores glio-neurales del desarrollo, específicamente los neuroepiteliales disembrionarios (DNETs) y los gangliogliomas (GG), así como los gliomas, son los más frecuentemente asociados con epilepsia.^{14,18,19}
3. *Malformaciones del desarrollo cortical.* Son una familia compleja de trastornos que resultan de alteraciones de uno o varios pasos del desarrollo. Se dividen en tres grupos: I. Malformaciones secundarias a proliferación anormal de células neuronales y gliales o apoptosis, que incluye disgenesias y displasias corticales, microcefalia y megalencefalia. II. Malformaciones debidas a migración neuronal

anormal, que incluye la heterotopia periventricular, heterotopia subcortical y lisencefalia. III. Malformaciones secundarias a desarrollo posmigracional anormal, al que pertenece la polimicrogiria, esquizefalia y displasia cortical focal. Gran parte de estas malformaciones se asocia con epilepsia farmacorresistente. Las displasias corticales focales son las malformaciones del desarrollo cortical más comúnmente asociadas con epilepsia, representan el 70% de las malformaciones del desarrollo cortical. Se ubican, principalmente, en el lóbulo frontal. Entre los hallazgos comunes en la resonancia magnética destacan: el grosor anormal de la corteza, la difuminación de la interface sustancia gris-blanca y las anomalías de la señal ponderadas en T1 y T2. El signo de “transmanto” se asocia con el subtipo II b de displasia cortical focal. Se trata de un aumento de señal en forma de embudo que se extiende desde la pared ventricular hasta la neocorteza displásica.^{20,21,22}

4. *Malformaciones vasculares.* Debido al depósito de hemosiderina y potencialmente al efecto de masa, pueden causar irritación crónica y remodelación de la corteza cerebral subyacente, llevando a la corteza dañada pero aún funcional a reorganizarse en una red epileptógena. Las malformaciones cavernosas cerebrales y las arteriovenosas son las más comúnmente asociadas con crisis epilépticas y epilepsia. El riesgo de epilepsia a 5 años en pacientes con una malformación cavernosa cerebral es del 94%, en comparación con el 58% para los pacientes con malformaciones arteriovenosas que sufrieron una primera crisis epiléptica.²³
5. *Cicatriz glial.* Es resultado de una agresión cerebral exógena; la causa más común es la enfermedad vascular cerebral en epilepsias focales de inicio temprano (lesiones perinatales) y en epilepsias focales de inicio en la edad adulta (crisis de inicio más de siete días posteriores al accidente cerebrovascular). Entre los factores de riesgo para padecer epilepsia secundaria a enfermedad vascular cerebral están la afectación cortical, la hemorragia y las crisis epilépticas tempranas.^{14,24}

Otras lesiones que pueden dar origen a una cicatriz glial son las traumáticas cerebrales. Se consideran factores de riesgo de epilepsia postraumática: la severidad de la lesión, el lóbulo implicado y la coexistencia o no de crisis epilépticas tempranas (primeros siete días).^{14,24}

Etiología genética

Hacen referencia a una mutación genética, identificada o presunta, con un efecto significativo en la causa de epilepsia de un individuo. Las epilepsias genéticas pueden tener una herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X, ser producto de mutaciones *de novo*, o seguir un patrón de herencia compleja.^{2,14,27}

Se reconocen dos grandes grupos principales de mutaciones asociadas con las epilepsias: 1) reordenamientos que llevan a la inserción o eliminación de material genético, conocidos como variación en el número de copias; el tamaño de estos reordenamientos puede ir desde un solo gen hasta un cromosoma (aneuploidia); 2) errores de replicación del ADN que provocan variantes de un solo nucleótido que pueden conducir a sustituciones de aminoácidos o el truncamiento prematuro de proteínas que afecta la función de la proteína codificada.^{14,25,26}

La mayor parte de las epilepsias monogénicas se originan por variantes patogénicas en genes que codifican subunidades de canales iónicos (por ejemplo, SCN1A, KCNQ2); sin embargo, se han identificado también variantes patogénicas en genes que codifican proteínas sinápticas (por ejemplo, SYNGAP1, STXBP1), genes que codifican proteínas que forman parte de vías metabólicas (por ejemplo, SLC2A1, ALDH7A1), genes asociados con malformaciones corticales (por ejemplo, TSC1, TSC2, ARX) y genes que codifican proteínas participantes en vías de señalización neuronal (por ejemplo, CKDL5).^{25,26,27}

La correlación entre el genotipo y fenotipo en las epilepsias monogénicas no es sencilla porque existe *expresividad variable*; es decir, el fenotipo clínico puede variar de forma importante entre personas con la misma mutación. El ejemplo más claro es la mutación en el gen SCN1A, cuyo espectro clínico va desde una epilepsia de alivio espontáneo, como la *epilepsia genética con crisis febriles plus*, hasta una encefalopatía epiléptica y el síndrome de Dravet. Un fenotipo determinado puede asociarse con variantes patogénicas en diferentes genes, esto se conoce como heterogeneidad de locus. Un ejemplo es el síndrome de Dravet en el que más de 85% de los pacientes tienen una mutación en el gen SCN1A, pero se han identificado fenotipos compatibles asociados a mutación en los genes STXBP1, GABRG2 y GABRA1. En el **Cuadro 6.2** se resumen las características de las epilepsias monogénicas mejor definidas.^{14,25,26,28,29}

Las epilepsias monogénicas representan una minoría de las epilepsias de causa genética. Se identifican en mayor medida en pacientes con encefalopatías epilépticas y del desarrollo o en epilepsias de inicio temprano. Las epilepsias genéticas más comunes, como las epilepsias idiopáticas generalizadas, tienen una herencia compleja. Esto quiere decir que se requieren variantes de susceptibilidad en múltiples genes, con o sin la contribución del medio ambiente, para padecer epilepsia. Las variantes de susceptibilidad de forma independiente no son suficientes para provocar epilepsia. Hasta el momento se ha identificado solo un número limitado de estas variantes y se conoce poco respecto a los factores que interactúan en la herencia compleja.^{2,14,25,28}

Las epilepsias asociadas con reordenamientos que producen variación en el número de copias se identifican en el contexto de síndromes complejos, en los que suelen observarse dismorfias, discapacidad intelectual o retraso del desarrollo, entre otros síntomas (por ejemplo, trisomía 21).^{14,25,26}

La importancia de identificar una causa genética específica radica no solo en la posibilidad de emitir un diagnóstico y pronóstico, en algunos casos permite dirigir las decisiones terapéuticas. En las mutaciones asociadas con vías metabólicas la administración o la eliminación de una molécula puede cambiar el curso de la enfermedad, alcanza la remisión de la epilepsia y evita que se inicie una encefalopatía, como ocurre en la epilepsia dependiente de piridoxina o en la deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1). Otras mutaciones específicas se asocian con una buena respuesta terapéutica a determinados medicamentos anticrisis o, por el contrario, se asocian con exacerbación de las crisis con un tipo específico de fármacos (bloqueadores de canales de sodio).^{25,26} **Cuadro 6.2**

Cuadro 6.2. Genes y epilepsias genéticas asociadas (continúa en la siguiente página)

Gen	Proteína codificada	Función	Fenotipo	Implicación terapéutica
ALDH7A1	Antiquitina	Degradación de lisina	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo dependiente de piridoxina.	Tratamiento con piridoxina (vitamina B ₆)

Cuadro 6.2. Genes y epilepsias genéticas asociadas
(continúa en la siguiente página)

Gen	Proteína codificada	Función	Fenotipo	Implicación terapéutica
ARX	Homeobox relacionada con Aristaless	Factor de transcripción	Encefalopatía epiléptica infantil temprana. Lisencefalia	
CDKL5	Cinasa tipo 5 dependiente de ciclina	Formación, crecimiento y migración neuronal	Alteración por deficiencia de CDKL5 (anteriormente síndrome de Rett atípico).	
KCNT1	Subunidad canal de K activado por Na	Transporte activo de K fuera de las neuronas	Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias. Epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal	Probable respuesta al tratamiento con quinidina
KCNQ2	Subunidad canal de K dependiente de voltaje	Transporte activo de K fuera de las neuronas. Corrientes M neuronales.	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo por KCNQ2. Epilepsia autolimitada neonatal familiar.	Tratamiento con bloqueadores de canales de Na. Considerar ezogabina/retigabina
MECP2	Proteína MeCP2	Regulación de expresión génica	Síndrome de Rett	
PCDH19	Subclase de protocadherina delta 2	Adhesión celular	Epilepsia por racimos por protocadherina 19. (Niñas con síndrome tipo Dravet).	

Cuadro 6.2. Genes y epilepsias genéticas asociadas (continuación)

Gen	Proteína codificada	Función	Fenotipo	Implicación terapéutica
SCN1A	Subunidad alfa 1 canal de Na dependiente de voltaje	Inicio de propagación del potencial de acción	Epilepsia genética con crisis febriles plus. Encefalopatía epiléptica y del desarrollo temprana del lactante. Síndrome de Dravet	Evitar bloqueadores de canales de Na
SCN2A	Subunidad alfa 2 canal de Na dependiente de voltaje	Inicio de propagación del potencial de acción	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo temprana del lactante.	Bloqueadores de canales de NA (fenitoína a dosis altas)
SCN8A	Subunidad alfa 8 canal de Na dependiente de voltaje	Inicio de propagación del potencial de acción	Epilepsia auto limitada neonatal familiar. Epilepsia grave farmacorresistente con riesgo elevado de SUDEP	Bloqueadores de canales de NA (fenitoína a dosis altas)
SLC2A1	Transportador de glucosa tipo 1 (Glut 1)	Transporte de glucosa al interior de las neuronas y la glía	Síndrome por deficiencia de Glut 1	Dieta cetogénica
STXBP1	Proteína de unión a sintaxina 1	Liberación de neurotransmisores	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo temprana del lactante	
TSC1/TSC2	Hamartina/ Tuberina	Control de crecimiento y proliferación tisular	Complejo de esclerosis tuberosa	Everolimus Vigabatrina

Pruebas diagnósticas

En la actualidad existe una amplia gama de estudios moleculares que van desde el cariotipo hasta estudios de secuenciación de nueva generación del genoma completo. La selección del estudio molecular debe efectuarse con base en las características clínicas de cada paciente.^{25,26}

Microarreglos de ADN. Es una técnica utilizada para identificar variaciones en la cantidad de copias, duplicaciones o pérdidas, en secciones específicas de los cromosomas. Se emplea como estudio inicial en pacientes con síndrome de epilepsia de inicio en la niñez (menos de 4 años) que cursan con discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo y especialmente en pacientes con dismorfias.^{25,27}

Cariotipo. En esta técnica se visualizan los cromosomas previamente teñidos, en la actualidad se utiliza cuando se sospechan aneuploidias o cuando se identifican múltiples anomalías en microarreglos de ADN.²⁶

Secuenciación de nueva generación (NGS). Técnica de secuenciación en paralelo de múltiples genes. Esta técnica permite la secuenciación de un grupo de genes de forma simultánea que pueden agruparse en paneles pequeños según un fenotipo específico (por ejemplo, epilepsia mioclónica progresiva), en paneles más extensos donde se realiza secuenciación de todos los genes conocidos asociados con determinada enfermedad (epilepsia) o practicar una secuenciación del exoma (ADN codificante) completo o, incluso, la totalidad del genoma (ADN codificante y no codificante). Esta técnica es la más utilizada en la actualidad porque permite una búsqueda amplia en pacientes en quienes no se identifica una causa de epilepsia durante el proceso diagnóstico inicial y carecen de características de un síndrome específico. Es un estudio costo-efectivo con un rendimiento diagnóstico que va del 15 a 28%. Se indica en el primer estudio genético; el porcentaje varía de acuerdo con la población estudiada y es mayor en pacientes pediátricos.^{25,30}

Secuenciación con técnica de Sanger. Técnica de secuenciación de fragmentos de ADN de forma individual. Se aplica en el estudio de una cantidad reducida de genes (menos de 20 genes). Por ejemplo, cuando un paciente tiene un fenotipo característico asociado con una mutación conocida o como confirmación de variantes identificadas en una búsqueda más amplia.^{25,26}

Es importante remarcar que la selección de estudios debe dirigirse según el fenotipo de cada paciente, tomando en consideración su edad, características electroclínicas y los antecedentes familiares.^{25,27}

Etiologías infecciosas

Son las epilepsias que son debidas a consecuencia directa de una enfermedad infecciosa en la que las crisis epilépticas representan un síntoma central de la enfermedad. Deben diferenciarse de las crisis sintomáticas agudas que pueden sobrevenir durante el cuadro agudo de una infección. Es una de las causas de epilepsia más comunes en todo el mundo, con mayor prevalencia en los países en vías de desarrollo. Entre las infecciones que causan epilepsia destacan: neurocisticercosis, tuberculosis, infección por virus de inmunodeficiencia humana, toxoplasmosis cerebral, citomegalovirus, infección congénita por virus Zika y malaria. El riesgo relativo de padecer epilepsia posterior a un cuadro de encefalitis viral es de 16.2 y de 4.2 posterior a una meningitis bacteriana, las crisis sintomáticas agudas representan un predictor importante de epilepsia.^{2,3,8,14}

Etiologías metabólicas

El concepto de epilepsia metabólica hace referencia a las epilepsias secundarias a una alteración metabólica crónica conocida o presunta, en la que las crisis epilépticas son un síntoma central. En gran parte de los casos estos defectos metabólicos tienen origen genético, aunque también pueden ser adquiridos (por ejemplo, deficiencia cerebral de folato). Si bien las causas metabólicas de epilepsia son infrecuentes, gran parte de los errores innatos del metabolismo cursan con epilepsia y la importancia de su detección temprana radica en la posibilidad de un tratamiento específico que puede llevar al control de las crisis e, incluso, prevenir o evitar la progresión de alteraciones del neurodesarrollo, en determinados casos.^{2,31}

Hay ciertas características clínicas que deben hacer sospechar una causa metabólica. Las principales banderas rojas son:

- Antecedente de consanguinidad de los padres.
- Antecedente familiar de una enfermedad similar o muerte de causa desconocida.

- Enfermedad de curso fluctuante, episodios recurrentes de encefalopatía.
- Regresión del desarrollo, retraso en el desarrollo o deterioro neurológico progresivo.
- Crisis neonatales sin causa identificable.
- Crisis mioclónicas tempranas, espasmos tónicos, crisis hipermotoras, crisis de ausencia de inicio temprano y epilepsia parcial continua.
- Crisis que se exacerban con el ayuno o posterior a una ingesta alta de proteínas.
- Crisis que se exacerban con medicamentos anticrisis, o pobre respuesta a medicamentos anticrisis.
- Epilepsia mioclónica progresiva.
- Movimientos oculares anormales, movimientos anormales.
- Características dismórficas.
- Organomegalia.
- Vómito recurrente.
- Cambios en las características de la piel o el cabello.
- Alteraciones oftalmológicas.
- Olor peculiar en fluidos corporales.
- Acidosis metabólica de brecha aniónica elevada.
- Cetonuria neonatal.

Pruebas diagnósticas

Hasta el momento existen poco más de 260 tipos diferentes de errores innatos del metabolismo conocidos, por lo que ante la sospecha clínica de una causa metabólica se recomienda iniciar con estudios de tamizaje que permiten identificar varias causas, especialmente las que tienen un tratamiento específico conocido. En el **Cuadro 6.3** se enlistan los estudios que se recomiendan como parte de la atención inicial de pacientes con sospecha de epilepsia de causa metabólica. Las pruebas adicionales de mayor costo o invasivas se indican con base en la sospecha clínica y pueden solicitarse en paralelo con los estudios iniciales o de forma subsecuente. Entre estas pruebas se encuentra la punción lumbar, la

Cuadro 6.3. Estudios de laboratorio iniciales para pacientes con epilepsias de origen metabólico

Estudio	Algunas enfermedades asociadas
Glucosa sérica	Desórdenes de la oxidación de ácidos grasos, síndrome hiperinsulinismo hiperamonemia
Brecha aniónica	Acidemias orgánicas (elevada)
Transaminasas hepáticas	Desórdenes congénitos de glucosilación (elevadas)
Fosfatasa alcalina	Hipofofosfatasa
Gasometría arterial	Acidemias orgánicas (pH bajo), desórdenes ciclo de la urea (pH alto)
Amonio sérico	Desórdenes ciclo de la urea, acidemias orgánicas, síndrome hiperinsulinismo hiperamonemia, deficiencia de piruvato carboxilasa
Creatina cinasa	Desórdenes de la oxidación de ácidos grasos
Ácido úrico	Deficiencia de cofactor de molibdeno
Lactato/ piruvato séricos	Deficiencia de piruvato carboxilasa, deficiencia biotinidasa, defectos de la cadena respiratoria mitocondrial, defecto en la síntesis de ácido lipoico
Aminoácidos en plasma	Desórdenes del ciclo de la urea, enfermedad de orina en jarabe de arce, deficiencia de tetrahydrobiopterina, acidemias lácticas, deficiencia de piruvato carboxilasa, deficiencia de piridoxal-5'-fosfato oxidasa, epilepsia dependiente de piridoxina, hiperglicinemia no cetósica
Cobre y ceruloplasmina séricos	Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson
Homocisteína en plasma	Déficit de cobalamina C, deficiencia de metileno-tetrahydrofolato reductasa
Cetonas en orina	Acidemias orgánicas, enfermedad de orina en jarabe de arce
Purinas y pirimidinas en orina	Deficiencia de adenilosuccinato liasa, deficiencia de cofactor de molibdeno

que por medio del estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo permite descartar meningitis o encefalitis y diagnosticar una deficiencia de GLUT1 (razón de glucosa en LCR/ sangre, lactato en el líquido cefalorraquídeo). Entre otras pruebas bioquímicas solicitadas en líquido cefalorraquídeo están la determinación de aminoácidos (alteraciones en la biosíntesis de serina, hiperglicinemia no cetósica, deficiencia de sintetasa de glutamina, deficiencia de sintetasa de asparagina), la relación lactato-piruvato (alteraciones mitocondriales, deficiencia GLUT1), la determinación de aminas biógenas y tetrahydrobiopterina (deficiencias de tetrahydrobiopterina) y concentraciones de tetrahydrofolato.³¹

Etiología inmunitaria

Implica que la epilepsia es secundaria a una alteración inmunitaria subyacente, donde hay evidencia de inflamación del sistema nervioso central mediada por autoinmunidad. Cuando una persona sufre crisis epilépticas en el contexto de una encefalitis autoinmunitaria, ya sea en el primer episodio o en una recaída, se conocen como crisis sintomáticas agudas secundarias a encefalitis autoinmunitaria, aun cuando estas puedan tomar semanas o hasta meses en desaparecer.^{2,33,34}

Por el contrario, cuando un paciente que padece enfermedad cerebral inmuno-mediada tiene crisis epilépticas de forma crónica, que suelen ser resistentes a los medicamentos anticrisis y a la inmunoterapia, esto se conoce como epilepsia asociada con autoinmunidad. Entre las causas destacan los anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico 65 (GAD65), anticuerpos onconeuronales (anti-Hu, anti-Ma2, anti-CRMP5) y la encefalitis de Rasmussen. También puede manifestarse luego de un cuadro agudo de encefalitis, habitualmente 3 a 6 meses después del cuadro agudo, sobre todo con anticuerpos anti-GABAa y anti-LG11. En estos casos se ha identificado que los linfocitos T citotóxicos desempeñan un papel central en la patogénesis, causan muerte neuronal y gliosis, lo que provoca una alteración persistente en el cerebro que conduce a sufrir crisis epilépticas no provocadas.^{33,34}

Pruebas diagnósticas

En el contexto de un paciente con diagnóstico de epilepsia, la coexistencia de determinadas características clínicas puede hacer sospechar asociación con autoinmunidad, como las crisis distónicas facio-braquiales, epilepsia focal de reciente inicio con causa no identificada, especialmente con frecuencia elevada de crisis, síntomas del lóbulo temporal, perisilviana o autonómica (crisis con piloerección), crisis resistentes, a menudo asociadas con estado epiléptico y comorbilidades psiquiátricas.

Ante la coexistencia de más de una de estas características, sin otra causa identificada, es recomendable la búsqueda de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo y en suero, incluidos los anticuerpos contra antígenos de superficie celular y contra antígenos intracelulares. En el **Cuadro 6.4** se muestran los anticuerpos comúnmente asociados con crisis epilépticas y epilepsia. También debe practicarse un estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo para determinación de proteínas y celularidad, así como

Cuadro 6.4. Anticuerpos comúnmente asociados con crisis epilépticas

Anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal	Anticuerpos contra antígenos intracelulares
Anti NMDA-R Anti LGI1 Anti CASPR2 Anti AMPA-R Anti GABA-A Anti GABA-B Anti receptor de glicina	Anti GAD 65 Anti-Hu (ANNA-1) Anti CV2/CRMP-5 Anti Ma Anti Ta (Ma2)

bandas oligoclonales e índice de IgG que representan marcadores de inflamación, aunque solo se reportan elevados en aproximadamente un 30% de los pacientes con epilepsia asociada con autoinmunidad.^{14,34}

En los estudios de resonancia magnética pueden observarse hiperintensidades en ponderación FLAIR en el lóbulo temporal uni o bilateral, en la ínsula, en regiones precentrales o en el claustró; hiperintensidades en ponderación T1 y T2 en ganglios basales (LGI1); aumento aislado del volumen amigdalino o perisilviano y realce con gadolinio.

En estudios de PET-FDG puede identificarse hipermetabolismo en las regiones temporales mesiales, en los ganglios basales o en la corteza motora. También puede presentarse con hipometabolismo en regiones occipitales.

El electroencefalograma puede ser normal hasta en el 20% de los pacientes con epilepsia asociada a autoinmunidad. Cuando se observan alteraciones estas suelen ser inespecíficas para enfermedades autoinmunitarias, como enlentecimiento generalizado o focal, descargas epileptiformes interictales, descargas periódicas lateralizadas y ritmo beta superpuesto en ondas delta rítmicas (cepillo delta extremo).^{33,34}

La combinación de las características clínicas y los hallazgos de los estudios paraclínicos pueden indicar la probabilidad de una causa autoinmunitaria y en algunos casos confirmarla. Con la finalidad de ayudar a identificar a los pacientes con crisis epilépticas secundarias a autoinmunidad se han desarrollado escalas predictivas. La escala de Prevalencia de Anticuerpos en Epilepsia utiliza una combinación de características clínicas y paraclínicos. Una puntuación igual o mayor a 4 tiene una sensibilidad de 82.6% y especificidad de 82%

para predecir la existencia de anticuerpos. La escala de Anticuerpos que Contribuyen a los Signos y Síntomas de la Epilepsia Focal (ACES) predice la posibilidad de identificar anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal o títulos altos de anticuerpos Anti-GAD65, puntúa la coexistencia de síntomas cognitivos, cambios de comportamiento, síntomas autonómicos, problemas de lenguaje, enfermedades autoinmunitarias e hiperintensidades del lóbulo temporal mesial en la resonancia magnética, se asigna un punto a cada elemento. El corte es igual o mayor a 2 puntos y tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 84.9%.^{25,34}

Todos los pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico deben estudiarse con la finalidad de llegar a un diagnóstico etiológico, lo que permite optimizar el tratamiento y establecer un pronóstico. En algunos casos es posible definir una causa con elementos básicos: anamnesis y electroencefalograma. En otros, el estudio de neuroimagen estructural permite identificar la causa. Hay otro grupo de pacientes que requiere estudios más específicos, más costosos y, en algunos casos, invasivos. Es importante remarcar que la atención de los pacientes debe ser individualizada y que los estudios que se soliciten estar justificados por las características clínicas de cada paciente; esto para evitar realizar paneles exhaustivos de forma sistemática.

REFERENCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-82.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512-21.
3. Wirrell E. Evaluation of first seizure and newly diagnosed epilepsy. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2022; 28(2): 230-60.
4. Catarina Franco A, Parreira S, Bentes C, Pimentel J. Management of a first unprovoked epileptic seizure in adolescence and adulthood. *Epileptic Disord* 2021; 23(4): 537-51.
5. Louise T. Diagnosis and management of de novo epilepsy. *Press Medicale [Internet]*. 2018; 47(3): 227-33. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.11.015>
6. Gavvala JR, Schuele SU. New-onset seizure in adults and adolescents: A review. *JAMA* 2016; 316 (24): 2657-68.
7. NICE The National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults. *NiceOrgUk* 2022: 1-11. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10112>
8. Herrera García JD, Gómez González MB. Guía de práctica clínica 2020. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia 2020; 481-514. <https://www.pafns-neurology.org/assets/Uploads/GUIA-SADE-2020.pdf#page=481>

9. Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, Mirsatari SM, Radhakrishnan K, Gloss D, et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol* 2018; 129 (5): 1056-82.
10. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord* 2017; 19 (4): 385-37.
11. Wang I, Bernasconi A, Bernhardt B, Blumenfeld H, Cendes F, Chinvarun Y, et al. MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce. *Epileptic Disord* 2020; 22 (4): 421-37.
12. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia* 2019; 60 (6): 1054-68.
13. Federico P, Ng DW, Bernasconi A, Bernhardt B, Blumenfeld H, Cendes F, et al. ILAE Neuroimaging Task Force highlight: Review MRI scans with semiology in mind. *Epileptic Disord* 2020; 22 (5): 683-87.
14. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord* 2021; 23 (1): 1-16.
15. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county. A population-based study. *Epilepsia* 2015; 56 (5): 699-706.
16. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013; 54 (7): 1315-29.
17. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis. Origins and imaging. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl. 4): 19-33.
18. Ertürk Çetin Ö, İşler C, Uzan M, Özkara Ç. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure* 2017; 44: 93-97.
19. Slegers RJ, Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: A critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8 (1): 1-11.
20. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: Update 2012. *Brain* 2012; 135 (5): 1348-69.
21. Liu W, An D, Xiao J, Li J, Hao N, Zhou D. Malformations of cortical development and epilepsy: A cohort of 150 patients in western China. *Seizure* 2015; 32: 92-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.09.009>
22. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Harry V, Palmi A, et al. The clinico-pathological spectrum of Focal Cortical Dysplasias: a consensus classification. *Epilepsia* 2011; 52 (1): 158-74.
23. Josephson CB, Rosenow F, Salman RAS. Intracranial vascular malformations and epilepsy. *Semin Neurol* 2015; 35 (3): 223-34.
24. Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L, Sontheimer H. Neuronglia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20 (5): 282-97. <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-019-0126-4>
25. Wyllie E. *Wyllie's Treatment of Epilepsy*. Wolters Kluwer Health, 2020.
26. Ritter DM, Holland K. Genetic Testing in Epilepsy. *Semin Neurol* 2020; 40 (6): 730-38.

27. Martínez Juárez I, Jara A, Hernández L, Arango G, Lyda V, Ochoa A. Genética de la epilepsia. En: *Epilepsia: Un punto de vista iberoamericano*. Ciudad de México: Alfil, 2019; 33-50.
28. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 1-49.
29. Beltrán-Corbellini Á, Aledo-Serrano Á, Møller RS, Pérez-Palma E, García-Morales I, Tolodano R, et al. Epilepsy Genetics and Precision Medicine in Adults: A New Landscape for Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Front Neurol* 2022; 13.
30. Johannesen KM, Nikanorova N, Marjanovic D, Pavbro A, Larsen LHG, Rubboli G, et al. Utility of genetic testing for therapeutic decision-making in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2020; 61 (6): 1234-39.
31. van Karnebeek CDM, Sayson B, Lee JY, Tseng LA, Blau N, Horvath GA, et al. Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic algorithm with focus on treatable conditions. *Front Neurol* 2018; 9.
32. Reddy C, Saini AG. Metabolic Epilepsy. *Indian J Pediatr* 2021; 88 (10): 1025-32.
33. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia* 2020; 61(7): 1341-51.
34. Gillinder L, Britton J. Autoimmune-associated seizures. *Contin (MINNEAP MINN)*. 2022; 28 (2): 363-98.

Capítulo 7

Electroencefalografía y videoelectroencefalografía

MARÍA DEL CARMEN FERNÁNDEZ GONZÁLEZ-ARAGÓN,
ÁLVARO JOSÉ MORENO AVELLÁN

Electroencefalograma

Historia

El electroencefalograma fue creado por Hans Berger en 1924. Sin embargo, su historia se inicia desde mucho antes. El electroencefalograma es una manifestación de los ritmos eléctricos del cerebro, que comenzó a estudiar Luigi Galvani en 1770, investigador que publicó sus observaciones de la electricidad animal. Este científico italiano demostró la existencia de “electricidad animal intrínseca”, pero sus observaciones no tuvieron mayor repercusión por más de 50 años, a pesar de que su sobrino, Luigi Giovanni Aldini las confirmara en 1794, al igual que Frederick Von Humboldt en 1797 y Carlo Matteucci en 1830. La poca aceptación de estas observaciones se debió, en parte, a la influencia de Volta, importante científico quien de manera incorrecta consideraba que todos los hallazgos se debían al efecto ocasionado por un estímulo eléctrico proveniente de la batería sobre dos metales disímiles.^{1,2}

Las primeras descripciones referentes a la existencia de una actividad eléctrica del cerebro fueron las del fisiólogo inglés Richard Caton, pro-

esor de Fisiología en la Escuela Real de Medicina de Liverpool, quien demostró gran interés en los estudios de Raymond. Caton también había recibido influencia de Edouard Hitzig y Gustav Theodor Fritsch, investigadores que evidenciaron las respuestas motoras locales luego de la estimulación eléctrica en varias áreas de cerebros de perros. Esos investigadores consiguieron producir convulsiones en perros después de aplicar, sobre el cráneo, intensos estímulos eléctricos.

Sin duda que el padre del electroencefalograma en humanos fue Hans Berger, jefe de la Unidad de Psiquiatría de la Universidad de Jena, Alemania, quien después de una prolongada serie de estudios, en 1902 efectuó, a través del orificio de una trepanación descompresiva, el primer registro de las oscilaciones rítmicas del cerebro en un joven de 17 años; lo hizo con un galvanómetro de cuerda.¹⁻³ Berger se doctoró en la Universidad de Jena, donde permaneció en la clínica psiquiátrica hasta su retiro en 1938. Desde muy temprano quiso estudiar las relaciones entre los procesos materiales y cerebrales. Estaba convencido que la relación mente-cuerpo no era tan distante y que existían procesos que unían de manera muy cercana al uno con lo otro. El resultado más relevante de sus inquietudes y de los estudios que llevó a cabo fue el descubrimiento del electroencefalograma. Sus primeros intentos por registrar la actividad bioeléctrica cerebral fueron un fracaso, pero consiguió mejorías de forma progresiva. Entre 1902 y 1910 intentó reproducirlos en diferentes animales, pero no lo logró. Posteriormente observó mayores éxitos al registrar cráneos que habían tenido lesiones entre el cuero cabelludo y el cerebro. Su primer registro lo logró en un individuo de 17 años, con defecto en la tabla ósea del cráneo (6 de julio de 1924). Su hijo Klaus fue utilizado para 73 registros entre los 15 y los 17 años, que fueron los primeros registros de electroencefalograma publicados.

Para realizar registros electroencefalográficos en humanos utilizaba electrodos de agua y un galvanómetro de cuerda con un espejo en el que se reflejaba la luz que, a su vez, permitía la exposición de papel fotográfico de bromuro de plata que se movía a 3 centímetros por segundos. En 1929 envió a publicación su histórico artículo. Entre 1929 y 1938 se publicaron, en los *Archiv Fur Psychiatric Und Nerven Kranheiten* diversos trabajos de Hans Berger en los que se efectuaron las primeras descripciones de los ritmos cerebrales humanos y sus modificaciones en condiciones fisiológicas y patológicas. Berger puso nombre a sus registros, llamándolos electroencefalograma, reemplazando al nombre de *electrocerebrograma*, llamado así por Nemiski.

A pesar de la importancia del descubrimiento, Berger esperó cinco años para publicarlo. En 1929 dio a conocer su trascendental descubrimiento: actividad eléctrica cerebral en humanos. Como buen investigador, Berger tuvo el cuidado de describir en su publicación los trabajos de Caton, Beck y Cybulsky. *“En consecuencia, creo que he descubierto el electroencefalograma del hombre y que lo revelo aquí por primera vez”*. En 1930 realizó 1113 registros en 76 personas y luego su segundo trabajo. Designó, de manera arbitraria, con letras del alfabeto griego los dos tiempos de ondas que había observado desde el principio en los registros en seres humanos. Las de mayor voltaje y menor frecuencia fueron denominadas ondas alfa y las de menor voltaje y mayor frecuencia ondas beta. Al inicio se miraba con escepticismo el trabajo de Berger, hasta que fueron corroborados por los prestigiosos fisiólogos ingleses, Adrián y Matthews, en la Universidad de Cambridge, cuando se confirmaron sus observaciones y el uso de amplificadores termoiónicos en 1934. Fue así como se hizo evidente la existencia de ondas alfas en regiones occipitales, llamándoles: actividad ritmo de Berger. Esos resultados se publicaron en la revista *Brain*, en la edición de noviembre de 1934.^{2,3,4} Muchos otros investigadores, como Herbert Jasper, Leonard Carmichel, entre otros corroboraron los hallazgos de Berger. Todo lo anterior dio paso a una nueva y naciente historia en el desarrollo de técnicas que, históricamente, han ido avanzado con el paso del tiempo y las crecientes tecnologías, lo que generó gran interés y pasión por electroencefalograma y hasta la fecha una abrumadora información.

Generalidades

El electroencefalograma es el estudio neurodiagnóstico más utilizado en pacientes con epilepsia y otras enfermedades neurológicas: encefalopatías, infecciones del sistema nervioso central, demencias, muerte encefálica, entre otras y, desde hace más de 90 años de su introducción, sigue teniendo importantes aplicaciones clínicas y de investigación.

El electroencefalograma es el estudio que registra la actividad eléctrica cerebral, mediante la suma y resta de potenciales postsinápticos inhibitorios y excitatorios de la corteza cerebral, que registra entre dos puntos en el cráneo (dipolo), a través de electrodos de superficie que se procesan en un amplificador (electroencefalógrafo). Para registrar esta actividad eléctrica proveniente del cerebro se toman puntos de referencia: nasión, inión, punto preauricular y el vértex en el cráneo. Enseguida, se procede a tomar medidas del 10 y el 20% con respecto a estos puntos de referencia, lo que les da el nombre (**Figura 7.1**). De

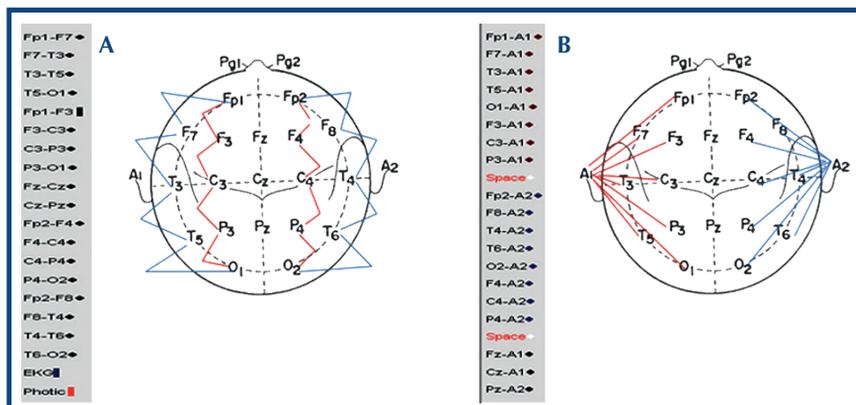


Figura 7.2. En **A** se muestra el montaje bipolar lateral (doble banana) y **B** corresponde a un montaje monopolar referencial al lóbulo de la oreja ipsilateral.

centrales. Los números impares para el hemisferio izquierdo y pares para el hemisferio derecho. La letra Z se designa para los electrodos de la línea media, originada de la palabra inglesa “zero”.^{5,6}

El electroencefalograma es un registro que representa una gráfica de voltaje expresada en microvoltios (μV), en el eje de la Y (vertical) sobre el tiempo, en el eje de las X (horizontal), expresada en milisegundos (ms). Las diferentes frecuencias de la actividad eléctrica cerebral se determinan en ciclos por segundos o hertz (Hz), lo que establece las bandas de frecuencia: delta de 1 a 4 Hz, theta de 4 a 8 Hz, alfa de 8 a 12 Hz y beta mayor a 13 Hz. Los valores de amplitud normal van en un rango de 20 a 50 μV . Con base en lo anterior, se lleva una secuencia de lectura por cada hemisferio, llamados descriptores. Antes de iniciar la secuencia en orden de los descriptores debe asegurarse el estado de conciencia de los pacientes, posteriormente se establece el ritmo dominante en regiones posteriores; lo normal es un ritmo alfa de 8 a 12 Hz. La amplitud y la sincronía deben corresponder al ritmo en cada hemisferio, cuya diferencia no debe ser mayor a 1 Hz lado a lado. Posteriormente, la simetría, en la que la diferencia en amplitud entre ambos hemisferios no debe ser mayor al 50%, seguido de gradiente antero-posterior en el que en las regiones frontales (anteriores) predomina un ritmo beta de menor amplitud con respecto a las regiones occipitales (posteriores), donde predomina el ritmo alfa de mayor amplitud. Posteriormente se describen los hallazgos fisiológicos y anomalías, sobre todo la actividad epileptiforme.⁶

El electroencefalograma tiene múltiples indicaciones; en epilepsia resulta una de las herramientas más importantes. Debido a la naturaleza paroxística de la epilepsia, el electroencefalograma interictal es útil en el diagnóstico de la epilepsia, en la clasificación del tipo de crisis, en el monitoreo y en la respuesta predictiva al tratamiento.⁶ Las alteraciones electrográficas localizadas, como la actividad lenta continua focal y las descargas epileptiformes, pueden ayudar a identificar la afección subyacente. Aunado a esto, la clasificación actual de la epilepsia correlaciona la semiología ictal e interictal con los cambios electrográficos.⁷

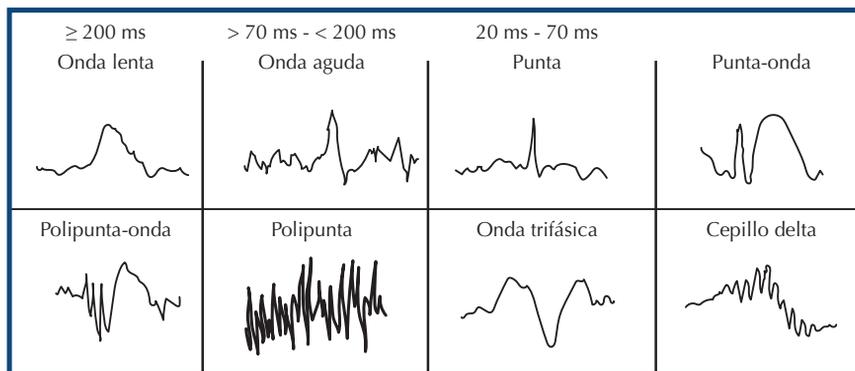
Cuando el electroencefalograma de rutina interictal no ayuda a esclarecer el diagnóstico, un estudio ictal prolongado puede ayudar a identificar las alteraciones relacionadas con la actividad epiléptica y a localizar la zona epileptogénica en la epilepsia farmacorresistente.⁸

Indicaciones y definiciones

El electroencefalograma está indicado en pacientes con síntomas clínicos recurrentes que se sospechan en las crisis epilépticas; por ejemplo, desconexión del medio, en el que representa un desafío diferenciar entre alteraciones fisiológicas y psicológicas que pueden semejar crisis epilépticas.⁹ La sensibilidad y especificidad del electroencefalograma en este contexto depende de la clasificación de las crisis, el tipo, frecuencia y localización en el tejido cerebral.⁸

Las descargas epileptiformes son sumamente específicas en pacientes con eventos paroxísticos; el electroencefalograma tiene una sensibilidad variable en la epilepsia y los patrones ictales son necesarios para identificar la causa. La ausencia de actividad epileptiforme interictal no hace la diferencia entre un evento no epiléptico y uno epiléptico. Una interpretación falsa de cambios no específicos con la hiperventilación o el sueño puede llevar a un error diagnóstico y, por ende, a un tratamiento inadecuado.¹⁰

Los diferentes grafoelementos epileptiformes se denominan según su morfología y se definen conforme a la duración en milisegundos (ms). Más de dos grafoelementos continuos reciben el nombre de complejos.



Morfología y duración de diferentes grafoelementos electroencefalográficos

a) Clasificación de las crisis

En pacientes con eventos paroxísticos, que pueden ser epilépticos, un electroencefalograma puede ayudar a clasificar si esos eventos son focales o generalizados que, con frecuencia, no pueden determinarse solo por la semiología. Una adecuada clasificación es útil para la evaluación diagnóstica y terapéutica y contribuir al pronóstico de la enfermedad.

b) Localización de la zona epileptogénica

El electroencefalograma tiene un valor fundamental en la evolución del paciente candidato para cirugía y en la determinación de la estrategia quirúrgica,¹¹ sobre todo en los que tienen epilepsia focal farmacorresistente.¹² En este tipo de pacientes, la actividad interictal epileptiforme apreciada en el electroencefalograma solo aporta una información limitada en relación con la lateralización y localización del tejido cerebral epiléptico.^{4,5} El diagnóstico depende del sitio de inicio de la crisis; por lo tanto, es necesario complementar el estudio con un video-electroencefalograma (video-EEG) para localizar la zona epileptogénica.¹¹

Patrones específicos de enfermedades más comunes

En este capítulo se discute la relación entre la epilepsia y las aplicaciones clínicas del electroencefalograma ictal e interictal.

Epilepsias focales

Epilepsia mesial del lóbulo temporal

El lóbulo temporal es la región más epileptogénica del cerebro humano. La epilepsia del lóbulo temporal es un grupo de alteraciones que predominantemente involucra una mala regulación de la función hipocámpal causada por la hiperexcitabilidad neuronal.¹² Por lo tanto, la epilepsia mesial del lóbulo temporal es el síndrome electroclínico mejor caracterizado de todas las epilepsias.

Manifestaciones clínicas

El inicio de la epilepsia mesial del lóbulo temporal sucede al final de la primera o segunda década de la vida. Las crisis focales con o sin pérdida del estado de alerta son el tipo más común en la epilepsia mesial del lóbulo temporal. La semiología ictal es muy heterogénea. Las auras aparecen a edades tempranas¹³ y más de 80% de los pacientes tienen síntomas viscerosensoriales. Fenómenos psíquicos como la ansiedad, *deja vu*, miedo, náusea y sensación epigástrica indescriptible son comunes.¹⁴ Las crisis focales con alteración de la conciencia son el tipo principal de la epilepsia mesial del lóbulo temporal. Son hipomotoras con automatismos orales y manuales, pueden tener dilatación pupilar, hiperventilación, piloerección y taquicardia como características autonómicas, con duración variable. La postura distónica contralateral al hemisferio del origen de la crisis con automatismos ipsilaterales durante la crisis es un signo verdadero que indica el lado derecho o izquierdo donde se originan las crisis o signos lateralizadores; sin embargo, la propagación de la actividad ictal a las regiones que originan los síntomas, puede ocurrir y limitar la semiología a solo un dato lateralizador.¹⁵ Lenguaje ictal, vómito y respuesta al medio intermitente, sugieren lateralización no dominante y afasia postictal en el lóbulo temporal dominante. Movimientos tónicos o clónicos y parestesia postictal de Todd lateralizan al hemisferio contralateral, implicando una propagación extra mesial temporal que involucra la neocorteza motora ipsilateral.¹⁶

Electroencefalograma interictal

Desde el punto de vista eléctrico, este tipo de crisis se asocian con puntas temporales anteriores u ondas agudas cuyo máximo voltaje es

en las regiones temporales anteriores en más del 90% de los pacientes con epilepsia mesial del lóbulo temporal (**Figura 7.3**).¹⁷ En estos pacientes pueden, ocasionalmente, registrarse descargas epileptiformes medio-temporales y si éstas son consistentes incrementan la posibilidad de un generador extramesial temporal. Alrededor de un tercio de los pacientes tienen descargas interictales temporales bilaterales (**Figura 7.4**).¹⁸ La epilepsia mesial del lóbulo temporal también se asocia con ondas lentas con valor localizador. La actividad delta rítmica intermitente es poco frecuente, pero se asocia con epilepsia mesial del lóbulo temporal en un 80% y típicamente sobreviene 10 a 40 segundos después del inicio clínico de la crisis.¹⁹



Figura 7.3. Época en montaje bipolar lateral (doble banana) en fase N2 de sueño No-MOR, con descargas epileptiformes interictales, correspondientes a puntas y ondas agudas (flechas rojas) en la región temporal izquierda.

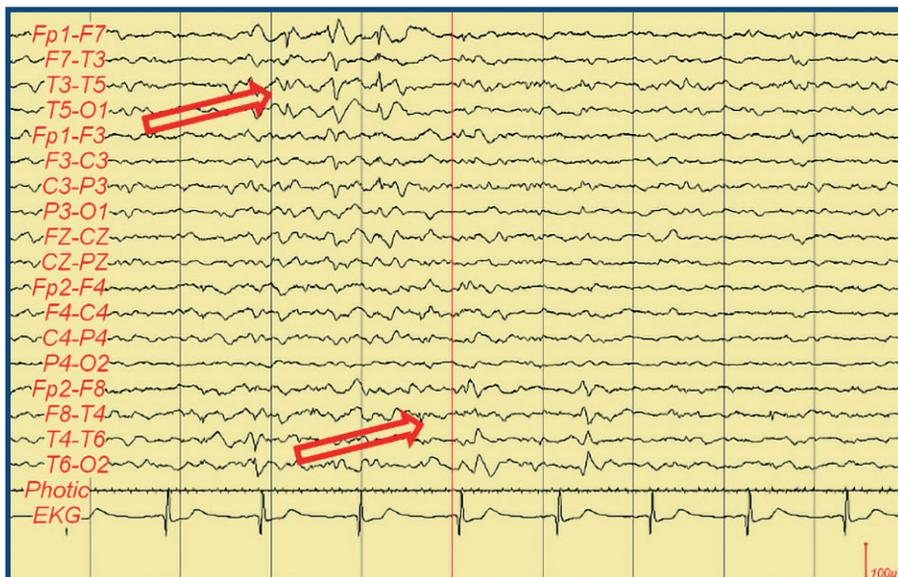


Figura 7.4. Época en montaje bipolar lateral (doble banana), con descargas epileptiformes interictales, correspondientes a puntas y ondas agudas (flechas rojas) en ambas regiones temporales, independientes.

Electroencefalograma ictal

Las crisis se manifiestan con descargas de ondas lentas rítmicas que cambian en frecuencia, morfología, amplitud y localización. Actividad theta rítmica y regular, focal, unilateral en rango de 5 a 11 Hz, es la característica principal de la epilepsia mesial del lóbulo temporal y ocurre 10 a 40 segundos después del inicio de la crisis (**Figura 7.5**). Esto sucede en más del 94% de los pacientes con epilepsia mesial del lóbulo temporal y lateraliza el inicio de la crisis en 95%.²⁰ Las crisis focales sin alteración de la conciencia no tienen un patrón de reclutamiento del tejido circundante que permita la detección en el electroencefalograma de superficie en 70% de los pacientes. La actividad lenta postictal focal se presenta en más del 70% y puede ser útil como signo localizador.

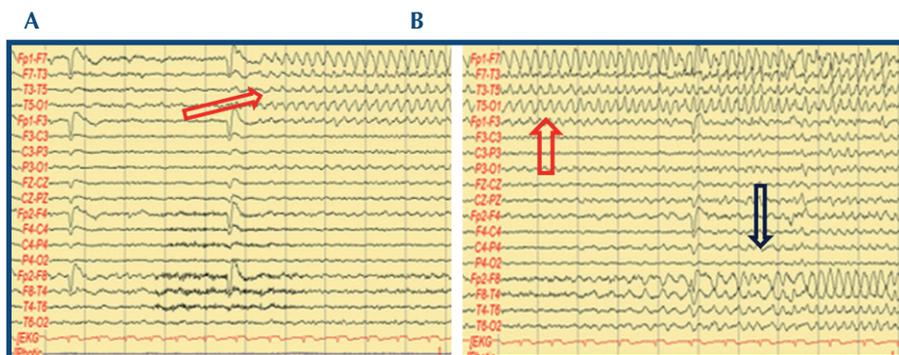


Figura 7.5. Época en montaje bipolar lateral (doble banana) durante una crisis focal con alteración del estado de alerta. En **A** se observa el inicio de la crisis eléctrica, con ondas lentas monomorfas rítmicas, en frecuencia de 4 Hz en la región temporal izquierda (flecha roja). En **B** se observa la evolución de la crisis, continuando las descargas ictales rítmicas en la región temporal izquierda (flecha roja) con propagación a las descargas rítmicas a la región temporal derecha (flecha azul).

Epilepsia neocortical del lóbulo temporal

La epilepsia neocortical del lóbulo temporal es un grupo heterogéneo de epilepsias con crisis focales caracterizadas por auras auditivas, somatosensoriales o psíquicas, seguidas de mirada fija y movimientos clónicos contralaterales con generalización secundaria.

Manifestaciones clínicas

La edad de inicio promedio de la epilepsia neocortical del lóbulo temporal es la adolescencia, con un amplio rango dependiendo de la causa subyacente, incluye malformaciones en el desarrollo cortical, tumores benignos (como los gangliogliomas), tumores neuroepiteliales o neurocitomas, malformaciones vasculares o trauma.²¹

Alrededor de dos tercios de las crisis son precedidas por un aura, que se manifiesta con síntomas que indican una afectación neocortical temporal como fenómenos auditivos, experiencias psíquicas de *deja* y *jamais vu*, distorsiones visuales, vértigo, afasia o bien, pueden involucrar la región insular u opercular con náusea, palpitaciones, síntomas sensitivos bilaterales o contralaterales o dolor.²² Mirada fija y falta de respuesta (desconexión del medio) son los síntomas clínicos típicos en epilepsia neocortical del lóbulo temporal, frecuentemente seguidos de movimientos clónicos

contralaterales²³ y evolución a bilateral tónico clónica de manera más temprana que en la epilepsia mesial del lóbulo temporal, principalmente si el inicio es de la neocorteza temporal posterior.²⁴

Electroencefalograma interictal

Hay actividad epileptiforme interictal en un 80 a 90% de los pacientes con epilepsia neocortical del lóbulo temporal.²¹ El predominio unilateral de la actividad epileptiforme interictal (definida como más de 65% de las descargas) en los electrodos temporales antero-mesiales ipsilaterales ocurre en un tercio de los pacientes, comparado con dos tercios quienes tienen epilepsia mesial del lóbulo temporal. El 22% tiene estas descargas interictales en los electrodos laterales temporales; sin embargo, no se ha demostrado una diferencia significativa en el electroencefalograma de superficie que distinga la epilepsia temporal neocortical de la mesial.²⁵

Electroencefalograma ictal

La actividad rítmica ictal se extiende hacia la región parasagital. Esta actividad es lenta, en frecuencia delta menor a 4 Hz, así como menos estable en frecuencia y amplitud. La distribución de la amplitud es mayor en los electrodos parasagitales.²⁶

Epilepsia del lóbulo frontal

La epilepsia del lóbulo frontal es la segunda más común en adultos. Alrededor de 18% de los pacientes referidos a centros de tercer nivel con epilepsia focal farmacorresistente corresponde a epilepsia del lóbulo frontal.²⁷

Las epilepsias que se originan en el lóbulo frontal se dividen en: lateral frontal, orbito-frontal y frontal mesial. La diferencia entre estos síndromes se debe a la complejidad de las interconexiones de las áreas frontales, así como la variabilidad de la propagación del patrón epiléptico.

El electroencefalograma de superficie tiene un valor limitado debido a: 1) el foco epiléptico, sobre todo en la superficie basal y mesial que son relativamente inaccesibles a los electrodos de superficie; 2) los artefactos de movimiento y muscular durante las crisis contaminan la señal del electroencefalograma y 3) la lateralización paradójica y el fenómeno secundario bilateral y sincrónico contribuyen a la complejidad de la interpretación del electroencefalograma.

Manifestaciones clínicas

Las epilepsias del lóbulo frontal se manifiestan como focales con y sin alteración del estado de alerta, evolución bilateral a tónica clónica o combinación de éstas. Son frecuentes durante el sueño, son de corta duración, con estado postictal breve o sin él, rápida generalización, manifestaciones motoras tónicas o posturales, automatismos gestuales complejos, caídas frecuentes durante las crisis, así como frecuentes episodios de estado epiléptico.²⁸

Electroencefalograma interictal e ictal

Las descargas epilépticas interictales son bilaterales, multilobares o incluso generalizadas.²⁹ En algunas series de pacientes con epilepsia del área suplementaria motora (ASM), aproximadamente la mitad tuvieron descargas epileptiformes interictales en la línea media (Fz, Cz) o una distribución frontocentral (F3, F4).³⁰ **Figura 7.6**

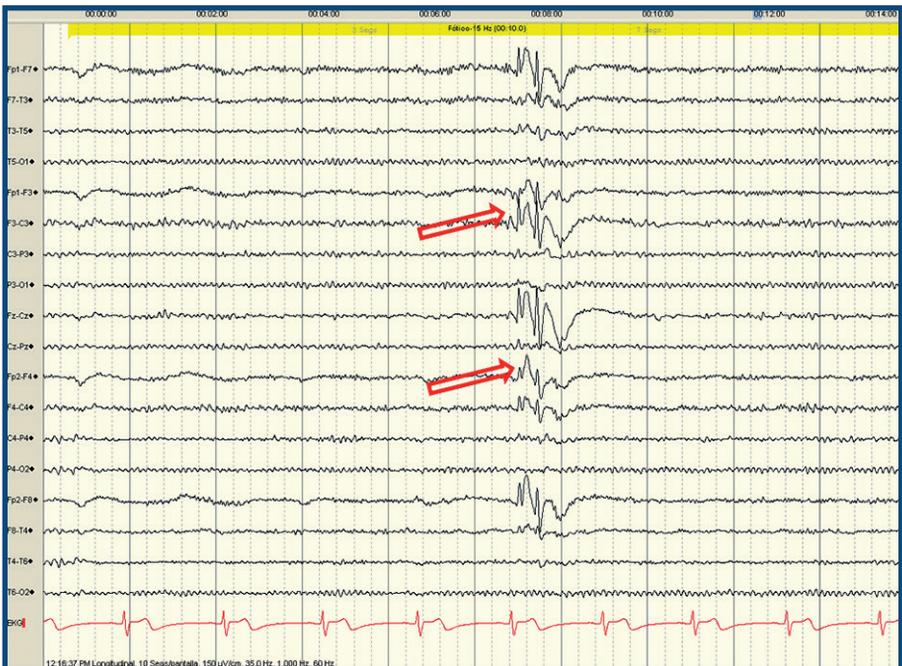


Figura 7.6. Época en montaje bipolar lateral (doble banana), con descargas epileptiformes interictales, correspondientes a complejos punta onda lenta (flechas rojas) en ambas regiones frontocentrales, durante la maniobra de foto-estimulación.

En pacientes con epilepsia del lóbulo frontal mesial se ha descrito una gran variedad de patrones ictales.³¹ Estos patrones se expresan con actividad en rango delta o theta rítmico, descargas epilépticas repetitivas, patrón de supresión o electrodecremento o actividad no rítmica distinta al ritmo de base. El electrodecremento o la actividad rápida rítmica de más de 13 Hz o menor a 4 Hz se registra en el 80% de las crisis. En el 75%, el patrón ictal generalizado es más común que en cualquier otro síndrome epiléptico. En las crisis del lóbulo frontal lateral el inicio ictal consiste en actividad epiléptica repetitiva bien localizada o lateralizada en un 70% de los casos.

Las crisis de la región dorsolateral frontal se caracterizan por patrones ictales localizados o lateralizados que preceden al inicio clínico. Las crisis mesiales frontales sin generalización secundaria no muestran cambios postictales comparadas con las crisis dorsolaterales.

Epilepsia del lóbulo parietal

La epilepsia del lóbulo parietal es poco común, representa el 6% de los pacientes con indicación quirúrgica para epilepsia del Instituto Neurológico de Montreal.³²

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con epilepsia del lóbulo parietal experimentan auras somatosensoriales contralaterales: adormecimiento u hormigueo, dolor o sensación térmica. Otro tipo de auras se manifiestan como alteraciones en la imagen corporal, descritas como sensación de movimiento de una extremidad, rotación o incapacidad para mover la extremidad o debilidad de la mano contralateral a la zona epileptogénica. Un bajo porcentaje de pacientes experimentan auras afásicas, sensación vertiginosa, estado confusional, sensaciones cefálicas, alucinaciones complejas visuales o auditivas, lo que sugiere la propagación de la crisis a las áreas temporolímbicas.³³

Durante el aura, muchas de las manifestaciones clínicas se deben a la propagación de la crisis, que puede ser hacia la corteza sensorimotora, área visual, área suplementaria motora y región temporolímbica.

Está reportado que el 50% de los pacientes tiene actividad motora clónica focal contralateral a la zona epileptogénica, 28% con postura tónica de las extremidades, 17% con automatismos oro-gestuales y 4%

automatismos complejos, desviación cefálica en el 41%. Las manifestaciones postictales incluyen parálisis de Todd en 22% y afasia en 7%.³²

Características electroencefalográficas

Las descargas epileptiformes interictales pueden observarse en las regiones fronto-centro-parietal, parieto-temporal, parieto-occipital, fronto-centro-temporal, fronto-temporo-parietal, hemisféricas o en regiones posteriores (**Figura 7.7**). La sincronía secundaria bilateral se registra en el 31% de los pacientes.³²

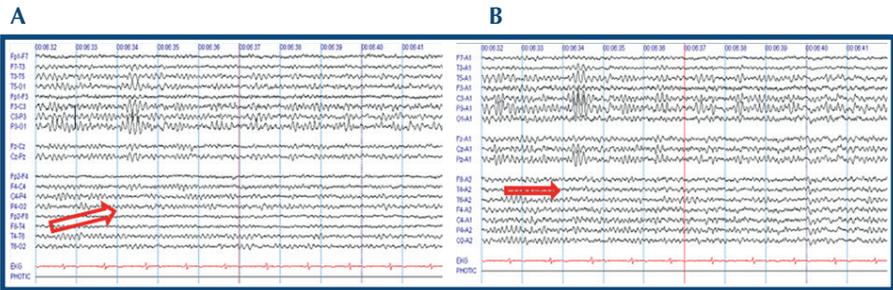


Figura 7.7. A Montaje bipolar lateral, descargas epileptiformes interictales correspondientes a ondas agudas en la región centro-parietal izquierda (flecha roja), con conducción de volumen a la región temporal ipsilateral. En **B** misma época en montaje monopolar referenciado a la región auricular ipsilateral.

La actividad ictal puede manifestarse con máxima expresión en la región centro parietal o en cuadrantes posteriores y no en la región parietal;³⁴ por lo tanto, el electroencefalograma de superficie no es localizador en pacientes con epilepsia del lóbulo parietal.

Epilepsia del lóbulo occipital

La epilepsia del lóbulo occipital se caracteriza por la coexistencia de fenómenos visuales positivos o negativos. Los fenómenos positivos incluyen alucinaciones visuales, descritas como luces brillantes o de colores. Los negativos se caracterizan por amaurosis, escotomas y hemianopsia. El fenómeno visual suelen ser contralateral al sitio de la crisis. Otras manifestaciones incluyen: desviación tónica o clónica de los ojos, desviación cefálica, parpadeo y sensación de movimientos oculares.³⁵

Electroencefalograma interictal

En niños y adolescentes con epilepsia idiopática del lóbulo occipital las puntas occipitales o los paroxismos occipitales son las principales características interictales en el electroencefalograma, con una prevalencia de alrededor de 90%.³⁶ Esta actividad es facilitada por el sueño y tiende a desaparecer con la edad y no es predictiva del pronóstico. Los paroxismos occipitales y las puntas también pueden manifestarse con puntas extra occipitales o descargas generalizadas breves, particularmente en el síndrome Panayiotopoulos. **Figura 7.8**



Figura 7.8. Paciente femenina, de 5 años de edad, con diagnóstico de síndrome de Panayiotopoulos. Se muestran las descargas epileptiformes interictales, correspondientes a complejos de onda aguda-onda lenta en la región occipital derecha.

Electroencefalograma ictal

Por lo general, se manifiesta con actividad rápida paroxística, trenes de puntas o ambos localizados en las regiones occipitales con propagación gradual a regiones anteriores y generalización secundaria con descargas irregulares de punta-onda lenta, en ocasiones con complejos regulares.³⁷ También se ha descrito supresión de la actividad previa a los ritmos rápidos.³⁸

Epilepsias generalizadas

Las epilepsias idiopáticas generalizadas constituyen cerca de la tercera parte de todas las epilepsias. Están determinadas genéticamente y afectan a uno y otro sexo y a todas las razas.³⁴ Las epilepsias idiopáticas generalizadas se manifiestan con ausencias típicas, sacudidas mioclónicas y crisis tónico-clónicas generalizadas, solas o en combinación y con diferente severidad. Muchas de estas crisis sobrevienen al despertar, particularmente después de la falta de sueño. Los síndromes de las epilepsias idiopáticas generalizadas suelen iniciarse durante la infancia o adolescencia, a veces comienzan en la edad adulta.

El diagnóstico de las epilepsias idiopáticas generalizadas es relativamente sencillo; sin embargo, con frecuencia se diagnostican erróneamente como eventos no epilépticos u otros tipos de epilepsias focales.³⁹

El electroencefalograma es el estudio más sensible para el diagnóstico y confirmación de las epilepsias idiopáticas generalizadas. El electroencefalograma muestra descargas generalizadas de puntas, polipuntas o punta-polipunta-onda lenta ictal o interictal. Estas descargas suelen desencadenarse por la hiperventilación, la falta de sueño y la estimulación fótica intermitente.⁴⁰ En pacientes con sospecha de epilepsia idiopática generalizada con electroencefalograma de rutina en vigilia normal debe practicarse un nuevo electroencefalograma con privación de sueño y al despertar para confirmar la sospecha diagnóstica. El análisis genético es, también, una herramienta diagnóstica importante porque muchas de las epilepsias idiopáticas generalizadas tienen un trasfondo genético.

De acuerdo con la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (2017) con base en la definición establecida en 1989 las epilepsias idiopáticas generalizadas, comprenden: epilepsia con ausencias infantiles, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas.⁴¹

Las características clínicas y los hallazgos electroencefalográficos se discutirán más adelante.

Epilepsia de ausencia en la infancia

La epilepsia de ausencia en la infancia, o picnolesia, se caracteriza por la coexistencia de ausencias con paroxismos de complejos punta-onda

lenta de 3 Hz. La edad para el inicio es entre los 4 y 8 años edad, con un pico entre los 6 y 7 años. La incidencia con crisis de ausencia típicas es de 1.3 por 100,000 y de 6 por 100,000 en niños menores de 16 años y representan del 2 al 10% de las epilepsias en niños.^{41,42}

Características clínicas

La epilepsia de ausencia en la infancia suele manifestarse en niños sanos sin otras manifestaciones neurológicas. Las ausencias simples se caracterizan por alteración abrupta de la conciencia (no responde órdenes) y pueden acompañarse de automatismos, discreta desviación de la mirada hacia arriba, clonus palpebral y contracturas rítmicas del deltoides. Pueden sufrir crisis tónico-clónicas generalizadas cerca de la pubertad, aunque no son tan frecuentes. El *status* de ausencia puede ocurrir entre el 10 y 15% de los casos.⁴³

Características electroencefalográficas

Las crisis se acompañan de paroxismos generalizados de complejos punta-onda lenta de 3 Hz (**Figura 7.9**). Estos complejos son más prominentes

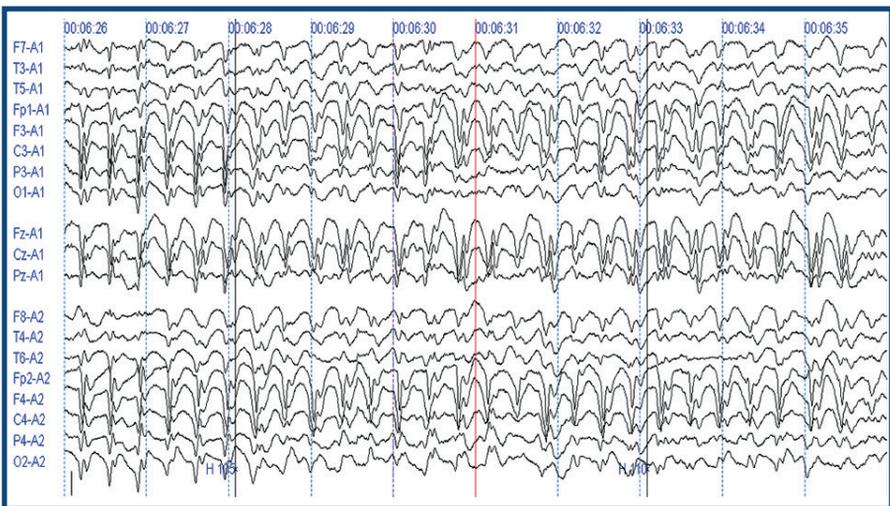


Figura 7.9. Paciente femenina, de seis años, con diagnóstico de ausencias de la infancia. Época en montaje monopolar referenciado al lóbulo de la oreja ipsilateral, observándose paroxismos generalizados de complejos punta-onda lenta de 3 Hz durante la hiperventilación con una crisis de ausencia típica.

o de mayor expresión en las regiones frontales o frontocentrales. Pueden acompañarse de punta o polipuntas. La frecuencia de las descargas puede ser rápida en los primeros segundos y disminuir en frecuencia conforme avanza la crisis. Al igual que las crisis clínicas, los paroxismos tienen un inicio y final abrupto. La hiperventilación desencadena los eventos en un 95% de los casos.⁴³

El electroencefalograma interictal en vigilia muestra paroxismos generalizados de complejos punta-onda lenta de 3 Hz. La estimulación fótica puede evocar, en algunas ocasiones, estos paroxismos. Durante el sueño esta actividad generalizada se fragmenta y puede iniciarse de manera focal en cualquiera de los hemisferios.

Esta característica en sueño no debe ser mal interpretada ni sugerir otro tipo de epilepsia; por ello, en estos pacientes es indispensable el estudio en vigilia.

Epilepsia de ausencia juvenil

La epilepsia de ausencia juvenil suele iniciarse entre los 9 y 13 años de edad; en este grupo suele haber similitud con la epilepsia de ausencia en la infancia; sin embargo, las crisis son de mayor duración, acompañadas de paroxismos generalizados de complejos punta y polipunta-onda lenta rápida (3-4 Hz).

Características clínicas

Las crisis de ausencia son menos frecuentes que en los niños con epilepsia de ausencia, pero tienen mayor duración. Es frecuente que experimenten crisis tónico-clónico generalizadas con predominio matutino. El 50% de los pacientes puede experimentar sacudidas mioclónicas.

La epilepsia de ausencia juvenil tiene un fuerte componente genético asociado con los cromosomas 5, 8, 18 y 21, principalmente.⁴⁴

Características electroencefalográficas

La actividad basal es normal con paroxismos generalizados de punta y polipunta-onda lenta.

Epilepsia mioclónica juvenil

La epilepsia mioclónica juvenil o epilepsia mioclónica de Janz, representa del 5 al 10% de todas las epilepsias y el 20 a 27% de las epilepsias idiopáticas generalizadas.⁴⁵ Se caracteriza por sacudidas mioclónicas súbitas de hombros y brazos usualmente al despertar. Más del 90% de los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil tienen crisis tónico-clónico generalizadas (TCG) o crisis mioclónicas y tónico-clónicas.

Características clínicas

La epilepsia mioclónica juvenil aparece entre los 12 y 18 años. Delgado Escueta y Serratosa encontraron que la edad promedio es de 14.2 años, con límites de 8 y 30 años para las crisis tónico-clónicas o las clónico-tónico-clónico, 15.5 años para las crisis de ausencia y 11.5 años para las crisis mioclónicas.

Las crisis mioclónicas y las crisis tónico-clónico generalizadas ocurren, principalmente, por las mañanas, después de despertar y son típicamente desencadenadas por el desvelo, la fatiga o el alcohol.⁴⁶

La menstruación también puede precipitar las crisis y suceder, incluso, hasta en un 42.5% de las pacientes.⁴⁷ En el embarazo las crisis mioclónicas disminuyen en frecuencia o desaparecen pero se incrementan después del parto.

Las típicas sacudidas mioclónicas de la epilepsia mioclónica juvenil consisten en sacudidas leves a moderadas del cuello, hombros, brazos o piernas. Son más comunes en las extremidades superiores que en las inferiores y afectan los músculos extensores, lo que condiciona la caída de objetos. Las mioclonías son bilaterales, simétricas y sincrónicas, algunas pueden ser unilaterales.^{35,48} Las sacudidas pueden ser simples o repetitivas, si son de este último tipo, pueden preceder a crisis las crisis tónico-clónico generalizadas.

Características electroencefalográficas

El electroencefalograma interictal se caracteriza por un ritmo basal normal, entremezclado con paroxismos generalizados de complejos punta-onda y polipunta-onda lenta, con máxima expresión hacia regiones frontocentrales. La frecuencia de estos paroxismos tiende a ser más

irregular, entre 3 y 5 Hz.²² Las polipuntas pueden ser solas, no necesariamente seguidas de la onda lenta. Con frecuencia estos paroxismos pueden parecer fragmentados y a menudo restringidos a las regiones frontales. Los paroxismos típicos de complejos punta-onda lenta de 3 Hz pueden registrarse en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil que cursen clínicamente con crisis de ausencia. **Figura 7.10**

Durante el sueño, los paroxismos de punta-onda y polipunta-onda pueden disminuir, particularmente durante el sueño de ondas lentas y desaparecer durante el sueño MOR. Con frecuencia los paroxismos se fragmentan durante el sueño.

La hiperventilación puede incrementar o inducir las descargas epilépticas y, aproximadamente, un tercio de los pacientes son fotosensibles.⁴⁹

En el electroencefalograma ictal las sacudidas mioclónicas se asocian con los paroxismos de polipunta-onda lenta de 3 a 4 Hz. La sacudida ocurre, simultáneamente, con el paroxismo de puntas que suelen tener una frecuencia de 10 a 16 Hz. Las puntas son seguidas de ondas lentas a una frecuencia de 2.5 a 5 Hz.

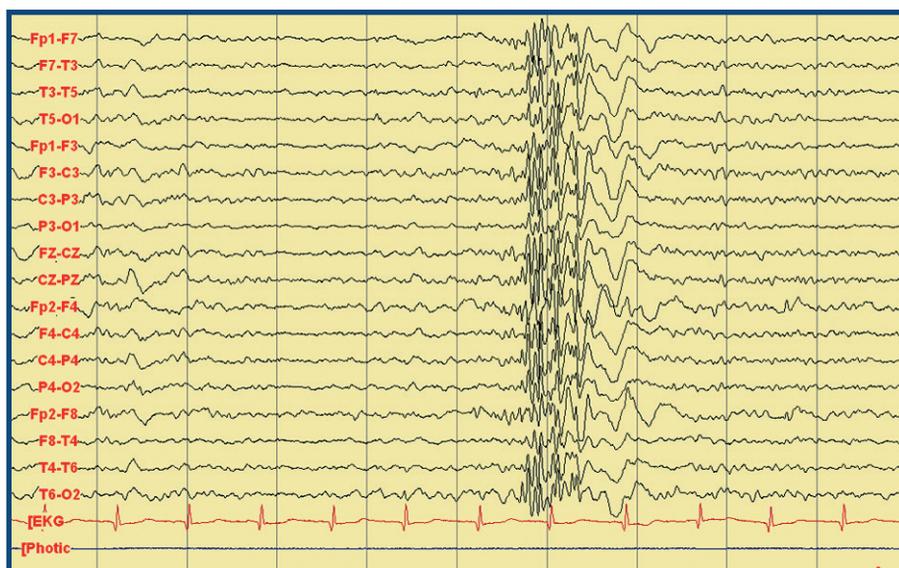


Figura 7.10. Paciente masculino, de 21 años de edad, con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil. Época en montaje bipolar lateral, con paroxismos generalizados de complejos de polipunta-onda lenta.

El patrón de polipunta-onda puede persistir, después de la mioclonía, por algunos segundos.⁸ La actividad mental, como el cálculo matemático y diversas tareas manipulativas, pueden inducir crisis mioclónicas en algunos pacientes con epilepsia mioclónica juvenil. El primer informe de crisis inducidas por praxias en epilepsia mioclónica juvenil lo hicieron Inoue y colaboradores y, posteriormente, Matsuka, quien también informó que diversos procesos subyacentes a los eventos precipitantes de crisis comparten características comunes y los describieron como “crisis inducidas por praxias”. Sin embargo, hasta el momento, los mecanismos fisiopatológicos de este síndrome siguen siendo inciertos, aunque varios estudios sugieren una hiperexcitabilidad de la corteza frontal somato-motora, en el contexto de una hiperexcitabilidad cortical difusa.⁵⁰

Epilepsia con crisis tónico-clónico generalizadas

Otro síndrome de las epilepsias idiopáticas generalizadas es la epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas. Este es un concepto nuevo e incluye a los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas varias veces al día, no solo quienes las tienen al despertar.⁵⁰

Características clínicas

Pueden iniciarse en límites muy amplios de edad, desde los seis años hasta los adultos jóvenes. El pico de inicio es entre los 16 y 17 años, con cierto predominio en hombres.

Se caracterizan por pérdida súbita de la conciencia y una secuencia de eventos motores que incluyen: contracción muscular generalizada o fase tónica (eleva y abduce los brazos, semiflexión de hombros y las manos rotan con las palmas hacia abajo) seguida de sacudidas clónicas, de duración e intensidad variable, acompañados de signos autonómicos: dilatación pupilar, salivación y taquicardia.

Características electroencefalográficas

El electroencefalograma interictal muestra un ritmo basal normal. En ocasiones puede haber actividad lenta generalizada, secundaria a un efecto farmacológico como el de la fenitoína que, selectivamente, entelentece el ritmo alfa; o bien, otros fármacos psicotrópicos como las fenotiazinas y el carbonato de litio. Alrededor del 49% de los pacientes con epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas tienen actividad epiléptica, sobre todo en los primeros cinco días posteriores a la crisis.

Se describen cuatro patrones interictales:

1. Complejos regulares de punta-onda lenta de 3 Hz.
2. Complejos irregulares de punta-onda lenta: frecuencia y amplitud irregular.
3. Complejos punta-onda lenta de 4 a 5 Hz.
4. Complejos de polipuntas de corta duración.

La prevalencia de fotosensibilidad es del 25% y ocurre, más frecuentemente, en niños y adolescentes que en adultos.

El electroencefalograma ictal muestra atenuación de voltaje generalizada con actividad rápida de 20 a 40 Hz. Gran parte de las veces el artefacto muscular y de movimiento enmascara la secuencia electrográfica.

Durante la fase tónica, la actividad electroencefalográfica se incrementa gradualmente hasta un ritmo sostenido de 10 Hz (ritmo de reclutamiento) durante alrededor de 10 segundos, posteriormente disminuye en frecuencia y se entremezcla con puntas de gran amplitud, repetitivas que, poco a poco, disminuyen a 1 Hz y continúan con actividad lenta rítmica de 4 Hz; esto coincide con disminución del tono muscular y pasa a la fase clónica. Al finalizar la fase clónica, el electroencefalograma puede permanecer isoeléctrico o mostrar actividad delta de muy bajo voltaje (menos de 20 μV) con duración de segundos hasta dos minutos. El postictal puede, también, tener un patrón de brote-supresión o un patrón de ondas trifásicas.⁴²

Video-electroencefalograma

El objetivo principal del video-electroencefalograma es registrar de manera controlada las crisis típicas del paciente y conseguir una adecuada correlación entre la clínica y los hallazgos neurofisiológicos que apunten a una determinada área cerebral como causante de las crisis. Para esto se hace un registro simultáneo de electroencefalograma acoplado y sincronizado a una cámara de video de alta definición. Además de proporcionar suficiente información de la actividad interictal permite objetivar el tipo o tipos de crisis del paciente con la aportación de detalles de la semiología ictal de valor lateralizador y localizador de primera magnitud.^{42,51} Además, permite distinguir a los pacientes que sufren concomitantemente de crisis psicógenas y es de gran utilidad para la evaluación prequirúrgica de los que padecen epiléptico refractario.

Una vez registrada la crisis, el siguiente paso consiste en establecer una adecuada correlación electroclínica y buscar concordancia entre la información generada por la semiología de los eventos ictales y la proporcionada por el electroencefalograma.

Datos lateralizadores durante las crisis

La semiología ictal aporta datos de la lateralización y localización de la zona epileptogénica aunado a la información ictal del electroencefalograma.⁴⁷ En el **Cuadro 7.1** se resumen los principales signos lateralizadores, valor lateralizador y zona sintomatogénica.^{52,53} Los signos lateralizadores no solo deben limitarse a las epilepsias focales, también pueden encontrarse en las epilepsias generalizadas, uno o más de estos signos en la misma crisis o en el mismo paciente y son de gran importancia para la evaluación integral del paciente para catalogar el tipo de epilepsia y para la evaluación prequirúrgica de quienes son aptos para la cirugía de epilepsia.

Cuadro 7.1. Datos lateralizadores durante las crisis
(continúa en la siguiente página)

Signo lateralizador	Valor lateralizador	Zona sintomatogénica
Aura		
Aura sensitiva unilateral	89% contralateral	Área Brodmann 1,2 y 3
Aura de hemicampo visual	100% contralateral	Área Brodmann 17-19 y áreas aledañas
Motor		
Versión cefálica al inicio de la crisis	100% contralateral	Área Brodmann 6 y 8
Actividad clónica	83% contralateral	Área Brodmann 4 y 6
Actividad tónica	89% contralateral	ASM, cíngulo anterior, áreas subcorticales
Signo de la figura "4"	89% contralateral	ASM o área prefrontal
Automatismos y preservación de la consciencia	100% no dominante	Hipocampo bilateral
Postura distónica unilateral	100% contralateral	Ganglios basales
Escupir ictal	75% no dominante	Red autonómica central
Vómito ictal	81% no dominante	Estructuras mediales, lateral superior e inferior del lóbulo temporal no dominante y circuito de Papez

Cuadro 7.1. Datos lateralizadores durante las crisis (continuación)

Signo lateralizador	Valor lateralizador	Zona sintomatogénica
Parpadeo ictal unilateral	83% ipsilateral	Desconocida
Lenguaje		
Emisión de lenguaje ictal	83% no dominante	Alteración de otras áreas que no intervienen la emisión del lenguaje
Disfasia o afasia ictal	100% dominante	Alteración de las áreas del lenguaje
Post-ictales		
Parálisis postictal	93% contralateral	Agotamiento o inhibición de las áreas de Brodmann 4 y 6
Frotarse la nariz (nosewiping)	92% ipsilateral	Desconocida

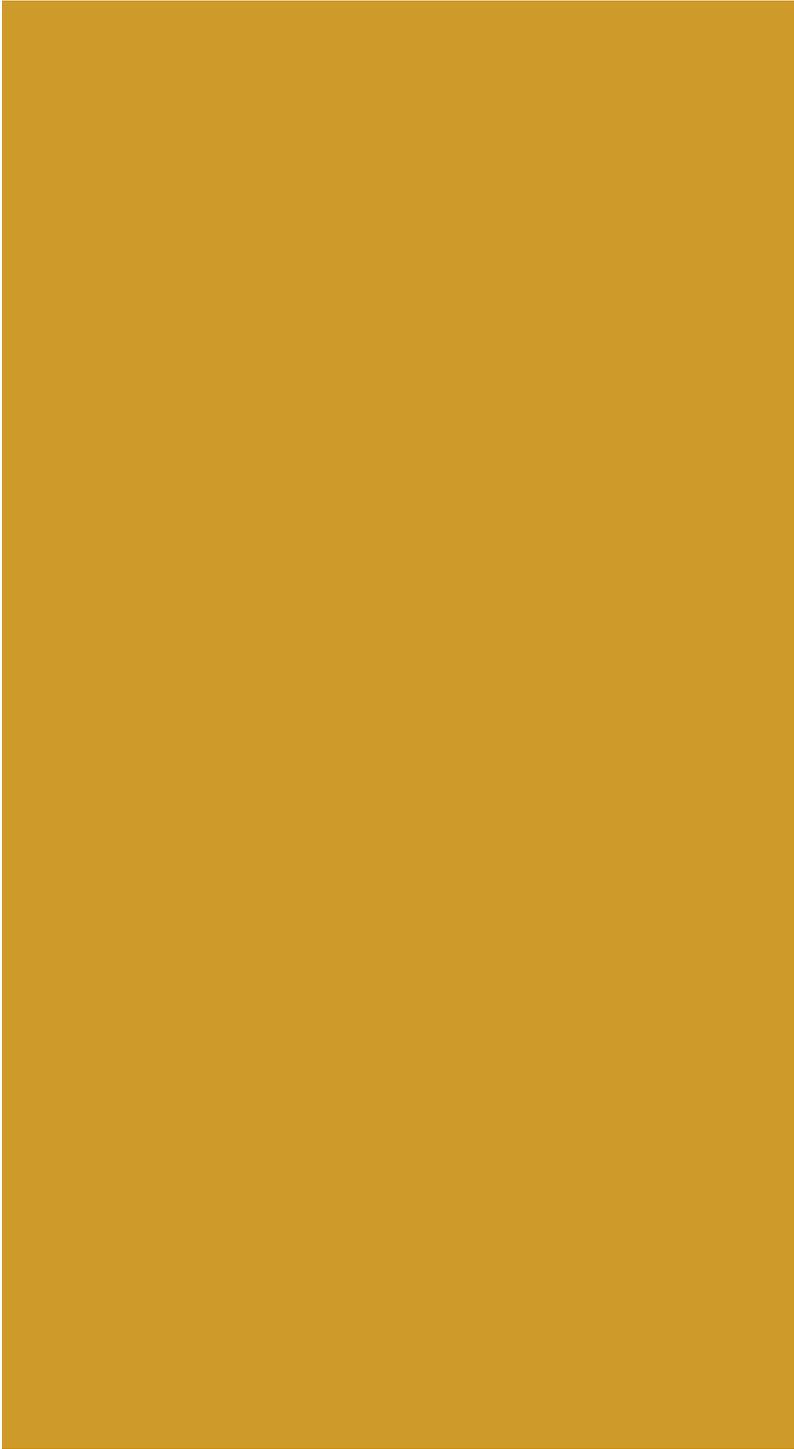
*ASM, área suplementaria motora.

REFERENCIAS

1. Palacios L. Breve historia de la electroencefalografía. *Acta Med Colomb* 202; 18: 104-107.
2. Palacios L. La epilepsia a través de los siglos. Bogotá: Editorial Horizonte, 2020
3. Goldesohn E. Historical perspectives and Future Direction. En: WE, editor. Pennsylvania: Lea and Febinger, 173-184.
4. Gloor P. Hans Berger on the Electroencephalogram of Man. Amsterdam: Elsevier, 2018.
5. Gloor P. Preoperative electroencephalographic investigation in temporal lobe epilepsy: extracranial and intracranial recordings. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 554-58.
6. Neidermeyer E, Silva FL. Abnormal EEG patterns (epileptic and paroxysmal). In: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 4th ed. Baltimore, 2014.
7. Epileptic Seizures. In: J Jr E, editor. *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia, Pa: FA Davis Co, 1989:137-178.
8. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Gandojour J, Nair DR, Najm IM, Bingaman W, et al. Localizing and lateralizing value of ictal piloerection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 879-83.
9. Daly DD. *Epilepsy and syncope*. Pedley TA, Daly DD, editors. New York: Raven Press, 1999.
10. Quesney LF. Extracranial EEG evaluation. In: J Jr E, editor. *Surgical Treatment of Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 129-166.
11. Gloor P. Postscript: when are noninvasive tests enough? In: J Jr E, editor. *Surgical Treatment of Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987; 259-61.
12. Andermann FA. Identification of candidates for surgical treatment of epilepsy. In: J Jr E, editor. *Surgical Treatment of Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 51-70.
13. Villanueva V, Serratos JM. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and age at onset. *Epileptic Disor* 2005; 7 (2): 83-90.

14. Thompson SA, Duncan JS, Smith SJ. Partial seizures presenting as panic attacks. *BMJ* 2000; 321: 1002-1003.
15. So EL. Value and limitation of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 353-357.
16. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS. Characteristics of median temporal lobe epilepsy: I. Results Hist Physical Examination. *Ann Neurol* 1993; 34: 774-80.
17. Williamson PS, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, et al. Characteristics of median temporal lobe epilepsy: II. Interictal an ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993; 34: 781-787.
18. Chung MY, Walczak TS, Lewis DV, Dawson DV, Radtke R. Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: what degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia* 1991; 32: 195-201.
19. Geyer JD, Bilir E, Faught RE, Kuzniecky R, Gilliam F. Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region. *Neurology* 1999; 52: 202-205.
20. Risinger MW, Engel J Jr, Van Ness PC, Henry TR, Crandall PH. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recording. *Neurology* 1989; 39: 1288-93.
21. Pfander M, Arnold S, Henkel A, Well S, Werhahn KJ, Eisensehr I, et al. Clinical features and EEG findings differentiating mesial from neocortical temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2002; 4: 189-195.
22. Ebner A. Neocortical temporal lobe epilepsy. In: Lüders HO, ed, editors. *Textbook of epilepsy surgery* 1st. ed. London: Informa Healthcare; 2016
23. Askew DS, Ashmun RA, Simmons BC, Cleveland JL. Constitutive c-myc expression in an IL-3-dependent myeloid cell line suppresses cell cycle arrest and accelerates apoptosis. *Oncogene* 1991; 6 (10): 1915-22.
24. Lee SY, Lee SK, Yun CH. Clinico-electrical characteristics of lateral temporal lobe epilepsy; anterior and posterior lateral temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurol* 2006; 2 (2): 118-25.
25. O'Brien TJ, Kilpatrick C, Murrie V, Vogrin S, Morris K, Cook MJ. Temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis and temporal neocortical lesions. A clinical and electroencephalographic study of 46 pathologically proven cases. *Brain* 1996; 119 (Pt 6): 2133-41.
26. Verma A, Radtke R. EEG of Partial Seizures. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23 (4): 333-39.
27. Rassmussen T. Surgery for central, parietal and occipital epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1991; 18 (suppl): 611-616.
28. Salanova V, Morris HH, Van Ness P, Kotagal P, Wyllie H Lüders H. Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes. *Epilepsia* 1995; (36): 16-24.
29. Laskowitz DT, Sperling MR, French JA, O'Connor MJ. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology* 1995; 1995 (45).
30. Blume WT, Oliver LM. Noninvasive electroencephalography in supplementary sensorimotor area epilepsy. *Adv Neurol* 1996; 70: 309-317.
31. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Lüders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 202-228.
32. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T. Parietal lobe epilepsy: clinical manifestations and outcome in 34 patients between 1934 y 1988. *Brain*. 1995; 118: 1289-1304.
33. Salanova V. Parietal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2018; 29: 392-396.

34. Williamson PD, Boon PA, Thadani VM. Parietal lobe epilepsy: diagnostic consideration and results of surgery. *Ann Neurol* 1992; 31: 193-201.
35. Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord* 1999; 1: 205-216.
36. Panayiotopoulos CP. Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes. London: John Libbey, 2014.
37. Bancaud J. Les crises épileptiques d'origine occipitale (étude stero-electroencephalographique. *Rev d Oto-Neuro-Ophthalmologie* 1969; 41: 299-311.
38. Babb TL, Halgren E, Wilson C, Engel J, Crandall P. Neuronal firing patterns during the spread of an occipital lobe seizure to the temporal lobes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 51: 104-107.
39. Durón RM, Medina MT, Martínez-Juárez IE, Bailey JN, Perez-Gosiengfiao KT, Ramos-Ramírez R. Seizures of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 34-47.
40. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CA, et al. EEG Features in Idiopathic Generalized Epilepsy: Clues to Diagnosis. *Epilepsia* 2006; 47 (3): 523-28.
41. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia* 2006; 2: 107-10.
42. Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. Long term follow-up of absence seizures. *Neurology* 1983; 33: 1590-95.
43. Hrachovy RA, Frost JD. The EEG in Selected Generalized Seizures. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 312-32.
44. Asconape J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 108-114.
45. Oguni H, Mukahira K, Oguni M, Uehara T, Su YH, Izumi T, Fukuyama Y. Video-polygraphic análisis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 307-16.
46. Tuxhorn I, Kerdar MS. Somatosensory auras. Lüders HO, Noachtar S, editors. Philadelphia: Churchill-Livingston, 2012; 286-97.
47. Young GB, Blume WT. Painful epileptic seizures. *Brain* 1983; 106 (Pt.3): 527-54.
48. Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi N, Reutens DC, Dubeau F. Lateralizing value of peri-ictal headache a study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 130-132.
49. Foldvary N, Acharya V, Lüders HO. Auditory auras. Lüders HO, Noachtar S, editors. Philadelphia: Churchill Livingston 2009; 304-12.
50. Nordli Jr DR. Idiopathic Generalized Epilepsies Recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 48-56.
51. Janzky J, Ebner A, Szucs A, Borbély C, Holló A, Barsi P, et al. Orgasmic aura originates from the right hemisphere. *Neurology* 2002; 58: 302-4.
52. Blok BF, Willemsen AT, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 1997; 120 (Pt.1): 111-21.
53. Hirsch LJ, Lain AH, Walczak TS. Postictal nose wiping: a lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1175-77.
54. Carrasco GL, Giomar N, Canuet L, Burriel L, Maestú F, Rodríguez M. Paradox-induced seizures in a patient with juvenil myoclonic epilepsy: MEG-EEG coregistration study. *Epilepsy & Behavior Case Report* 2016; 5: 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2015.10.002>



Capítulo 8

Evaluación neurofisiológica invasiva en cirugía de epilepsia

DANIEL SAN JUAN ORTA

Introducción

La epilepsia es un problema de salud pública mundial que afecta alrededor del 1% de la población, desafortunadamente el 30% de los pacientes son resistentes a los fármacos anticrisis disponibles,¹ estos últimos son susceptibles a una evaluación prequirúrgica para cirugía de epilepsia, guiándose con la historia clínica y la exploración física. Inicialmente se practican estudios no invasivos que incluyen: electroencefalogramas o videoelectroencefalogramas interictales o ictales, estudios de resonancia magnética, medicina nuclear y evaluaciones neuropsicológicas, entre otros. Cuando los resultados de los estudios no invasivos no tiene la resolución suficiente o son discordantes en sus conclusiones para localizar el área única a reseca durante el procedimiento neuroquirúrgico es necesario recurrir a estudios neurofisiológicos invasivos para decidir si es factible la práctica de una cirugía de epilepsia resectiva. La Asociación Nacional de Centros de Epilepsia de Estados Unidos ha reportado que del 2003 al 2012 la tasa promedio anual de registros de electroencefalogramas intracraneales va del 8.17 al 28.84 por cada 100,000 personas con epiléptico refractario,² tendencia que ha estado a la baja (8.17:100,000 personas, 2012) por la mejoría en los estudios

no invasivos. Esta tendencia es parcialmente compensada por el amplio espectro de causas de la epilepsia y la complejidad de los casos con indicación para la cirugía de epilepsia, así como el establecimiento de más centros de epilepsia y el incremento en la seguridad de las técnicas neurofisiológicas.

Objetivo de la evaluación neurofisiológica invasiva en cirugía de epilepsia

Debido a que el éxito de la cirugía de epilepsia depende de la adecuada localización y la completa remoción de la zona epileptogénica, los estudios invasivos neurofisiológicos pretenden determinar de manera preoperatoria e intraoperatoria cuál es el área cerebral mínima necesaria a reseca para lograr la libertad de crisis epilépticas sin secuelas neurológicas. La zona epileptogénica es un constructo que no puede ser delimitando por ninguna técnica en la actualidad antes de la cirugía; por lo tanto, en este contexto la cirugía resectiva es una prueba diagnóstica terapéutica y la actividad epileptiforme interictal se considera irritativa y la de inicio ictal una zona ictiogénica.

Indicaciones para la evaluación neurofisiológica invasiva en cirugía de epilepsia

Los electrodos de electroencefalogramas invasivos están indicados cuando existe evidencia razonable que el paciente tiene un área epileptogénica reseca pero la información obtenida de forma no invasiva es insuficiente para delimitar el área a reseca o existe un daño en las áreas elocuentes relacionadas. Por lo tanto, no están indicadas en procedimientos quirúrgicos de hemiesferectomías o callosotomías. La **Figura 8.1** muestra las indicaciones del electroencefalograma invasivo en cirugía de epilepsia.

- La zona irritativa epileptiforme interictal o ictal incluye dos lóbulos cerebrales contiguos que no es posible delinear por otro método diagnóstico. Por ejemplo, epilepsia focal fronto-temporal criptogénica.
- Existen dos zonas irritativas interictales o ictales independientes en dos lóbulos cerebrales con datos de imagen discordantes. Por ejemplo, epilepsia focal postraumática.
- Existen dos o más zonas irritativas interictales independientes en dos o más lóbulos cerebrales y dos o más lesiones visibles de

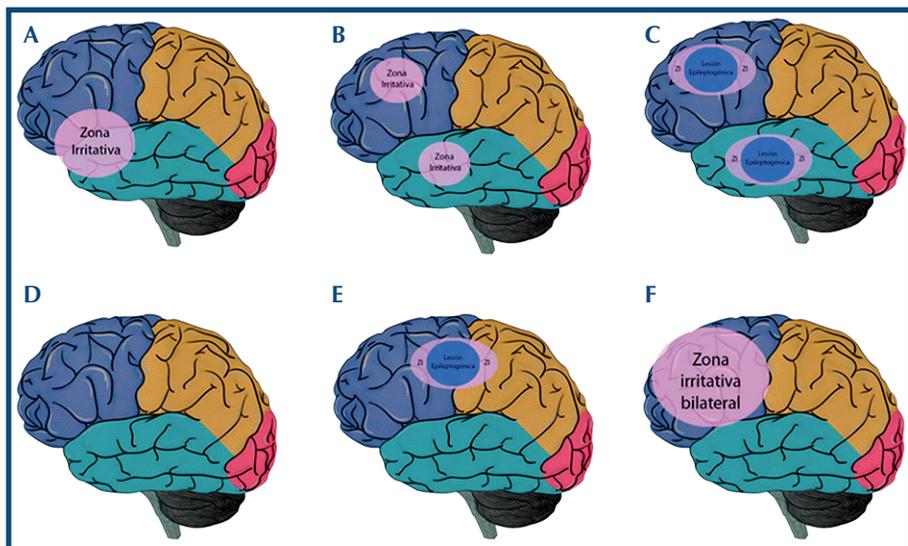


Figura 8.1. Indicaciones para la evaluación neurofisiológica invasiva en cirugía de epilepsia. **A)** La zona irritativa epileptiforme interictal o ictal incluye dos lóbulos cerebrales contiguos que no es posible delinear por otro método diagnóstico. **B)** Existen dos o más zonas irritativas interictales o ictales independientes en dos o más lóbulos cerebrales con datos discordantes. **C)** Dos o más lesiones visibles por un método de imagen con naturaleza epileptogénica. **D)** Hallazgos de neuroimagen negativos a una lesión estructural con epileptico refractario focal. **E)** Lesión epileptogénica con componentes irritativos ictales o interictales en área elocuente funcionalmente relevante. **F)** Dos extensas áreas irritativas epileptiformes bilaterales, sincrónicas no lateralizadoras o generalizadas.

naturaleza epileptogénica por un método de imagen. Por ejemplo, esclerosis tuberosa.

- Hallazgos de neuroimagen negativos a una lesión estructural con epileptico refractario focal. Por ejemplo, epilepsia focal temporal fármacorresistentes sin lesión visible por resonancia magnética.
- Lesión epileptogénica con componentes irritativos ictales o interictales en área elocuente funcionalmente relevante. Por ejemplo, epilepsia focal en área motora primaria.
- Dos áreas extensas, irritativas, epileptiformes bilaterales, sincrónicas no lateralizadoras o generalizadas. Por ejemplo, epilepsia bifrontal secundaria a hipoxia neonatal.

Técnicas neurofisiológicas invasivas preoperatorias

La ejecución de las técnicas de electroencefalogramas invasivos en niños y adultos debe practicarse en un centro de tercer nivel con un área dedicada al monitoreo de videoelectroencefalogramas invasivos, un protocolo de evaluación y control de las crisis epilépticas, identificación temprana y atención médica de las complicaciones perioperatorias relacionadas con la implantación de los electrodos de registros, así como personal especializado para la evaluación de los registros de electroencefalogramas continuos. Al finalizarlos, lo ideal es que sean discutidos por un equipo multidisciplinario que tome la decisión de indicar la cirugía de epilepsia resectiva o no, el tipo de cirugía de epilepsia y su extensión; y establecer cuál es el riesgo-beneficio individualizado para cada paciente.

Tipos de electrodos de electroencefalograma invasivo prolongado

Todos los electrodos invasivos comparten características similares en sus principios físicos al estar cerca o dentro de la fuente generadora de la actividad eléctrica neuronal con una alta resolución espacial y temporal; sin embargo, requieren una sólida teoría clínica para elegir su sitio de colocación debido a que solo una pequeña parte del tejido cerebral es registrada por cada electrodo, estimada con un radio esférico de 5 mm.

Los electrodos de registro pueden ser subdurales o epidurales en mallas o tiras que se conectan a máquinas de videoelectroencefalogramas de registro con la capacidad de almacenar, adquirir, procesar, transferir y revisar los datos recabados. Los electrodos de copa, ambulatorios, pueden colocarse en el cuero cabelludo siguiendo el sistema internacional 10/20, simultáneamente con los registros invasivos, cuando así sea posible, limitados por la zona de acceso quirúrgico y la capacidad de canales de la máquina de electroencefalograma. Los electrodos de aguja no se recomiendan para estos monitoreos prolongados.

Los electrodos de registro invasivo, a nivel subdural o epidural, se utilizan para registrar la actividad cerebral. Se colocan lo más cercano posible a la superficie cerebral, aunque son capaces de detectar la actividad eléctrica originada en las estructuras subcorticales neuronales. Tienen dificultad para definir cuál es el sitio anatómico generador neuronal subcortical anormal. Los electrodos subdurales-epidurales están fabricados con platino o acero inoxidable embebidos en un material suave de silicona. Pueden tener arreglos en una tira conse-

cutiva de 4 a 16 electrodos o mallas de 4 a 64 contactos, con pocos milímetros de distancia y casi siempre con 1 cm de distancia desde el centro de cada electrodo (**Figura 8.2**). La colocación de los electrodos invasivos se efectúa a través de procedimientos quirúrgicos y siempre guiados por una hipótesis clínica a evaluar en la posible localización del área epileptogénica. Una desventaja de los electrodos epidurales es que no permiten los procedimientos de estimulación para mapeo funcional; por eso no se emplean rutinariamente porque inducirían dolor y no tienen una precisión anatómica adecuada porque se inter-



Figura 8.2. Colocación de una malla de 20 contactos (5 x 4) subdurales para una electrocorticografía intraoperatoria en un paciente adulto, con epilepsia del lóbulo frontal, resistente a fármacos. En la esquina superior izquierda equipo de estimulación eléctrica cortical directo con técnica Penfield para mapeo motor.

pone la duramadre. Los electrodos profundos se utilizan para registrar estructuras subcorticales o giros profundos. Los procedimientos y tipos de electrodos varían ampliamente. Existen algunos rígidos o flexibles, pueden tener puntos de registro multicontacto de hasta 16 puntos de registro alineados a lo largo de una estructura recta que pueden ser de acero inoxidable o compatibles con resonancia magnética, con materiales como el nicromo. Existen electrodos especiales invasivos profundos, como los electrodos de los forámenes ovales que no se discutirán en este capítulo porque son una alternativa menos invasiva a una evaluación intracraneal completa y, como su nombre lo indica, usan el foramen oval para su colocación.

Técnicas de registro de electroencefalograma invasivo prolongado

Existen varias técnicas invasivas para registro de la actividad electroencefalográfica: 1) con electrodos subdurales o epidurales con mallas y tiras; 2) estereoelectroencefalografía; 3) método híbrido con uso de mallas y tiras con 2 a 4 electrodos profundos y 4) electrodos profundos del foramen oval.

Los electrodos subdurales fueron uno de los métodos más populares por su facilidad de implementación popularizados por Penfield y Jasper en el Instituto Neurológico de Montreal en el decenio de 1950 que permitieron generar mapas homunculares de las funciones corticales en humanos durante las cirugías de epilepsia. La estereo-electroencefalografía utiliza electrodos intracerebrales que se colocan mediante estereotaxia para evaluar la correlación anatómico-clínica de las crisis epilépticas. Este método lo desarrollaron Talairach y Bancaud en el Hospital Sainte Anne en París a finales de 1950 para el registro tridimensional de la sustancia gris subcortical y los surcos profundos. La electroencefalografía se prefiere, algunas veces, cuando es necesario registrar estructuras cerebrales profundas: corteza insular, giro del cíngulo o estructuras temporales mesiales o cuando es necesaria la exploración bilateral de amplias zonas. Ambas técnicas permiten las estimulaciones cerebrales para evaluar la función neuronal normal y provocar crisis epilépticas.

La práctica de ambas técnicas requiere la implantación de electrodos a través de un procedimiento neuroquirúrgico adicional al de la resección cerebral. En el caso de la implantación de los electrodos subdurales-epidurales la craniectomía es amplia y con más molestias para el paciente que la estereoelectroencefalografía (SEEG) en la que

existen 10 a 12 inserciones de electrodos (**Figura 8.3**). Es menos molesta para el paciente, aunque ambas tienen complicaciones. Después de haber implantado los electrodos, los pacientes se envían a una cama de videoelectroencefalograma (VEEG) para su vigilancia y capturar las crisis epilépticas y efectuar los procedimientos de mapeo cerebral sin los efectos anestésicos. Las diferencias entre el monitoreo neurofisiológico de electroencefalograma invasivo prolongado y la electrocorticografía intraoperatoria (iECOG) aguda se muestran en el **Cuadro 8.1**. La electrocorticografía intraoperatoria aguda utiliza, casi siempre, tiras o mallas de electrodos subdurales para el registro de la actividad cerebral cortical y subcortical que se colocan directamente sobre la corteza cerebral para detectar la actividad epileptiforme, casi siempre interictal y puede repetirse varias ocasiones, incluida la posresección. En la sección de registros neurofisiológicos invasivos intraoperatorios se discutirá a detalle la electrocorticografía intraoperatoria.

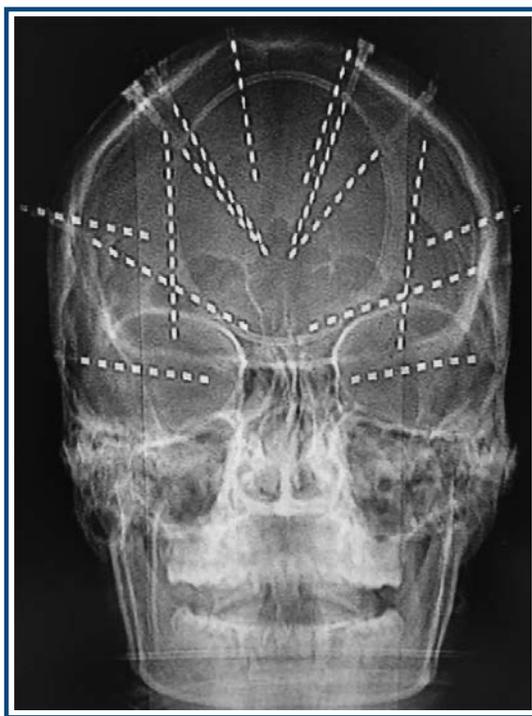


Figura 8.3. Radiografía de cráneo que muestra la implantación de electrodos para estereoelectroencefalograma (SEEG).

Cuadro 8.1. Principales diferencias entre la electrocorticografía intraoperatoria y el monitoreo prolongado invasivo con electroencefalograma

	Electrocorticografía intraoperatoria	Monitoreo de electroencefalograma prolongado invasivo
Duración	Minutos a hora	Días a semanas
Ciclo sueño vigilia	Bajo efectos de sedación	Periodos prolongados de ciclos espontáneos de despierto y sueño
Colocación de los electrodos	Localización exacta con visualización directa	No existe localización exacta bajo visualización directa, pero se pueden obtener controles de tomografía o resonancia magnética de cráneo
Posibilidad de realizar registros después de la resección quirúrgica del tejido cerebral	Frecuente	Ocasional
Tipo de actividad epileptiforme registrada	Interictal y rara vez ictal	Interictal e ictal
Localización de los electrodos de registro	Limitada y área localizada	Un gran número de electrodos cubren una amplia área
Dificultades de la interpretación	Efecto de la anestesia	Efectos cuestionables de la supresión aguda de los medicamentos anticrisis
Frecuencia de descarga de los grafoelementos epileptiformes	Menor	Mayor
Seguridad	Una sola intervención quirúrgica	Dos intervenciones quirúrgicas (una para su colocación y otra para su retiro)
Riesgo de complicaciones	Bajo	Moderado a alto
Costo	Menor	Alto

La principal ventaja de los registros de electroencefalograma invasivo prolongado es la cantidad de información por tiempos extensos para registrar crisis epilépticas espontáneas e inducidas. Por lo tanto, es la mejor técnica para determinar la zona de inicio ictal y la realización de mapeos funcionales sin efectos de anestesia. La duración de los registros varía en cada paciente pero, en promedio, es de 3 a 14 días. No existe un consenso acerca de cuántas crisis es necesario capturar, pero entre 8 a 10 son adecuadas para tomar decisiones.

Estereoelectroencefalografía (SEEG)

El aspecto fundamental es la implantación estereotáctica de electrodos para tener una correlación anatómica, eléctrica y clínica. Los electrodos tienen un promedio de entre 5 y 18 contactos de registro-estimulación, cada uno con un diámetro aproximado de 0.8 mm y 2 mm de largo, con una distancia intercontacto que varía entre 1.5 a 3.5 mm, dependiendo del fabricante y pueden implantarse manualmente o por medio de un robot de estereotáctica.

Entre las ventajas principales con respecto a los electrodos subdurales está su capacidad para registrar actividad cerebral en los surcos profundos de las circunvoluciones cerebrales y estructuras subcorticales profundas (por ejemplo, las estructuras mesiales o polares de los lóbulos frontal, parietal u occipital). Las desventajas incluyen: que el mapeo de la corteza cerebral elocuente es más difícil de practicar, aunque puede ofrecer la oportunidad de evaluar la profundidad de los surcos. Los electrodos que queden a la altura de la sustancia blanca pueden generar una respuesta más difícil de interpretar. Al igual que los electrodos subdurales puede estimularse eléctricamente para generar crisis epilépticas y definir la zona de inicio ictal, que apoyarían al constructo de zona epileptogénica. A diferencia de los electrodos subdurales, la hipótesis clínica que guía la implantación debe ser más precisa porque solo se va a registrar donde existan electrodos (resolución de 3.5mm) y, en general, es un área menor comparada con la de las mallas-tiras de electrodos subdurales.

La interpretación de los registros sigue las normas internacionales de electroencefalografía, aunque se han descrito una variedad de patrones ictales relacionados con esta técnica: descargas ictales tónicas o rápidas de bajo voltaje como patrones confiables de la identificación de la zona de inicio ictal. Existe evidencia de que la verdadera zona de inicio ictal puede ser precedida por cambios en el ritmo de fondo en baja frecuencia utilizando amplificadores de corriente directa que no son habituales en la clínica; sin embargo, es la diseminación del patrón en forma tridimensional la que permite establecer la correlación anatómica, eléctrica y clínica.

La Comisión de Terapias Quirúrgicas de la Liga Internacional Contra la Epilepsia creó un registro de pacientes con estereoelectroencefalograma invasivo prolongado entre 2005 y 2019, con más de un año de seguimiento e incluyó a 10 centros de 7 países y 3 continentes con

un total de 1468 pacientes (526 con electrodos subdurales y 942 con electroencefalogramas), de los que 67% se intervinieron para cirugía resectiva de epilepsia. Los resultados mostraron que los pacientes con monitoreo con electrodos subdurales tenían más probabilidad de ser intervenidos para cirugía resectiva (OR 1.4), y una mayor probabilidad de complicaciones (9.6 en comparación con 3.3% con estereoelectroencefalograma); sin embargo, la probabilidad de libertad de crisis fue 1.6 veces mayor en los pacientes con monitoreo invasivo con electroencefalogramas comparado con los electrodos subdurales.³

Seguridad y complicaciones del monitoreo con electroencefalograma invasivo prolongado

La tasa de complicaciones de los electrodos subdurales-epidurales crónicos es del 3 al 17%, y se ha registrado hasta menos del 5% de complicaciones neurológicas y menos del 1% tienen un déficit neurológico permanente. No se han encontrado diferencias entre las complicaciones clínicas entre mallas (9.1%) y electrodos profundos (6.3%).⁴ A pesar de ello, el uso de mallas subdurales se asocia con un riesgo de 2.42 veces de colecciones extraaxiales clínicamente significativas (OR 9.47); sin embargo, la muerte es rara. La colocación de las mallas y tiras en la región interhemisférica puede ser técnicamente un reto para el neurocirujano y estar asociada con hemorragia significativa de la ruptura de las venas corticales que hacen puente con la duramadre. Las cirugías de revisión se han reportado, en algunas series, hasta del 9%.

La tasa de complicaciones asociadas con el estereoelectroencefalograma consiste, principalmente, en hemorragias con una prevalencia acumulada reportada en los metanálisis entre 1 y 1.3% para todas las complicaciones relacionadas con la inserción y monitoreo posimplantación. Los pacientes reportan que tienen menos molestias asociadas con los electrodos, cefaleas, signos de elevación de la presión intracraneal y déficits neurológicos transitorios.

Técnicas neurofisiológicas invasivas intraoperatorias

Existen varias técnicas neurofisiológicas intraoperatorias que pueden practicarse durante el procedimiento neuroquirúrgico de resección de cirugía de epilepsia. Se recurre a ellas cuando no existe información suficiente para delimitar con máxima precisión las áreas elocuentes o la extensión de la zona irritativa (por ejemplo, el área cerebral no

quedó adecuadamente cubierta con electrodos invasivos de registros), evaluar el resultado de la resección en agudo, o cuando no fue posible un monitoreo de estereoelectroencefalograma invasivo prolongado por distintas razones o cuando se tiene una lesión que desee delimitar la zona irritativa. Las técnicas de monitoreo neurofisiológico intraoperatorio se dividen en: 1) electrocorticografía intraoperatoria, destinada a detectar actividad epileptiforme interictal o ictal. 2) Técnicas de mapeo cortical y subcortical para evaluar las áreas elocuentes; incluye técnicas de estimulación eléctrica directa para la evaluación de estructuras motoras, el lenguaje, tractos específicos y potenciales evocados somatosensoriales.⁵

Electrocorticografía intraoperatoria

La electrocorticografía intraoperatoria permite registrar la actividad electroencefalográfica a través de la colocación de los electrodos sobre la corteza cerebral utilizando mallas o tiras de electrodos subdurales. Las aplicaciones incluyen: localizar la zona irritativa, rara vez se registran eventos ictales, permitir el mapeo de áreas corticales y predecir el éxito de la cirugía de epilepsia.⁶ Las ventajas incluyen la flexibilidad para la colocación de los electrodos de registro y estimulación, registros previos y, en cada paso de la resección quirúrgica, evaluar la actividad epileptiforme y la estimulación cerebral directa para identificar zonas elocuentes. El **Cuadro 8.1** muestra las diferencias con los registros de electroencefalograma invasivo prolongado. Las desventajas de la electrocorticografía intraoperatoria son: el tiempo limitado de muestreo, que normalmente evalúa la actividad interictal, imposibilidad para distinguir las descargas epileptiformes primarias de las descargas secundariamente propagadas. Los registros son afectados por los anestésicos, agentes narcóticos y la cirugía.

Indicaciones

- Lesionectomías por epilepsia focal estructural.
- Epilepsia focal farmacorresistente con resonancia magnética negativa.
- Guía la extensión de la resección del hipocampo.
- En la lobectomía estándar u optimizada con amígdalo-hipocampectomía su uso es motivo de controversia.
- No es útil en callosotomías.

Registro y hallazgos de la electrocorticografía intraoperatoria e implicaciones pronósticas

La electrocorticografía intraoperatoria utiliza una tira o malla de electrodos de 6 a 24 electrodos, con parámetros de adquisición similares a un electroencefalograma de superficie, con una sensibilidad ajustada a 50 mV/segundo. La terminología y definiciones de los grafoelementos epileptiformes sigue las normas del Comité de Terminología de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica publicadas en 1974. Se han propuesto clasificaciones de los patrones de electrocorticografía intraoperatoria como el de Palimini y colaboradores (1995),⁷ que se muestran a continuación:

Patrones de electrocorticografía intraoperatoria prerresección

Grafoelementos epileptiformes esporádicos: ocurren en intervalos regulares en varios sitios.

Grafoelementos epileptiformes continuos: aparecen en intervalos rítmicos regulares por al menos 10 segundos; el intervalo entre los grafoelementos subsiguientes es de un segundo casi siempre.

Brote de grafoelementos epileptiformes: aparecen súbitamente por al menos 1 segundo con una frecuencia de 10 Hz o más.

Descargas de reclutamiento: se caracterizan por actividad epileptiforme con un incremento en amplitud y disminución en la frecuencia; es equivalente a una crisis electrográfica.

Patrones de electrocorticografía intraoperatoria posresección

- Sin actividad epiléptica.
- Actividad epiléptica residual.
- Actividad epiléptica *de novo*, resultado de la desaferentación neuronal.

El patrón de electrocorticografía intraoperatoria prerresección más común es el de grafoelementos epileptiformes aislados (47-50%) y la distribución de éstos posresección en cirugía de epilepsia focal de múltiples causas, sobre todo del temporal se distribuye en: *de novo* (55.7%), residual (27.8%) y sin actividad epileptiforme (16.3%).⁸

Varios investigadores han demostrado que la electrocorticografía intraoperatoria prerresección identifica adecuadamente la zona de resección y se asocia con un buen pronóstico, aun cuando la resonancia magnética es normal. No obstante, la repercusión en el pronóstico de la electrocorticografía intraoperatoria posresección es motivo de controversia en cirugía de epilepsia lesional y no lesional en niños y adultos, debido a la aparición frecuente de actividad epileptiforme de *novo* o la actividad epileptica residual.

Mapeo neurofisiológico intraoperatorio

Las técnicas de monitoreo neurofisiológico intraoperatorio, con fines de mapeo, son similares a las de la evaluación del electroencefalograma invasivo prolongado. Ofrecen mayor flexibilidad en la colocación y disposición de los electrodos de estimulación y registro y pueden practicarse en cada paso de la cirugía. Entre las ventajas adicionales se incluyen: ofrecer información en tiempo real, no se afectan por el desplazamiento cerebral, evalúan directamente el tejido nervioso, tienen buena resolución espacial y temporal, son capaces de distinguir entre áreas primarias y secundarias, permiten el mapeo subcortical durante la resección y evalúan la conectividad y plasticidad en vivo.

Las técnicas incluyen:

Localización del surco central

Los potenciales evocados somatosensoriales en fase reversa permiten localizar el área somatosensorial primaria y son útiles en lesiones ubicadas cerca del surco central donde la anatomía puede estar distorsionada. Utiliza una tira de electrodos habitualmente de ocho contactos, perpendicular al surco central que estimula el nervio mediano o cubital de la extremidad contralateral. (**Figura 8.4**) En ocasiones, los potenciales evocados somatosensoriales no pueden obtenerse debido a la existencia de lesiones poscentrales (73%), edema cerebral (55%) o patología local invasiva (42%).

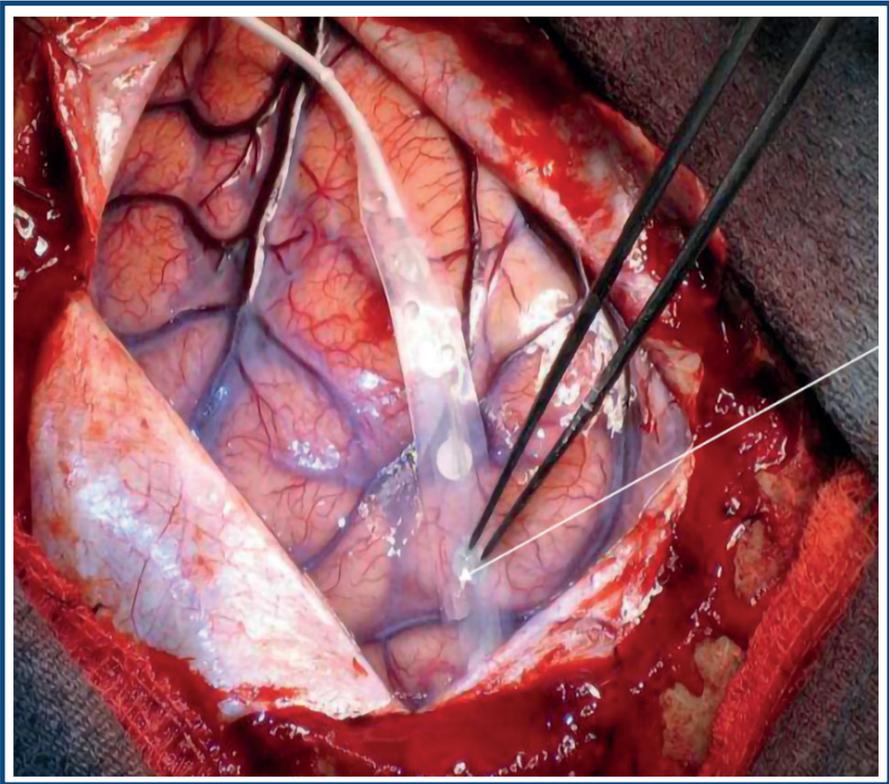


Figura 8.4. Colocación de una tira de electrodos subdurales de seis contactos para la realización de los potenciales evocados somatosensoriales para identificar el surco central.

Estimulación eléctrica directa de estructuras motoras supratentoriales

Los potenciales evocados motores corticales y subcorticales son técnicas que permiten identificar y preservar la vía piramidal cortical y subcortical, cuando el procedimiento quirúrgico involucra estas regiones y determinan los límites de resección sin afectar la vía motora. El estímulo puede aplicarse mediante una sonda de estimulación monopolar o bipolar o a través de las tiras o mallas de electrodos subdurales utilizando como registro agujas de electrodos musculares en el lado contralateral a la estimulación eléctrica directa.

Técnica de Penfield (60 Hz, 10 a 30 segundos, ancho de pulso de 0.3s): los umbrales para la respuesta motora, sensorial y de producción de posdescarga son: 3.48 a 0.87, 3.86 a 1.31 y 4.84 a 1.38 mA, respecti-

vamente.⁹ Los factores que afectan la obtención de la respuesta cortical directa son: los agentes anestésicos inhalados, los electroencefalogramas planos, las lesiones cerca del área elocuente, el edema cercano al área elocuente y corteza temporal. Los análisis multivariados demuestran que la edad más avanzada (45 años), el volumen tumoral mayor (más de 35.5 cm³) y la localización en el giro precentral se correlacionan, significativamente, con la falta de identificación de la zona motora.¹⁰ Los criterios umbrales de alarma son: reducción de más menos 20% del lado afectado con respecto al no afectado o que la amplitud del lado afectado requiera una intensidad de estímulo del 150%, con una sensibilidad y especificidad del 100%.¹¹

Estimulación eléctrica directa de áreas del lenguaje

Mediante la técnica con el paciente dormido-despierto-dormido a través de la estimulación eléctrica cortical y subcortical es posible evaluar su lenguaje durante la cirugía de epilepsia. Esta técnica solo puede practicarse con el paciente despierto, con estimulación bipolar de 60 Hz (técnica Penfield). Las áreas esenciales del lenguaje pueden ser tan pequeñas como menores a 2 cm² y muestran una variabilidad interindividual que se incrementa cuando hay lesiones (2.6 veces). El umbral para la corteza temporal del lenguaje es 1.5 veces más alto que el umbral para la corteza del lenguaje en el área frontal. Puede recurrirse a diferentes técnicas para evocar y evaluar el lenguaje, como la nominación visual de objetos, seguimiento de comandos sencillos, comprensión de sentencias, fluencia verbal y repetición o la generación de palabras.

Monitoreo de posdescargas y actividad epileptiforme

La electrocorticografía intraoperatoria permite, además, evaluar que no exista actividad epileptiforme o crisis electrográficas derivadas de los procedimientos de estimulación eléctrica. En el caso de las posdescargas la actividad epileptiforme no permite confiar en el mapeo eléctrico directo porque ha sobrestimulado el tejido cerebral y, en caso de crisis electrográficas, requiere que se retiren las técnicas neurofisiológicas.

La electromiografía intraoperatoria en tiempo real evalúa el nivel de relajamiento muscular a través de técnicas adicionales y permite el registro de los estímulos eléctricos corticales motores.

En múltiples series se demuestra que la aplicación de técnicas de mapeo funcional eléctrico intraoperatorio en niños y adultos es segura

y útil en la resección de lesiones y preservación de la función neurológica al maximizar la resección en algunos casos con morbilidad aceptable.

Consideraciones anestésicas

Se recomiendan los procedimientos de cirugía de epilepsia que requieren electrocorticografía intraoperatoria y mapeo eléctrico funcional con anestesia total intravenosa basada en propofol, por sus propiedades farmacocinéticas. No obstante, todos los fármacos anestésicos tienen efectos que dependen de la dosis en la actividad cerebral, y sea favoreciendo o inhibiendo la actividad epileptiforme y las ondas cerebrales de fondo. Cuando los registros de electrocorticografía intraoperatoria no muestren actividad epileptiforme, a pesar de la fuerte sospecha clínica, puede recurrirse a bolos de opiodes (alfentanil, fentanil, remifentanil) para evocar la actividad epileptiforme anormal. La cirugía de epilepsia puede practicarse con efectos de anestesia o con el protocolo de paciente dormido-despierto-dormido, dependiendo de las necesidades clínicas a evaluar durante el procedimiento quirúrgico. Lo común es reducir la dosis de los anestésicos dependiendo de su vida media de 30 minutos a 1 hora antes de la electrocorticografía intraoperatoria para obtener un registro sin un patrón de brote supresión o plano que no permita evaluar la actividad epileptiforme. Los relajantes musculares están contraindicados si se planea la obtención de potenciales evocados motores.

Las técnicas de mapeo eléctrico cortical directo implican el riesgo de crisis intraoperatorias; su incidencia va del 3.4 al 54%. Los factores relacionados varían en las series: tumores frontales y del área motora suplementaria, infiltración neocortical, tumores de bajo grado, crisis epilépticas preoperatorias, metilación del promotor MGMT6 y el uso de la técnica Penfield. La precarga con medicamentos anticrisis (fenitoína o levetiracetam) antes del mapeo cortical disminuye el riesgo. Las crisis intraoperatorias pueden ser abortadas irrigando directamente la corteza cerebral con agua salina fría o la administración intravenosa de dosis extras de propofol o benzodiazepinas, lo que afecta la condición del paciente y limita continuar con el mapeo funcional neurofisiológico hasta que se recupere o proseguir con otras técnicas que no requieran al paciente despierto. Las crisis intraoperatorias y las posdescargas no influyen en el pronóstico funcional.

El **Cuadro 8.2** muestra las ventajas y desventajas del mapeo eléctrico cortical directo en pacientes despiertos. En la cirugía de gliomas, con

Cuadro 8.2. Ventajas y desventajas del mapeo cortical directo en pacientes despiertos

Ventajas	Desventajas
Comunicación directa con el paciente	Riesgo de hipercapnia por edema cerebral
Evaluación física directa	No hay protección de la vía aérea
Bajo umbral para el mapeo	Disminución de la señal-ruido eléctrica
Sin efecto de los anestésicos	Disminuye el umbral convulsivo
Permite el mapeo integral	Dificultad para controlar las crisis epilépticas
Disminuye los riesgos de los anestésicos	No viable en niños o pacientes psiquiátricos o poco cooperadores

el paciente despierto, se ha encontrado que el mapeo eléctrico cortical directo permite que el tiempo de hospitalización sea más corto, con tasas similares de complicaciones en gliomas, extensiones de la resección y supervivencia similar que cuando se administra anestesia general, lo que disminuye los costos y la tasa de fallas es de 6.4% por crisis intraoperatorias (2.1%) y por problemas de comunicación con el paciente (disfasia mixta; 4.2%).

Resultados finales de la evaluación neurofisiológica invasiva en cirugía de epilepsia

- Se decide la resección completa de la zona epileptogénica (con la limitación del constructo teórico de esta zona) sin afectar la corteza elocuente.
- Se practica una resección limitada o ablación de la zona epileptogénica para preservar la corteza elocuente y minimizar los déficits posoperatorios.
- Se decide no proceder a la resección si no existe un foco claramente identificado o el riesgo de déficit es muy alto (sucede en el 35 a 40% de los pacientes evaluados).
- Se procede a la reimplantación con la misma o una modalidad neurofisiológica invasiva diferente o después de una callosotomía para disminuir las ambigüedades de la implantación inicial.

REFERENCIAS

1. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54(2):185-91.
2. Kaiboriboon K, Malkhachroum AM, Zrik A, Daif A, Schiltz NM, Labiner DM, et al. Epilepsy surgery in the United States: Analysis of data from the National Association of Epilepsy Centers. *Epilepsy Res* 2015; 116: 105-109.
3. Jehi L, Morita-Sherman M, Love TE, Bartolomei F, Bingaman W, Braun K, et al. Comparative effectiveness of stereotactic electroencephalography versus subdural grids in epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2021; 90 (6): 927-39.
4. Schmidt RF, Wu C, Lang MJ, Soni P, Williams KA, Boorman DW, et al. Complications of subdural and depth electrodes in 269 patients undergoing 317 procedures for invasive monitoring in epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57 (10): 1697-708.
5. Simon MV. Intraoperative neurophysiologic sensorimotor mapping and monitoring in supratentorial surgery. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30 (6): 571-90.
6. Kuruvilla A, Flink R. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: Useful or not? *Seizure* 2003; 12 (8): 577-84.
7. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, Da Costa JC, Olivier A, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995; 37 (4): 476-87.
8. San-Juan D, Alonso-Vanegas MA, Trenado C, Hernández-Segura N, Espinoza-López DA, González-Pérez B, et al. Electrocorticographic patterns in epilepsy surgery and long-term outcome. *J Clin Neurophysiol* 2017; 34 (6): 520-6.
9. Guojun Z, Duanyu N, Fu P, Lixin C, Tao Y, Wei D, et al. The threshold of cortical electrical stimulation for mapping sensory and motor functional areas. *J Neurosurg Soc Australas* 2014; 21 (2): 263-67. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.04.015>
10. Saito T, Muragaki Y, Tamura M, Maruyama T, Nitta M, Tsuzuki S, et al. Correlation between localization of supratentorial glioma to the precentral gyrus and difficulty in identification of the motor area during awake craniotomy. *J Neurosurg* 2020; 134 (5): 1490-99.
11. Abboud T, Schwarz C, Westphal M, Martens T. A comparison between threshold criterion and amplitude criterion in transcranial motor evoked potentials during surgery for supratentorial lesions. *J Neurosurg* 2018; 131 (3): 740-49.

Capítulo 9

Tratamiento farmacológico de las epilepsias

MANUEL ALEJANDRO DEL RÍO QUIÑONES, MARICELA GUADALUPE HUITRÓN

En capítulos previos se expusieron las generalidades, definiciones y maneras de confirmar el diagnóstico de epilepsia, así como el procedimiento médico en una primera crisis y las características clínicas y fisiopatológicas de los diferentes tipos de crisis epilépticas con la finalidad de poder clasificarlas. Para fines de este capítulo se asume que se tiene certeza del diagnóstico de epilepsia y todos los párrafos siguientes se referirán al tratamiento farmacológico inicial de esta enfermedad.

A lo largo del capítulo, la terminología utilizada es la que corresponde a las clasificaciones más recientes de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), tanto para las epilepsias como para las crisis epilépticas de la mejor forma posible y a entendimiento de los autores, ya que muchos estudios utilizan las previas.

Introducción

El médico que se enfrenta a la elección de un primer fármaco para iniciar el tratamiento de un paciente con epilepsia de reciente diagnóstico o no tratada, se encuentra frente a frente con una difícil encomienda, debido en gran medida al hecho de que en los últimos años se ha incrementa-

do de forma significativa la cantidad de fármacos disponibles para su tratamiento. La nomenclatura de este grupo de medicamentos también ha cambiado; los términos “fármacos anticonvulsivantes” y “fármacos antiepilépticos” se consideran incorrectos y están cayendo en desuso, cambiando por uno más apropiado: “medicamentos anticrisis”, debido a que esas moléculas ni tratan exclusivamente fenómenos convulsivos ni tampoco influyen farmacológicamente en las causas de la epilepsia en los pacientes. Se trata de medicamentos puramente sintomáticos, que abortan o previenen los fenómenos clínicos que padecen los pacientes.¹ Al día de hoy, todos los medicamentos anticrisis tienen la capacidad, en mayor o menor medida, de prevenir la recurrencia de las crisis, pero no existe alguno que tenga efecto modificador de la enfermedad ni verdadero potencial antiepiléptogénico en seres humanos.²

Los principios fundamentales de la posología de los medicamentos anticrisis se basan en conceptos de farmacocinética, misma que describe la relación existente a lo largo del tiempo entre la dosis de un fármaco y la concentración en su lugar de acción, evalúa una serie de parámetros como la biodisponibilidad (fracción del fármaco absorbido en la circulación sistémica) después de la administración, que la vida media sea lo suficientemente larga para mantener activas las concentraciones del fármaco con una, dos o tres administraciones al día, que el volumen de distribución sea idóneo para penetrar a través de la barrera hematoencefálica y el aclaramiento, que permite diseñar regímenes racionales para la administración a largo plazo manteniendo la concentración del fármaco en modo estable dentro de una ventana terapéutica y con un mínimo de toxicidad.³

Otros conceptos a tomar en consideración son los de tolerabilidad, eficacia y eficiencia. La tolerabilidad es la capacidad que tiene un medicamento de ser adoptado por el paciente sin causar efectos secundarios o producir pocos que no repercutan en su funcionamiento. La eficacia mide la efectividad de un fármaco a la hora de producir un cierto efecto una vez que ha ocupado su receptor. La eficiencia hace referencia al grado de buen funcionamiento del tratamiento en la práctica, una vez que el fármaco está disponible de forma generalizada.⁴

En el capítulo se hace referencia a los conceptos de farmacocinética lineal y no lineal (de primer orden y de orden cero, respectivamente). La primera hace referencia a cuando los parámetros mencionados no varían ni con el tiempo ni con las modificaciones de dosis; es decir, que la velocidad de metabolismo es siempre proporcional a la concentración plasmática del fármaco. En consecuencia, existe una relación

linear entre la dosis y la concentración sérica del medicamento, de ahí su nombre. Mientras que en la segunda los parámetros se modifican por la saturación de la unión a proteínas, de forma que el metabolismo no aumenta proporcionalmente al incremento de la dosis, en la que frente a mínimos incrementos de la dosis puede provocar elevación de la vida media y concentraciones séricas muy superiores a las esperadas.^{3,5,6}

De forma general, cuando se inicia un medicamento anticrisis como monoterapia debe hacerse a una dosis baja, con una titulación escalonada para alcanzar una concentración sérica inicial moderada, para vigilar potenciales efectos adversos, mientras que en los casos en los que es necesario alcanzar rápidamente concentraciones séricas terapéuticas deben indicarse las presentaciones intravenosas. El objetivo del tratamiento farmacológico siempre es lograr la remisión completa de las crisis epilépticas minimizando los efectos adversos.⁵

Clasificaciones de los medicamentos anticrisis

Antes de poder seleccionar un fármaco para prescribirlo existen muchas clasificaciones para agrupar a las distintas moléculas y clases de medicamentos anticrisis existentes:

1. Por antigüedad:⁷
 - a. Moléculas de vieja generación (antes del decenio de 1980) en comparación con las de nueva generación (después de la década de 1980).
 - b. Primera (hasta 1980), segunda (hasta 2010) y tercera generación (a partir del 2010 a la fecha).
2. Por mecanismo de acción (**Cuadro 9.1**)
3. Por espectro de acción:^{2,7}
 - a. Espectro reducido: eficaces solo para crisis focales con y sin bilateralización (fenobarbital, primidona, fenitoína, fosfenitoína, carbamazepina, oxacarbazepina, acetato de eslicarbazepina, etosuximida, gabapentina, pregabalina, tiagabina, lacosamida, vigabatrina, stiripentol, cenobamato).
 - b. Espectro amplio: eficaces para crisis focales y generalizadas (valproato, benzodiazepinas, clonazepam, clobazam, felbamato, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, brivaracetam, zonisamida, rufinamida, perampanel).

Cuadro 9.1. Principales Mecanismos de Acción y MAC con abreviaturas reconocidas internacionalmente (continúa en la siguiente página)

Mecanismo de acción	Medicamentos anticrisis (MAC)
Bloqueo de canales de sodio (Na+).	Fenitoína (PHT)
	Fosfenitoína (fPHT)
	Carbamazepina (CBZ)
	Oxcarbazepina (OXC)
	Acetato de Eslicarbazepina (ESL)
	Valproato (VPA)
	Felbamato (FBM)
	Lamotrigina (LTG)
	Topiramato (TPM)
	Zonisamida (ZNS)
	Rufinamida (RFM)
	Cenobamato (CNB)
Unión al receptor A para ácido γ -aminobutírico (R GABA-A) y aumento de su función.	Fenobarbital (PB)
	Primidona (PRM)
	Benzodiacepinas (BZD)
	Clonazepam (CZP)
	Clobazam (CLB)
Bloqueo de los canales de calcio (Ca) tipo T	¿Cannabidiol (CBD)?
	Valproato (VPA)
	Etosuximida (ESM)
	Felbamato (FBM)
	Zonisamida (ZNS)
Potenciación de GABA	¿Lamotrigina (LTG)?
	Valproato (VPA)
Unión a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio voltaje-dependientes.	Cenobamato (CNB)
	Gabapentina (GBP)
Antagonista de receptores α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-ácido propiónico (AMPA)/kainato.	Pregabalina (PGB)
	Topiramato (TPM)
Inhibidor débil de la anhidrasa carbónica.	Topiramato (TPM)
	Zonisamida (ZNS)
Unión a la proteína de vesícula sináptica SV2A.	Levetiracetam (LEV)
	Brivaracetam (BRV)
Antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).	Felbamato (FBM)

Cuadro 9.1. Principales Mecanismos de Acción y MAC con abreviaturas reconocidas internacionalmente (continuación)

Mecanismo de acción	Medicamentos anticrisis (MAC)
Inhibe la recaptura de GABA en la hendidura sináptica.	Tiagabina (TGB)
Promueve la inactivación lenta de los canales de Na ⁺	Lacosamida (LCM)
Inhibidor irreversible de GABA transaminasa.	Vigabatrina (VGB)
Antagonista selectivo no competitivo del receptor glutamatérgico AMPA.	Perampanel (PER)
Potencial modulación alostérica de receptores GABA-A.	Stiripentol (STP)
Desconocido: potencial modulador del calcio intracelular.	Cannabidiol (CBD)
Disrupción en el almacenamiento vesicular de serotonina, reversión de la función del transportador serotoninérgico y activación de receptores serotoninérgicos.	Fenfluramina (FNF)

- c. Espectro restringido: solo indicadas en algunos síndromes epilépticos (cannabidiol, fenfluramina, felbamato, rufinamida, vigabatrina, stiripentol).

La clasificación más pragmática para el objetivo de este capítulo es la que se basa en el espectro de acción de los medicamentos anticrisis. De forma general se prescriben medicamentos de espectro reducido cuando se tiene la certeza del inicio focal de las crisis (epilepsia focal) y se escoge un medicamento de amplio espectro cuando se está frente a una epilepsia generalizada (epilepsia generalizada o combinada), o cuando no se tiene certeza del tipo de epilepsia al que se está enfrentando (epilepsia de inicio desconocido). La guía ofrecida en este capítulo para la elección de medicamentos se basa en la mejor evidencia clínica disponible; sin embargo, la insuficiencia de la misma hace la tarea imposible en muchos de los casos, supliendo en muchas ocasiones con recomendaciones basadas en estudios de menor calidad metodológica (por ejemplo, en casos de teratogenicidad asociada) o incluso consensos de expertos.

Es importante señalar que a pesar de que recientemente se han desarrollado y utilizado nuevos medicamentos anticrisis, el pronóstico de las epilepsias no se ha modificado, debido a que el pronóstico depende de la causa.²

Eficacia: evidencia disponible

Es necesario tomar en cuenta que, en muchas ocasiones, el enfoque inicial al desarrollar medicamentos anticrisis es cumplir con los requerimientos de las autoridades sanitarias (US Food and Drug Administration [FDA] en Estados Unidos, European Medicines Agency [EMA] en Europa) para obtener una licencia para su prescripción. Lo anterior se consigue con estudios en los que inicialmente se incluye al fármaco candidato como terapia de adición en adultos con epilepsia focal farmacorresistente en estudios controlados contra placebo para evaluar la eficacia y seguridad durante 12 a 16 semanas y, posteriormente, se incluye al medicamento anticrisis para su evaluación en otros escenarios: pacientes pediátricos, terapia de adición en epilepsias generalizadas o síndromes epilépticos específicos, o como monoterapia. Esto da como resultado que los medicamentos anticrisis primero se acepten como terapia de adición y, posteriormente, como monoterapia.

Los diseños de los estudios utilizados tienen un alto grado de validez interna; son diseñados para condiciones ideales en poblaciones escrupulosamente seleccionadas con tasas altas de crisis. Sin embargo, la limitante de estos diseños es que no pueden ser generalizados a otros grupos y población “real”. Al ser controlados contra placebo no arrojan evidencia directa de la eficacia relativa del medicamento anticrisis. Además, se llevan a cabo en un marco limitado de tiempo, sin otorgar información de periodos largos, vitales para enfermedades crónicas como las epilepsias, que dan como resultado una pobre validez externa y como consecuencia un valor muy limitado para informar a la práctica clínica real.²

Eficacia-evidencia para monoterapia inicial

Medicamentos anticrisis para las epilepsias focales

La carbamazepina se estableció como el patrón de referencia basado en dos estudios:²

1. Estudio con 622 pacientes que comparó la eficacia de la carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona en el tratamiento de crisis focales y focales con bilateralización. La tasa más alta de pacientes que continuaron sin efectos adversos intolerables se consiguió con carbamazepina y fenitoína, intermedia con

fenobarbital y la más baja con primidona ($p < 0.002$). No hubo diferencias en el control de las crisis focales con bilateralización. En crisis focales la carbamazepina logró la mayor remisión comparada con primidona o fenobarbital ($p < 0.03$).⁸

2. Estudio de 480 pacientes que comparó carbamazepina y valproato en su eficacia para el tratamiento de crisis focales con alteración de la conciencia (CFCAC) y crisis focales con bilateralización. Para las primeras, carbamazepina fue más eficaz y con menos efectos adversos.⁹

Posteriormente se compararon carbamazepina con medicamentos anticrisis más recientes:

1. SANAD. Brazo A con 1721 pacientes. Comparó carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxacarbazepina y topiramato en epilepsias focales. La lamotrigina demostró superioridad en comparación con: carbamazepina, gabapentina y topiramato para tiempo hasta la falla del tratamiento. Carbamazepina fue la mejor cuando se midió el tiempo hasta la remisión a 12 meses.¹⁰
2. SANAD II. Comparó lamotrigina contra levetiracetam o zonisamida en epilepsias focales. La lamotrigina demostró superioridad para tiempo hasta falla del tratamiento y tiempo hasta la remisión a los 12 meses.¹¹

Evidencia que sugiere que lamotrigina es clínicamente más eficaz que carbamazepina para tiempo hasta falla del tratamiento, y no-inferior para remisión de crisis a 12 meses en epilepsias focales. Tiene menor tasa de intolerancia a efectos adversos, pero carbamazepina permanece como patrón de referencia.²

Medicamentos anticrisis para las epilepsias generalizadas

La evaluación de eficacia es más compleja que en las focales debido a la heterogeneidad de las enfermedades implicadas. El valproato es el patrón de referencia en crisis generalizadas, debido a su amplio espectro de eficacia.²

En epilepsia infantil de ausencias hay evidencia de eficacia similar entre etosuximida y valproato cuando se indican en monoterapia inicial. Ambos medicamentos son mejores en tasa de libertad de crisis a 12 meses en comparación con lamotrigina. Por menores efectos

adversos se prefiere etosuximida cuando el paciente solo tiene ausencias típicas. Si el paciente, además, tiene crisis generalizadas tónico clónicas, el fármaco de elección es valproato y como segunda línea lamotrigina, o ambos.¹²

Posteriormente se comparó valproato contra medicamentos anticrisis más recientes:

1. SANAD. Brazo B con 716 pacientes. Comparó valproato, lamotrigina y topiramato en su eficacia para el tratamiento de las crisis generalizadas o difíciles de clasificar. El valproato fue superior para tiempo hasta la falla del tratamiento en las epilepsias generalizadas idiopáticas. También fue superior para tiempo hasta la falla del tratamiento y remisión de crisis a 12 meses.¹³
2. SANAD II. Brazo B con 520 pacientes. Comparó valproato con levetiracetam. El valproato demostró ser superior para tiempo hasta la remisión a 12 meses, tiempo hasta la falla del tratamiento y perfil de efectos adversos (37% en comparación con 42%).¹⁴ El valproato es el estándar de Oro para las crisis generalizadas tónico clónicas (con o sin otros tipos de crisis generalizadas). Sin embargo, por el riesgo de teratogenicidad asociado, la lamotrigina y levetiracetam son buenos fármacos para mujeres en edad fértil, aunque menos eficaces.²

Guías de Recomendación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)

En 2006 y 2013 se reunieron los miembros expertos de una subcomisión de la Comisión de Estrategias Terapéuticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia (*Commission on Therapeutic Strategies of The International League Against Epilepsy*) para analizar la evidencia existente mediante una revisión sistemática de la bibliografía publicada entre los años de 1940 a julio del 2005¹⁵ y desde julio de 2005 a marzo de 2012.¹⁶

Esa comisión tuvo como meta responder una simple pregunta para pacientes con epilepsia recientemente diagnosticada o sin tratamiento ¿cuáles medicamentos anticrisis tienen la mejor evidencia para eficacia-efectividad a largo plazo como monoterapia inicial?

Para el análisis de la información se establecieron seis niveles de evidencia basados en cuatro tipos de estudios del I al IV. **Cuadro 9.2**

Cuadro 9.2. Niveles de evidencia y tipos de estudio

Nivel de evidencia	Características	Conducta sugerida
A	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 estudio clase I o ≥ 2 estudios clase II • Eficacia-efectividad demostrada 	Indicar en monoterapia de elección (primera línea)
B	<ul style="list-style-type: none"> • 1 estudio clase II • Eficacia-efectividad probable 	Indicar en monoterapia de elección (primera línea)
C	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 estudios clase III • Eficacia-efectividad posible 	Puede ser considerado como alternativa para monoterapia
D	<ul style="list-style-type: none"> • 1 estudio clase III • Eficacia-efectividad potencial 	Evidencia débil para apoyar su indicación como alternativa para monoterapia
E	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 estudio clase IV o reportes de comités de expertos u opiniones de clínicos experimentados o ausencia de evidencia clínica directamente aplicable • Sin evidencia de eficacia-efectividad 	No existe evidencia suficiente para apoyar su indicación como alternativa a la monoterapia
F	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia positiva de falta de eficacia o de riesgo de agravamiento de crisis con estudios de I a IV • Ineficacia-inefectividad demostrada 	Contraindicada

Solo fue posible evaluar una sola variable de eficacia-efectividad para cada crisis-tipo de síndrome epiléptico. No fue posible un análisis adecuado basado en evidencia de los efectos adversos de los medicamentos anticrisis. No hay que asumir que la ausencia de evidencia de efectos adversos equivale a evidencia de que los medicamentos anticrisis no ocasionan efectos adversos. Tampoco es posible hacer un análisis basado en evidencia del efecto de otras variables, como la farmacocinética.¹⁵

Cuadros 9.3 y 9.4

Cuadro 9.3. Medicamentos anticrisis para crisis focales

Grupo	Nivel de evidencia y medicamentos anticrisis			
	A	B	C	D
Adultos	Carbamazepina	Fenitoína	Gabapentina	-
	Levetiracetam	Valproato	Lamotrigina	
	Zonisamida		Oxacarbazepina	
			Fenobarbital	
			Topiramato	
			Vigabatrina	
Niños	Oxacarbazepina	-	Carbamazepina	Lamotrigina
			Fenobarbital	Clobazam
			Fenitoína	Clonazepam
			Topiramato	Zonisamida
			Valproato	
			Vigabatrina	
Adultos mayores	Lamotrigina	-	Carbamazepina	Topiramato
	Gabapentina			Valproato

La información analizada se complementa en las guías de la ILAE de 2006 y 2013 con cuadros que mencionan los medicamentos anticrisis con al menos un estudio clase 1 (aleatorizado, controlado) que demuestra evidencia de eficacia 2 en los siguientes cuadros; se incluyen los medicamentos anticrisis que no aparecen en los previos.

Cuadros 9.5 a 9.9

Hay que recordar que la evidencia expuesta en párrafos y cuadros anteriores solo refiere eficacia y eficiencia de un medicamento anticrisis. Sin embargo, en el momento de elegir entre ellos deben tomarse en cuenta múltiples factores, algunos inherentes al paciente y otros al fármaco. En orden de importancia:⁷

Cuadro 9.4. Medicamentos anticrisis para crisis generalizadas

Grupo y tipo de Crisis	Nivel de Evidencia y MAC					
	A	B	C	D	F - Agravan	
Adultos Crisis generalizadas tónico clónicas		No Existen	Carbamazepina	Gabapentina	Carbamazepina	
			Lamotrigina	Vigabatrina	Oxacarbazepina	
			Oxacarbazepina	Levetiracetam	Fenitoína	
			Fenobarbital			
			Fenitoína			
			Valproato			
			Topiramato			
Niños Crisis generalizadas tónico clónicas		No Existen	Carbamazepina	Oxacarbazepina	Carbamazepina	
			Fenobarbital		Oxacarbazepina	
			Fenitoína		Fenitoína	
			Topiramato			
			Valproato			
			Lamotrigina			
Niños Ausencias	Etosuximida	-			Carbamazepina	
	Valproato				Oxacarbazepina	
					Fenobarbital	
					Fenitoína	
					Tiagabina	
					Vigabatrina	
				Gabapentina (Ineficaz)		

MAC (medicamento anti crisis).

Cuadro 9.5. Eficacia para crisis focales

Clase I	Clase I	Case IV	Evidencia de ineficacia
Eficaz	Probabilidad de eficacia	Evidencia débil de eficacia	
Acetato de eslicarbazepina	Clobazam	Cannabidiol	Etosuximida
Felbamato			
Pregabalina			
Tiagabina			
Brivaracetam			
Lacosamida			
Vigabatrina			
Perampanel			
Cenobamato			
Rufinamida			

Cuadro 9.6. Eficacia en crisis generalizadas tónico clónicas

Clase I Eficaz	Clase I Probabilidad de eficacia	Evidencia de ineficacia
Levetiracetam Perampanel	Felbamato Zonisamida Rufinamida Clobazam	Gabapentina Pregabalina Tiagabina Vigabatrina

Cuadro 9.7. Eficacia en crisis de ausencia

Clase I Eficaz	Clase I Probabilidad de eficacia	Evidencia de ineficacia
-	Levetiracetam Zonisamida Clobazam	Fosfenitoina Oxacarbazepina Acetato de eslicarbazepina Lacosamida Fenobarbital Fenitoína Carbamazepina Gabapentina Pregabalina Tiagabina Vigabatrina Topiramato

Cuadro 9.8. Eficacia en crisis generalizadas mioclónicas

Clase I eficaz	Clase I Probabilidad de eficacia	Case IV Evidencia débil de eficacia	Evidencia de ineficacia
Levetiracetam	Valproato Zonisamida Clobazam	Perampanel Fenobarbital	Fosfenitoína Oxcarbazepina Acetato de eslicarbazepina Lacosamida Fenitoína Carbamazepina Gabapentina Pregabalina Tiagabina Vigabatrina Lamotrigina

Cuadro 9.9. Eficacia en síndromes especiales

Síndrome	Clase I Eficaz	Clase I Probabilidad de eficacia
Lennox-Gastaut	Clobazam Felbamato Lamotrigina Topiramato Rufinamida Cannabidiol	Valproato
Espasmos infantiles	Vigabatrina Cannabidiol	-
Dravet	Cannabidiol Estiripentol	Valproato

Crterios inherentes al paciente

1. Tipo de crisis y tipo de epilepsia.
2. Particularidades fisiológicas.
3. Comorbilidades.
4. Preferencia (deseo de embarazo u otros).²

En este rubro destacan los fármacos con riesgo de desencadenar malformaciones mayores en el feto de una mujer embarazada: muy alto riesgo valproato; alto riesgo fenobarbital y primidona; riesgo intermedio fenitoína, fosfenitoína, carbamazepina, topiramato; bajo riesgo (indi-

carlos de preferencia): oxacarbazepina, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, zonisamida.

Criterios inherentes al fármaco (Cuadros 9.10 y 9.11)

1. Tolerabilidad
2. Eficacia
3. Disponibilidad
4. Farmacocinética
5. Mecanismo(s) de acción
6. Costo
7. Intervalos de administración
8. Riesgo de interacciones farmacológicas²

Luego de seleccionar el medicamento anticrisis para el tipo de epilepsia que padece el paciente y llevado éste a dosis terapéuticas adecuadas (**Cuadro 9.12**), las metas de tratamiento son: la mejor calidad de vida posible libre de crisis y la menor carga de efectos adversos resultantes del tratamiento. Para poder valorar la eficacia de un fármaco es necesario administrarlo durante largos periodos y asegurarse que los pacientes lleven un registro, bitácora o diario de crisis para medir, de la manera más objetiva posible, su respuesta al fármaco.

Cuadro 9.10. Factores relacionados con el paciente y al fármaco (continúa en la siguiente página)

Principales medicamentos anticiticrisis de uso clínico	Efectos adversos más frecuentes en la clínica	Utilidad	Contraindicado
Fenobarbital	Sedación	Insomnio	Deterioro cognitivo
	Inatención		
	Depresión		
Fenitoína	Ataxia y atrofia cerebelosa	Neuralgias	Mioclomías
	Hiperplasia gingival		
	Hirsutismo		
Carbamazepina, acetato de eslicarbazepina	Náusea, mareo, sedación, fatiga	Neuralgias	Mioclomías
	Visión borrosa, diplopia, nistagmo, inestabilidad, incoordinación y temblor	Depresión	
	Hiponatremia	Trastorno afectivo Bipolar	
Oxacarbazepina	Mismos que carbamazepina	Mismos que carbamazepina	
	Mayor riesgo de hiponatremia que carbamazepina		
	Temblor	Migraña	Obesidad
Valproato	Aumento de peso	Depresión	
	Pérdida de cabello	Trastorno afectivo bipolar	
	Edema periférico y confusión	Bajo peso	
	Parkinsonismo reversible		
	Encefalopatía e hiperamonemia		

Cuadro 9.10. Factores relacionados con el paciente y al fármaco (continúa en la siguiente página)

Principales medicamentos anticrisis de uso clínico	Efectos adversos más frecuentes en la clínica	Utilidad	Contraindicado
Etosuximida	Somnolencia, insomnio, nerviosismo		
	Mareo, fatiga, ataxia		
	Cambios conductuales		
	Cefalea		
	Psicosis, depresión y alucinaciones		
	Lupus sistémico		
	Anemia aplásica		
	Trombocitopenia, agranulocitosis		
	Tiroiditis autoinmunitaria		
		Somnolencia	Insomnio
Clonazepam, clobazam	Nistagmo, incoordinación, inestabilidad, disartria	Ansiedad	
	Mareo, ataxia, fatiga	Neuropatías	Obesidad
Gabapentina	Aumento de peso	Ansiedad	
	Edema periférico	Bajo peso	
	Mareo	Neuropatías	Obesidad
Pregabalina	Aumento de peso	Insomnio	
	Edema periférico	Ansiedad	
	Mioclónia con dosis más altas	Bajo peso	

Cuadro 9.10. Factores relacionados con el paciente y al fármaco (continuación)

Principales medicamentos antiepilepticos de uso clínico	Efectos adversos más frecuentes en la clínica	Utilidad	Contraindicado
Lamotrigina	Mareo, visión borrosa, diplopía, inestabilidad, náusea y vómito	Depresión	Insomnio
	Cefalea	Trastorno afectivo bipolar	
	Tembor Erupción cutánea en 3% y farmacodermia grave Linfocitosis hemofagocítica		
	Bradipsiquia, inatención, trastornos de la memoria, disfunción	Migraña	Depresión
Topiramato	Anomia	Obesidad	Trastorno afectivo Bipolar
	Mareo, ataxia		Psicosis
	Depresión		Bajo Peso
	Cálculos renales en 1.5%		Cálculos Renales
	Anorexia y pérdida ponderal		Glaucoma
	Parestesias		
Levetiracetam	Oligohidrosis, hipertermia y acidosis metabólica		
	Miopía aguda secundaria a glaucoma de ángulo cerrado		
	Irritabilidad y hostilidad		Depresión
Lacosamida	Depresión, ansiedad		Trastorno afectivo bipolar
	Psicosis		Psicosis
Perampanel	Prolongación del intervalo PR dosis dependiente		Bloqueo AV
	Agresividad y hostilidad en 20%		

Cuadro 9.11. Factores inherentes al MAC

Eliminación, Inducción enzimática, Potencial para Interacciones			
Principales MAC de Uso Clínico	Metabolismo/Excreción	Interacciones	Inducción Enzimática
Fenobarbital	>70% Hepático / 30% Renal	Alta	Inductor de P450
Fenitoína	Hepático extenso	Alta	Inductor de P450.
Carbamazepina; acetato de eslicarbamazepina; oxcarbazepina	Hepático	Alta	Inductor de P450 y Autoinductor Oxcarbazepina tiene baja inducción
Valproato	Hepático /eliminación renal	Alta	Inhibidor CYP
Etosuximida	Hepático extenso	Moderada	Inhibidor
Clobazam	Hepático extenso	Alto	Nula
Gabapentina	100% renal	Mínimo	Nula
Pregabalina	100% renal	Mínima	Nula
Lamotrigina	Hepático extenso/eliminación renal	Moderada	Nula
Topiramato	30% Hepático / 70% Renal	Mínimo	Inductor a dosis mayores de 200mg
Levetiracetam	30% Extrahepático / 70% renal	Mínimo	Inductor leve
Brivaracetam	Hepático /eliminación 90% renal	Moderada	Nula
Lacosamida	60% Hepático / 40% Renal	Mínimo	Nula
Perampanel	Hepático extenso	Moderada	Nula

MAC: Medicamentos anticrisis.

Cuadro 9.12. Dosis y Posología

Principales MAC	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Usual	Dosis máxima	Posología
Fenobarbital	1.5-4mg/kg/día	120-180mg/día	NA	1 dosis Nocturna
Fenitoína	200-400mg/día en 2 dosis	200-400mg/día (LP)	500mg/día (LP)	3 tomas al día; 2 tomas por día (LP)
Carbamazepina	100mg c/12 horas (LP)	400-800mg/día (LP)	1200mg/día	3-4 tomas al día; 1-2 tomas por día (LP)
Oxcarbazepina	150mg-300mg c/12 horas	600-1200mg/día	2400mg/día	2 tomas al día; 1 toma por día (LP)
Acetato de eslicarbazepina	400mg cada 24 horas	800-1200mg/día	1600mg/día	1 dosis nocturna.
Valproato	500mg/día (LP)	1000-2000mg/día	2500mg/día	3 tomas al día; 1-2 tomas por día (LP)
Etosuximida	250mg c/12 horas (Mayores de 6 años)	750mg/día	1500mg/día	2-3 tomas al día
Clobazam	10mg/día en 2 dosis	10-40mg/día	60mg/día	2-3 veces al día
Clonazepam	0.25mg por la noche	4-10mg/día	20mg al día	2-3 tomas al día
Gabapentina	300-400mg/día	1200mg/día	4800mg/día	3 tomas al día
Pregabalina	75-150mg/día	300mg/día	600mg/día	2 tomas al día
Lamotrigina	25mg/día durante 2 semanas e ir aumentando 25mg cada 2 semanas	200-300mg/día	400mg/día (500mg/día en casos seleccionados)	2 tomas al día
Topiramato	25-50mg/día	100-200mg/día	400mg/día (600mg con inductores enzimáticos)	2 tomas por día
Levetiracetam	500mg/día	1000mg/día	3000-4500mg/día	2 tomas al día
Brivaracetam	50-100mg/día	100 mg/día	200mg/día	2 tomas al día
Lacosamida	100mg/día	200mg/día	600mg/día	2 tomas por día
Perampanel	2mg/día	4mg/día	12mg/día	1 dosis Nocturna

MAC: Medicamentos anticrisis.

Falla de la monoterapia inicial

Por fortuna, la mayoría de pacientes con epilepsia responderá a un primer fármaco en monoterapia, siempre y cuando sea el adecuado para el tipo de epilepsia y se administre en una dosis óptima. Siempre habrá un grupo de pacientes en quienes la monoterapia inicial fallará por ineficacia o por intolerancia y aparición de efectos adversos. En un estudio de cohorte, observacional (n = 1795), se demostró que la mayoría de los pacientes lograban libertad de crisis durante un año (n = 1144). En 1028 (89.9%) de los que lograban libertad de crisis a un año, lo hacían ya sea con el primero o segundo medicamento anticrisis prescrito. Cuando el primer medicamento anticrisis indicado en monoterapia resultaba ineficaz y se agregaba un segundo, un 11.6% de pacientes (n = 208) adicional lograba libertad de crisis. Al agregar un tercer fármaco, un 4.4% adicional (n = 78) conseguía la libertad de crisis, al agregar un cuarto, quinto, sexto y séptimo fármacos al tratamiento, solo un 2.12% (n = 38) lograban libertad de crisis. A partir de la adición de un octavo fármaco, la posibilidad se reduce a cero.¹⁷

Después de la falla del primer medicamento anticrisis no existe evidencia suficiente para indicarle al clínico la mejor estrategia a seguir.² Es posible que se enfrente a varios escenarios y sus soluciones:¹⁸

1. Falla por efectos adversos intolerables.¹⁸
 - a. La decisión más común, y la más sensata es escoger una monoterapia alternativa.²
2. Falla por ineficacia o por una combinación entre ineficacia parcial e intolerancia de efectos adversos.
 - a. Monoterapia alternativa.
 - i. Cuando el primer medicamento anticrisis fue totalmente ineficaz.
 - ii. En pacientes con polifarmacia (adultos mayores).
 - iii. Mujeres en edad fértil que desean embarazarse.
 - iv. Dificultad para apegarse al tratamiento.
 - v. Limitaciones económicas.
 - b. Terapia de adición.
 - i. Si el primer medicamento anticrisis fue parcialmente eficaz pero no bien tolerado a dosis mayores y puede ser reducido para modular los efectos adversos.

- ii. Si el segundo medicamento anticrisis no ha sido aprobado en monoterapia.¹⁸

Al efectuar el análisis *post hoc* del primer estudio SANAD se demostró que después de la falla de un primer tratamiento en monoterapia, 75% de los pacientes lograron remisión de las crisis en un año en los siguientes seis años. Los factores predictivos más significativos fueron: sexo, edad al momento de la falla del tratamiento, tiempo desde el inicio del tratamiento aleatorizado hasta la falla del tratamiento, lesión neurológica, cantidad total de crisis generalizadas tónico clónicas hasta la falla del tratamiento, motivo de la falla del tratamiento, tipo de crisis y reportes de la tomografía axial computada (TAC)-resonancia magnética. El grupo que demostró mayor probabilidad de remisión durante un año, después de la primera falla del tratamiento, fue el de pacientes jóvenes sin crisis generalizadas tónico clónicas, con reportes normales en la tomografía y la resonancia magnética en quienes la razón de la falla fue la intolerancia de efectos adversos. El 50% de los pacientes que tuvieron falla con el primer tratamiento, también la tuvieron con el segundo. Los factores predictores más significativos fueron: número total de crisis generalizadas tónico clónicas hasta la primera falla del tratamiento, motivo de la falla y reportes de la tomografía-resonancia. Los pacientes con crisis generalizadas tónico clónicas y falla por ineficacia del fármaco tuvieron mayor riesgo de falla con el segundo tratamiento. De estos, la falla se atribuyó a la ineficacia del fármaco en 65% y falla por intolerancia a los efectos adversos en un 80%.¹⁹

Hasta este momento no se ha demostrado alguna diferencia significativa en cuanto a eficacia y tolerabilidad entre las decisiones de cambiar de monoterapia o agregar un segundo fármaco al régimen inicial, siempre y cuando se seleccionen y dosifiquen adecuadamente. Los estudios en los que se basan estas afirmaciones son en epilepsias focales y con muestras pequeñas.²

El primero se trata de un estudio multicéntrico abierto (*open-label*), con revisión de grupos en paralelo (n = 157). Pacientes con epilepsia de causa desconocida o focal estructural (sintomática) descontrolados, posterior a monoterapia única o monoterapias secuenciales. Se asignó al azar a los pacientes asignándoles monoterapia secuencial o adición de un segundo basado en el mejor juicio de los clínicos tratantes. Se dio seguimiento durante 12 meses o hasta el abandono. Los objetivos medidos fueron: la proporción de pacientes que continuó con los fármacos asignados, proporción de pacientes libres de crisis posterior a dosis blanco, y la

tasa de efectos adversos. De los 157 pacientes (incluidos 94 previamente expuestos a un solo medicamento anticrisis), 76 recibieron monoterapia alternativa y 81 terapia de adición. No hubo diferencias significativas en la probabilidad acumulada a 12 meses de permanecer con el tratamiento prescrito: 55% en monoterapia alternativa en comparación con 65% en terapia inicial ($p = 0.74$). La probabilidad a 12 meses de libertad de crisis fue de 14% en comparación con 16%, respectivamente ($p = 0.74$). Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos.²⁰

El segundo estudio, de igual forma, evaluó el efecto de ambas estrategias terapéuticas en pacientes con falla en la primera monoterapia prescrita. Estudio abierto, aleatorizado en clúster, prospectivo, controlado ($n = 264$). En el estudio participaron 143 neurólogos. Los objetivos primarios fueron el porcentaje de pacientes con libertad de crisis durante dos meses posteriores a seis meses de tratamiento. Los objetivos secundarios: *i*) porcentaje de pacientes con reducción del 50% de la tasa de crisis a seis meses; *ii*) calidad de vida basada en la escala de Calidad de Vida en Epilepsia (*Quality Of Life In Epilepsy scale*); y *iii*) tolerabilidad. Se obtuvo un resultado del objetivo primario de 51% en comparación con 45% en monoterapia alternativa comparado con terapia de adición, respectivamente, no significativo ($p = 0.34$). El porcentaje de pacientes con reducción de 50% en la tasa de crisis fue de 76% en comparación con 84%, no significativo ($p = 0.53$). La calidad de vida y tolerabilidad no tuvo diferencias entre los dos grupos.²¹

Puesto que no se demostraron diferencias en eficacia ni en tolerabilidad con estas dos estrategias deben considerarse otros aspectos al escoger adecuadamente la terapia sucesiva.

Cuando se atienden pacientes con pobre apego al tratamiento hay que optar por una monoterapia alternativa para aminorar las probabilidades de falla al tratamiento por pobre apego. De igual forma, si la ineficacia de la primera monoterapia se debe a intolerancia de efectos adversos, es aconsejable la monoterapia alternativa.

Cuando se tiene un paciente en quien la dosis de un primer fármaco fue eficaz o parcialmente eficaz pero no toleró los efectos adversos, el primer paso es verificar si las dosis a las que se está prescribiendo el medicamento podrían adecuarse y disminuirse para tener concentraciones terapéuticas eficaces a menores dosis totales. También deben evaluarse las potenciales interacciones, sobre todo con la administración concomitante de fármacos inductores enzimáticos, haciendo que

dosis convencionales generen mayores concentraciones séricas en los pacientes. En estos dos escenarios podría considerarse reducir la dosis del medicamento anticrisis inicial antes de iniciar una estrategia de monoterapia alternativa; es decir, hacer ajustes racionales del tratamiento.

En caso de total ineficacia, lo primero que hay que evaluar son las causas de *pseudoineficacia*: fármaco inapropiado para el tipo de epilepsia, pobre apego al tratamiento, dosis inicial subóptima, interacciones medicamentosas con inductores enzimáticos que disminuyen las concentraciones séricas del medicamento anticrisis escogido. Luego de descartar las principales causas de pseudoineficacia puede considerarse la adición de un segundo fármaco en tratamiento combinado.² **Figura 9.1**

Cuando se considere terapia de adición es necesario verificar que el segundo fármaco no tenga interacciones farmacocinéticas negativas con el primer fármaco o con otros que ya tenga el paciente (por ejemplo, inductores enzimáticos). Cuando se indique un segundo fármaco es preferible seleccionar alguno con mecanismo de acción diferente al inicial, resultando en un mejor equilibrio entre tolerancia y eficacia

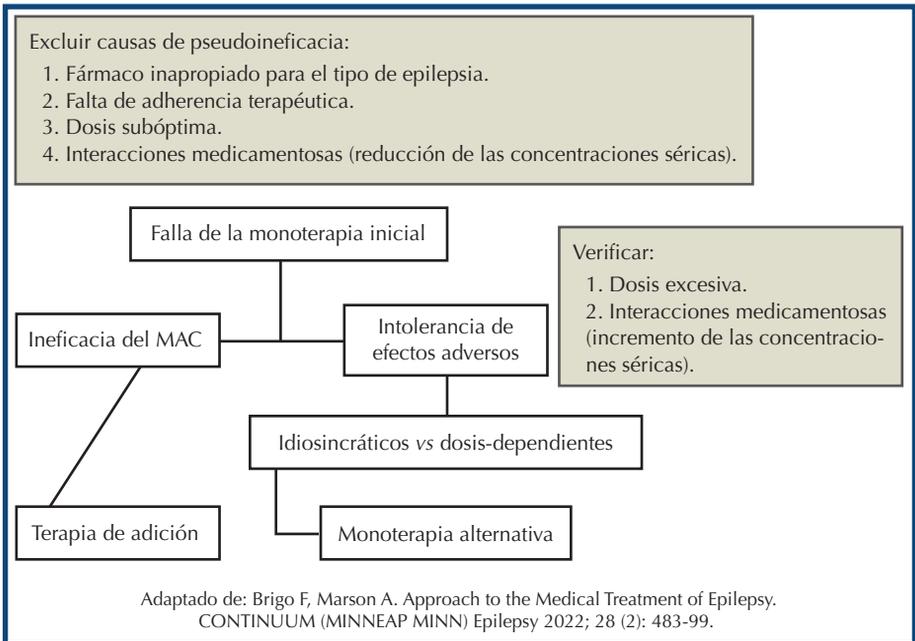


Figura 9.1. Falla de la monoterapia inicial.

de la combinación. Combinar dos o más medicamentos anticrisis con mecanismos de acción iguales incrementa el riesgo de efectos adversos, incluso cuando las concentraciones séricas de los fármacos se encuentren en rangos terapéuticos, particularmente cuando se trata de los bloqueadores de canales de Na⁺. Solo una combinación de fármacos ha demostrado un verdadero efecto sinérgico en seres humanos: la combinación de valproato con lamotrigina. Debe tenerse precaución al indicarla porque puede incrementar el riesgo de reacciones alérgicas y farmacodermia graves asociadas con la lamotrigina.¹⁸

Cuando las estrategias anteriores no funcionan quizá se esté ante una epilepsia farmacorresistente, tema que se revisará en los capítulos siguientes.

Se mencionan de forma general algunos otros tratamientos menos comunes y dirigidos a enfermedades específicas, como la dieta cetogénica, que es una modalidad de tratamiento no farmacológico debidamente establecida y efectiva que se indica como alternativa para niños y adultos con epilepsia de difícil control, no aptos para cirugía. Esta estrategia consiste en una dieta alta en grasas y baja en proteínas con restricción de líquidos y calorías. La comprensión de los mecanismos de acción de la dieta cetogénica aún no es muy clara; sin embargo, se han propuesto teorías para influir en la modificación del metabolismo y la excitabilidad neuronal al reducir la frecuencia de las convulsiones.^{22, 23}

En pacientes que no toleren la dieta cetogénica, por ser tan restrictiva o por sus efectos adversos, puede darse preferencia a otras alternativas, como la dieta modificada de Atkins, la dieta con bajo índice glucémico o la que contiene triglicéridos de cadena media modificada. Casi siempre, la dieta cetogénica se indica a pacientes sin respuesta a los medicamentos anticrisis. En quienes sí se consigue un adecuado control de las crisis superior al 50%, la dieta cetogénica debe discontinuarse después de dos años. Por el contrario, si hay un empeoramiento y persiste durante varios días después del inicio del tratamiento debe suspenderse inmediatamente. En todo momento debe instruirse de forma multidisciplinaria, con la supervisión del médico y el nutricionista.²³

Si bien no es la finalidad de este capítulo, se mencionan de forma general los medicamentos anticrisis más prescritos en diferentes combinaciones en los síndromes de epilepsia debidamente definidos y más comúnmente encontrados en la práctica clínica:

Síndrome de West: vigabatrina como tratamiento de elección para los espasmos epilépticos, en segundo lugar, ACTH, además de agregar topiramato y cannabidiol al esquema de base.⁶

Síndrome de Lennox-Gastaut: pueden indicarse en diferentes combinaciones: clobazam, felbamato, lamotrigina, topiramato, rufinamida y cannabidiol.²⁴

Epilepsia mioclónica juvenil: se prefiere de forma inicial valproato y cuando hay contraindicación o no se tolera pueden seleccionarse: topiramato, lamotrigina o levetiracetam.^{6,13}

Síndromes que incluyen crisis de ausencia: el tratamiento se basa en etosuximida, valproato y lamotrigina.⁶

Síndrome de Dravet: valproato, fenfluramina, estiripentol, clobazam, cannabidiol y en caso de no haber respuesta al tratamiento pueden considerarse otras alternativas: topiramato o dieta cetogénica.²⁵

Conclusiones

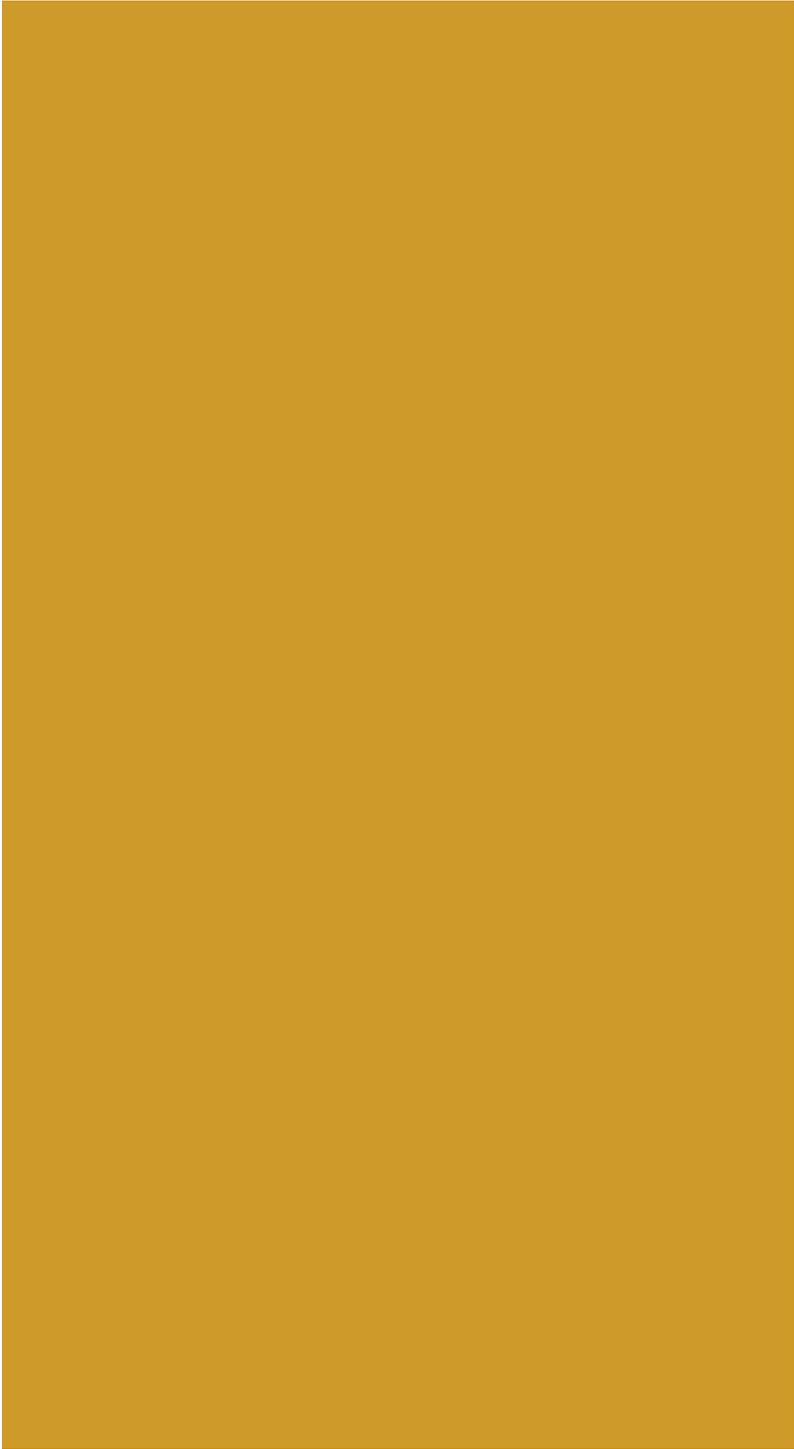
A pesar del largo tiempo de prescripción de muchos medicamentos anticrisis es evidente que existe una alarmante falta de evidencia adecuada que guíe la prescripción inicial en los pacientes con epilepsia. La elección adecuada de una monoterapia requiere, en primera instancia, que el diagnóstico establecido en cada paciente sea el adecuado y correcto, pues de éste, en parte, depende toda decisión ulterior. Esto cobra particular importancia en ciertos grupos de crisis y epilepsias que pueden resultar agravados si se administra el fármaco incorrecto, por lo que es decisivo conocerlos y evitarlos. Es importante saber que la elección no solo depende del tipo de crisis, sino también de los factores relacionados con los pacientes: sus comorbilidades y preferencias, al igual que de los potenciales efectos adversos, metabolismo, farmacocinética y tolerancia a los fármacos; estos elementos son indispensables para alcanzar la meta de mejor calidad de vida posible libre de crisis. Por estos motivos, el árbol de toma de decisiones dista mucho del ideal de un algoritmo estructurado estandarizado porque no existen tratamientos específicos que se ajusten al 100% de las situaciones. Siempre que nos encontremos frente a esta difícil decisión hay que saber reconocer nuestras capacidades y sus límites, para saber buscar de forma oportuna la asesoría de médicos neurólogos o epileptólogos expertos en la materia. Es indispensable seguir desarrollando estudios

controlados con adecuada calidad metodológica en su diseño y análisis para poder contar con herramientas más adecuadas y útiles para la toma de decisiones que beneficien a los pacientes.

REFERENCIAS

1. French JA, Perucca E. Time to Start Calling Things by Their Own Names? The Case for Antiseizure Medicines. *Epilepsy Currents* 2020; 20 (2): 69-72.
2. Brigo F, Marson A. Approach to the Medical Treatment of Epilepsy. *CONTINUUM (MINNEAPOLIS)*. *Epilepsy* 2022; 28 (2): 483-99.
3. Knollmann B, Brunton L, Hilal-Dandan R. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13a ed. Columbus, OH. New York: McGraw-Hill Education; 2017; 13-29.
4. Santiago M, Davis EA, Hinton T, Angelo TA, Shield A, Babey A-M, et al. Defining and unpacking the core concepts of pharmacology education. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(6): e00894.
5. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure Medications for Adults with Epilepsy: A Review. *JAMA*. 2022;327(13):1269-1281.
6. Targas Yacubian EM, Contreras-Caiced G, Ríos-Pohl. Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias. *Leitura Médica Ltda., São Paulo*; 2014.
7. Dupont S. Traitements de l'épilepsie de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 5-1120, 2010.
8. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313(3):145-151.
9. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992;327(11):765-771.
10. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9566):1000-1015.
11. Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicenter, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet* 2021;397(10282):1375-1386.
12. Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1(1):CD003032.
13. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9566):1016-1026.
14. Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalized and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicenter, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet* 2021;397(10282):1375-1386.

15. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1094-1120.
16. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54 (3): 1-13.
17. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018; 75 (3): 279-86.
18. Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2022. *CONTINUUM (MINNEAP MINN). Epilepsy* 2022; 28(2): 500-35.
19. Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology* 2014; 83 (6): 552-60.
20. Beghi E, Gatti G, Tonini C, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicenter, randomized, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003; 57 (1): 1-13.
21. Semah F, Thomas P, Coulbaut S, Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord* 2014; 16 (2): 165-74.
22. Patsalos PN, St. Louis EK. *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs*. 3th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2018.
23. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far. *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13 (5).
24. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci* 2018; 39 (3): 403-14.
25. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022; 63 (7): 1761-77.



Capítulo 10

Tratamiento farmacológico de la epilepsia en grupos especiales

MÁXIMO LEÓN VÁZQUEZ, XANA ESMERALDA ROBLES CACHO

Introducción

Como quedó asentado en los capítulos previos, el tratamiento farmacológico es fundamental para lograr un control efectivo de las crisis epilépticas. En este contexto, los medicamentos anticrisis son una clase de fármacos diseñados, específicamente, para el control y prevención de las crisis epilépticas, actúan de manera selectiva y eficaz al regular la actividad eléctrica anómala en el encéfalo.^{1,2}

La epilepsia es una enfermedad heterogénea y multifactorial que se manifiesta, clínicamente, en un amplio espectro de formas. La elección de un medicamento anticrisis está influida por diversas características que abarcan aspectos individuales y únicos del paciente, y las propiedades farmacológicas de los tratamientos disponibles.³

En la actualidad, en el mercado están disponibles más de 20 medicamentos anticrisis con indicación para pacientes con epilepsia. Si bien en algunos pacientes la selección del medicamento anticrisis puede ser relativamente sencilla, en quienes tienen enfermedades concomitantes las opciones suelen ser más limitadas. Puesto que los medicamentos

anticrisis constituyen tratamientos de base que se administran a largo plazo, es decisivo evaluar las necesidades específicas de cada paciente a fin de indicar un tratamiento eficaz sin afectar su seguridad.^{3,4}

En este capítulo se examinarán, detalladamente, los estudios más relevantes que investigan la indicación de los medicamentos anticrisis en poblaciones especiales. Mediante un análisis riguroso se aportará una perspectiva actualizada y fundamentada en la eficacia y seguridad de los medicamentos anticrisis en diversas poblaciones clínicas particulares.

Medicamentos anticrisis en enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica resulta fundamental tener en consideración que los medicamentos anticrisis que se eliminan, predominantemente por vía renal, tienen una prolongación en su vida media; por lo tanto, se desaconseja la indicación de: brivaracetam, lacosamida y levetiracetam en situaciones agudas, y en dado caso ajustando las dosis de estos fármacos, según la función renal del paciente.^{3,4}

El tratamiento crónico con brivaracetam, eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, pregabalina, topiramato y zonisamida también debe ser prescrito con precaución porque se eliminan, predominantemente, por vía renal. Cuando se padece nefrolitiasis o es posible padecerla, se sugiere evitar la prescripción de topiramato y zonisamida.^{3,4}

Es importante tener en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal crónica la hipoalbuminemia asociada puede llevar a una disminución en la unión de ciertos medicamentos anticrisis, como valproato, fenitoína, clobazam a la albumina sérica. Esto puede resultar en un aumento de las concentraciones séricas libres de estos fármacos; por lo tanto, para evitar la toxicidad farmacológica es decisivo monitorizar las concentraciones libres de los medicamentos anticrisis.^{3,4}

En conclusión, al considerar la insuficiencia renal y la hemodiálisis, se recomienda la indicación de medicamentos anticrisis que se eliminen, principalmente, por vía hepática, como carbamazepina, etosuximida, benzodiazepinas, lamotrigina, fenitoína y valproato. Estos fármacos ofrecen una opción terapéutica más adecuada y segura en pacientes con disfunción renal, aseguran un control óptimo de las crisis epilépticas y minimizan los riesgos asociados con la función renal afectada y con los efectos adversos. Es importante considerar la selección de

medicamentos de acuerdo con la situación clínica individual de cada paciente, trabajando en estrecha colaboración con el equipo médico especializado en epilepsia y nefrología para garantizar un enfoque terapéutico óptimo y personalizado.^{3,4}

Medicamentos anticrisis en insuficiencia hepática

En el proceso de indicación de medicamentos a pacientes con epilepsia e insuficiencia hepática es imprescindible tener en cuenta que varios fármacos de este grupo, con metabolismo hepático, pueden experimentar un aumento en su concentración plasmática en casos de disfunción hepática, lo que podría generar una potencial toxicidad. De manera similar, la insuficiencia hepática, al estar asociada con hipoalbuminemia puede resultar en un incremento en la fracción libre de los medicamentos anticrisis con una alta afinidad de unión a proteínas.

En términos generales, cuando el grado de insuficiencia hepática es leve, no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos; no obstante, debe evitarse la prescripción de benzodiazepinas y fenobarbital debido a su metabolismo hepático porque estos fármacos podrían desencadenar o exacerbar una encefalopatía hepática.⁵

El valproato está contraindicado cuando coexiste enfermedad hepática de base y se administra en combinación con otros medicamentos, debido a su alta capacidad hepatotóxica.⁶

En resumen, la recomendación para el tratamiento de las crisis epilépticas agudas en el contexto de insuficiencia hepática, los medicamentos anticrisis recomendados son: levetiracetam y lacosamida.^{4,6} Además, en lo que respecta al tratamiento crónico en esta población, los medicamentos anticrisis más apropiados son los que tienen una baja unión a proteínas y un metabolismo hepático limitado, como: gabapentina, lacosamida, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, topiramato y eslicarbazepina (ésta última aún no está disponible en México).^{4,6}

Medicamentos anticrisis en enfermedades cardiovasculares y epilepsia

En los pacientes con enfermedades cardiovasculares es importante considerar los posibles efectos adversos y contraindicaciones asociadas con la prescripción de ciertos fármacos anticrisis. La fenitoína, adminis-

trada por vía intravenosa, puede generar arritmias e hipotensión arterial, sobre todo en los pacientes con enfermedad cardíaca grave, mayores de 50 años y con ritmos de infusión superiores a 25 mg/min. Por lo tanto, la prescripción de fenitoína está contraindicada en pacientes con enfermedad miocárdica grave, bradicardia sinusal y bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado.^{7,8}

En este contexto, la lacosamida puede producir prolongación del intervalo QT, por lo que también está contraindicada en pacientes con bloqueo aurículo ventricular y debe indicarse con extrema precaución en quienes tienen antecedentes de infarto agudo de miocardio o con insuficiencia cardíaca.^{7,8}

En cuanto a la pregabalina, una revisión sistemática de ensayos clínicos demostró que este fármaco incrementa el riesgo de edema periférico hasta cuatro veces más en comparación con placebo. Además, en algunos estudios se han reportado casos en los que se ha implicado a la pregabalina como causa de insuficiencia cardíaca. Un estudio más amplio comparó a la gabapentina con la pregabalina y demostró que ambos medicamentos anticrisis tienen un riesgo similar de favorecer la insuficiencia cardíaca.⁹

Por consiguiente, el tratamiento con levetiracetam y valproato es una opción viable y segura en pacientes con epilepsia y comorbilidades cardíacas, incluso cuando se administran por vía parenteral porque no se han observado alteraciones hemodinámicas significativas. Además, se desaconseja la prescripción de medicamentos anticrisis inductores enzimáticos debido a las potenciales interacciones farmacológicas con los medicamentos indicados a pacientes con enfermedades cardíacas.⁹

Medicamentos anticrisis en enfermedades endocrinológicas y epilepsia

En relación con la enfermedad tiroidea, se ha observado que los medicamentos anticrisis inductores enzimáticos tienen repercusión en el metabolismo de las hormonas tiroideas, lo que se traduce en una disminución de las concentraciones de tiroxina total y libre; sin embargo, esta alteración puede ser reversible al suspender esos fármacos. En particular, se ha documentado que el valproato puede provocar un aumento subclínico y reversible de la hormona estimulante de la tiroides.¹⁰

En cuanto a los medicamentos anticrisis de segunda y tercera generación se plantea la posibilidad de que los que tienen un efecto inductor moderado, como la oxcarbazepina y el topiramato, también tengan el potencial de afectar las hormonas tiroideas. Se sugiere que los fármacos no inductores, como la lamotrigina y el levetiracetam, no tendrían una repercusión significativa en esas hormonas.^{11,12}

En vista de estas posibles interacciones se recomienda el seguimiento con perfil tiroideo en los pacientes tratados con medicamento anticrisis como el valproato, la oxcarbazepina y el topiramato, con el fin de detectar cualquier alteración en las concentraciones hormonales y tomar las medidas necesarias.^{10,11,12}

Medicamentos anticrisis en enfermedades respiratorias y epilepsia

En pacientes con enfermedades respiratorias y epilepsia es importante considerar que los barbitúricos, benzodiazepinas y fenitoína administrados por vía parenteral pueden provocar depresión respiratoria. Una alternativa segura en estos casos es levetiracetam y valproato.⁷ Asimismo, en el tratamiento crónico de la epilepsia en pacientes con insuficiencia respiratoria, también deben evitarse las benzodiazepinas porque, además de tener efecto sedante, pueden aumentar la secreción de moco bronquial.

Es relevante destacar que el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño es más prevalente en pacientes con epilepsia en comparación con la población general. Según una revisión sistemática con metaanálisis, se menciona que el tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea puede contribuir a un mejor control de las crisis epilépticas en estos pacientes.¹³

Medicamento anticrisis en neuropatías, enfermedades reumatológicas y epilepsia

La coexistencia de comorbilidades sistémicas, como las enfermedades reumatológicas, en pacientes con epilepsia plantea consideraciones importantes al momento de iniciar el tratamiento con medicamentos anticrisis. Es decisivo tener en cuenta que estos fármacos pueden tener un efecto directo en la enfermedad concomitante, y en la enfermedad sistémica, repercutiendo en la eficacia y seguridad de los medicamentos anticrisis.¹⁴

La interacción entre los medicamentos anticrisis y las enfermedades reumatológicas puede ser compleja y multifactorial; por lo tanto, es importante considerar los posibles efectos secundarios y las interacciones medicamentosas que puedan surgir al prescribir estos fármacos en combinación. Por lo tanto, deben evaluarse cuidadosamente la selección y el monitoreo de los medicamentos anticrisis en pacientes con epilepsia y enfermedades sistémicas, en colaboración con el médico especialista en reumatología, a fin de asegurar un enfoque terapéutico integral y personalizado.¹⁴

En enfermedades reumatológicas, como la fibromialgia, los medicamentos más estudiados son la gabapentina y la pregabalina. En particular, la pregabalina se ha recomendado con una evidencia débil por la European League Against Rheumatism (EULAR) y la Guía Alemana para la fibromialgia; sin embargo, la Guía Canadiense la recomienda con una evidencia fuerte.¹⁴

En pacientes con neuropatía se ha observado que los medicamentos anticrisis efectivos para el tratamiento del dolor neuropático, como la gabapentina y la pregabalina, pueden aportar beneficios significativos. Múltiples revisiones sistemáticas del tratamiento del dolor neuropático en adultos han demostrado, con evidencia moderada, la eficacia de la pregabalina y la gabapentina en la neuralgia posherpética y diabética, mientras que no se ha demostrado eficacia para la oxcarbazepina.¹⁵

Medicamentos anticrisis en personas con VIH

En todo el mundo se ha observado que los trastornos neurológicos asociados con crisis epilépticas son comunes en pacientes con infección por VIH, con una incidencia reportada incluso hasta del 11%. Es frecuente observar crisis epilépticas provocadas por infecciones oportunistas del sistema nervioso central que, en gran parte, requieren medicamentos anticrisis para tratar esas enfermedades. De igual manera, se estima que la indicación de medicamentos anticrisis asciende, incluso, hasta el 55% en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antirretrovirales.¹⁶

En términos generales, la coadministración de terapia antirretroviral altamente activa, que consiste en inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, junto con medicamentos anticrisis inductores enzimáticos, puede resultar en tasas más altas de fracaso virológico. Esto se debe a que los inductores enzimáticos pueden acelerar el metabolismo de los antirretrovirales, disminuyendo así sus concentraciones en el organismo y reduciendo su eficacia.¹⁶

En particular, se ha observado que la fenitoína quizá reduce las concentraciones de lopinavir y ritonavir en aproximadamente un 30%; por lo tanto, se desaconseja la combinación de fenitoína con estos antirretrovirales debido a su potencial repercusión en la eficacia del tratamiento del VIH.¹⁶

Las diferentes guías internacionales de tratamiento señalan que los medicamentos anticrisis más prescritos y recomendados son: brivaracetam, levetiracetam, gabapentina, lacosamida, pregabalina y topiramato, que han demostrado ser efectivos en el control de las crisis epilépticas en pacientes con VIH.¹⁷

Medicamentos anticrisis en el adulto mayor

En el caso de los adultos mayores, la epilepsia ocupa el tercer lugar entre las enfermedades neurológicas más comunes, después de la enfermedad vascular cerebral y la demencia. De hecho, cerca del 25% de todos los casos de epilepsia suceden en personas mayores de 65 años.

Si se consideran las diversas causas se observa que entre el 36 y el 50% de los casos están relacionados con causas vasculares, entre el 25 y el 45% tienen un origen criptogénico, entre el 9 y el 30% son atribuibles a neoplasias del sistema nervioso central, entre el 9 y el 17% están relacionadas con demencias, entre el 2 y el 20% son secundarias a traumatismos craneales, y menos del 2% son atribuibles a malformaciones vasculares.¹⁸⁻²¹

Respecto a la manifestación clínica de las crisis en los adultos mayores, las crisis epilépticas más frecuentes son las focales con alteración de la conciencia y automatismos motores. Estas crisis son más prevalentes en comparación con las generalizadas y se caracterizan por tener una duración e intensidad menor, acompañadas de síntomas más sutiles. Los síntomas posictales, como el periodo confusional, la parálisis de Todd o la afasia posictal, pueden ser más prolongados, pues pueden durar días e incluso semanas.^{20,21}

En esta población suele observarse una respuesta terapéutica favorable al tratamiento de la epilepsia, con aproximadamente el 60 al 90% de los pacientes que logran la libertad de crisis, incluso con monoterapia y dosis bajas de medicamentos anticrisis. Sin embargo, a largo plazo, el pronóstico tiende a ser desfavorable porque la tasa de hospitalización es tres veces mayor en comparación con otros

adultos mayores sin epilepsia, además de documentarse una mayor morbilidad y mortalidad.^{19,20}

En el adulto mayor, aproximadamente la mitad de los casos de epilepsia se manifiestan, inicialmente, en forma de estado epiléptico. Entre los diferentes tipos, los más frecuentes en este grupo de edad son el estado epiléptico focal motor continuo y el estado epiléptico no convulsivo, este último constituye la causa oculta de alrededor de una sexta parte de los estados confusionales de origen desconocido en el adulto mayor. Su presentación clínica suele manifestarse como una alteración inusual de la conciencia, la conducta y el estado mental.

En relación con el tratamiento profiláctico, posterior a crisis epilépticas sintomáticas agudas, es fundamental destacar que no se recomienda ninguna forma de profilaxis primaria después de un ictus en el adulto mayor. Una revisión sistemática reciente¹⁸ reporta un ensayo clínico controlado que evaluó al valproato en comparación con placebo, sin encontrar evidencia que respalde la indicación de tratamiento profiláctico. Además, una revisión sistemática de Cochrane, enfocada en la prevención de crisis epilépticas en casos de hemorragia subaracnoidea, no encontró estudios que respalden la recomendación de tratamiento profiláctico en tales situaciones.¹⁹ Asimismo, las guías estadounidenses²⁰ y europeas de epilepsia²¹ también destacan la insuficiencia de evidencia para emitir recomendaciones en relación con el tratamiento profiláctico. A pesar de ello es importante destacar que en el contexto de la epilepsia vascular; es decir, cuando hay crisis epilépticas no provocadas después de transcurridos siete días de un evento vascular cerebral, está indicado iniciar el tratamiento con medicamentos anticrisis.^{20,19,21}

En el adulto mayor existen múltiples factores que deben considerarse al momento de iniciar el tratamiento con medicamentos anticrisis. Los más relevantes son la polifarmacia, los cambios metabólicos fisiológicos, la influencia en la farmacocinética y la particular susceptibilidad a los efectos adversos de los fármacos en población anciana.^{21,19,21}

Los cambios en el metabolismo del adulto mayor pueden ocasionar modificaciones en la farmacocinética que resulten en la pérdida de eficacia de los medicamentos anticrisis o en la aparición de efectos adversos. Entre los principales cambios que se observan en pacientes de edad avanzada están la atrofia gástrica, que afecta el pH gástrico y la motilidad intestinal, que influyen en la absorción del fármaco, reducen el metabolismo hepático, disminuyen del aclaramiento renal con la

consiguiente prolongación de la vida media de los medicamentos anticrisis. Además, también se registra una disminución del agua corporal total que altera el volumen de distribución y aumenta la vida media del medicamento. La hipoproteïnemia resulta en un incremento de la fracción libre de los medicamentos anticrisis que se unen fuertemente a las proteínas. Si se consideran todos estos factores se concluye que el adulto mayor requiere una dosis inicial menor y una titulación más lenta.^{19,20,21}

En resumen, la atención integral de la epilepsia en el adulto mayor implica considerar, cuidadosamente, estos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos para garantizar la eficacia y seguridad del tratamiento en esta población.^{10,20}

En función de su eficacia y tolerabilidad de los medicamentos anticrisis, un metanálisis de 2017, que incluyó a 2423 pacientes reportó que la lamotrigina es mejor tolerada que la carbamazepina debido a que esta última tiene una mayor probabilidad de interrupción debida a sus efectos adversos. Asimismo, al comparar levetiracetam con lamotrigina, el levetiracetam demostró mayor eficacia relativa, sin diferencias en las tasas de abandono. Al comparar gabapentina con carbamazepina solo un estudio sugirió mejor tolerabilidad para la gabapentina en comparación con la carbamazepina. En cuanto a los estudios que evaluaron los efectos adversos de tipo cognitivo y psiquiátrico, la evidencia actual sugiere que en la enfermedad de Alzheimer no se encontraron diferencias en la efectividad entre levetiracetam, fenobarbital y lamotrigina; sin embargo, se observó un empeoramiento en las escalas de depresión con levetiracetam y fenobarbital y mejoría con lamotrigina, así como un mejor rendimiento cognitivo con levetiracetam en pacientes con demencia.²²

En conclusión, la evidencia actual sugiere que gabapentina, lacosamida, levetiracetam y lamotrigina son igualmente eficaces que la carbamazepina, pero mejor tolerados en el paciente adulto mayor con epilepsia. En relación con los nuevos medicamentos anticrisis, como perampanel y brivaracetam, los análisis *post hoc* de los ensayos clínicos controlados en fase III demostraron que estos fármacos lograron una eficacia y tolerabilidad similar, así como una mayor eficacia de brivaracetam a dosis más altas en comparación con el placebo. De igual manera, en pacientes adultos mayores con demencia de Alzheimer, el levetiracetam, la lamotrigina y fenobarbital tienen una eficacia similar; levetiracetam y lamotrigina son los mejor tolerados, por lo que se consideran los

medicamentos anticrisis de elección en esta población. Por último, levetiracetam y lamotrigina se consideran los medicamentos anticrisis de primera elección para tratar la epilepsia de novo de cualquier causa en el adulto mayor.²²

Conclusiones

Para el tratamiento de pacientes con epilepsia es decisivo reconocer la importancia de un enfoque integral y personalizado, sobre todo en grupos de pacientes con enfermedades subyacentes. Esas afecciones sistémicas pueden influir en la eficacia y seguridad de los medicamentos anticrisis, lo que subraya la necesidad de considerar, cuidadosamente, las interacciones y posibles efectos secundarios.

El trabajo conjunto entre diferentes especialistas: neurólogos, reumatólogos u otros según las condiciones específicas, resulta fundamental para evaluar de manera adecuada la selección y vigilancia de los medicamentos anticrisis que garantice la personalización del tratamiento adaptado a las necesidades individuales.

En definitiva, la atención de las comorbilidades no solo contribuye a mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento, sino a tener un efecto positivo en la calidad de vida de los pacientes, permitiéndoles llevar una vida plena y controlada. En el **Cuadro 10.1** se resumen las indicaciones de diversos medicamentos anticrisis en diferentes situaciones.

Cuadro 10.1.1. Medicamentos anticrisis en epilepsia para poblaciones especiales

	Insuficiencia renal crónica	Insuficiencia hepática	Enfermedades cardiovasculares	Enfermedades endocrinas	Enfermedades respiratorias	Enfermedades reumatológicas	Neuropatías	VIIH	Adulto mayor
Brivaracetam	!				✓			✓	✓
Benzodiazepinas	✓	✘			✘				
Carbamazepina	✓							!	✓
Clobazam									
Eslicarbazepina	!	✓							
Etosuximida	✓								
Gabapentina	!	✓	✘			✓	✓	✓	✓
Lacosamida	✘	✓	✘					✓	✓
Levetiracetam	!	✓	✓	✓	✓			✓	✓
Lamotrigina	✓			✓					✓
Oxcarbazepina	!	✓		!					
Fenobarbital	!								
Perampanel									✓
Pregabalina	!	✓	✘			✓	✓	✓	
Fenitoína	✓		✘		✘			✘	
Topiramato	!	✓		!				✓	
Valproato	✓	✘	✓	!	✓				
Zonisamida	!								

*✓ (recomendado), ! (administrar con precaución), ✘ (no recomendable).

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Epilepsia. Washington: OPS. <https://www.paho.org/es/temas/epilepsia>.
2. National Cancer Institute. Antiepileptico. [Internet]. Bethesda, MD: NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/antiepileptico>.
3. Anderson GD, Hakimian S. Pharmacokinetic of antiepileptic drugs in patients with hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 29-49.
4. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol* 2014; 119: 417-32.
5. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006; 15: 156-64.
6. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease. *Pediatr Neurol* 2017; 77: 23-36.
7. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381: 2103-13.
8. Guldiken B, Rémi J, Noachtar S. Cardiovascular adverse effects of phenytoin. *J Neuro* 2016; 263: 861-70.
9. Ho J M-W, Macdonald EM, Luo J, et al. Pregabalin and heart failure: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 1087-92.
10. Zhang YX, Shen CH, Lai QL, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Seizure* 2016; 35: 72-9.
11. Garoufi A, Koemtzidou E, Katsarou E, et al. Lipid profile and thyroid hormone concentrations in children with epilepsy treated with oxcarbazepine monotherapy: a prospective long-term study. *Eur J Neurol* 2014; 21: 118-23.
12. Svalheim S, Svebero L, Mochol M, et al. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015; 28: 12-7.
13. Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2017; 21: 263-70.
14. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 318-28.
15. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019.
16. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Frimow H, et al. Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology* 2012; 78 (2): 139-45.
17. Guías 2020 de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia, Sociedad Andaluza de Epilepsia, SADE, 2020.
18. Sykes L, Wood E, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
19. Marigold R, Günther A, Tiwari D, et al. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
20. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032-60.
21. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organization guidelines For The Management Of Post-Stroke Seizures and Epilepsy. *Eur Stroke J* 2017; 2: 103-15.
22. Lezaic N, Gore G, Josephson CB, et al. The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2019; 60: 1325-40.

Capítulo 11

Epilepsia farmacorresistente

ELVIRA CASTRO MARTÍNEZ, GIOVANNY SOCA CHAFRE

Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en todo el mundo; se caracteriza por crisis epilépticas espontáneas recurrentes. Su prevalencia es de entre 0.5 a 1% de la población en los países desarrollados e, incluso, mayor en los países en vías de desarrollo.¹

A partir del año 2005, la epilepsia se ha venido definiendo conceptualmente como un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición continua a la generación de crisis epilépticas. En la práctica, en 2014, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) propuso que se considere una enfermedad cerebral definida por cualquiera de las situaciones siguientes: 1) aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación de más de 24 horas; 2) aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes, similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60%) después de dos crisis no provocadas; 3) diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Definición

La definición de epilepsia farmacorresistente (resistente a los medicamentos, intratable) ha variado en diferentes periodos. En general, las

definiciones existentes de epilepsia farmacorresistente se han centrado en la cantidad de fracasos en los regímenes de medicamentos (por ejemplo, libertad de crisis o frecuencia “tolerable” de crisis) y el tiempo requerido para alcanzar este resultado.¹

En el año 2009, la ILAE propuso una definición de consenso de epilepsia farmacorresistente, que se publicó en 2010.² El marco general de esta definición tiene dos niveles “jerárquicos”: el *nivel 1* proporciona un esquema general para categorizar la respuesta a cada intervención terapéutica, incluyendo un conjunto mínimo de datos de conocimiento de la intervención que sería necesaria. El *nivel 2* proporciona una definición básica de la epilepsia farmacorresistente utilizando un conjunto de criterios esenciales basados en la categorización de la respuesta (desde el nivel 1) a los ensayos de medicamentos. En ese mismo sentido es importante señalar que la respuesta a los medicamentos en una persona con epilepsia debe considerarse un proceso dinámico más que un estado fijo.²

La ILAE define a la epilepsia farmacorresistente como: *epilepsia en la que coexiste falla a dos regímenes terapéuticos (apropiados y bien tolerados) prescritos en monoterapia o en terapia combinada (bi- o politerapia) para lograr la libertad sostenida de crisis.*² Por falta de control se entiende la aparición de crisis a lo largo de un año o que el paciente las tenga en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis que mostraba antes de iniciar el tratamiento.²

Tomando en cuenta esta propuesta de la ILAE, la definición de farmacorresistencia recae en la aplicación correcta de los conceptos dirigidos a “categorizar” a los pacientes. Esas categorías se establecen como: libres de crisis, falla del tratamiento y resultado no determinado.

Aspectos epidemiológicos

Si bien la resistencia a fármacos puede “remitir” a lo largo del tiempo (a una tasa del 4% por año en adultos y una tasa más alta en niños), la recaída de crisis es común, lo que sugiere un curso fluctuante con periodos de remisión y recaída.³

Dos estudios efectuados en los años 2000 y 2012 mostraron que las personas con epilepsia respondieron de forma diferente al tratamiento con medicamentos anticrisis porque del 47 al 49.5% de los pacientes requirieron un medicamento anticrisis para el control de las crisis, del

13 al 13.3% requirieron un segundo medicamento anticrisis y un 3.7 a 4% necesitaron un tercer medicamento anticrisis, que se administró solo o en combinación.^{3,4}

El estudio de Brodie y colaboradores⁴ mostró que los pacientes con epilepsia tienen respuestas diferentes a los medicamentos anticrisis; de 1098 personas con epilepsia estudiadas (con límites de edad de 9 y 93 años), 749 (68%) estaban libres de crisis con monoterapia de medicamento anticrisis; sin embargo, 272 pacientes (25%) nunca lograron estar libres de crisis. Además, menos del 2% de los pacientes llegaron a estar libres de crisis epilépticas con el consumo de hasta seis o siete medicamentos anticrisis.

En un estudio llevado a cabo en México por Martínez-Juárez y colaboradores⁵ (2012) en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, de los 206 pacientes analizados (atendidos en la clínica de epilepsia), 57 (28%) se encontraban libres de crisis, 115 (56%) persistían con crisis, 17 (8%) se clasificaron como no determinados y 17 (8%) fueron pseudofarmacorresistentes. La frecuencia de farmacorresistencia en la población analizada se estimó en un 56%. Esta cifra es algo mayor a la publicada en otros estudios tomando en cuenta que este fue un estudio hospitalario en un centro de tercer nivel de atención con casos complejos, en población adulta, donde predominan las epilepsias de tipo focal, por lo que la frecuencia de la epilepsia farmacorresistente depende del tipo de población estudiada.

En ese sentido, aunque algunos autores se refieren al tipo de crisis epilépticas en relación con el pronóstico, éste va a estar mayormente influido por el tipo de síndrome epiléptico. Entre los factores asociados con farmacorresistencia, tomando en cuenta el síndrome epiléptico y la causa, se encuentran las encefalopatías epilépticas que inician en la edad pediátrica, como el síndrome de Dravet, síndrome de West, Lennox-Gastaut, Rasmussen y otros. La existencia de lesiones epileptogénicas que típicamente se asocia con mal pronóstico, como displasias corticales, lesiones hipóxico-isquémicas, además de los síndromes quirúrgicos como epilepsias asociadas con esclerosis del hipocampo, malformaciones del desarrollo cortical, esclerosis tuberosa y algunos tipos de tumor. Asimismo, debe tenerse en mente que la discapacidad intelectual y la exploración neurológica con datos de alteración focal suelen asociarse con los síndromes mencionados.

Entre el 7 y el 20% de los pacientes pediátricos con epilepsia tienen farmacoresistencia, mientras que entre el 30 y el 40% de los pacientes adultos con epilepsia son resistentes al tratamiento farmacológico.¹

En resumen, en múltiples grupos poblacionales se ha demostrado que del 20 al 40% de las personas con epilepsia tienen farmacoresistencia, con diferentes patrones de presentación clínica relacionados con las bases biológicas de esta enfermedad.⁶

La definición de epilepsia farmacoresistente de la ILAE pretende describir la respuesta a la terapia con medicamentos anticrisis, pero no los posibles factores condicionantes.² Las características de los pacientes con epilepsia farmacoresistente están mal definidas; sin embargo, los resultados de los estudios en epilepsia han identificado varios factores que han demostrado, repetidamente, indicar un mal pronóstico (**Cuadro 11.1**). Específicamente, la respuesta inadecuada a la terapia inicial con medicamento anticrisis ha demostrado ser el indicador más poderoso para epilepsia farmacoresistente.⁷

Cuadro 11.1. Factores predictores de farmacoresistencia en epilepsia

Etiología subyacente	Las epilepsias debidas a alguna lesión estructural cerebral tienden a ser más resistentes a medicamentos anticrisis que las epilepsias genéticamente determinadas (por ejemplo, la esclerosis del hipocampo).
Frecuencia de crisis epilépticas	Alta frecuencia de crisis (gran cantidad de crisis desde etapas tempranas de la enfermedad y antes del tratamiento).
Respuesta inicial a la farmacoterapia	Respuesta inadecuada o falta de respuesta al primer medicamento anticrisis.

En una cohorte de 95 pacientes, analizada por Denton y colaboradores (2021) quienes tenían un nuevo diagnóstico de epilepsia (mediana de edad, 33 años) y una mediana de seguimiento de 24 meses, el 32% de los casos se diagnosticó con epilepsia farmacoresistente. El único factor de riesgo estadísticamente significativo para farmacoresistencia fue la falta de respuesta al primer medicamento anticrisis.⁸

Kwan y Brodie (2000)³ observaron, en un estudio prospectivo de 525 personas con epilepsia (con edades de 9 a 93 años) que 33 de ellos (63%) permanecieron libres de crisis durante la administración de medicamento anticrisis, mientras que las crisis persistentes ocurrieron en

pacientes con epilepsia de causa claramente determinada y en las de causa desconocida (40%), comparados con las personas con epilepsias que presumiblemente tenían una base genética subyacente (26%).

En el estudio de Martínez-Juárez y colaboradores los factores estadísticamente significativos asociados con farmacorresistencia encontrados en los 206 pacientes analizados fueron: epilepsia focal frente a generalizada ($p = 0.02$), epilepsia catamenial ($p = 0.02$), desarrollo psicomotor anormal ($p = 0.02$), historia familiar de epilepsia ($p = 0.025$), examen neurológico con anormalidad focal ($p = 0.04$), hipoxia perinatal ($p = 0.06$) y enfermedad psiquiátrica previa ($p = 0.03$).⁵ Factores como el tipo de crisis epilépticas y los hallazgos del electroencefalograma no mostraron un valor pronóstico significativo.⁷

Pseudorresistencia

Es importante tener en mente que no todos los pacientes con epilepsia y crisis epilépticas recurrentes tienen dificultades para el control de las crisis, a pesar de la prescripción de medicamento anticrisis o tienen una epilepsia farmacorresistente. La *pseudorresistencia* es un término general que comprende diferentes fenómenos que pueden imitar o simular una resistencia a los medicamentos anticrisis.

No existe una definición ampliamente aceptada, pero el término “pseudorresistencia” se usa comúnmente en el contexto de recurrencia de crisis debida a la falta ocasional o permanente de apego al tratamiento prescrito con medicamentos anticrisis o crisis psicógenas no epilépticas. Otras posibles causas de pseudorresistencia pueden estar relacionadas con el estilo de vida o el comportamiento del paciente. Además, la clasificación incorrecta de la epilepsia y los medicamentos anticrisis elegidos inadecuadamente o las dosis insuficientes de estos, pueden conducir a la persistencia de las crisis o su empeoramiento; aunque las crisis son tratables siempre que se establezca un diagnóstico certero (**Cuadro 11.2**).⁹ Asimismo, en algunos casos, el médico debe evitar la determinación equivocada de una sola causa de pseudofarmacorresistencia porque en ciertos pacientes puede existir más de una de las causas señaladas.

En todos los casos debe procurarse aplicar los tres elementos “correctos”: 1) diagnóstico correcto del tipo de crisis y epilepsia, 2) una prescripción correcta (medicamentos anticrisis según el tipo de crisis y epilepsia, dosis y apego) y 3) un correcto estilo de vida en el que el paciente debe

Cuadro 11.2. Posibles causas de pseudoresistencia en epilepsia

Diagnóstico incorrecto	Del tipo de crisis epilépticas o del tipo de epilepsia o síndrome epiléptico.
	No es epilepsia: Por ejemplo: crisis psicógenas no epilépticas, isquemia cerebral transitoria, migraña, trastornos del sueño, arritmias cardíacas, síncope, otros.
Medicamentos anticrisis	Prescripción de medicamentos anticrisis inapropiada para el tipo de crisis epiléptica o epilepsia. Dosis prescritas inadecuadas o concentraciones sanguíneas de medicamentos anticrisis insuficientes.
Aspectos del estilo de vida	Falta de apego al tratamiento. Consumo de alcohol. Consumo de drogas ilícitas. Privación de sueño. Estrés.

evitar situaciones que pueden precipitar las crisis epilépticas, entre ellas: privación de sueño, estrés, consumo de alcohol y de drogas ilícitas.

Los factores pronósticos juntos son útiles para predecir la farmacoresistencia en algunos, pero no en todos los pacientes con epilepsia. Lo más importante: ninguno de estos factores explica el o los mecanismos de farmacoresistencia.⁷ Hasta ahora, los mecanismos subyacentes no se conocen por completo.

Patrones de resistencia en epilepsia: historia natural de la enfermedad, progresión y respuesta terapéutica a lo largo del tiempo

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado tres patrones de farmacoresistencia en epilepsia:

1. *Resistencia de novo.* Algunos pacientes tienen farmacoresistencia desde el inicio del tratamiento con medicamentos anticrisis. Esta hipótesis está basada en algunos estudios que demostraron que la probabilidad de lograr un control de las crisis en un paciente en quien el primer medicamento falla es solo del 11%, mientras que la probabilidad de lograr el control de las crisis en un paciente en quien el primer medicamento tuvo que suspenderse por efectos adversos o intolerabilidad es del 41 al 55%.³
2. *Resistencia progresiva.* En algunos pacientes, las crisis epilépticas pueden controlarse inicialmente y, después, tornarse resistentes al

tratamiento. Este patrón puede ser frecuente en algunas epilepsias de la infancia o en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Berg y colaboradores publicaron que cerca de un 8.5% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente, aptos para cirugía de epilepsia, tuvieron un periodo de remisión de más de cinco años. Demostraron que el periodo de latencia entre el inicio del medicamento anticrisis y la aparición de la farmacorresistencia es de, aproximadamente, 9.1 años.

3. *Resistencia recaída-remisión.* En este tipo de resistencia, la respuesta terapéutica de los pacientes se alterna entre periodos de remisión (epilepsia controlada) y periodos de recaída (farmacorresistencia). Se propone que los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos anticrisis, así como las interacciones medicamentosas, pueden ser los responsables de este patrón de respuesta al tratamiento con fármacos. Algunos estudios han demostrado que en pacientes con epilepsia farmacorresistente, la probabilidad acumulada de remisión de crisis durante 12 meses es del 34.6% a los siete años; sin embargo, el riesgo de recaída después de un periodo de remisión de 12 meses es del 71.2% a los cinco años de seguimiento.

Estos patrones de respuesta a medicamentos anticrisis los describieron Brodie y colaboradores,⁴ en una cohorte de 1098 pacientes, en donde informaron cuatro tipos diferentes de respuesta terapéutica:

- A. Remisión temprana y sostenida en un 37%.
- B. Remisión tardía, pero sostenida en un 22%.
- C. Fluctuación entre periodos libres de crisis y recaídas en un 16%.
- D. Farmacorresistencia, en la que el paciente no estaba libre de crisis desde el inicio en un 25%.

Mecanismos implicados en la farmacorresistencia

Desde el punto de vista biológico, la farmacorresistencia se caracteriza por una insensibilidad a una gran cantidad de medicamentos de amplio espectro que actúan en diferentes receptores y a través de distintos mecanismos. Es difícil explicar la farmacorresistencia en epilepsia con un único modelo fisiopatológico porque la patogénesis

de la resistencia a los fármacos quizá sea variable y multifactorial, con distintos mecanismos que actúan simultáneamente, en un determinado paciente o en un grupo de pacientes. En este sentido, los mecanismos de resistencia a los medicamentos anticrisis pueden estar entremezclados; es decir, ser el resultado de múltiples interacciones neurobiológicas entre variables relacionadas con la enfermedad de base y que pueden categorizarse en tres grupos que pueden estar interrelacionados:⁸⁻¹⁰

1. Mecanismos relacionados con la enfermedad.
2. Mecanismos relacionados con fármacos.
3. Mecanismos genéticos.

A este respecto, la evidencia clínica y los estudios en modelos experimentales proporcionan una mejor caracterización y comprensión de los posibles mecanismos de resistencia a los medicamentos anti-crisis. Desde el punto de vista molecular, se han propuesto algunas hipótesis que intentan explicar el fenómeno de farmacoresistencia en epilepsia, además de múltiples polimorfismos genéticos que modifican no solo el transporte del medicamento a través de la barrera hematoencefálica y su efecto en los diferentes receptores en el sistema nervioso central, sino que también pueden alterar su metabolismo y excreción.¹⁰

Algunos estudios proponen que los *mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos* forman la base fisiopatológica de la epilepsia farmacoresistente:

- a) En cuanto a los mecanismos farmacocinéticos, se ha propuesto una incapacidad del medicamento anticrisis para alcanzar concentraciones óptimas en el sitio de acción, donde influyen la liposolubilidad, absorción, metabolismo y eliminación del fármaco.
- b) Entre los mecanismos farmacodinámicos se encuentran todos los factores que alteran la acción del medicamento anticrisis en sus sitios de acción (sinapsis, canales iónicos y receptores).

Existen, al menos, tres hipótesis que intentan explicar el mecanismo farmacodinámico. Entre estas hipótesis, las más reconocidas en la actualidad son la *hipótesis de los transportadores*, la *hipótesis del sitio de*

acción alterado (objetivo) y la hipótesis en la que los medicamentos no actúan en el proceso fisiopatológico de base, sino que solo previenen las crisis epilépticas.

Tales hipótesis se detallan a continuación:

- i) Hipótesis de alteraciones en transportadores (por ejemplo, glicoproteína P y el gen de resistencia a múltiples fármacos).*
- ii) Hipótesis del sitio de acción alterado (hipótesis del objetivo); es decir, modificaciones debidas a alteraciones genéticas relacionadas con la enfermedad (por ejemplo, alteraciones genéticas en receptores o canales iónicos, alteraciones estructurales, autoinmunidad e interacciones farmacológicas).*
- iii) El modelo de gravedad intrínseca de la epilepsia en el que se propone una gravedad continua de la enfermedad, que será determinada según la respuesta a la medicación (esto es, etiología de la epilepsia, tipo de crisis, electroencefalografía o estudios de imagen, influencias ambientales o falla del medicamento anticrisis).¹⁰*

En ese mismo sentido, Tang y colaboradores⁷ analizaron varias hipótesis en epilepsia farmacorresistente, comenzando con la menos citada hasta la más citada, agrupándolas en: 1) hipótesis farmacocinética, 2) hipótesis de la red neuronal, 3) hipótesis de la gravedad intrínseca, 4) hipótesis de la variante genética, 5) hipótesis del objetivo o sitio de acción y, finalmente, la 6) hipótesis del transportador.

La hipótesis del objetivo (sitio de acción alterado) y la hipótesis del transportador son las más exploradas en la resistencia a medicamentos anticrisis; sin embargo, ninguna explica por completo la base neurobiológica de este fenómeno. Está claro que los mecanismos de la epilepsia farmacorresistente son, quizá, multifactoriales e involucran factores ambientales, genéticos, relacionados con la enfermedad y los medicamentos.⁷

La información mencionada demuestra que la epilepsia farmacorresistente es frecuente, costosa y discapacitante, por lo que comprender los mecanismos subyacentes a la resistencia a los medicamentos anticrisis puede ayudar a desarrollar opciones de tratamiento más efectivas para pacientes con epilepsia farmacorresistente.

Conclusión

Puesto que el tratamiento del paciente con epilepsia a menudo implica la exposición a varios medicamentos anticrisis, se requiere un compromiso a largo plazo y el apego al tratamiento por parte del paciente. Es importante que quienes tienen epilepsia farmacorresistente cuenten con un diagnóstico de certeza para ofrecerles un tratamiento oportuno y adecuado que procure alcanzar la libertad de crisis o el mejor control posible.

Puesto que las epilepsias farmacorresistentes se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad, consecuencias psicosociales graves, problemas cognitivos, discriminación y una repercusión negativa en la calidad de vida, así como problemas socioeconómicos considerables, es importante maximizar el control de las crisis epilépticas para reducir estos riesgos y sus consecuencias. La identificación oportuna de los factores asociados con farmacorresistencia puede ayudar a considerar el tratamiento quirúrgico o, bien, optimizar el basado en medicamentos anticrisis.

REFERENCIAS

1. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98 (39): e16402.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the *ad hoc* task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010; 51 (6): 1069-1077.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342 (5): 314-19.
4. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78 (20): 1548-54.
5. Martínez-Juárez IE, López-Zapata R, Gómez-Arias B, Bravo-Armenta E, Romero-Ocampo L, Estévez-Cruz Z. Epilepsia farmacorresistente: uso de la nueva definición y factores de riesgo relacionados. Estudio en población mexicana de un centro de tercer nivel. *Rev Neurol* 2012; 54 (3): 159-66.
6. Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol* 2015; 61 (4): 159-66.
7. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Frontiers in Neurology* 2017; 8: 301.
8. Denton A, Thorpe L, Carter A, Angarita-Fonseca A, Waterhouse K, Hernández-Ronquillo L. Definitions and risk factors for drug-resistant epilepsy in an adult cohort. *Frontiers in Neurology* 2021; 12: 777888.
9. Gesche J, Cornwall CD, Delcomyn L, Rubboli G, Beier CP. Pseudoresistance in idiopathic-genetic generalized epilepsies - Definitions, risk factors, and outcome. *Epilepsy Behav* 2022; 130:108633.
10. Löscher W, Potschka H., Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev* 2020; 72 (3): 606-38.

Capítulo 12

Tratamiento quirúrgico de la epilepsia

ALFONSO ARELLANO REYNOSO, GRISELDA YTAMAR DEL CARMEN CÉSAR

Introducción

Las manifestaciones clínicas de la epilepsia son impactantes y no pasan inadvertidas en la persona y su entorno. Sus causas han sido y serán parte de la vida diaria en todas las culturas y estratos sociales y económicos.

Ya desde el tiempo de Hipócrates se hace referencia a la semiología y origen topográfico de la epilepsia, notando que las convulsiones posteriores a un traumatismo generalmente se iniciaban en el hemisferio opuesto al lado de la lesión.¹ Benjamin Dudley publicó una serie de cinco pacientes operados para tratar epilepsia postraumática, todos con mejoría significativa, luego de las trepanaciones.²

Durante ese periodo, el avance de la cirugía de epilepsia se encontraba limitado por la falta de entendimiento de los mecanismos implicados, de manera que el tratamiento de epilepsias focales (simpáticas) incluía ligaduras, cauterización de la piel, sección de nervios o, incluso, amputaciones por la noción de que el inicio de las crisis se encontraba en estructuras periféricas.³

El inicio de la cirugía de epilepsia “moderna” se atribuye a Sir Victor Horsley en 1886, luego de operar a un paciente de 22 años con antecedente de traumatismo craneal y fractura deprimida de cráneo a los siete años y crisis desde los 15 años. El paciente ingresó por estado epiléptico y se le practicó la resección de tejido cicatricial cerebral con un margen de 0.5 cm de tejido “sano” y una profundidad de 2 cm. El paciente tuvo paresia posoperatoria transitoria por cercanía con la corona radiada, pero con desenlace de libertad de crisis hasta su último seguimiento. El trabajo de Horsley fue bien recibido por la comunidad científica, e inspiró a diferentes grupos neuroquirúrgicos a replicar su técnica. Sin embargo, hasta este punto la cirugía de epilepsia descrita por Horsley estaba destinada solo al tratamiento de epilepsias postraumáticas con lesiones obvias.¹

El desarrollo de la tecnología ha sido uno de los principales pilares en el progreso de todas las áreas de la Medicina. La epilepsia y la cirugía de epilepsia no son la excepción.

Si bien los inicios de la electroencefalografía datan del decenio de 1870, con el registro de la actividad eléctrica en la corteza de animales, no fue sino hasta la década de 1930 que Berger y Gibbs practicaron las primeras aplicaciones de electroencefalografía en humanos para delimitar patrones eléctricos relacionados con la epilepsia.¹ Con el advenimiento de técnicas de imagen, como la tomografía computada en la década de 1970 y la resonancia magnética en la década de 1980, se originó una ola de desarrollo tecnológico que se puso al servicio del estudio del cerebro y de la epilepsia. Métodos diagnósticos y quirúrgicos como la resonancia magnética funcional, tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET), la magnetoencefalografía (MEG), registros invasivos cerebrales de bandas de frecuencia baja y alta, entre muchos otros métodos que se analizarán en otras secciones de este libro.

Todos estos recursos han permitido un estudio más adaptado y preciso de cada paciente con la finalidad de identificar los casos que pueden beneficiarse de las diferentes técnicas quirúrgicas diagnósticas o terapéuticas en sus variedades de monitoreo invasivo, resección de zonas epileptógenas, desconexión, ablación o neuromodulación que se tratarán en este capítulo.

Metodología del proceso de estudio y selección

La prevalencia mundial de epilepsia se aproxima a 50 millones con una incidencia anual de dos millones; de estos entre 20 y 40% no tienen control con medicamentos anticrisis.⁴

La definición actual de farmacoresistencia, de acuerdo con la ILAE, es la incapacidad de lograr libertad de crisis después de ser tratados, por lo menos, con dos medicamentos anticrisis de primera línea en dosis adecuadas.

Todos los pacientes con epilepsia farmacoresistente deben estudiarse, siguiendo un método y por un equipo multidisciplinario según el tipo de epilepsia, sus posibles causas, las dificultades en el control de crisis y si el paciente es apto para recibir algún tipo de procedimiento quirúrgico. En concreto, los pacientes que se estudian para cirugía deben contar con historia clínica y examen físico detallados, resonancia magnética estructural, electroencefalogramas de superficie (EEG)-videoelectroencefalograma (VEEG), evaluación neuropsicológica, evaluación neuropsiquiátrica, evaluación de la red de apoyo del paciente y de las expectativas ante un eventual procedimiento quirúrgico. De forma complementaria, algunos pacientes deberán pasar por estudios más especializados de acuerdo con la complejidad de cada caso: resonancia magnética funcional, prueba de Wada, PET FDG F18, SPECT, magnetoencefalografía, registro electroencefalográfico invasivo con mallas corticales o electrodos profundos.⁵

Los resultados de los estudios de los pacientes deberán discutirse en un comité que incluya todas las especialidades implicadas para determinar, de común acuerdo, la idoneidad de los pacientes para ser intervenidos quirúrgicamente de acuerdo con las posibilidades de mejoría y los riesgos funcionales derivados de la cirugía.

Procedimientos quirúrgicos diagnósticos

Electrocorticografía

En pacientes en quienes es necesario confirmar la actividad epiléptica en la corteza cerebral pueden colocarse electrodos directamente sobre ésta, quirúrgicamente expuesta. El desarrollo de esta técnica se atribuye a Penfield y Jasper en el Instituto Neurológico de Montreal en el decenio de 1950.

Desde el punto de vista técnico se requiere acceder a la corteza por medio de craneotomía o trépanos para introducir mallas o tiras de electrodos de diferentes tamaños y configuraciones que cubran por completo la zona a estudiar, con la posibilidad de registrar la actividad eléctrica cortical y estimular eléctricamente para provocar las crisis o para evaluación funcional de áreas elocuentes. (**Figura 12.1A**) La electrocorticografía es el método diagnóstico invasivo de elección cuando se sospecha una zona debidamente delimitada y accesible. Se puede utilizar de manera intraoperatoria por un tiempo corto o, bien, pueden exteriorizarse los cables de las mallas para conectarlos a un equipo de registro prolongado fuera del quirófano, en unidades de monitoreo para obtener información durante varios días hasta tener datos suficientes de los eventos ictales y evaluaciones funcionales neurológicas y neuropsicológicas. Ejemplos de indicaciones comunes para registro electrocorticográfico son las epilepsias extratemporales o temporales neocorticales. El estudio de las epilepsias secundarias a lesiones estructurales, como la displasia cortical, los tumores, las zonas de gliosis o la hemorragia antigua son las más frecuentes.⁶

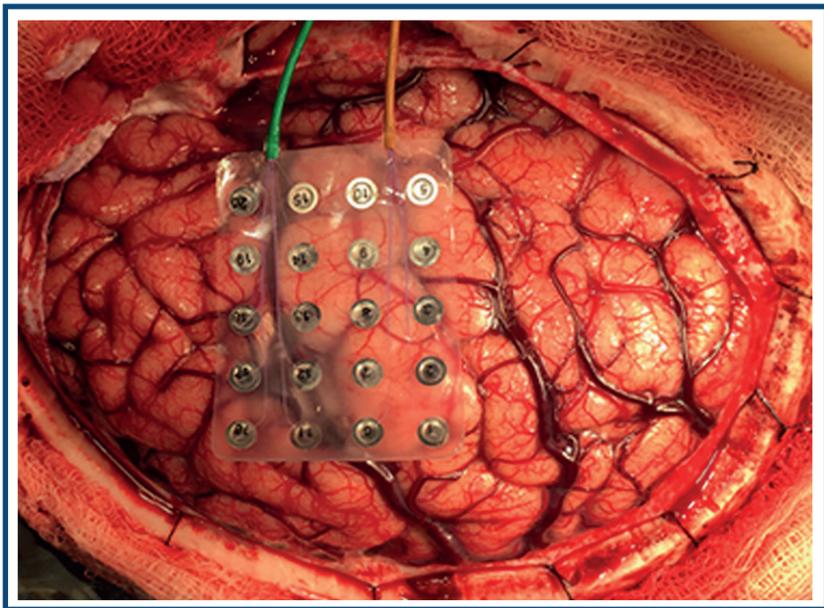


Figura 12.1A. Imagen transoperatoria de malla de electrocorticografía de 24 contactos.

La desventaja de este procedimiento para monitoreo prolongado es la necesidad de practicar exposiciones quirúrgicas extensas con el riesgo inherente de una craneotomía con material implantado. Las principales complicaciones reportadas son: infección, hemorragia, aumento de la presión intracraneal y déficit neurológico.

Electrocorticografía más electrodos profundos

A la implantación de mallas para registro cortical superficial puede asociarse la inserción de electrodos profundos para acceder a porciones de la corteza no expuestas en la convexidad cerebral. Para un posicionamiento seguro se recomienda utilizar métodos de localización cerebral, como la neuronavegación o la estereotaxia. En todos los casos en los que se hace registro prolongado con mallas o electrodos profundos es indispensable un estudio de imagen en el posoperatorio para documentar la posición exacta de cada contacto de registro y elaborar un mapa de correlación anatómica con los hallazgos de actividad eléctrica cortical.

Estereoelectroencefalografía

Esta técnica consiste en la inserción estereotáctica de electrodos profundos cerebrales, con la finalidad de registrar zonas corticales no accesibles a la convexidad cerebral.

El desarrollo histórico de la estereoelectroencefalografía tiene sus orígenes en la década de 1950 cuando se hacen los primeros registros profundos, entonces sin el apoyo de la estereotaxia. En el año de 1965 el grupo de Talairach y Bancaud publicaron la metodología estereotáctica para la implantación de electrodos profundos, que dio origen a la estereoelectroencefalografía en su concepto actual. Es a partir de este momento cuando la combinación de la precisión de la estereotaxia, con la información neurofisiológica obtenida antes del procedimiento quirúrgico terapéutico, permitió establecer una correlación anatomoelectroclínica que permitirá establecer un plan quirúrgico adaptado a las necesidades de cada paciente.

Este procedimiento ha sido adoptado en prácticamente todos los centros de epilepsia del mundo y forma parte del armamentario de estudio de los casos más complicados, como en los que no se tiene certeza del origen de las crisis o en los que la combinación de los resultados de la resonancia magnética, la neurofisiología y la clínica no son concluyentes.⁷

La determinación de la cantidad de electrodos y su posición obedece a una hipótesis del origen y propagación de la crisis del paciente. Cada configuración de estereoelectroencefalografía (ubicación de cada uno de los electrodos) se integra con base en todos los elementos semiológicos clínicos, anatómicos, funcionales y neurofisiológicos, con la participación conjunta de todos los especialistas implicados en el proceso de estudio del paciente. **Figura 12.1B**



Figura 12.1B. Esquema de disposición de electrodos de estereoelectroencefalografía.

Desde el punto de vista técnico la introducción de los electrodos se lleva a cabo por medio de estereotaxia convencional o robótica, a través de múltiples perforaciones de 3.2 mm de diámetro, cada una con un tornillo fijador de electrodo al cráneo para permitir un posicionamiento confiable. Los electrodos tienen un diámetro de 0.8 mm y distintas configuraciones en cuanto a número, tamaño y espaciamiento de los contactos de acuerdo con las necesidades del registro. La cantidad de electrodos implantados se determina individualmente, aunque el promedio es de 12.

Así como sucede con las mallas corticales, con los electrodos de estereoelectroencefalografía se hace un registro prolongado en la unidad de monitoreo con la posibilidad de hacer estimulación para evaluaciones

neurológicas y neuropsicológicas. Además, puede estimularse a través de los electrodos para provocar y confirmar semiológicamente las crisis en los contactos positivos al registro de actividad epiléptica interictal.

En tiempos más recientes comenzó a aprovecharse la posición de los electrodos de estereoelectroencefalografía para hacer ablación por radiofrecuencia de zonas o lesiones epileptógenas debidamente identificadas y delimitadas, como es el caso de heterotopias corticales periventriculares.⁸

En comparación con la utilización de mallas implantadas por craneotomía, la estereoelectroencefalografía tiene las ventajas de mayor cobertura del volumen a estudiar, incluida la necesidad de descartar posibles zonas epileptógenas en ambos hemisferios, así como menor riesgo de infección. **Cuadro 12.1**

Cuadro 12.1. Comparativo de características entre las técnicas de estereoelectroencefalografía y electrocorticografía

	Estereo electroencefalografía	Electrocorticografía
Técnica de implante	Estereotaxia	Craneotomía
Cobertura	Gran cobertura profunda, multilobar o bihemisférica	Específica, cortical, superficial
Resolución espacial del registro	Baja resolución	Alta resolución en área específica
Temporalidad de registro	Prolongado (unidad de monitoreo)	Prolongado o transoperatorio
Posibilidad de estimulación además de registro	Sí	Sí

Procedimientos quirúrgicos terapéuticos

Cirugía resectiva

Lobectomía temporal anterior

La epilepsia del lóbulo temporal es, quizá, una de las formas de epilepsia estructural más estudiadas. La epilepsia del lóbulo temporal constituye el 60 a 70% de todas las epilepsias focales, de este porcentaje el 90 a 95% corresponden a esclerosis mesial temporal.^{9,10}

Los mecanismos fisiopatológicos asociados apuntan a situaciones de hipoxia y sufrimiento tisular a nivel del hipocampo. Este tipo de epilepsia es más frecuente en contextos socioeconómicos desfavorecidos, en donde aún existen problemas de atención perinatal, desarrollo temprano y acceso a la atención médica oportuna y de calidad en todos los niveles.

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal se ha ido consolidando y se han ido estableciendo los criterios de selección de los pacientes candidatos a cirugía, así como los posibles factores de riesgo funcional asociados con la resección del lóbulo temporal dominante y no dominante.

El estudio neuroanatómico, neurofisiológico y de imagen desarrollado a lo largo de décadas ha llevado al incremento del conocimiento de la relación entre los cambios ultraestructurales del hipocampo con las causas de daño, así como los mecanismos fisiopatológicos implicados en la generación de crisis epilépticas y en los procesos de progresión estructural y clínica de la epilepsia en el lóbulo temporal.

Las primeras observaciones de la correlación con enfoque quirúrgico de las características clínicas de la epilepsia del lóbulo temporal y las estructuras mesiales las hicieron Wilder Penfield y Herman Flanigin en 1950. Ellos reportaron la primera serie de lobectomías temporales para epilepsia farmacorresistente en la que seleccionaron a los pacientes según las características de las crisis y hallazgos electrofisiológicos e imagenológicos.^{11,12}

De las técnicas quirúrgicas aplicadas en la actualidad, la lobectomía temporal anterior con la resección de la amígdala y el hipocampo es el patrón de referencia para la evaluación de otras variedades quirúrgicas que incluyen: amigdalohipocampectomía selectiva, termoablación intersticial con láser (LITT) de estructuras mesiales y las técnicas de neuromodulación.¹³

La técnica quirúrgica estándar que hoy en día se utiliza consiste en la resección de la amígdala, el hipocampo (1 a 3 cm de longitud) además de la segunda y tercera circunvoluciones temporales, con un límite caudal de 3 a 4 cm en el temporal dominante y 5 a 6 cm en el temporal no dominante. Se recomienda la preservación de la primera circunvolución temporal y, con estos límites anatómicos, la cirugía con paciente despierto para mapeo de lenguaje en el lóbulo temporal

dominante es opcional, quedando reservada a los casos en los que se considera necesario extender la resección neocortical. **Figura 12.1C**

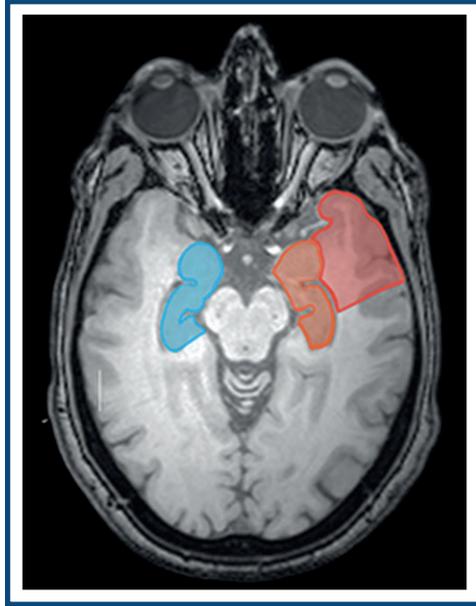


Figura 12.1C. Imagen comparativa de la extensión de resección de la amígdalohipocampectomía selectiva (azul) respecto a la técnica convencional de lobectomía temporal anterior (rojo).

En muchos centros se practica, de manera rutinaria, la electrocorticografía del neocórtex temporal para la identificación de sitios de actividad epiléptica y así adaptar con este criterio la resección neocortical. Sin embargo, se considera que cuando clínicamente y por imagen se trata de epilepsia del lóbulo temporal mesial, no es necesario el registro electrocorticográfico, salvo en los casos en los que no son identificables por resonancia magnética los cambios de esclerosis mesial temporal.⁶

En la actualidad, luego de múltiples estudios del desenlace de la cirugía convencional para epilepsia en el lóbulo temporal se ha demostrado que en pacientes debidamente seleccionados se espera libertad de crisis en 50 a 70% de los casos o disminución significativa en su frecuencia, además de diferencia en la calidad de vida, cuando se compara con pacientes que continuaron con tratamiento médico.¹⁴

Para obtener libertad de crisis en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal se han estudiado los factores pronósticos. Se considera que

anormalidades visibles en la resonancia magnética con atrofia hipocampal unilateral, así como otras alteraciones estructurales temporales unilaterales, el inicio de crisis a edades tempranas, registros electroencefalográficos focales, como el tipo predominante de crisis y las crisis focales con alteración del estado de alerta son factores predictivos de clasificación de Engel I-II (libre de crisis o con escasas crisis) en el posoperatorio; es decir, libertad de crisis o crisis incapacitantes en raras ocasiones.¹⁵

Los efectos adversos de la lobectomía temporal anterior, reportados en diversos estudios y metanálisis, aluden a un riesgo de mortalidad de 1% y una morbilidad acumulada del 17%. Con un orden decreciente de frecuencia: alteraciones psiquiátricas (7%), alteraciones del campo visual (6%) y alteraciones de la memoria (1 a 5%). Otras complicaciones menos frecuentes son: hemiparesia (2 a 5%), disfasia (3%), infecciones (3%), hemorragia (2%), déficit de nervios craneales (3%) y complicaciones médicas (2%).¹⁶

Amigdalohipocampectomía selectiva

Una variante de la técnica convencional de lobectomía temporal anterior es la remoción selectiva de la amígdala y el hipocampo a través de la disección de corredores quirúrgicos más conservadores, con la finalidad de evitar el daño a la corteza temporal y así disminuir los efectos adversos a nivel cognitivo.

En sus inicios, esta técnica fue reportada por Paulo Niemeyer en la década de 1950 para el tratamiento de epilepsia de difícil control de origen temporal mesial. Más tarde, Wieser y Yasargil reportaron su serie de pacientes abordados a través de la cisura de Silvio; desde entonces se han desarrollado otras variantes de la técnica, como el acceso subtemporal.^{17, 18}

Se han efectuado varios estudios en los que se comparan ambas técnicas respecto de la posibilidad de obtener libertad de crisis (Engel I), con discreta superioridad de la lobectomía temporal anterior clásica. Esta superioridad se ha determinado en un 8%, con un cálculo de 13 pacientes a tratar para obtener 1 paciente adicional con libertad de crisis cuando se compara con la amigdalohipocampectomía selectiva.¹⁹

La diferencia en el control de crisis se atribuye a la concurrencia de displasia cortical no detectada por resonancia magnética o a crisis

originadas en el polo temporal, responsables de la permanencia de las crisis después de la amigdalohipocampectomía selectiva.²⁰

Se ha estudiado el potencial de los accesos más selectivos, como la amigdalohipocampectomía selectiva transilviana o transcortical para evitar efectos adversos en el campo visual y en la cognición. La bibliografía no es concluyente en la identificación de diferencias entre la lobectomía temporal anterior y la amigdalohipocampectomía selectiva respecto de la incidencia de cambios en el desempeño cognitivo. Hasta el momento se considera que ambos procedimientos implican riesgo de la memoria verbal y visual, que deben ponderarse con todo cuidado en cada paciente, con independencia de la técnica que se decida aplicar.²¹

Al comparar, específicamente los accesos selectivos transcortical y transilviano se considera que este último tiene más riesgo de vasoespasmio y mayor incidencia de alteraciones en la fluencia verbal. Esto se atribuye a la amplia manipulación cisternal y a la transección del tallo temporal.²² **Figura 12.1C**

Resecciones corticales y lesionectomías

Con el advenimiento y la mejora de las diferentes técnicas de neuroimagen se ha podido identificar una proporción cada vez mayor de causas estructurales de la epilepsia extratemporal. En la actualidad es posible establecer un diagnóstico anatómico por imagen en más del 40% de los casos de este tipo de epilepsia. Del total de pacientes con una alteración estructural identificable, del 30 al 70% se diagnosticarán con una neoplasia o alteraciones del desarrollo cortical. Otros diagnósticos estructurales incluyen: secuelas de traumatismo, malformaciones vasculares, infartos cerebrales, encefalitis, meningitis, abscesos, quistes aracnoideos, secuelas de hemorragia cerebral y cualquier otra causa de una alteración estructural cortical.

La coexistencia de más de una alteración estructural se conoce como patología dual. Esta puede consistir en esclerosis mesial temporal y una lesión extratemporal o, también, se ha aplicado el término para dos o más lesiones extratemporales. Tomando en cuenta las lesiones asociadas con esclerosis mesial temporal, la más frecuente es la displasia cortical seguida por las neoplasias. La patología dual es una causa frecuente de resistencia al tratamiento farmacológico y debe procurarse el tratamiento quirúrgico de las dos patologías implicadas en el origen de la epilepsia, para mejorar las posibilidades de control de crisis.²³

Los pacientes con epilepsia estructural extratemporal deben estudiarse de forma extensa con exámenes de imagen detallados, predominantemente de resonancia magnética de alto campo, con estudios de electroencefalografía, videoelectroencefalografía y, eventualmente, de ser necesario electrocorticografía o estereoelectroencefalografía para definir el origen de las crisis y su relación con alguna alteración estructural. La relevancia del empleo de electrocorticografía en la unidad de monitoreo prolongado y al momento de la cirugía está relacionada con la detección de alteraciones electrográficas multifocales o las ubicadas más allá de los márgenes de la lesión estructural que pasarían inadvertidas en ausencia de registro. En un estudio en el que se comparó la extensión de la resección estructural y de las zonas corticales con alteraciones electrográficas se encontró que el mejor resultado se obtuvo con la resección completa de la lesión estructural con o sin la resección de las zonas con anomalía eléctrica (94% de control de crisis). El segundo mejor resultado se obtuvo con la resección parcial de la lesión, pero con la resección completa de las zonas epileptógenas (83% de control de crisis) y el peor resultado se consiguió cuando se logró la resección incompleta de la lesión y de las alteraciones electrográficas (52% de control de crisis).

De manera complementaria e indispensable, la técnica quirúrgica incluye el uso de sistemas de neuronavegación y mapeo funcional con el paciente dormido o despierto, según el compromiso en áreas elocuentes dentro o en cercanía de la lesión epileptógena en tratamiento.²⁴

Desde el punto de vista pronóstico, no todas las variedades de epilepsia tienen las mismas posibilidades de libertad de crisis tras su resección. Las lesiones neoplásicas, las malformaciones arteriovenosas y los angiomas cavernosos (cuando estos últimos tienen el antecedente de menos de 5 crisis y menos de 1 año de evolución desde la primera crisis) son las afecciones asociadas con mejor pronóstico. Las afecciones con peor pronóstico posoperatorio son las displasias corticales, las secuelas de traumatismo craneal y las secuelas de procesos infecciosos. Lo anterior por la posible multiplicidad de zonas epileptógenas concurrentes.²³

Técnicas ablativas

Con la necesidad de generar alternativas que permitan tratar de forma más selectiva las zonas epileptógenas y disminuir los riesgos quirúrgicos y funcionales, se han probado métodos ablativos aplicados por medio de estereotaxia. Como parte de estas técnicas está la termoablación

intersticial con láser, la ablación por radiofrecuencia y la ablación por radiocirugía.

La termoablación con láser consiste en la introducción estereotáctica de una cánula de fibra óptica que genera calentamiento tisular que puede ser monitoreado en tiempo real por medio de resonancia magnética (termometría por resonancia magnética) (**Figura 12.1D**). Este procedimiento ha ganado popularidad en la última década en virtud de la posibilidad de un mejor control de la extensión de la ablación, respecto de la radiofrecuencia y la radiocirugía.

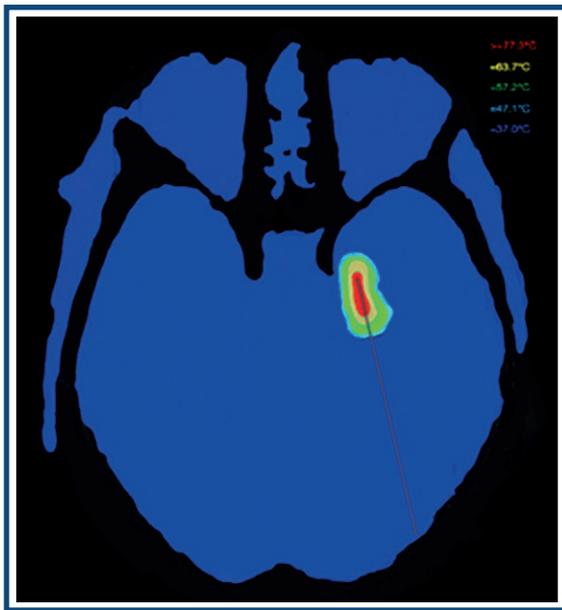


Figura 12.1D. Imagen de termometría por resonancia magnética en un procedimiento de termoablación con láser (LITT).

De manera específica, para epilepsia del lóbulo temporal mesial, en estudios de metanálisis comparativos entre las técnicas quirúrgicas resectivas frente a las técnicas ablativas con láser, radiofrecuencia y radiocirugía, se encontró que, en términos de eficacia medida en porcentaje de pacientes con libertad de crisis, se encuentran en orden decreciente las siguientes cifras: amigdalohipocampectomía selectiva transilviana 72%, lobectomía temporal anterior convencional 70%, amigdalohipocampectomía selectiva transcortical 60%, termoablación con láser 59%, radiocirugía estereotáctica 50% y finalmente ablación por radiofrecuencia 38%.¹³

Así como en los estudios en los que se ha comparado la eficacia de la lobectomía temporal anterior con las técnicas de amigdalohipocampectomía selectiva, se han tratado de explorar las causas de la menor eficacia de las técnicas ablativas selectivas con termoablación intersticial con láser. En un estudio emprendido por Shasha y colaboradores se obtuvo una eficacia cuantificada en libertad de crisis del 43% y se correlacionaron patrones electroencefalográficos asociados con su recurrencia. Se encontró que la actividad lenta interictal regional (IRSA), el inicio de crisis contralateral al sitio de la esclerosis mesial o el origen indeterminado de las crisis, son factores independientes de falla del tratamiento. Hasta el momento no es suficiente la información referente a la incidencia de efectos adversos de las técnicas ablativas para poder hacer una evaluación justa frente a lo ya conocido de las técnicas quirúrgicas resectivas.²⁵

Desconexiones

Callosotomía

La sección del cuerpo caloso la introdujeron Wagenen y Herren (1940) como una alternativa paliativa para epilepsia intratable. Desde entonces se han propuesto modificaciones a la técnica que van desde su práctica con radiocirugía hasta diferencias en la extensión de la sección del cuerpo caloso, en búsqueda de que este procedimiento sea menos invasivo sin perder eficacia.

El cuerpo caloso es la principal comunicación entre ambos hemisferios cerebrales y entre el 70 y el 80% de la corteza cerebral bilateral se encuentra, recíprocamente, asociada a través de él. La interconexión entre ambos hemisferios cerebrales es necesaria para funciones finas coordinadas y para establecer circuitos excitatorios e inhibitorios que requieren la participación bihemisférica.

Existe una organización anatómico-funcional del cuerpo caloso que corresponde a la de la distribución rostrocaudal de los hemisferios cerebrales. Es así como en el rostrum, la rodilla y la parte anterior del cuerpo se encuentran fibras del lóbulo frontal y en el esplenio las fibras procedentes del lóbulo occipital.

El mecanismo mediante el que la callosotomía es eficaz como tratamiento es mediante el bloqueo de la generalización de la actividad epiléptica o impidiendo la activación de neuronas en ambos hemisferios cerebrales, requerida en algunas formas de crisis.²⁶

Las indicaciones aceptadas actualmente para la callosotomía son las formas de epilepsia generalizada con *drop attacks* (crisis de caídas), síndrome de West o Lennox-Gastaut, estado epiléptico recurrente, crisis focales con alteración de la conciencia y evolución a bilateral tónico clónica, crisis tónico clónicas generalizadas y crisis de ausencia resistentes al tratamiento. Con el advenimiento de las técnicas de neuromodulación extracraneal e intracraneal, como la estimulación del nervio vago y la estimulación de núcleos talámicos (anterior y centro-mediano) se ha dejado de lado la callosotomía en algunos centros de epilepsia del mundo, ante la disponibilidad de estas nuevas opciones terapéuticas sin los efectos adversos de la desconexión interhemisférica.

La callosotomía suele practicarse mediante un acceso interhemisférico coronal por el que pueden alcanzarse las diferentes porciones del cuerpo calloso conforme al plan establecido para cada paciente. En las últimas décadas se ha debatido el potencial terapéutico y la seguridad de la callosotomía total frente a sus variantes anterior y posterior. (**Figura 12.1E**) Las precauciones técnicas que siempre deben tenerse son una disección cuidadosa interhemisférica, sin afectar el ingreso de las venas corticales al seno sagital superior y las ramas de la arteria cerebral anterior, y con una retracción cerebral cuidadosa para evitar el edema o la contusión por retracción tisular excesiva.

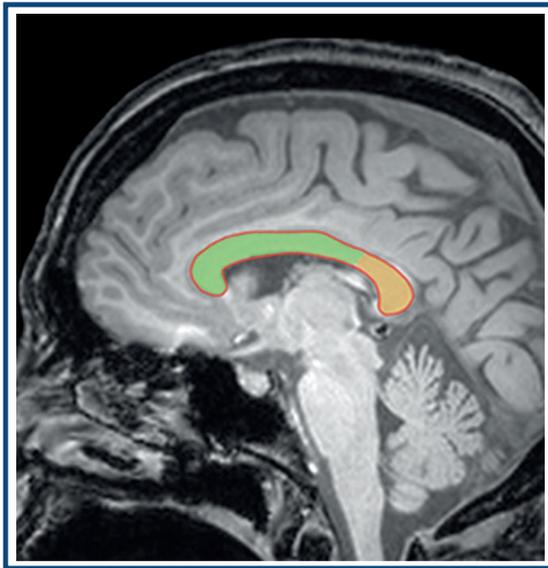


Figura 12.1E. Corte sagital de resonancia magnética demostrando las extensiones de callosotomía (callosotomía anterior en verde).

En estudios de metanálisis recientes se demuestra que la callosotomía total es muy eficaz para el tratamiento de *Drop Attacks* y de crisis generalizadas con una libertad de crisis del 55.3 y 18.8%, respectivamente. En ese metanálisis también se demuestra que la callosotomía total es superior a la callosotomía parcial en ambos tipos de crisis.²⁷

Además de la morbilidad propia del acceso quirúrgico interhemisférico se han reportado varios efectos adversos funcionales secundarios a la callosotomía. La mayor parte de estos efectos adversos son transitorios aunque en algunos casos pueden ser permanentes. Los principales son: el síndrome de desconexión, alteraciones del lenguaje con afasia transitoria, estado acinético transitorio, alteraciones de memoria, deterioro neuropsicológico leve y alteraciones en la ejecución de las actividades de la vida diaria. Aún existe un debate acerca de la extensión de la sección del cuerpo calloso para evitar, en lo posible, estos efectos adversos. Sorpresivamente, en los metanálisis más grandes se ha observado que el síndrome de desconexión es menos frecuente en la callosotomía total respecto a la callosotomía anterior (8.0 en comparación con 12.0%).^{26, 27}

Aún no hay estudios suficientes para comparar de forma concluyente la callosotomía posterior con las variantes total y anterior, aunque algunos estudios muestran resultados alentadores con 83% de pacientes con más de 90% de reducción en la frecuencia de *Drop Attacks*.²⁸ **Figura 12.1**

Transección subpial múltiple

La transección subpial múltiple es un procedimiento para tratar pacientes con epilepsia focal en quienes está involucrada un área funcional y su resección pudiera resultar en una alta probabilidad de déficit neurológico posoperatorio.

Las despolarizaciones paroxísticas interictales sincrónicas de las neuronas de la corteza cerebral son las responsables de los potenciales de campo vistos en los registros electroencefalográficos. Además de este concepto se considera que es necesaria una masa crítica de tejido cerebral de cuando menos 12.5 mm² de corteza para sostener un estado de disparo sincrónico de un grupo de neuronas. En virtud de la organización columnar de la corteza cerebral se necesitan conexiones sinápticas horizontales de aproximadamente 2.5 mm para mantener una relación funcional entre las columnas corticales.

Luego de varios estudios de laboratorio se determinó que si se hacen interrupciones de la corteza cerebral con una separación de 5 mm puede impedirse el reclutamiento de la masa crítica de tejido cerebral para la generación de un potencial de campo persistente y, por consiguiente, la generación de una crisis epiléptica.

El procedimiento quirúrgico de la transección subpial múltiple lo describió formalmente Frank Morrel en 1989. Técnicamente consiste en un mapeo electrocorticográfico y otro por estimulación eléctrica de la región cortical a tratar. Luego de localizar las zonas epileptógenas se hacen cortes en forma de surcos por debajo de la pía madre con una profundidad de 4 mm, sin afectar la sustancia blanca ni la vasculatura procedente de la pía madre. Debe cubrirse con surcos paralelos, separados 5 mm del total de la corteza identificada con actividad epiléptica interictal.²⁹ (Figura 2A) Hace poco se describieron variaciones de esta técnica al practicar cortes radiales en cada uno de los giros de la corteza implicada, en lugar de cortes paralelos.³⁰

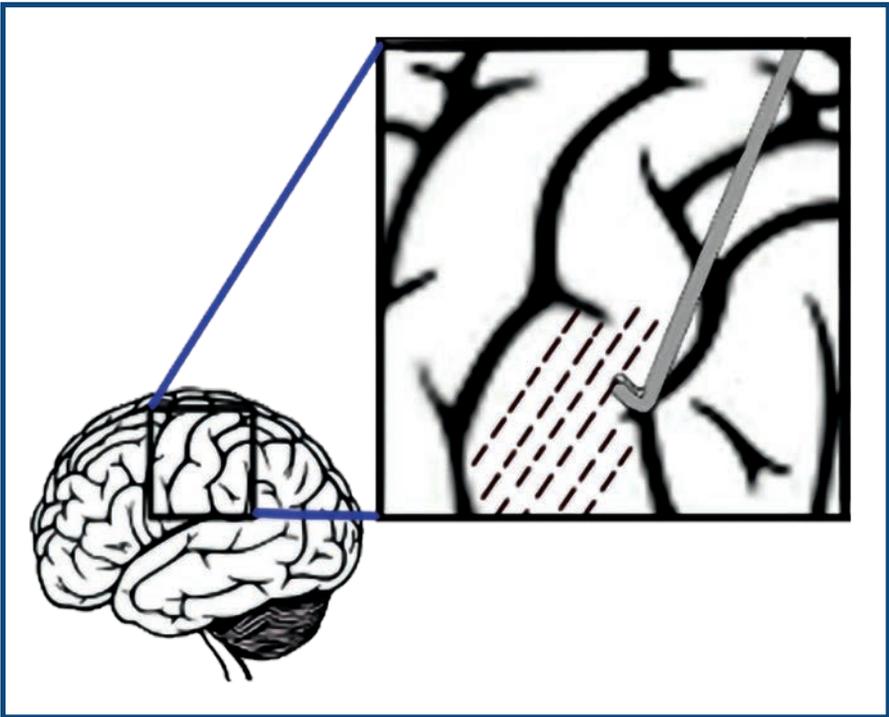


Figura 12.2A. Esquema de transección subpial múltiple sobre corteza elocuente con actividad epiléptica interictal (A).

Los pacientes aptos para este procedimiento son en quienes puede localizarse electrocorticográficamente un foco con actividad interictal responsable de las crisis pero que abarca una o más cortezas funcionales demostradas por mapeo. En los casos en los que están involucradas áreas no funcionales con áreas funcionales puede proponerse una técnica combinada de resección cortical (de áreas no funcionales) y transección subpial múltiple (de áreas funcionales).

El éxito terapéutico y los efectos adversos de la transección subpial múltiple han sido muy variables y dependen, en gran medida, de la selección de los pacientes tratados. En algunas series se analizaron casos exclusivamente de área motora y en otras, formas de epilepsia en múltiples áreas funcionales, incluida el área de lenguaje. Otro factor asociado con el éxito en el control de crisis es la combinación de resecciones de área no elocuente con transección subpial múltiple de áreas elocuentes. Existe una gran variabilidad de éxito en el tratamiento en las diferentes series y metanálisis de transección subpial múltiple. Se ha reportado entre el 23.9% y el 71% de pacientes libres de crisis.^{31,32,33} Con la técnica de transección subpial múltiple radial se reporta una serie de 62 pacientes con 42% de ellos libres de crisis.³⁰

Por lo que se refiere a los efectos adversos, se estima una incidencia de déficit motor transitorio de 19.8% y disfasia transitoria del 12.3% de los pacientes. Los porcentajes de déficit permanente están reportados en 6.6% y 1.9%, respectivamente. Frente a los casos complejos en los que se incluyen áreas elocuentes y a todas las alternativas terapéuticas paralelas a la transección subpial múltiple, como las técnicas de neuromodulación validadas (estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda), se tiene que tomar en cuenta que estas últimas no tienen el porcentaje de riesgo de la transección subpial múltiple pero ninguna de ellas cuenta con las probabilidades de libertad de crisis ofrecidas por esta técnica de segmentación cortical.³⁴

Hace poco se estudió una nueva forma de tratamiento para epilepsia originada en áreas elocuentes confirmadas. Se trata de la estimulación cortical subumbral (ECS) (*Subthreshold Cortical Stimulation*) que consiste en la implantación de electrodos en forma de tiras o electrodos cilíndricos que liberan una corriente eléctrica debajo del umbral funcional (motor o de lenguaje, por ejemplo) sobre el foco epileptógeno, pero que es suficiente para impedir el inicio de la crisis (fenómeno de *overriding focal*).³⁵

Neuromodulación extracraneal e intracraneal

Estimulación del nervio vago

La estimulación del nervio vago es una forma de neuromodulación extracraneal y representa una de las formas de terapia paliativa que más se han utilizado en las últimas décadas. Consiste en la implantación de un electrodo alrededor del nervio vago izquierdo en la región cervical que libera impulsos procedentes de un marcapasos alojado en la región infraclavicular. **Figura 12.2B**

El primer implante del sistema Cyberonics/LivaNova fue reportado en 1988 por Bell y colaboradores. Ante la demostración de su eficacia y seguridad fue aprobada por la FDA en 1997. Desde entonces se han operado más de 100,000 pacientes de los que 30,000 pertenecen al grupo de edad pediátrica.³⁶

Hasta el día de hoy no se sabe, a ciencia cierta, cuál es el mecanismo de acción de la estimulación vagal. Como parte de las teorías que han

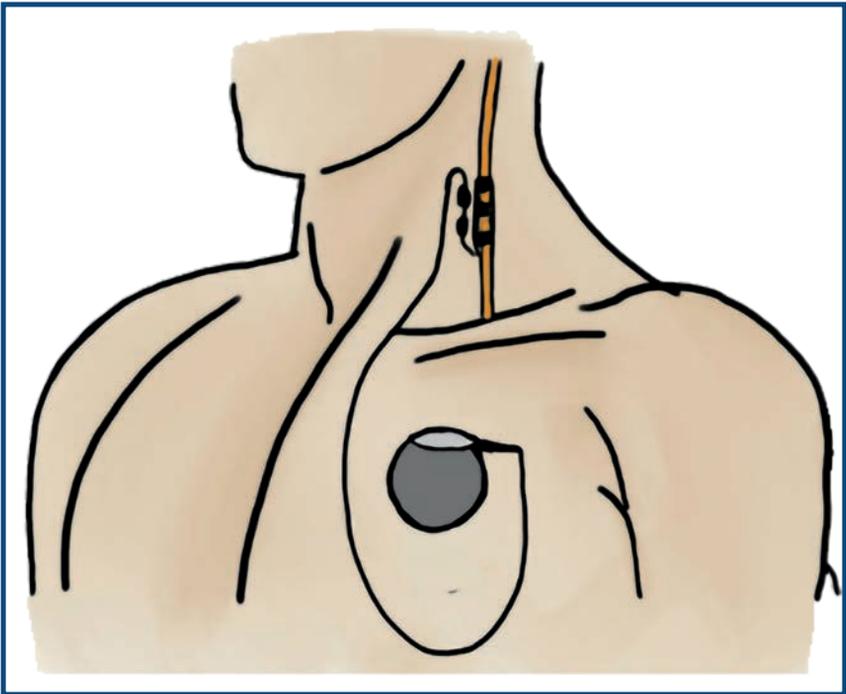


Figura 12.2B. Esquema de terapia de estimulación del nervio vago.

surgido, se cree que las fibras aferentes del nervio vago llevan el estímulo eléctrico hasta el núcleo del tracto solitario, del cual parten señales a otros núcleos del tallo cerebral, incluido el núcleo del raquí (de carácter serotoninérgico) y el *locus coeruleus* (de carácter noradrenérgico). Las proyecciones hacia la corteza anterior, la amígdala y el tálamo inducen una desincronización de la actividad eléctrica cerebral.

Los parámetros estándar de estimulación se aplican en rangos de frecuencia de 20 a 50 Hz, ancho de pulso 130 a 500 μ s, intensidad de hasta 0.25-3.75 mA y tiempo de ciclado 30s encendido-5 minutos apagado. Además del establecimiento de estos parámetros fijos, el usuario tiene la posibilidad de activar la estimulación de manera voluntaria con un magneto, en caso necesario. En la actualidad existen dispositivos capaces de identificar eventos de taquicardia ictal e iniciar de manera responsiva la estimulación vagal. En algunos estudios llevados a cabo en pacientes a quienes se les sustituyeron los estimuladores convencionales por estos nuevos dispositivos, se lograron disminuciones adicionales en la frecuencia de crisis de 37% (en promedio), respecto a la reducción de la frecuencia obtenida por estimulación fija.³⁷

La estimulación del nervio vago está indicada como una terapia paliativa y adjunta al tratamiento farmacológico en pacientes no aptos para las cirugías resectivas o ablativas o, bien, en pacientes en quienes han fallado estos procedimientos quirúrgicos. Ejemplos de las indicaciones son: epilepsia sintomática con focos múltiples bilaterales e independientes, epilepsia generalizada con anomalías epileptógenas difusas, epilepsia idiopática generalizada resistente y cualquier otra forma de epilepsia que, por alguna otra razón, tenga contraindicación para la cirugía de epilepsia.³⁸

La eficacia de la estimulación del nervio vago se ha establecido con diversos estudios clínicos aleatorizados y metanálisis. Como es de esperarse, existe variabilidad entre diferentes estudios publicados. Se ha reportado que el 40.5% de los pacientes tuvieron una reducción de más del 75% en la frecuencia de las crisis y el 63.75% de los pacientes tuvieron una reducción de crisis de más del 50%. La reducción promedio de frecuencia de crisis de toda la serie fue del 55.8%.^{39, 40}

Como todas las formas de neuromodulación, la estimulación del nervio vago es bien tolerada, en general, pero no está exenta de efectos adversos que, en orden de frecuencia descendente, se han reportado con dolor local (15%), fractura de electrodo (4.6%), disfonía permanente (2.3%), infección (1.6%) y disfagia (0.5%).^{41, 42}

Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda consiste en implantar electrodos en núcleos o tractos del cerebro conectados a un generador de impulsos (marcapasos). Esta técnica se ha utilizado con éxito en trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson y algunas enfermedades psiquiátricas. En años más recientes se reconoció su efectividad en el tratamiento de pacientes con epilepsia farmacorresistente.

Si bien el mecanismo de acción de la estimulación cerebral profunda no se comprende en su totalidad, se ha sugerido que actúa modulando (inhibiendo o estimulando) la actividad de circuitos patológicos. Se ha observado que la estimulación a frecuencias bajas aumenta la actividad eléctrica normal, el umbral de crisis, mientras que la estimulación con frecuencia alta interfiere en la propagación de actividad neuronal sincrónica.⁴³

En el contexto de la epilepsia farmacorresistente la estimulación cerebral profunda está reservada para los pacientes en quienes la resección o desconexión de la zona epileptógena no es posible, ya sea por elocuencia o por tratarse de múltiples focos epileptógenos. Para este fin se han propuesto y probado diferentes blancos terapéuticos, desde estimulación directa en el foco epileptógeno sospechado, hasta estimulación de diferentes estructuras profundas, como los núcleos del tálamo.⁴⁴

En la actualidad, el blanco terapéutico más utilizado y estudiado en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en pacientes idóneos para la estimulación cerebral profunda es el núcleo anterior del tálamo (NAT), aprobado por la FDA en 2018. La elección de este "target" se basa en sus conexiones con el sistema límbico a través del fórnix, el tracto mamilotalámico y sus proyecciones al cíngulo, caudado, hipocampo, y otras estructuras implicadas en la génesis y propagación de crisis. La eficacia de la estimulación del núcleo anterior del tálamo se estableció con el estudio clínico SANTE (*Stimulation of Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy*), que obtuvo una disminución en la frecuencia de crisis del 56% a los 6 meses, y del 68% a los cinco años de seguimiento. Se ha observado que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tienen una mejoría mayor en comparación con quienes tienen epilepsia extratemporal o multifocal.^{45, 46} **Figura 12.2C**

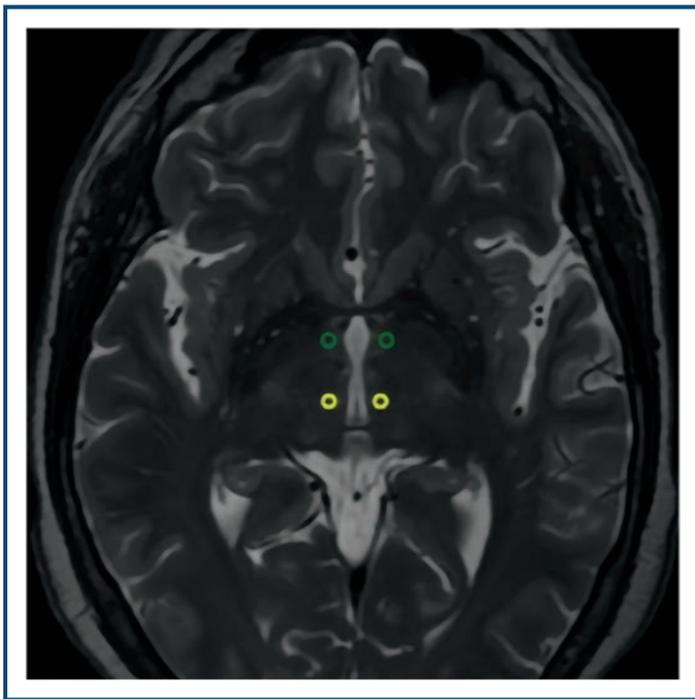


Figura 12.2C. Imagen de resonancia magnética demostrando los sitios de implantación de electrodos de estimulación cerebral profunda (núcleo anterior del tálamo en color verde y núcleo centromediano en color amarillo (C).

Algunos centros de epilepsia han explorado la utilidad del núcleo centromediano para el tratamiento de pacientes con epilepsia farmacorresistente, basándose en su conectividad con el cíngulo y sus proyecciones a la corteza cerebral, principalmente a las cortezas motora y premotora. En esos estudios se ha encontrado que la reducción en la frecuencia de crisis varía de un 30 a un 80%; los más beneficiados son los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Sin embargo, este beneficio no se ha observado en casos de crisis focales o crisis del lóbulo temporal. Estos resultados, aunque prometedores, son preliminares por lo limitado del tamaño de las muestras.^{44,47}

Puesto que la estimulación cerebral profunda es una técnica segura, modulable y reversible ha permitido el estudio de diferentes blancos terapéuticos para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente, por ejemplo: hipocampo (uni o bilateral), núcleo caudado, núcleo subtalámico, cerebelo e hipotálamo. Si bien gran parte de esos estudios reportan desenlaces favorables, el tamaño de las muestras no son suficientes para llegar a conclusiones definitivas.⁴⁴

En cuanto a las complicaciones quirúrgicas, las más reportadas son las parestesias (22.7%), dolor en el sitio quirúrgico (20.9%), infección (12.7%), malposición de electrodos (8%), sangrado subclínico (2.4%), empeoramiento transitorio de la crisis o cambio en el tipo de éstas. También se han reportado efectos adversos propios de la estimulación: depresión, déficit de memoria (27.3%) y apatía.⁴⁶

Estimulación de asa cerrada o responsiva

La estimulación de asa cerrada o responsiva parte de las observaciones de que la estimulación cortical durante los mapeos corticales puede evitar o “abortar” las posdescargas (*afterdischarges*) que puede evolucionar hacia una crisis.

A diferencia de los sistemas de estimulación continua, el sistema de estimulación de asa cerrada o responsiva consta de un generador de impulsos con capacidad de registro de la actividad eléctrica y tiene 1 o 2 canales de salida en forma de tiras subdurales o electrodos profundos, cada uno con 4 contactos. Los electrodos se colocan en el foco epileptógeno, de manera que puedan hacer un registro electrográfico durante los eventos ictales. Esta información se analiza para mejorar los parámetros de detección y estimulación del sistema, de acuerdo con las características de las crisis de cada paciente. De esta manera, el sistema puede generar un estímulo en respuesta a cambios en el patrón eléctrico que sugieran el inicio inminente de una crisis y evitar así su propagación. Los parámetros eléctricos de estimulación muestran rangos de 0.5-12 mA, ancho de pulso de 160 mseg y frecuencias de 100-200 Hz con y hasta 100 ms de duración.^{41,43,48} **Figura 12.2D**

La estimulación de asa cerrada o responsiva fue aprobada por la FDA para el tratamiento de epilepsia farmacorresistente en 2014; desde entonces se han practicado más de 2000 procedimientos. Esta cirugía está reservada para pacientes con focos epileptógenos identificados pero no resecables, como es el caso de la epilepsia bitemporal, o la existencia de focos epileptógenos en áreas elocuentes.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (*RNS System Pivotal Trial*) con 191 pacientes operados se observó una reducción en la frecuencia de crisis del 42% en el primer periodo de seguimiento en comparación con 9% en el grupo control con estimulación de parámetros mínimos (*sham stimulation*). En el seguimiento a seis años la disminución en la frecuencia de crisis fue del 66% con una tasa de

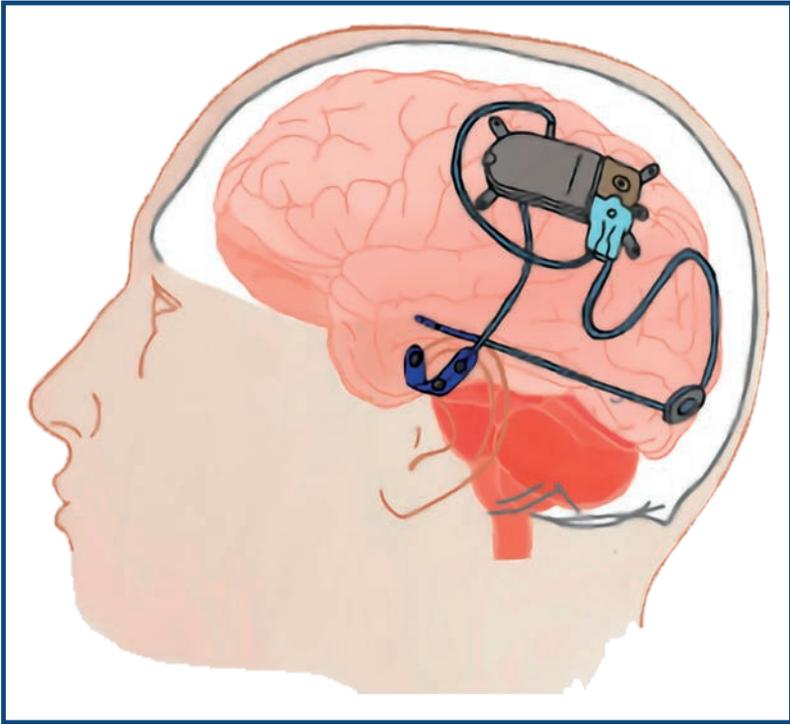


Figura 12.2D. Esquema de neuroestimulación responsiva donde se observa como el dispositivo tiene un canal de registro de actividad eléctrica cerebral y un canal de estimulación con electrodo profundo.

respondedores del 61%. Para el último seguimiento a los nueve años, la reducción en la frecuencia de crisis era de 75%. Estudios posteriores replicaron estos resultados, con una disminución en la frecuencia de crisis de 58 a 70% y tasa de respondedores del 55%.⁴⁹

Las complicaciones de la estimulación de asa cerrada o responsiva más frecuentes son: hemorragias intracraneales (4.7%), infección (5.2%), dolor local (16%), cefalea (11%), incremento de crisis focales (7.8%), incremento de frecuencia de crisis tónico clónicas (5.9%). En la **figura 12.3** se muestra un diagrama de flujo para la selección de posibles procedimientos quirúrgicos.

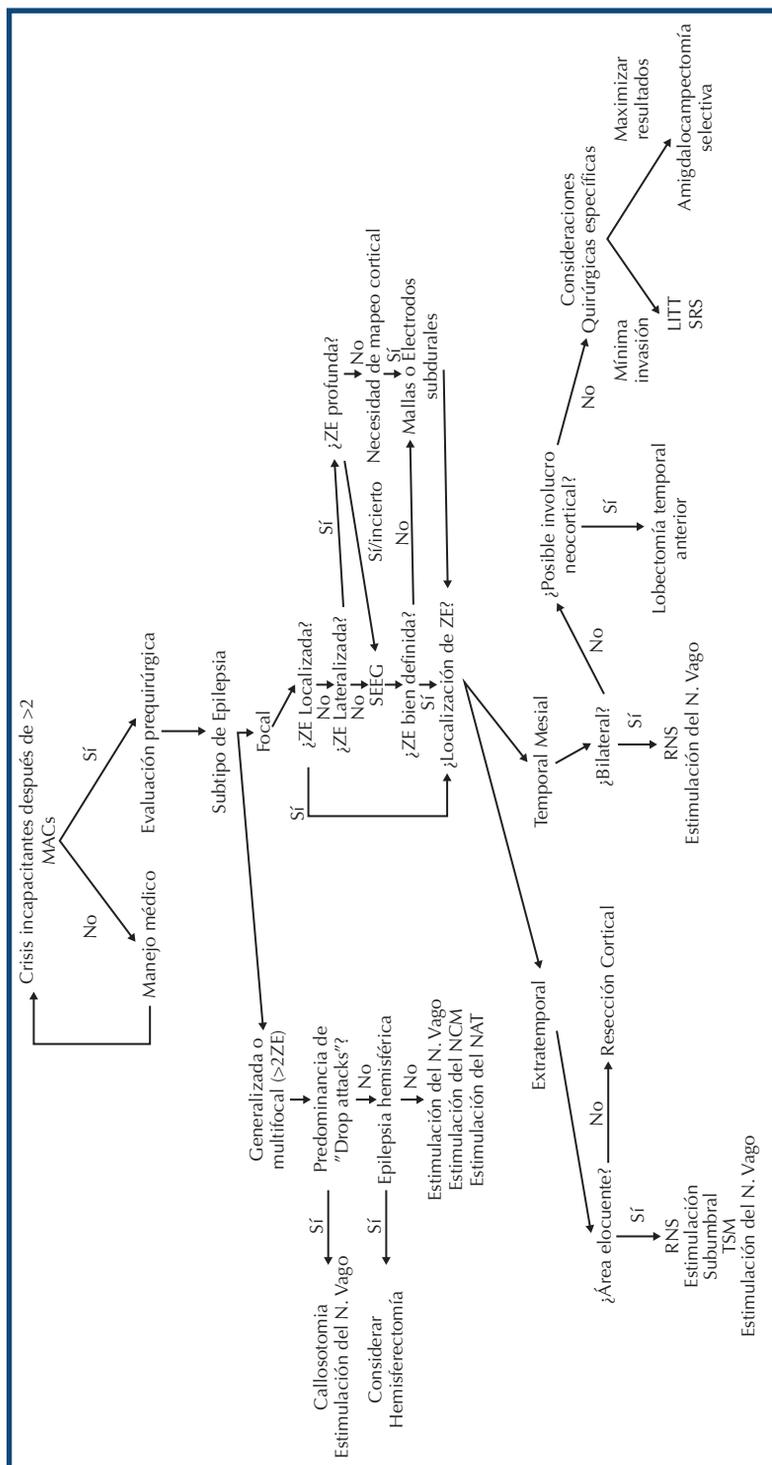


Figura 12.3. Diagrama de flujo general para la selección de posibles procedimientos quirúrgicos en epilepsia resistente a MACs (Medicamentos anticrisis). ZE=Zona Epileptogena, NCM=núcleo centromediano, NAT=núcleo anterior del tálamo, RNS=responsive neurostimulation, TSM=transección subpial múltiple, LITT=laser interstitial thermal therapy, SRS=Stereotactic Radiosurgery.

REFERENCIAS

1. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional anatomy of the human brain*. Boston: Little Brown, 1954
2. Dudley BW. Observations on injuries of the head. *Transylvania J Med*, 1828;1:9-40
3. Temkin O. *The falling sickness*, 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins Press, 1971
4. World Health Organization. *Neurological disorders: Public health challenges*. Ginebra, Suiza: World Health Organization, 2006
5. Duncan JS. Selecting patients for epilepsy surgery: synthesis of data. *Epilepsy Behav* 2011; 20 (2): 230-32.
6. Yang T, Hakimian S, Schwartz TH. Intraoperative ElectroCorticoGraphy (ECog): indications, techniques, and utility in epilepsy surgery. *Epileptic Disord* 2014; 16 (3): 271-79
7. Kahane P, Spencer SS. Invasive evaluation. *Epilepsy*, 867–879. Part II, Stefan H, Theodore WH, editores. *Handbook of Clinical Neurology* 2012; 108: 867-79.
8. Catenox H, Bourdillon P, Guénot M, Isnard J. The combination of stereo-EEG and radiofrequency ablation. *Epilepsy Research* 2018; 142: 117-20.
9. Zentner J. *Temporal Lobe Resections. Surgical treatment of epilepsies: Diagnosis, surgical strategies, results*. 1a ed. Suiza: Springer Nature, 2021.
10. McIntosh WC, M Das J. *Temporal Seizure*. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2021.
11. Asadi-Pooya AA, Rostami C. History of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017; 70: 57-60
12. Penfield W, Flanigin H. Surgical therapy of temporal lobe seizures. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1950; 64 (4): 491-500.
13. Marathe K, Alim-Marvasti A, Dahele K, Xiao F, Buck S, O’Keeffe AG, et al. Resective, ablative and radiosurgical interventions for drug resistant mesial temporal lobe epilepsy: A systematic review and meta-analysis of outcomes. *Front Neurol* 2021; 12.
14. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP. For the Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group a randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-18.
15. Jutila L, Immonen A, Mervaala E, Partanen J, Partanen K, Puranen M, et al. Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analyses of 140 consecutive patients. *J Neurool Neurosurg Psychiatry* 2002; 73 (5): 486-94.
16. Brotis AG, Giannis T, Kapsalaki E, Dardiotis E, Fountas KN. Complications after anterior temporal lobectomy for medically intractable epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2019; 97 (2): 69-82.
17. Wieser HG, Yaşargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982; 17 (6): 445-57.
18. Park TS, Bourgeois BFD, Silbergeld DL, Dodson WE. Subtemporal transparahippocampal amygdalohippocampectomy for surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy: technical note. *J Neurosurg* 1996; 85 (6): 1172-76.
19. Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, Liu X, Sadler RM, Jette N, et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2013; 80 (18): 1669-76.
20. Xu K, Wang X, Guan Y, Zhao M, Zhou J, et al. Comparisons of the seizure-free outcome and visual field deficits between anterior temporal lobectomy and selective amygdalohippocampectomy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2020; 81: 228-35.

21. Spencer D, Burchiel K. Selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012.
22. Lutz MT, Clusmann H, Elger CE, Schramm J, Helmstaedter C. Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (7): 809-16.
23. Kutsy RL. Focal extratemporal epilepsy: clinical features, EEG patterns, and surgical approach. *J Neurol Sci* 1999; 166 (1): 1-15.
24. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF, Lüders H. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia* 1991; 32 (2): 179-86.
25. Wu S, Issa NP, Lacy M, Satzer D, et al. Surgical outcomes and EEG prognostic factors after stereotactic laser amygdalohippocampectomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Front Neurol* 2021; 12.
26. Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling MR. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav* 2008; 13 (2): 271-78.
27. Chan AY, Rolston JD, Lee B, Vadera S, Englot DJ. Rates and predictors of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2018; 1-10.
28. Paglioli E, Martins WA, Azambuja N, Portuguese M, Frigeri TM, Pinos L, et al. Selective posterior callosotomy for drop attacks: A new approach sparing prefrontal connectivity. *Neurology* 2016; 87 (19): 1968-74.
29. Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 1989; 70 (2): 231-9.
30. Tassigny D, El Tahry R, Vaz G, Ferrao Santos S, Van Rijckevorsel K, et al. Radiating multiple subpial transection: operative techniques, complications and outcomes. *Epilepsy Surgery and Intrinsic Brain Tumor Surgery* 2018; 183-88.
31. Krishnaiah B, Ramaratnam S, Ranganathan LN. Subpial transection surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11 (11): CD008153.
32. Spencer SS, Schramm J, Wyler A, O'Connor M, Orbach D, Krauss G, et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43 (2): 141-45.
33. Finet P, Santos LP, El Tahry R, Santos SF, Vaz GR, Raftopoulos C. Clinical outcome of radiating multiple transections alone for refractory epilepsy after more than five years follow-up. *World Neurosurgery* 2019; 126: e1155-e1159. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.218>
34. Rolston JD, Deng H, Wang DD, Englot DJ, Chang EF. Multiple subpial transections for medically refractory epilepsy: A disaggregated review of patient-level data. *Neurosurgery* 2018; 82 (5): 613-20.
35. Kerezoudis P, Grewal SS, Stead M, Lundstrom BN, et al. Chronic subthreshold cortical stimulation for adult drug-resistant focal epilepsy: safety, feasibility, and technique. *J Neurosurg* 2018; 129 (2): 533-43.
36. Fisher B, DesMarteau JA, Koontz EH, Wilks SJ, Melamed SE. Responsive vagus nerve stimulation for drug resistant epilepsy: a review of new features and practical guidance for advanced practice providers. *Front Neurosci* 2021; 15: 1863.
37. Thompson SL, O'Leary GH, Austelle CW, Gruber E, Kahn AT, et al. A review of parameter settings for invasive and non-invasive vagus nerve stimulation (VNS) applied in neurological and psychiatric disorders. *Front Neurosci* 2021; 15: 709436
38. Yamamoto T. Vagus nerve stimulation therapy: indications, programing, and outcomes. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55 (5): 407-15.

39. Elliott RE, Morsi A, Kalthorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20 (1): 57-63
40. Batson S, Shankar R, Conry J, Boggs J, Radtke R, et al. Efficacy and safety of VNS therapy or continued medication management for treatment of adults with drug-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2022; 269 (6): 2874-91.
41. Zentner J. Non-resective epilepsy surgery. Surgical treatment of epilepsies: Diagnosis, surgical strategies, results. 1a ed. Suiza: Springer Nature, 2021; 280-296.
42. Wang HJ, Tan G, Zhu LN, Chen D, Xu D, Chu SS, et al. Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2019; 66: 53-60.
43. Markert MS, Fisher RS. Neuromodulation - science and practice in epilepsy: Vagus nerve stimulation, thalamic deep brain stimulation, and responsive NeuroStimulation. *Expert Rev Neurother* 2019; 19 (1): 17-29.
44. Zangiabadi N, Ladino LD, Sina F, Orozco-Hernández JP, Carter A, et al. Deep brain stimulation and drug-resistant epilepsy: A review of the literature. *Front Neurol* 2019; 10: 601.
45. Abouelleil M, Deshpande N, Ali R. Emerging trends in neuromodulation for treatment of drug-resistant epilepsy. *Front Pain Res (Lausanne)* 2022; 3: 839463
46. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 84 (10): 1017-25.
47. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Brito F, et al. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 2000; 47: 295-304.
48. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 2015; 84 (8): 810-17.
49. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, Nair DR, Jobst BC, Barkley GL, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* 2014; 55 (3): 432-41.

Capítulo 13

Neuromodulación en epilepsia fármaco-resistente

DANIEL SAN JUAN ORTA

Introducción

De acuerdo con la International Neuromodulation Society, la neuromodulación terapéutica incluye una amplia gama de tratamientos eléctricos y químicos aplicados a diferentes partes del cuerpo para obtener un resultado deseado. Las técnicas que usan distintas formas de energía se han aplicado a lo largo de la historia de la Medicina para el tratamiento de múltiples enfermedades del sistema nervioso, incluida la epilepsia. La investigación en torno al uso de la estimulación eléctrica, magnética, ultrasónica, luminosa, genética y otras formas de estimulación para modificar la actividad neuronal anormal responsable de las crisis epilépticas no ha dejado de avanzar y de ofrecer aportes de gran utilidad.¹

Los estudios experimentales preclínicos han demostrado que la estimulación eléctrica tiene la capacidad, dependiendo de sus parámetros de estimulación, de alterar la excitabilidad e hipersincronía anormal neuronal. En la epilepsia es importante la reducción de la hiperexcitabilidad y sincronización anormal de las neuronas corticales responsables de las crisis epilépticas que tienden a utilizar las redes neuronales para su diseminación.^{1,2} Lograr que la neuromodulación

tenga estos efectos en el sitio de origen ictal o en algún punto crítico de la red neuronal es deseable para prevenir o detener las crisis epilépticas en el contexto de las epilepsias focales y generalizadas resistentes al tratamiento farmacológico, o en niños y adultos no aptos para cirugía de epilepsia.³

El objetivo de la neuromodulación es disminuir la frecuencia de las crisis epilépticas; por lo tanto, son tratamientos paliativos con los que una disminución en la frecuencia de las crisis epilépticas del 50% se considera de buena respuesta.

Indicaciones

- *Epilepsia focal*, secundariamente generalizada o generalizada farmacorresistente en adultos (excepto estimulador del nervio vago [VNS del inglés vagal nerve stimulation] que puede ser de cuatro años en adelante).
- Algunos síndromes epilépticos como Lennox-Gastaut o epilepsias generalizadas resistentes al tratamiento farmacológico.
- Epilepsia multifocal o focal para pacientes no aptos para cirugía de epilepsia.
- Rechazo de la cirugía de epilepsia.

Terapias de neuromodulación eléctrica aprobadas para humanos

Todas las técnicas de neuromodulación aprobadas para el tratamiento de epilepsia resistente al tratamiento farmacológico utilizan energía eléctrica, requieren una implantación quirúrgica, tienen diferentes mecanismos de acción y se requieren periodos de al menos 3 a 6 meses para evaluar su eficacia inicial. El primer dispositivo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos fue el VNS (1997). Hasta ahora se ha utilizado en más de 100,000 personas con epilepsia en los últimos 20 años. El segundo en aprobarse por la FDA fue el estimulador responsivo (del inglés *responsive neurostimulation*, RNS) (2014). El más reciente es el estimulador cerebral profundo del núcleo anterior del tálamo (del inglés *deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus*, ANT-DBS) (2018). En 2010, en la Unión Europea se aprobó el ANT-DBS. (**Figura 13.1**) Derivado de este historial de aprobaciones de los dispositivos, la implantación del VNS es el procedimiento más común en todo el mundo, seguido en Estados

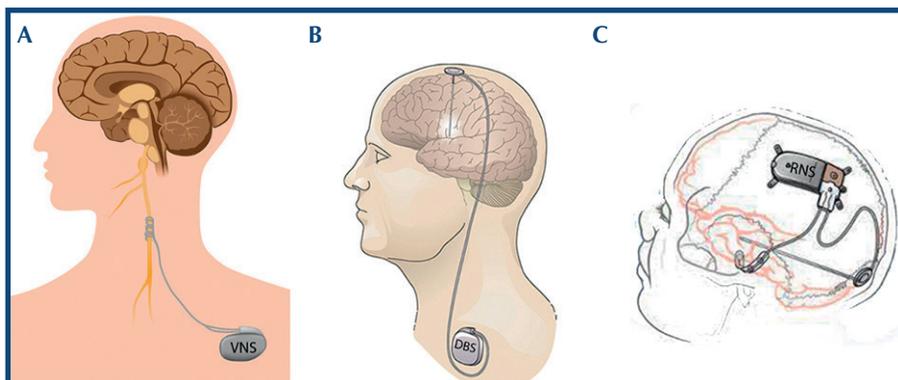


Figura 13.1. Dispositivos de neuromodulación invasiva en epilepsia fármaco-resistente. **A)** Estimulador del nervio vago. **B)** Estimulador del núcleo anterior del tálamo y **C)** Estimulación responsiva.

Unidos solo por el RNS (no existe disponibilidad del dispositivo en otras partes del mundo) y, dependiendo del país, el DBS es la segunda o tercera opción de tratamiento más utilizada.¹ La Unión Europea y Estados Unidos requieren que el paciente haya fallado a tres medicamentos anticrisis para autorizar la implantación de un ANT-DBS mientras que la falla a dos medicamentos anticrisis, como internacionalmente se define la resistencia farmacológica en epilepsia, es el requisito para la colocación inicial de un VNS o RNS.

Dispositivos de asa cerrada y abierta

Dependiendo de la forma de estimulación, los dispositivos pueden ser de asa abierta o cerrada. En los dispositivos de asa abierta solo se estimula con parámetros establecidos modificables, sin una retroalimentación. Tal es el caso del DBS o la mayoría de los VNS que son de asa cerrada. Cuando se utiliza información neuronal o biológica de otro tipo para decidir en qué momento aplicar el estímulo que aborte las crisis epilépticas, tal como sucede en el RNS que usa información electroencefalográfica o algunos modelos de VNS, que utilizan la señal del electrocardiograma para decidir en qué momento debería enviarse el estímulo eléctrico terapéutico que aborte la crisis epiléptica.

VNS

En México, el primer implante de VNS se hizo en el hospital Fundación Médica Sur, en la Ciudad de México, el 15 de agosto del 2001 por Mario

Alonso Vanegas² y para el 2012 se habían implantado más de 100 pacientes en esa institución y en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México. El VNS suele colocarse en el nervio vago izquierdo (30 segundos cada 5 minutos); puede ser de asa abierta (la mayoría) o cerrada; es decir, estimulación con parámetros establecidos sin retroalimentación de alguna señal biológica (usualmente el ritmo cardiaco) o sin esta retroalimentación que ayude a ajustar, en tiempo real, el momento de la estimulación. El mecanismo de acción depende de los efectos agudos o crónicos en el tallo cerebral, tálamo y las proyecciones aferentes corticales, incluidos los núcleos catecolaminérgicos y de regiones límbicas, que incrementan la concentración de norepinefrina, que se relaciona con su efecto anticrisis. Su efecto a largo plazo es dependiente de la modulación GABAérgica y la neuro inflamación.³ El dispositivo está indicado en pacientes de cuatro años o más con epilepsia focal o generalizada resistente al tratamiento farmacológico. Dos grandes revisiones sistemáticas del VNS que incluyeron más de 8000 pacientes mencionan que la tasa de respuesta fue del 50% a largo plazo y la de libertad de crisis del 8 al 12% en adultos y niños tratados.^{4,5} Los pacientes con taquicardia ictal (16 a 17%) son aptos para un VNS de asa cerrada con un mayor beneficio. El **Cuadro 13.1** muestra las ventajas y desventajas de los tratamientos de neuromodulación invasiva en epilepsia fármacorresistente.

Cuadro 13.1. Ventajas y desventajas de los tratamientos de neuromodulación invasiva en epilepsia fármaco-resistente (continúa en la siguiente página)

	Ventajas	Desventajas
VNS	<ul style="list-style-type: none"> • No requiere cirugía intracraneal si no cervical. • Programación clínica de menor complejidad y comodidad del paciente para el mantenimiento (sin carga de datos del dispositivo). • Por lo general, el costo es más bajo. Disponibilidad internacional. • El paciente o el familiar puede usar un magneto para disparar un estímulo que aborte las crisis epilépticas. • Puede mejorar la cognición y el estado de ánimo. • Existen dispositivos de asa cerrada (que detectan taquicardia ictal) y abierta <p>Solo el 1% muestran fallas del dispositivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede ser usado en epilepsia multifocal, no lateralizada o no resecable. 	<ul style="list-style-type: none"> • No existen datos intracraneales de EEG o remotos para su revisión disponibles. • Menos oportunidad de actualizaciones del programa de cómputo con la terapia de asa abierta. • Tiene la tasa de libertad de crisis más baja del 0-8%.

Cuadro 13.1. Ventajas y desventajas de los tratamientos de neuromodulación invasiva en epilepsia fármaco-resistente (continuación)

	Ventajas	Desventajas
RNS	<ul style="list-style-type: none"> Existen datos de registro de EEG y estimulación intracraneal a largo plazo disponibles remotamente para guiar las decisiones de tratamiento (p.ej. resecciones adicionales o cambios en la medicación). Algunos pacientes han sido operados después de demostrar que son epilepsias focales unilaterales y no bilaterales después de registros de EEG prolongados. 	<ul style="list-style-type: none"> Requiere cirugía intracraneal Limitado a 2 zonas epileptogénicas. Programación clínica de mayor complejidad y requiere que el paciente realice un mantenimiento (con carga de datos del dispositivo al internet). 23% muestran depresión, 10% ideas suicidas y 13% quejas de memoria a largo plazo. Solo disponible en EUA. No indicado para epilepsia multifocal o generalizada.
DBS	<ul style="list-style-type: none"> Limitado a 2 zonas epileptogénicas. Programación clínica de menor complejidad y comodidad del paciente para el mantenimiento (sin carga de datos del dispositivo). Puede usarse en epilepsia bitemporal, multifocal o no lateralizada. 	<ul style="list-style-type: none"> Requiere cirugía intracraneal. No existen datos intracraneales de EEG o remotos para su revisión disponibles. Menos oportunidad de actualizaciones de los programas de cómputo con la terapia de asa abierta. Existe una tasa de complicaciones en el sitio de implantación de 13% a los 10 años. 35% muestran depresión, 10% ideas suicidas y 30% quejas de memoria a largo plazo.

VNS: Estimulador del nervio, RNS: Estimulación responsiva. DBS: Estimulación cerebral profunda. EEG: Electroencefalograma.

Seguridad

La tasa de complicaciones con la implantación alcanza el 9%, sobre todo por infecciones en el sitio de la implantación, hematomas y parálisis de la cuerda vocal. El efecto adverso más común relacionado con la estimulación es la disfonía en el 62%, seguido de tos y parestesias locales o dolor en 5 al 25%; pueden reducirse y desaparecer con los cambios en los parámetros de estimulación. La asistolia preoperatoria o bradicardia severa es rara. Sin embargo, el VNS puede agravar las alteraciones respiratorias asociadas con el sueño en el 28 al 57% de los pacientes.^{6,7} El uso del VNS contraindica la realización de resonancia magnética cervical.

ANT-DBS

El mecanismo de acción de este sitio de estimulación se relaciona con la participación del núcleo anterior del tálamo en el circuito de Papez. El dispositivo de estimulación no es muy diferente del que se utiliza en otras enfermedades en las que se aplican estimuladores cerebrales profundos. La estimulación crónica favorece la neurotransmisión GABAérgica en el hipocampo de los monos,⁸ y reduce las descargas interictales en seres humanos con crisis de inicio mesial temporal. La estimulación de alta frecuencia interfiere con el fenómeno de sincronización de la actividad cerebral y las redes epilépticas.⁹ La tasa de respuesta de reducción de crisis epilépticas del 50% al primer año es del 43 al 74%, el porcentaje de pacientes libres de crisis epilépticas a los dos años de seguimiento es del 13 al 18%.⁷

Seguridad

Se estima que, incluso, hasta 8% de los pacientes muestran desplazamiento del electrodo, 5% tienen hemorragias intracraneales asintomáticas y otros efectos adversos durante el primer año, incluidos: parestesias (18%), dolor en el sitio del implante (11%), depresión (15%), fallas de la memoria (13%) y cefalea (4%). La tasa de infección a largo plazo en el sitio del implante alcanza 13% a los 10 años.

RNS

El dispositivo utiliza unas tiras de electrodos subdurales de cuatro contactos para el registro de la actividad eléctrica cortical cerebral, que se sospecha tiene la zona de inicio ictal y es capaz de enviar, a través de los electrodos de estimulación, una carga eléctrica de alta frecuencia para abortar las crisis epilépticas (**Figura 13.1**); por lo tanto, es un dispositivo de asa cerrada, cuya implantación crónica permite obtener información de electroencefalografía a largo plazo. El dispositivo solo permite tratar dos focos epileptogénicos simultáneamente en dos hemisferios opuestos y su mecanismo de acción, a largo plazo, es indirecto y altera las redes neuronales que permiten la diseminación de las crisis epilépticas.

El dispositivo RNS se evaluó en un ensayo clínico, con asignación al azar, de grupos paralelos, controlado con placebo y doble ciego que incluyó a 191 adultos con epilepsia focal farmacorresistente,¹⁰ observándose en la fase abierta de seguimiento de nueve años que la tasa de buenos respondedores (reducciones del 50%) alcanzó al 73% de los pacientes.

La libertad de crisis a los dos años de seguimiento fue del 9%. El RNS solo fue aprobado y está disponible en Estados Unidos.

Seguridad

La tasa de infección en el sitio del implante es del 3% a los tres meses y del 12% a los nueve años, el 5% de los dispositivos muestran daño de los electrodos o requieren revisión. Los principales efectos adversos al año incluyen: cefalea (11%), dolor en el sitio de la implantación (16%), disestesias (9%), depresión (3%) y alteraciones de la memoria (4%).

Predictores de respuesta clínica a las terapias invasivas de neuromodulación

Es difícil predecir quiénes se beneficiarán de los tratamientos de neuromodulación. Una revisión sistemática encontró que la respuesta al VNS puede estimarse como mejor en pacientes con epilepsia no lesional, epilepsia que inició más allá de los 12 años y crisis generalizadas; sin embargo, existen resultados contradictorios.⁴ Se han descrito pocos predictores de respuesta para el ANT-DBS, tal como la de desincronización inducida por el dispositivo en la región temporal en el rango theta, incremento de la conectividad funcional cerebral por resonancia magnética y la localización exacta del electrodo en el núcleo anterior del tálamo, cercano al tracto mamilotalámico.³ Desafortunadamente, no se han descrito predictores de respuesta clínica con el uso del RNS; sin embargo, puesto que existe información de electroencefalografía crónica, algunos pacientes que originalmente fueron diagnosticados con epilepsia bitemporal son realmente unitemporales y han sido objeto de procedimientos quirúrgicos con los mismos resultados satisfactorios de una epilepsia temporal unilateral.

Evidencia de eficacia comparativa de las terapias invasivas de neuromodulación

Se carece de estudios comparativos entre las tres modalidades de tratamiento de neuromodulación analizadas porque se ha demostrado que las tasas de reducción de crisis epilépticas son similares durante las fases cegadas de los ensayos clínicos; sin embargo, los estudios más recientes de seguimiento a largo plazo aconsejan el uso ANT-DBS o RNS debido a que no hay más estudios de largo plazo con VNS.¹¹ La calidad de vida mejora con cualquiera de las tres modalidades, y las tasas de complicaciones se relacionan con los dispositivos.

En comparación con los medicamentos anticrisis, la neuromodulación, en general, ofrece un perfil de seguridad cognitivo más favorable.¹² El RNS y el ANT-DBS son más probables de proveer un estado de libertad de crisis a largo plazo comparado con los medicamentos anticrisis, sin embargo, la diferencia es muy marginal. Por ejemplo, al compararse cenobamato con RNS y ANT-DBS solo el 16% de los pacientes estuvieron libres de crisis a los 6 meses.¹³

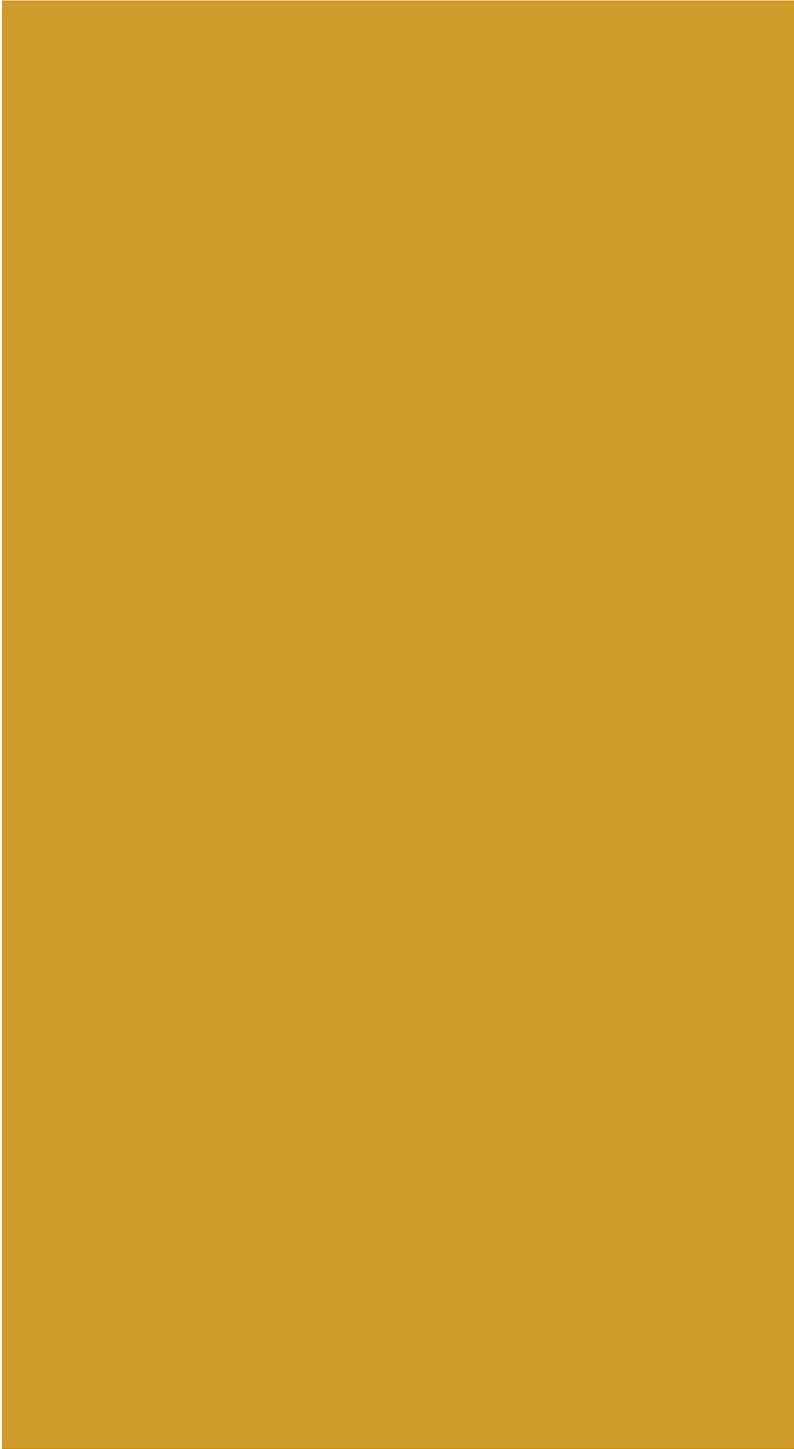
Las opciones invasivas favorecen el apego al tratamiento porque están implantadas mediante una intervención quirúrgica; sin embargo, requieren los reemplazos de las baterías, frecuentes visitas para ajustar los parámetros de estimulación e imponen limitaciones para las resonancias magnéticas de la columna cervical (VNS). Por lo tanto, la selección debe individualizarse mediante un análisis de riesgo-beneficio para cada opción, preferencia personal y disponibilidad de los dispositivos.

Si en un paciente no se consigue la respuesta adecuada con el VNS puede optarse por otra técnica de neuromodulación, sin que ello afecte los resultados de la nueva técnica; por ejemplo, la implantación de un ANT-DBS o RNS, por lo que no siempre la eficacia es un criterio para la selección de una técnica en relación con otra, sino por el análisis de las ventajas y desventajas de cada uno de los dispositivos.

REFERENCIAS

1. Jabia R, Kaur M, Pizarro D, Toth E, Pati S. Practice trends and the outcome of neuromodulation therapies in epilepsy: A single-center study. *Epilepsia Open* 2019; 4 (3): 493-97. <https://doi.org/10.1002/epi4.12345>
2. Alonso-Vanegas MA, Austria-Velásquez J, López-Gómez M, Brust-Mascher E. Chronic intermittent vagal nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: experience in Mexico with 35 cases. *Cir Cir* 2010; 78: 15-23.
3. Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, Sokolov A. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol* 2021; 20: 1038-47. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00300-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00300-8)
4. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery* 2016; 79: 345-53. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001165>
5. Jain P, Arya R. Vagus nerve stimulation and seizure outcomes in pediatric refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2021; 10.1212/WNL.0000000000012030. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012030>
6. Batson S, Shankar R, Conry J, Boggs J, Radtke R, et al. Efficacy and safety of VNS therapy or continued medication management for treatment of adults with drug-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2022; 269 (6): 2874-91. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-10967-6>

7. Salvadé A, Ryvlin P, Rossetti AO. Impact of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing disorders in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018; 79: 126-29. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.040>
8. Shi L, Yang AC, Li JJ, Meng DW, Jiang B, et al. Favorable modulation in neurotransmitters: effects of chronic anterior thalamic nuclei stimulation observed in epileptic monkeys. *Exp Neurol* 2015; 265: 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.01.003>
9. Yu T, Wang X, Li Y, Zhang G, Worrell G, et al. High-frequency stimulation of anterior nucleus of thalamus desynchronizes epileptic network in humans. *Brain J Neurol* 2018; 141: 2631-43. <https://doi.org/10.1093/brain/awy187>
10. Morrell MJ, RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 1295-304. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182302056>
11. Touma L, Dansereau B, Chan AY, Jetté N, Kwon CS, et al. Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia* 2022; 63 (6): 1314-29. <https://doi.org/10.1111/epi.17243>
12. Lam J, Williams M, Ashla M, Lee DJ. Cognitive outcomes following vagus nerve stimulation, responsive neurostimulation and deep brain stimulation for epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Res* 2021; 172: 106591. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106591>
13. Elizebath R, Zhang E, Coe P, Gutierrez EG, et al. Cenobamate treatment of focal-onset seizures: Quality of life and outcome during up to eight years of treatment. *Epilepsy Behav* 2021; 116: 107796. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107796>



Capítulo 14

Muerte súbita en epilepsia y riesgos

ARNOLD RENÉ THOMPSON CERNA

Epidemiología

El interés de la epidemiología en la muerte súbita en epilepsia (Sudden Unexpected Death in Epilepsy o SUDEP) se incrementó en años recientes. La American Academy of Neurology (AAN) y la American Society of Epilepsy (AES) han desarrollado algunas recomendaciones para difundir el conocimiento de la enfermedad y determinar las mejores estrategias de atención para pacientes con riesgo de muerte súbita en epilepsia.¹ La muerte súbita, como su nombre lo indica es inesperada, presenciada o no por testigos, no relacionada con traumatismo ni debida a ahogamiento en una persona con epilepsia, con o sin evidencia de crisis epilépticas terminales. Se define como aquel caso en donde los estudios de autopsia no revelan alguna explicación anatómica o toxicológica asociada al fallecimiento del paciente o que exista un factor preexistente para epilepsia.^{1,2,3} (**Cuadro 14.1**). La investigación epidemiológica de muerte súbita en epilepsia ha sido un desafío debido a la poca notificación de casos, a los certificados de defunción inexactos, a los pocos estudios de autopsia y a las dificultades para la unificación de los conceptos en muerte súbita en epilepsia.⁴ Se estima que su prevalencia se incrementa con la edad, con 1.2 casos por cada 1000 personas adultas con epilepsia y 0.22 por 1000 personas con la enfermedad en

Cuadro 14.1. Definición de muerte súbita en epilepsia

Muerte súbita en epilepsia <i>Definitivo</i>	Muerte súbita, inesperada, presenciada o no por testigos, no asociada a traumatismo ni debida a ahogamiento, en una persona con epilepsia, con o sin evidencia de crisis epilépticas terminales
Muerte súbita en epilepsia <i>Definitivo plus</i>	Misma definición de muerte súbita en epilepsia , si se identifica una afección concomitante distinta de la epilepsia antes o después del fallecimiento; si el fallecimiento puede deberse al efecto combinado de ambas afecciones, y si la autopsia, observaciones o registros del evento no indicaron que la causa fue la afección concomitante de la muerte
Probable muerte súbita en epilepsia. Probable muerte súbita en <i>epilepsia plus</i>	La misma definición de muerte súbita en epilepsia pero sin estudios de autopsia (fallecimiento durante actividades normales y en circunstancias benignas, sin una causa estructural conocida de muerte)
Posible muerte súbita en epilepsia	Se identifica una probable causa de muerte
Cercano a muerte súbita en epilepsia. Cercano a muerte súbita en <i>epilepsia plus</i>	Un paciente con epilepsia sobrevive posterior a la resucitación por más de una hora después de un arresto cardiorrespiratorio y que no tiene causa estructural conocida después de estudiarlo.
Sin muerte súbita en epilepsia	Cuando la causa de muerte es bien conocida
No clasificado	Disponibilidad de información incompleta, no es posible de clasificar

población pediátrica.⁵ Además de la muerte súbita existen otras causas importantes de fallecimiento en los pacientes con epilepsia, como: el estado epiléptico, las lesiones asociadas con traumatismos durante las crisis y el suicidio.⁶

Algunos autores revelan que la incidencia de muerte súbita en epilepsia ha sido subestimada, y los conocimientos acerca de este desenlace no son ampliamente conocidos por la población médica.⁷ Por esta razón, el concepto de muerte súbita en epilepsia se incluyó en la clasificación internacional de las enfermedades en su edición más reciente (ICD-11), publicada en 2019.⁸

Durante mucho tiempo se consideró que la muerte súbita en epilepsia solo sucedía en etapas tardías de la enfermedad. Ahora se sabe que puede sobrevenir incluso en los inicios, aún no ha sido establecida. Por lo tanto, debe considerarse al momento de investigar la causa de muerte y el llenado del certificado de defunción en un paciente con

epilepsia.⁹ La muerte súbita en epilepsia suele atribuirse a otras causas, casi siempre cardíacas (sobre todo si durante la crisis no estuvo presente algún testigo).¹⁰ En la actualidad se hacen esfuerzos para unificar los criterios al momento del llenado de los certificados de defunción de pacientes con epilepsia y muerte súbita.

Factores de riesgo

Los cinco principales factores de riesgo identificados de muerte súbita en epilepsia son: 1) frecuencia de crisis generalizadas tonicoclónicas; 2) sexo masculino; 3) inicio de la epilepsia antes de los 16 años; 4) duración de la epilepsia mayor a 15 años, y 5) epilepsia de origen estructural.¹¹ Las crisis generalizadas tonicoclónicas se han asociado con incremento de muerte súbita de cinco veces en pacientes con 1 a 2 crisis al año, y en 15 veces en quienes experimentan 3 o más crisis al año. Otros factores de riesgo no claramente establecidos son: 1) crisis nocturnas;⁵ 2) politerapia en epilepsia; 3) consumo de medicamentos anticrisis como carbamazepina y lamotrigina; 4) administración de medicamentos anticrisis en dosis subterapéuticas; 5) la falta de consumo o el abandono de medicamentos anticrisis (mal apego al tratamiento); 6) comorbilidad psiquiátrica; 7) abuso de alcohol y otras sustancias; 8) epilepsia de origen genético y 9) alteraciones estructurales en el estudio de imagen de resonancia magnética (**Cuadro 14.2**). En menor frecuencia la muerte súbita se ha relacionado con crisis generalizadas, como se encontró en un estudio llevado a cabo en el Centro de Epilepsia de la Organización Nacional de Hospitales Nishiniigata Chuo, con el propósito de determinar las tasas de recurrencia de crisis luego del abandono del medicamento anticrisis en un lapso de 20 años y con una población de 285 pacientes.¹²

La muerte súbita es más frecuente durante las horas de sueño (sobre todo en la madrugada entre las 4 y 8 horas). La mayor parte de las veces no se cuenta con testigos del suceso;¹³ sin embargo, cuando los hay, en el 88% de los casos se describe la coexistencia de crisis generalizadas tonicoclónicas.¹⁴ Los pacientes suelen encontrarse en posición prona o con evidencia de otras condiciones que les produjeron la obstrucción de la vía aérea.¹⁵

Entre las anomalías cerebrales estructurales encontradas en pacientes con muerte súbita están las alteraciones en el hipocampo (sobre todo las relacionadas con su desarrollo) y en las áreas de gliosis inespecífica a nivel de las estructuras del tallo cerebral.¹⁶

Cuadro 14.2. Factores de riesgo para muerte súbita en epilepsia

Crisis generalizadas tónico-clónicas de aparición frecuente
Sexo masculino
Inicio de la epilepsia antes de los 16 años
Duración de la epilepsia por más de 15 años
Epilepsia de origen sintomático
Crisis nocturnas
Politerapia en pacientes con epilepsia
Uso de medicamentos anticrisis (carbamazepina, lamotrigina)
Administración de medicamentos anticrisis en dosis subterapéuticas
Mal apego a los medicamentos anticrisis
Comorbilidad psiquiátrica
Abuso de alcohol y otras sustancias
Epilepsia de origen genético
Alteraciones en estudio de imagen de resonancia magnética cerebral

En vista de que es poco frecuente que la muerte súbita se observe en una unidad de monitoreo o sea presenciada por un testigo,¹⁷ gran parte de los hallazgos son en la escena del fallecimiento, en los reportes de autopsia, en la observación clínica o en las alteraciones encontradas en modelos de animales que fallecen por epilepsia.

Fisiopatología

La fisiopatología de la muerte súbita en epilepsia se relaciona con alteraciones respiratorias, cerebrales o cardíacas.

Alteraciones respiratorias

El patrón respiratorio en pacientes con crisis generalizadas tonicoclónicas se caracteriza por desaturación de oxígeno inferior al 90% (que ocurre, además, en 33% de los pacientes con crisis de inicio focal) y se acompaña de hipercapnia y apnea, que puede ser de origen central, obstructiva o mixta.¹⁸ Las apneas ictales son, generalmente, de alivio espontáneo, sin intervención, aunque al ser muy prolongadas se asocian con hipoxemia severa.¹⁹ En algunos pacientes pueden encontrarse: edema pulmonar en etapa postictal, sobre todo en crisis de duración mayor

a 100 segundos.²⁰ En estudios de autopsia de pacientes con epilepsia y muerte súbita se ha encontrado edema pulmonar neurogénico.²¹

El papel de la disfunción respiratoria periictal se ha intentado explicar con modelos animales, sobre todo en relación con mutaciones genéticas asociadas con inadecuado control respiratorio durante la crisis epiléptica.²²

Alteraciones cardiacas

El cambio en el patrón de ritmo cardiaco durante el periodo periictal e interictal ha sido el hallazgo que con más frecuencia se asocia con personas con epilepsia; se ha encontrado en 73 a 99% de las crisis. La elevación de la frecuencia cardiaca, que sucede más en pacientes con crisis nocturnas, se ha relacionado con muerte súbita. La bradicardia ictal es menos frecuente que la taquicardia, se registra en alrededor del 6.4% de los pacientes.²³ La asistolia ictal es rara y aparece como un fenómeno autolimitado que está más relacionado con síncope ictal, golpes y caídas, por lo que la colocación de un marcapasos podría ser benéfica. La asistolia postictal suele estar precedida de crisis generalizadas tonicoclónicas; muerte súbita en epilepsia.²⁴

Alteraciones cerebrales

Existen reportes en los que se ha logrado monitorizar, a través de un registro encefalográfico, la actividad cerebral durante la muerte súbita. En este suceso se ha demostrado una importante atenuación de la actividad eléctrica cerebral que precede a la insuficiencia cardiorrespiratoria. Esto ha dado pie a la teoría de que la caída de la actividad eléctrica cerebral es la causa primaria de la muerte súbita.²⁵ La supresión postictal generalizada encefalográfica se define como la ausencia postictal de toda actividad encefalográfica inferior a 10 mV (sin incluir artefacto) y se considera un indicador de severa inhibición de la actividad neuronal postictal y un potencial indicador de riesgo de muerte súbita.²⁶ Este fenómeno se ha observado con mayor frecuencia después de una crisis generalizada tonicoclónica y se asocia con parálisis motora postictal.^{27,28,29} Por eso se ha expuesto que existe una correlación entre los hallazgos registrados en el electroencefalograma y el coma profundo postictal observado en los casos de muerte súbita³⁰ y la severa hipoxemia postictal. Ante esto surge la duda si se trata de un fenómeno primario o secundario. La ralentización progresiva de la fase clónica en las crisis epilépticas generalizadas predice la supresión postictal

generalizada encefalográfica y puede incrementar el riesgo de muerte súbita. Éste, es un signo de inhibición creciente porque los periodos de silencio eléctrico cada vez más prolongados fragmentan la contracción muscular tónica, lo que conduce a sacudidas clónicas desaceleradas.³¹

Genética de la muerte súbita en epilepsia

Se han vinculado diferentes genes que podrían predisponer a la muerte súbita; gran parte de ellos se encuentran en los canales iónicos, sobre todo los que tienen alguna participación relevante en el miocito cardiaco y en la función neuronal.³² El síndrome de Dravet, que corresponde a una encefalopatía epiléptica relacionada con la mutación del gen SCN1A, se asocia con un alto riesgo de muerte súbita.^{33,34} Parte de este riesgo se ha asociado con la condición resistente de la enfermedad; sin embargo, se ha estudiado su relación con la alteración del miocito cardiaco, la función autonómica y la alteración en los mecanismos de control respiratorio.³⁵ La muerte súbita se ha relacionado en pacientes con epilepsia asociada a otras mutaciones genéticas, incluidos SCN8A y DEPDC5, y otras con trastornos cromosómicos, incluido Dup15q.³⁶ Las mutaciones en los genes asociados con el QT prolongado (incluidos SCN5A, KCNA1, KCNH2, KCNA1, HTR2C y RYR2) también se han asociado con muerte súbita.³⁷ Los modelos animales de epilepsia con mutación en los genes SCN1A, KCNQ1 y KCNA1 tienen crisis epilépticas asociadas con muerte, generalmente debido a arritmias fatales.³⁸

La identificación de mutaciones genéticas y variantes patológicas asociadas con la muerte súbita que afectan la función cardiorrespiratoria y otras funciones autonómicas podría aportar claves para el entendimiento de la fisiopatología de la muerte súbita.³⁹

Hallazgos de estudios de imagen

Estos estudios han reportado el incremento del volumen de la sustancia gris al hipocampo derecho, en la región parahipocámpica y en la amígdala, así como reducción del volumen del núcleo pulvinar talámico. Lo anterior en comparación con personas sanas. Estas zonas se han relacionado con la regulación autonómica, particularmente el núcleo pulvinar del tálamo, que se asocia con la respuesta respiratoria a la hipoxia. La severidad en la pérdida del volumen en esta región se asocia con la duración de la crisis epiléptica, lo que sugiere un mecanismo de daño repetitivo durante la crisis.^{40,41}

Además, se ha descrito la pérdida de volumen del tallo cerebral (particularmente en el rafe dorsal, la sustancia gris periacueductal y el bulbo raquídeo) y la severidad de la pérdida con el tiempo, con alteraciones autonómicas y el riesgo de muerte súbita.⁴² A raíz de estas observaciones se ha propuesto el papel del daño de la región del mesencéfalo dorsal con las crisis epilépticas más intensas y prolongadas, así como la afectación del núcleo del tracto solitario. Estas se asocian con mayor disfunción en condiciones de alta demanda autonómica, como sucede al final de una crisis epiléptica. Estos hallazgos se consideran potenciales marcadores anatómicos de muerte súbita.⁴¹

Hallazgos patológicos

Por definición, en la muerte súbita en epilepsia no existen alteraciones anatómicas o toxicológicas. Los estudios de autopsia aportan información que podría explicar su fisiopatología, aunque no se considere un factor causal directo ni se ha establecido alguna anomalía responsable directa del fallecimiento en un paciente. Se han observado cambios neuronales eosinofílicos agudos, resultado de las crisis epilépticas y de la hipoxia, sobre todo en torno al hipocampo.⁴²

Algunos hallazgos de autopsia en órganos y estructuras fuera del sistema nervioso incluyen: edema pulmonar (quizá neurogénico), broncoaspiración, congestión de otros órganos, hipertrofia miocárdica, fibrosis miocárdica y vacuolización, así como mordedura de lengua y labios (como evidencia de una crisis epiléptica).⁴¹

Importancia de la comunicación de riesgo

Los estudios reportados hasta el momento han encontrado que existen diversos factores asociados con la muerte súbita, gran parte de ellos son no modificables (edad, sexo, duración y causa de la epilepsia). El mayor esfuerzo debe efectuarse en la educación del paciente en relación con su enfermedad y en los factores que podrían modificarse. Entre neurólogos pediatras que viven en países de América Latina se llevó a cabo un estudio para conocer sus experiencias en la comunicación de muerte súbita en pacientes y cuidadores. La mayoría de los pacientes (42%) labora en nivel de atención secundaria y el 65.4% de los evaluados refirió no tener experiencia en casos de muerte súbita. El 74% consideró muy relevante discutir el riesgo de muerte súbita en epilepsia con sus pacientes, mientras que solo el 18% de los pacientes discutían, frecuentemente, el tema con los pacientes o sus cuidadores.⁴

De la misma manera, se levantó una encuesta en línea a 1123 neurólogos de 27 países acerca de la frecuencia con la que discuten el tema de muerte súbita con sus pacientes y se encontró que menos de la mitad lo discuten abiertamente durante la evaluación médica. Además, se reportó que los médicos con mayor formación en el área de epilepsia se sintieron más cómodos al hablar de este tema junto con los pacientes y sus familiares.⁴³

Medidas de prevención

El principal factor que influye, positivamente, en el paciente es un adecuado control de las crisis a través de la toma correcta de los medicamentos prescritos a las dosis adecuadas.⁴⁴

La cirugía de epilepsia y los dispositivos de neuromodulación (estimulador del nervio vago, estimulación cerebral profunda y la neuroestimulación receptiva) reducen el riesgo de mortalidad asociada con la epilepsia (incluida la muerte súbita) particularmente en los pacientes que logran la libertad de crisis.⁴⁵ Hace falta más investigación que confirme estos datos, sobre todo con estudios de largo plazo de pacientes con cirugía de epilepsia (y en particular en quienes se ha logrado un adecuado control de crisis tónico clónicas generalizadas) y en quienes utilizan dispositivos para el control de las crisis, incluidas las terapias de neuroestimulación.⁴⁶

Otros agentes farmacológicos, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), se han relacionado con la reducción de la severidad de la hipoxia ictal en crisis epilépticas de inicio focal con o sin alteración de la consciencia; sin embargo, este beneficio no se ha observado en pacientes con crisis generalizadas tónico-clónicas. Estos agentes no se han estudiado en relación con la muerte súbita.⁴⁷

La administración de oxígeno durante la etapa periictal es motivo de controversia, a pesar de que se ha observado un beneficio en las unidades de monitoreo de epilepsia.⁴⁸

Entre las medidas no farmacológicas para la prevención de muerte súbita en epilepsia se recomienda la supervisión en pacientes que sufren crisis epilépticas nocturnas, sobre todo si el paciente es menor de 10 años, así como el uso de dispositivos que permitan monitoreo de la habitación. De esta manera es posible que un observador pueda reconocer una crisis epiléptica e intervenga para reducir el riesgo de un desenlace fatal. Las intervenciones por parte de enfermería, en una unidad de monitoreo de epilepsia, son fundamentales, incluidas: la administración de oxígeno, la succión de secreciones orales y la colocación del paciente en

una postura de recuperación, a fin de reducir la hipoxemia en quienes experimenten crisis generalizadas tónico-clónicas. Los pacientes con riesgo de muerte súbita deben recibir esfuerzo de resucitación en los primeros tres minutos posteriores al paro cardiorrespiratorio.

El uso de almohadas anti-asfixia se ha propuesto para pacientes con riesgo de muerte súbita y que adoptan una posición de pronación durante las crisis, aunque puede ocurrir el riesgo de acumulación CO_2 .⁴⁹

Los dispositivos portátiles de monitoreo permiten detectar el movimiento a través de sensores de acelerómetro, actividad electrocardiográfica, oxigenación periférica y la respiración, aunque su utilidad no ha sido totalmente demostrada en el monitoreo de pacientes con epilepsia y riesgo de muerte súbita. Se ha propuesto que estos dispositivos permiten una detección temprana de las crisis y, de esta manera, podrían tomarse las medidas necesarias para prevenir la muerte súbita.⁵⁰

En la actualidad se sabe que menos del 15% de los pacientes con epilepsia han recibido educación por parte de su médico en relación con la muerte súbita; sin embargo, a más del 90% de ellos y sus familiares les interesaría conocer información médica referente a esta posibilidad.⁵¹ En general, el médico no aporta esta información debido a probables reacciones negativas por parte del paciente y sus familiares.⁴ Se considera que la educación en relación con la muerte súbita contribuye a un apego adecuado al tratamiento y al control de los factores relacionados con el desencadenamiento de las crisis epilépticas.¹ Las recomendaciones al respecto se encuentran en el **Cuadro 14.3**.

Cuadro 14.3. Recomendaciones para médicos en la atención de pacientes con epilepsia con riesgo de muerte súbita

Identificación de pacientes con epilepsia con riesgo potencial de muerte súbita
Identificar a los pacientes con epilepsia resistente a fármacos
Tratamiento multidisciplinario del paciente con epilepsia, identificando comorbilidades y factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares
Monitoreo del paciente con epilepsia, idealmente con dispositivos electrónicos (cámaras, micrófonos, o dispositivos portátiles como relojes inteligentes)
Evitar los medicamentos anticrisis que se asocian con un riesgo incrementado de muerte súbita en epilepsia en pacientes con comorbilidades cardiovasculares
Atención multidisciplinaria en una clínica de epilepsia para pacientes farmacorresistentes
Educación médica continua para médicos, enfermeras, personal auxiliar y el equipo involucrado en la atención de pacientes con epilepsia

Conclusión

La muerte súbita en epilepsia es una posibilidad latente en el paciente con la enfermedad. La identificación de los factores de riesgo asociados constituye un reto de salud pública. Es importante investigar otras potenciales causas de muerte asociada, como la broncoaspiración, el traumatismo craneal o las comorbilidades cardiovasculares, además del llenado correcto de las actas de defunción de los pacientes. Aún se desconocen todos los mecanismos que contribuyen a la cascada de eventos que finalizan en la muerte súbita, sobre todo los casos que no se asocian con las crisis epilépticas. La adecuada supervisión de los pacientes con crisis epilépticas de aparición nocturna, el óptimo control médico de las crisis y la educación en relación con la muerte súbita en epilepsia constituyen las principales estrategias para evitar que este desenlace sea el más devastador y temido de la epilepsia.

REFERENCIAS

1. Nascimento FA, Laze J, Friedman D, Lam A, Devinsky O. Education among U.S. and international neurology trainees. *Epilepsy Behav* 2021; 121 (Pt A): 108098.
2. Atherton DS, Devinsky O, Hesdorffer DC, Wright C, Davis GG. Implications of Death Certification on Sudden Unexpected Death in Epilepsy Research. *Acad Forensic Pathol* 2016; 6 (1): 96-102.
3. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53 (2): 227-33.
4. Venegas V, Manterola C, De Pablo J, Garcia M, de León SP, Cavada G. How the characteristics of pediatric neurologists in Latin America influence the communication of sudden unexpected death in epilepsy to patients and caregivers. *Epilepsia Open* 2022; 7 (3): 442-51.
5. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017; 88 (17): 1674-80.
6. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020; 54 (2): 185-91.
7. Panelli RJ, O'Brien TJ. Epilepsy and seizure-related deaths: Mortality statistics do not tell the complete story. *Epilepsy Behav* 2019; 98 (Pt A): 266-72.
8. Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Med Inform Decis Mak* 2021; 21 (Suppl 6): 206.
9. Middleton O, Atherton D, Bundock E, Donner E, Friedman D, Hesdorffer D, et al. National Association of Medical Examiners position paper: Recommendations for the investigation and certification of deaths in people with epilepsy. *Epilepsia* 2018; 59 (3): 530-43.
10. Stecker EC, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Chugh H, Gunson K, et al. Relationship between seizure episode and sudden cardiac arrest in patients with epilepsy: a community-based study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6 (5): 912-6.
11. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011; 52 (6): 1150-9.

12. Komatsubara T, Kobayashi Y, Hiraiwa A, Magara S, Hojo M, Ono T, et al. Recurrence rates and risk factors for seizure recurrence following antiseizure medication withdrawal in adolescent patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open* 2022.
13. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012; 53 (2): 253-7.
14. Nashef L, Garner S, Sander JW, Fish DR, Shorvon SD. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (3): 349-52.
15. Van der Lende M, Hesdorffer DC, Sander JW, Thijs RD. Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology* 2018; 91 (16): e1508-e18.
16. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15 (10): 1075-88.
17. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013; 12 (10): 966-77.
18. Lacuey N, Zonjy B, Hampson JP, Rani MRS, Zaremba A, Sainju RK, et al. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. *Epilepsia* 2018; 59 (3): 573-82.
19. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain* 2008; 131 (Pt 12): 3239-45.
20. Kennedy JD, Seyal M. Respiratory pathophysiology with seizures and implications for sudden unexpected death in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2015; 32 (1): 10-3.
21. Thom M, Michalak Z, Wright G, Dawson T, Hilton D, Joshi A, et al. Audit of practice in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) post mortems and neuropathological findings. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016; 42 (5): 463-76.
22. Kanth K, Park K, Seyal M. Severity of peri-ictal respiratory dysfunction with epilepsy duration and patient age at epilepsy onset. *Front Neurol* 2020; 11: 618841.
23. Serdyuk S, Davtyan K, Burd S, Drapkina O, Boytsov S, Gusev E, et al. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy: Results of long-term monitoring. *Heart Rhythm* 2021; 18 (2): 221-8.
24. Isbister JC, Sy RW, Semsarian C. Cardiac arrhythmias in epilepsy: Troublemaker, accomplice, or innocent bystander? *Heart Rhythm* 2021; 18 (2): 229-30.
25. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008; 7 (11): 1021-31.
26. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2010; 68 (6): 787-96.
27. Lamberts RJ, Gaitatzis A, Sander JW, Elger CE, Surges R, Thijs RD. Postictal generalized EEG suppression: an inconsistent finding in people with multiple seizures. *Neurology* 2013; 81 (14): 1252-6.
28. Park KJ, Seyal M. Tonic electromyographic activity following bilateral tonic-clonic seizures is associated with periictal respiratory dysfunction and postictal generalized EEG suppression. *Epilepsia* 2019; 60 (2): 268-74.
29. Peng W, Danison JL, Seyal M. Postictal generalized EEG suppression and respiratory dysfunction following generalized tonic-clonic seizures in sleep and wakefulness. *Epilepsia* 2017; 58 (8): 1409-14.
30. Alexandre V, Mercedes B, Valton L, Maillard L, Bartolomei F, Szurhaj W, et al. Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures. *Neurology* 2015; 85 (18): 1598-603.
31. Vlachou M, Ryvlin P, Arbune AA, Armand Larsen S, Sidaros AS, Hribljan MC, et al. Progressive slowing of clonic phase predicts postictal generalized EEG suppression. *Epilepsia* 2022.

32. Bagnall RD, Ingles J, Yeates L, Berkovic SF, Semsarian C. Exome sequencing-based molecular autopsy of formalin-fixed paraffin-embedded tissue after sudden death. *Genet Med* 2017;19(10):1127-33.
33. Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, Offord J, Lenk GM, Ogiwara I, et al. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One* 2013; 8 (10): e77843.
34. Han Z, Chen C, Christiansen A, Ji S, Lin Q, Anumonwo C, et al. Antisense oligonucleotides increase Scn1a expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome. *Sci Transl Med* 2020; 12 (558).
35. Myers KA, Johnstone DL, Dymont DA. Epilepsy genetics: Current knowledge, applications, and future directions. *Clin Genet.* 2019;95(1):95-111.
36. Friedman D, Thaler A, Thaler J, Rai S, Cook E, Schanen C, et al. Mortality in isodicentric chromosome 15 syndrome: The role of SUDEP. *Epilepsy Behav* 2016; 61: 1-5.
37. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav.* 2014; 38: 172-9.
38. Mishra V, Karumuri BK, Gautier NM, Liu R, Hutson TN, Vanhoof-Villalba SL, et al. Scn2a deletion improves survival and brain-heart dynamics in the Kcna1-null mouse model of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Hum Mol Genet* 2017; 26 (11): 2091-103.
39. Gano LB, Grabenstatter HL. Modulation of abnormal sodium channel currents in heart and brain: hope for SUDEP prevention and seizure reduction. *Epilepsy Curr* 2017; 17 (5): 306-10.
40. Wandschneider B, Koepp M, Scott C, Micallef C, Balestrini S, Sisodiya SM, et al. Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain* 2015; 138 (Pt 10): 2907-19.
41. Patodia S, Tachrount M, Somani A, Scheffer I, Yousry T, Golay X, et al. MRI and pathology correlations in the medulla in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a postmortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2021; 47 (1): 157-70.
42. Patodia S, Somani A, Thom M. Review: Neuropathology findings in autonomic brain regions in SUDEP and future research directions. *Auton Neurosci.* 2021;235:102862.
43. Asadi-Pooya AA, Trinka E, Brigo F, Hingray C, Karakis I, Lattanzi S, et al. Counseling about sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): A global survey of neurologists' opinions. *Epilepsy Behav.* 2022;128:108570.
44. Young C, Shankar R, Henley W, Rose A, Cheatle K, Sander JW. SUDEP and seizure safety communication: Assessing if people hear and act. *Epilepsy Behav* 2018; 86: 200-3.
45. Salanova V, Sperling MR, Gross RE, Irwin CP, Vollhaber JA, Giftakis JE, et al. The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2021;62(6):1306-17.
46. Casadei CH, Carson KW, Mendiratta A, Bazil CW, Pack AM, Choi H, et al. All-cause mortality and SUDEP in a surgical epilepsy population. *Epilepsy Behav* 2020; 108: 107093.
47. Gilliam FG, Hecimovic H, Gentry MS. Serotonergic therapy in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2021; 34 (2): 206-12.
48. Smith AN, Abraham J, Shankar R. Oxygen for seizures, more questions than answers: A scoping review. *Acta Neurol Scand* 2021;144 (6): 719-29.
49. Catchside PG, Mohtar AA, Reynolds KJ. Airflow resistance and CO₂ rebreathing properties of anti-asphyxia pillows designed for epilepsy. *Seizure* 2014; 23 (6): 462-7.
50. Rugg-Gunn F, Duncan J, Hjalgrim H, Seyal M, Bateman L. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: Nonpharmacologic interventions in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57 (Suppl 1): 26-34.
51. Strzelczyk A, Zschebek G, Bauer S, Baumgartner C, Grond M, Hermsen A, et al. Predictors of and attitudes toward counseling about SUDEP and other epilepsy risk factors among Austrian, German, and Swiss neurologists and neuropediatricians. *Epilepsia* 2016; 57 (4): 612-20.

Capítulo 15

Estado epiléptico: actualidades en el diagnóstico y tratamiento

ELMA PAREDES ARAGÓN, SALVADOR MARTÍNEZ MEDINA

Introducción

El estado epiléptico es una presentación común en centros de segundo y tercer nivel de atención de urgencias médicas y neurológicas. Es, además, una urgencia neurológica que requiere evaluación inmediata y tratamiento para prevenir la posibilidad de morbilidad y mortalidad. Meldrum, en 1973, planteó una hipótesis inicial a partir de estudios en animales; definió al estado epiléptico por su temporalidad, luego de 30 minutos de crisis epilépticas motoras (antes denominadas convulsivas) que conducen a la muerte neuronal.¹ Con base en la preocupación del empeoramiento pronóstico de modelos animales, Lowenstein determinó que el estado epiléptico generalizado en el adulto y niños mayores de cinco años se diagnosticaba, operacionalmente, cuando: trascurrían más de cinco minutos de crisis continuas, o cuando sucedían dos o más crisis discretas y entre una y otra no había una recuperación completa de la consciencia.² En este capítulo se revisarán los conceptos básicos para el diagnóstico, procedimientos y tratamiento de pacientes con estado epiléptico.

Incidencia y prevalencia

La incidencia del estado epiléptico se llegó a calcular en 10 a 41 casos por cada 100,000 habitantes-año. De 4 a 16% de las personas con epilepsia padecerán estado epiléptico alguna vez en su vida y, aproximadamente, 54% de los estados epilépticos ocurren sin antecedente de epilepsia.³ Un estudio poblacional austriaco, basado en los criterios del 2015 de la ILAE para estado epiléptico, encontró que la incidencia en adultos fue de 36.1 para estado epiléptico, 12.1 para estado epiléptico no convulsivo, 7.2 para estado epiléptico refractario, por cada 100,000 habitantes-año. El estado epiléptico refractario tuvo una incidencia de 1.2 por cada 100,000 habitantes-año.⁴ Se esperaba que al utilizar la nueva clasificación de la ILAE hubiera mayor incidencia del diagnóstico, pero estos resultados también se replicaron en otros centros.

Repercusión de la enfermedad y morbimortalidad

A pesar de los esfuerzos para estandarizar la atención y tratamiento del paciente con estado epiléptico, la mortalidad continúa sin modificarse.⁵ Una revisión sistemática reciente analizó los factores asociados con la mortalidad a 30 días con 60 estudios incluidos. Los límites de mortalidad reportados fueron 15.9% para adultos y 3.6% para niños. La mortalidad fue de 17.3% en estado epiléptico refractario. La mortalidad en estado epiléptico es una complicación de la actividad cerebral epiléptica continua, con una demanda metabólica mayor, consecuencias deletéreas en circuitos y tejido neuronales y, significativamente, por la causa del estado epiléptico.

En un esfuerzo por determinar los factores de riesgo de estado epiléptico refractario, un estudio recopiló información de más de 80 países en distintos continentes. De estos, 75% provenían de países de alto ingreso y el resto de mediano ingreso, la edad media al momento del diagnóstico fue 40 años; 55% hombres, 62% sin antecedente de epilepsia. Un factor de riesgo de estado epiléptico refractario fue el retraso en el inicio del tratamiento, aunque el 74% de los estados epilépticos se trataron exitosamente.

Puesto que el estado epiléptico sigue sin tratarse adecuadamente, la mortalidad ha continuado en aumento en los últimos 30 años. Los nuevos medicamentos anticrisis, como levetiracetam y lacosamida, comienzan a convertirse en alternativas, que se discutirán en otras secciones de este capítulo.⁶

Definiciones y conceptos

Partiendo del concepto de que una *crisis epiléptica* es la ocurrencia *transitoria* de signos o síntomas debidos a una actividad sincrónica anormal cerebral, el estado epiléptico es una afectación en la capacidad cerebral para mermar esa actividad de *transitoria* a *continua*. Hasta antes del 2015 el estado epiléptico se definía como una condición caracterizada por una crisis epiléptica lo suficientemente prolongada o repetida a intervalos breves que implicaba una condición epiléptica perdurable. Esta definición era por demás confusa para los clínicos que trataban a pacientes con estado epiléptico.

A partir del 2015, el estado epiléptico se define como: una condición que resulta de una falla en los mecanismos responsables de término de crisis o de inicio de los mecanismos que llevan a crisis anormalmente prolongadas.⁷ Se define al estado epiléptico como una crisis clínica que dure más de 5 minutos o crisis continuas sin recuperación de la conciencia entre episodios. Es una urgencia neurológica e, incluso, en un comunicado establecido por la Liga Internacional de la Epilepsia (ILAE) se estableció que la frase de “tiempo es cerebro” acuñada para eventos vasculares cerebrales, también debe aplicarse al estado epiléptico debido a sus secuelas de muerte neuronal, generación de circuitos anómalos y zonas de gliosis o esclerosis mesial temporal.⁶

Fisiopatología: nacimiento de los tiempos T1 y T2

A partir del término de estado epiléptico surgen dos tiempos importantes: *T1*, que se refiere a la duración de la crisis que es más prolongada de lo común; *T2* se refiere al tiempo de actividad epiléptica posterior al que existe riesgo de consecuencias y daño neuronal a largo plazo.⁷ Estas dos dimensiones temporales se describieron con hallazgos de investigación y estadística clínica con lo que se pretendía establecer un valor funcional a cada una:^{2,8}

- a. T1 determina el tiempo en que debe iniciarse el tratamiento. El tiempo de crisis transcurrido para diagnosticar el estado epiléptico se estableció en 5 minutos (la mayoría de las crisis con actividad epiléptica en el electroencefalograma duran menos de 5 minutos).
- b. T2 determina cuán intensivo debe ser el tratamiento para prevenir consecuencias a largo plazo. El tiempo de corte se estableció en 30 minutos. **Figura 15.1**

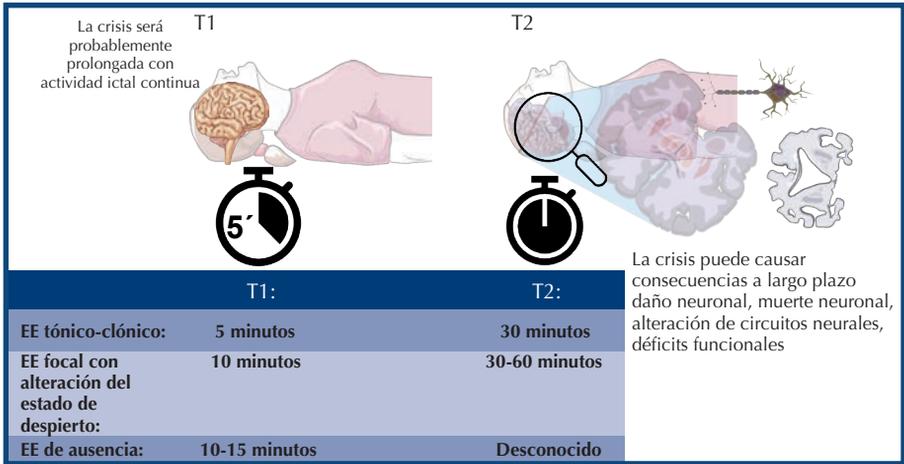


Figura 15.1. Definición operacional y consecuencias sin tratamiento a través del tiempo. EE: estado epiléptico.

Las imágenes se obtuvieron de la página Servier Medical Art, licenciada de Creative Commons Attribution 3.0, Unported License. (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

Se carece de evidencia contundente para establecer esta temporalidad. Estos conceptos se redactaron con evidencia contradictoria porque en el grado de daño neuronal intervienen múltiples factores, además de la temporalidad (edad, tipo de crisis, intensidad y localización del foco epiléptico).⁵ Las crisis repetitivas en el estado epiléptico reducen los mecanismos inhibitorios de sistemas como el gabaérgico (GABAA).⁹ Esta inhibición disminuida puede afectar los mecanismos de terminación de una crisis. Aún no se entienden debidamente los mecanismos que inician las crisis anormalmente prolongadas. La muerte neuronal y la que sobreviene durante el estado epiléptico son consecuencia de una transmisión excitatoria excesiva.

Ejes ILAE en el diagnóstico de estado epiléptico

Luego de sospechar el estado epiléptico, lo relevante es confirmar su diagnóstico. La ILAE estableció ejes diagnósticos para la investigación y elección de la conducta terapéutica para cada paciente en estado epiléptico.^{10,11} La última modificación de estos ejes la propusieron Trinka y colaboradores (2015), quienes establecieron cuatro ejes principales: semiología, etiología, correlatos de electroencefalograma y edad. **Figura 15.2**

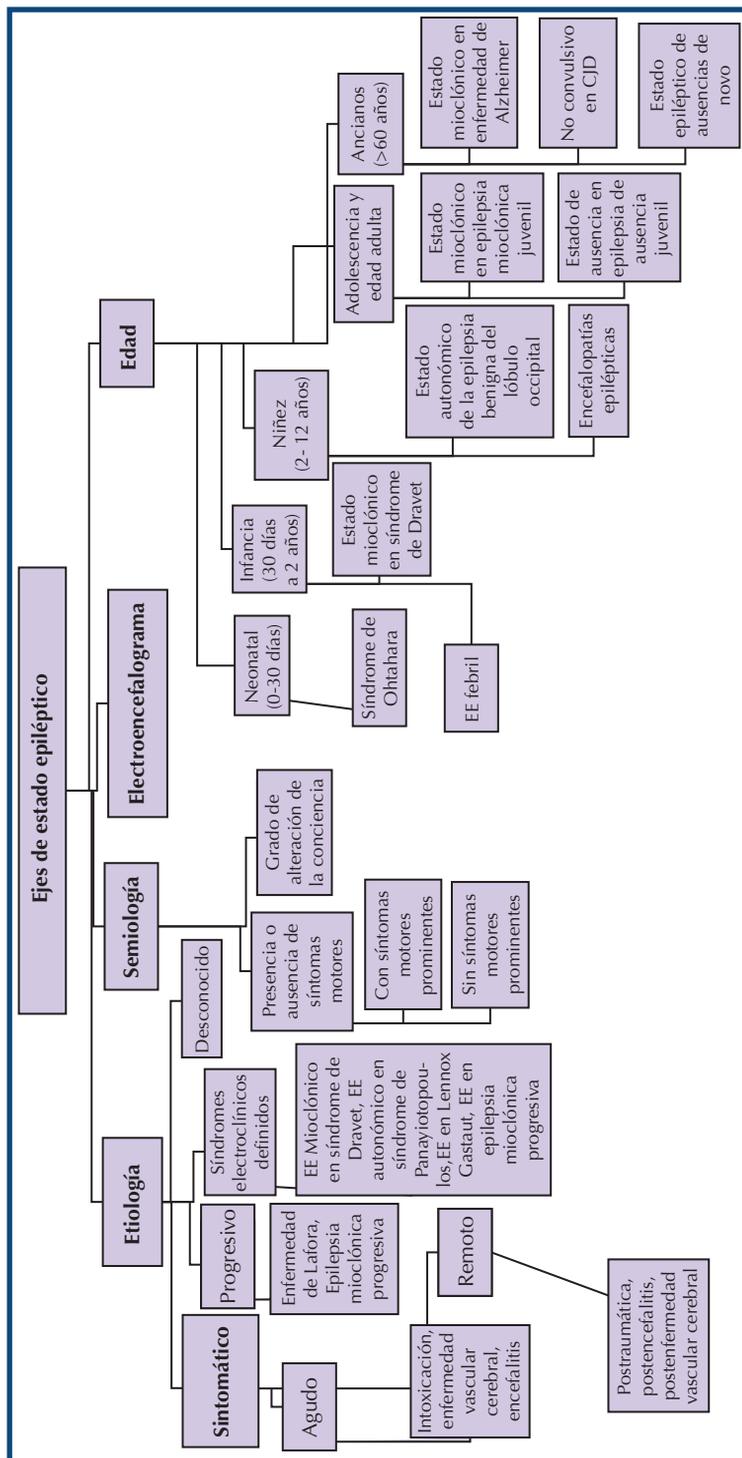


Figura 15.2. Ejes de Estado Epiléptico ILAE.
 EE: estado epiléptico, CID: Enfermedad por Creutzfeldt Jakob.
 Adaptado de: *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23.

- *Eje semiología (patrón clínico):* la semiología se clasifica, taxonómicamente, en dos categorías: existencia o no de síntomas motores y grado de alteración de la conciencia, posteriormente en esta se describe la semiología de crisis según la clasificación de ILAE.^{12,13}

Hace poco se agregó un término que se consideró predictor de desenlace en relación con la semiología: *evolución de los síntomas*. Ésta tiene una repercusión importante en los desenlaces del estado epiléptico convulsivo, exclusivamente cuando se comparaban con la secuencia de estado epiléptico no convulsivo que evoluciona a estado epiléptico convulsivo; este segundo desenlace tiene mejor pronóstico que la variante de estado epiléptico convulsivo que evoluciona a estado epiléptico no convulsivo.¹⁴ El estado epiléptico no convulsivo se determina por medio de un electroencefalograma, pero no existen criterios universalmente validados. Los que más se utilizan son los criterios de Salzburgo.¹¹

- *Eje etiología:* aquí se describieron dos categorías: etiología conocida (sintomática) y desconocida (criptogénica).¹⁵ **Cuadro 15.1**

La categoría de etiología conocida tiene, a su vez, subcategorías: agudas (vasculares, intoxicaciones, encefalitis), remotas (postraumáticas, posecefalíticas [la encefalitis autoinmunitaria es la más prevalente], posevento vascular), progresivas (tumor, Lafora, demencia) y síndromes electroclínicos.¹⁵

Cuadro 15.1. Etiología del estado epiléptico

Etiología	Proporción
Desconocida	23%
Infecciones	15%
Anoxia	11%
Vascular	11%
Reducción o suspensión de medicamento anticrisis	9%
Infecciones fuera del sistema nervioso central	9%
Otras *	7%
Traumatismo	5%
Encefalitis aguda	5%
Metabólicas	5%

* Etilismo, neoplasias cerebrales, inmunológicas, meningitis aguda, toxinas, eclampsia, displasia cortical, genética.

Adaptado de: *Epilepsia* 2015; 56 (10): 1515-23.

- *Eje hallazgos electroencefalográficos*: se basa en series de casos y consensos subdivididos según su localización (generalizada o lateralizada), nombre del patrón electroencefalográfico (descargas periódicas, delta rítmico o punta-onda), morfología (ondas, fases, polaridad de la onda), características relacionadas con el tiempo (prevalencia, frecuencia, duración, índice de inicio y dinámica), modulación (inducido por estímulos o espontáneo) y, finalmente, efectos de medicación en el estado epiléptico (electroencefalograma).¹⁶
- *Eje edad*: los casos se dividen en: neonatal (0 a 30 días), infancia (1 mes a 2 años), niñez (2 a 12 años), adolescencia y adultez (12 a 59 años) y adulto mayor (más de 60 años). Se describen también características del electroencefalograma según el grupo edad con síndromes electroclínicos.¹⁷

Estado epiléptico refractario y superrefractario

El *estado epiléptico refractario* es el que persiste a pesar de la administración de al menos dos medicamentos debidamente seleccionados y dosificados para administración parenteral, incluida una benzodiacepina. No se requiere un tiempo específico de duración de crisis.

El *estado epiléptico superrefractario* es el que persiste, al menos, 24 horas a pesar de: 1) uso de un anestésico sin interrupción, 2) tratamiento adecuado, 3) recurrente al retiro del anestésico y que 4) requiere reintroducción del anestésico. Se define como “anestésico” a: midazolam, propofol, fenobarbital, tiopental, ketamina, entre otros. Esto es, con la condición de que se indiquen a dosis anestésicas.¹⁴

Tratamiento

El tratamiento del estado epiléptico no ha experimentado mayores cambios a través de los años. La cantidad de fármacos disponibles no ha aumentado mucho y sigue siendo un reto para los médicos en los servicios de urgencias. En la actualidad, las guías para estado epiléptico propuestas por la ILAE y que se siguen con mayor frecuencia en el ámbito mundial son las propuestas por la Academia Americana de Neurología en 2016.¹⁰ Debe insistirse en capacitar al personal de salud que atiende pacientes con estado epiléptico en relación con las intervenciones conforme al tiempo que el paciente tiene la crisis.

El tiempo es relevante para los pasos a seguir:

0 a 5 minutos

Los expertos establecieron un esquema de uso fácil en el que asignaron 0 a 5 minutos para la estabilización hospitalaria o el cuidado primario del paciente. Durante este periodo deben cumplirse los siguientes objetivos:

- a. *Acciones iniciales:* priorizar la estabilidad hemodinámica, asegurar la vía aérea, colocar oxígeno si es necesario, vigilar los signos vitales, realizar el examen neurológico, tomar la glucometría capilar y administrar dextrosa y tiamina intravenosa.¹⁸
- b. *Estudios de laboratorio:* debe intentarse la canalización de una vía periférica, de ser posible tomar muestras de sangre para evaluar los electrolitos, valores de biometría hemática, perfil toxicológico y concentraciones de medicamentos anticrisis.¹⁸

5 a 20 minutos

Si la crisis continúa a pesar de las acciones iniciales (el parámetro establecido es de 5 a 20 minutos para el inicio del tratamiento endovenoso) la benzodiacepina es la medicación inicial de elección, con un nivel A de evidencia. Los de primera línea son:

- a. Midazolam intramuscular (10 mg en una sola dosis en pacientes con más de 40 kg).
- b. Lorazepam intravenoso (0.1 mg/kg/dosis, con posibilidad de repetir una dosis adicional).
- c. Diazepam intravenoso (0.15-0.2mg/kg/dosis, máximo 10 mg por dosis, con posibilidad de repetir la dosis en una ocasión).¹⁹

20 a 40 minutos

Si la crisis persiste se recomienda uno de los siguientes fármacos de segunda línea (no hay evidencia para preferir un fármaco en vez de otro):²⁰

- a. *Fosfenitoína intravenosa* (20 mg/kg, 1500 mg dosis máxima, se recomienda que la dosis sea única). La fosfenitoína es una prodroga de la fenitoína con las mismas propiedades farmacológicas que la fenitoína, pero con menores complicaciones. Las ventajas potenciales de la fosfenitoína no son por su efectividad sino por su seguridad. La fosfenitoína es más costosa a corto plazo. Su efectividad se ha probado in vitro e in vivo, sin ser superior a su precursora fenitoína.

Fenitoína: es el medicamento utilizado en algunos países donde no hay fosfenitoína para el estado epiléptico, como México. La fenitoína intravenosa se ha asociado con complicaciones hemodinámicas letales y reacciones en el sitio de inyección, incluidas la necrosis y la amputación de las extremidades.

- b. *Valproato intravenoso* (40 mg/kg, dosis máxima 3000 mg/dosis, dosis única)
- c. *Levetiracetam intravenoso* (60 mg/kg, máximo 4500 mg/dosis, dosis única).²¹

40 a 60 minutos

Si la crisis continúa, el siguiente paso es la medicación de tercera línea, en donde no hay evidencia clara para guiar el tratamiento en esta fase. Las opciones incluyen: repetición de los medicamentos de segunda línea o, bien, anestésicos como tiopental, midazolam, fenobarbital o propofol (conforme a su disponibilidad en la región y centro correspondiente). Con cualquiera de las opciones debe tenerse monitoreo continuo del electroencefalograma por al menos 24 horas, hasta iniciar el descenso de los fármacos sedantes.¹⁰

La **Figura 15.3** conjunta, de manera gráfica, las opciones terapéuticas en cada una de las fases de tratamiento. Una causa recurrente de resistencia a los fármacos es la infra-dosificación, responsable incluso hasta del 70% de esos casos.¹⁴

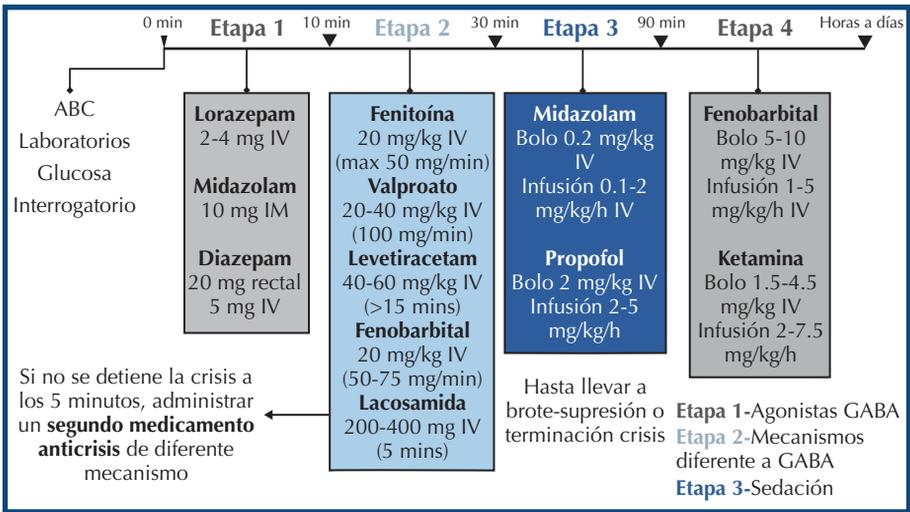


Figura 15.3. Tratamiento del de estado epiléptico. *Adaptado de: 2016 Oct;21(5 Neurocritical Care):1362-83.*

Atención complementaria: estudios de laboratorio y gabinete

Como parte de la atención integral de pacientes en las salas de urgencias en centros hospitalarios son necesarios diferentes estudios de imagen, laboratorios y de monitoreo que aporten información adicional y sean de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas.

Estudios de imagen en estado epiléptico

La resonancia magnética es una técnica útil para identificar anomalías perictales relacionadas con el estado epiléptico. Estos hallazgos son variables y se han identificado durante o después del estado epiléptico, relacionado con la causa. La información clave que puede obtenerse de los estudios de resonancia se divide en:

1. *Hipoperfusión cerebral* que refleja, directamente, la demanda hipermetabólica en el tejido cerebral por actividad ictal continua.
2. *Edema citotóxico* que refleja el daño neuronal esperado que ocurra en el tiempo T2. Estos hallazgos no siempre se encuentran y carecen de connotación pronóstica con la excepción de un estudio que mostró cambios en la difusión (DWI) perictal que

predispone a descargas lateralizadas periódicas (LPDs), que se sabe predisponen a crisis posteriores. Por ende, gran parte de los centros incluyen la secuencia de difusión como parte del estudio de resonancia magnética en estado epiléptico.¹⁴ Los cambios en la restricción son, prácticamente, indistinguibles en algunas ocasiones a aquellas vistas en etapas tempranas de evento vascular cerebral y deben correlacionarse, clínicamente, y no retrasar el tratamiento del estado epiléptico.

Estudios de laboratorio en estado epiléptico

Los estudios de laboratorio indispensables son: biometría hemática, electrolitos séricos, perfil toxicológico y concentraciones de medicamentos anticrisis que permitan identificar posibles causas que hayan desencadenado el inicio del estado epiléptico.¹⁸

Punción lumbar en estado epiléptico

La punción lumbar no es una herramienta diagnóstica en estado epiléptico; sin embargo, en algunos casos puede apoyar en la identificación de posibles causas subyacentes del estado epiléptico como: meningitis, encefalitis, hemorragia subaracnoidea y en la identificación de marcadores inflamatorios y datos sugerentes de procesos infecciosos en líquido cefalorraquídeo.

Por tanto, el estudio del líquido cefalorraquídeo por punción lumbar no se considera parte de los estudios a efectuar en acciones iniciales. Puede ser de utilidad en manifestaciones atípicas o resistentes.¹⁹

Monitoreo electroencefalográfico continuo en estado epiléptico

El monitoreo electroencefalográfico en pacientes en estado epiléptico es una herramienta importante para el diagnóstico y tratamiento. La monitorización continua puede proporcionar información de la actividad eléctrica del cerebro, incluida la duración, frecuencia y patrón de las descargas epilépticas.

El monitoreo también puede ser útil para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y ayudar a identificar el tipo de epilepsia subyacente y la localización de la actividad epiléptica, lo que puede ser importante para la planificación del tratamiento a largo plazo.

El monitoreo con electroencefalografía puede llevarse a cabo en diferentes entornos: unidad de cuidados intensivos, sala de emergencias o laboratorio de neurofisiología clínica. La duración del monitoreo depende de la necesidad clínica del paciente y puede variar desde unas pocas horas hasta varios días.¹⁹

Escalas de estado epiléptico y su utilidad pronóstica

Existen escalas desarrolladas, específicamente, para la clasificación y severidad pronóstica del estado epiléptico. Estas escalas son útiles para la estimación de desenlaces, decisión de tratamiento u observación de los pacientes en urgencias y unidad de terapia intensiva. Ninguno de estos exámenes tiene una estimación precisa o perfecta. La prevalencia varía entre centros e incluso en el mismo hospital. La escala más sencilla y utilizada es la de severidad de estado epiléptico (STESS, por sus siglas en inglés). Esta escala se aplica al llegar el paciente a un servicio de urgencias.^{14,23} (Cuadro 15.2) Esta escala se reprodujo de forma confiable en América Latina con resultados similares.²⁴

Cuadro 15.2. Escala de severidad en estado epiléptico (STESS)*

		Puntajes
Estado de consciencia	Alerta	0
	Somnolencia	0
	Estuporoso	1
	Comatoso	1
Peor tipo de crisis	Estado epiléptico mioclónico	0
	Estado epiléptico de ausencia	0
	Estado epiléptico focal con o sin alteración de la consciencia	0
	Estado epiléptico convulsivo en coma	1
	Estado epiléptico no convulsivo en coma	2
Edad	Menor de 65 años	0
	Mayor de 65 años	2
Antecedente de crisis previa	Sí	0
	No o desconocido	1

*Un resultado de 3 o más puntos: alto riesgo de mortalidad y en general es indicación de ingreso a una unidad de cuidados intensivos.

Otras manifestaciones de estado epiléptico

Estado epiléptico no convulsivo

El estado epiléptico no convulsivo se define, en el estudio de electroencefalografía, como la actividad epiléptica que no se acompaña

de actividad motora. Las manifestaciones clínicas tienen una expresión muy variada de síntomas que pueden incluir alteraciones del estado de despierto, afectivas, conductuales, afasia, de desorientación, senso-perceptivas (alucinaciones visuales, auditivas, olfativas) y cambios en el comportamiento.

Las manifestaciones dependen de la región cerebral en la que se establece la actividad epiléptico refractario.²⁴

Estado epiléptico focal motor (incluida la epilepsia parcial continua)

Se refiere a la actividad motora resistente de una extremidad o un grupo muscular. Su origen es una crisis de inicio focal. Los síntomas, además de la actividad motora localizada a un grupo muscular, pueden incluir otras alteraciones, como la de la consciencia o, bien, síntomas sensitivos de esa región corporal.

La epilepsia parcial continua es un subtipo del estado epiléptico focal motor con manifestaciones motoras y no motoras (sensitivas) de una región corporal en específico, con consciencia preservada y que, por definición operacional, tiene una duración mayor a 60 minutos.²⁵

Conclusiones

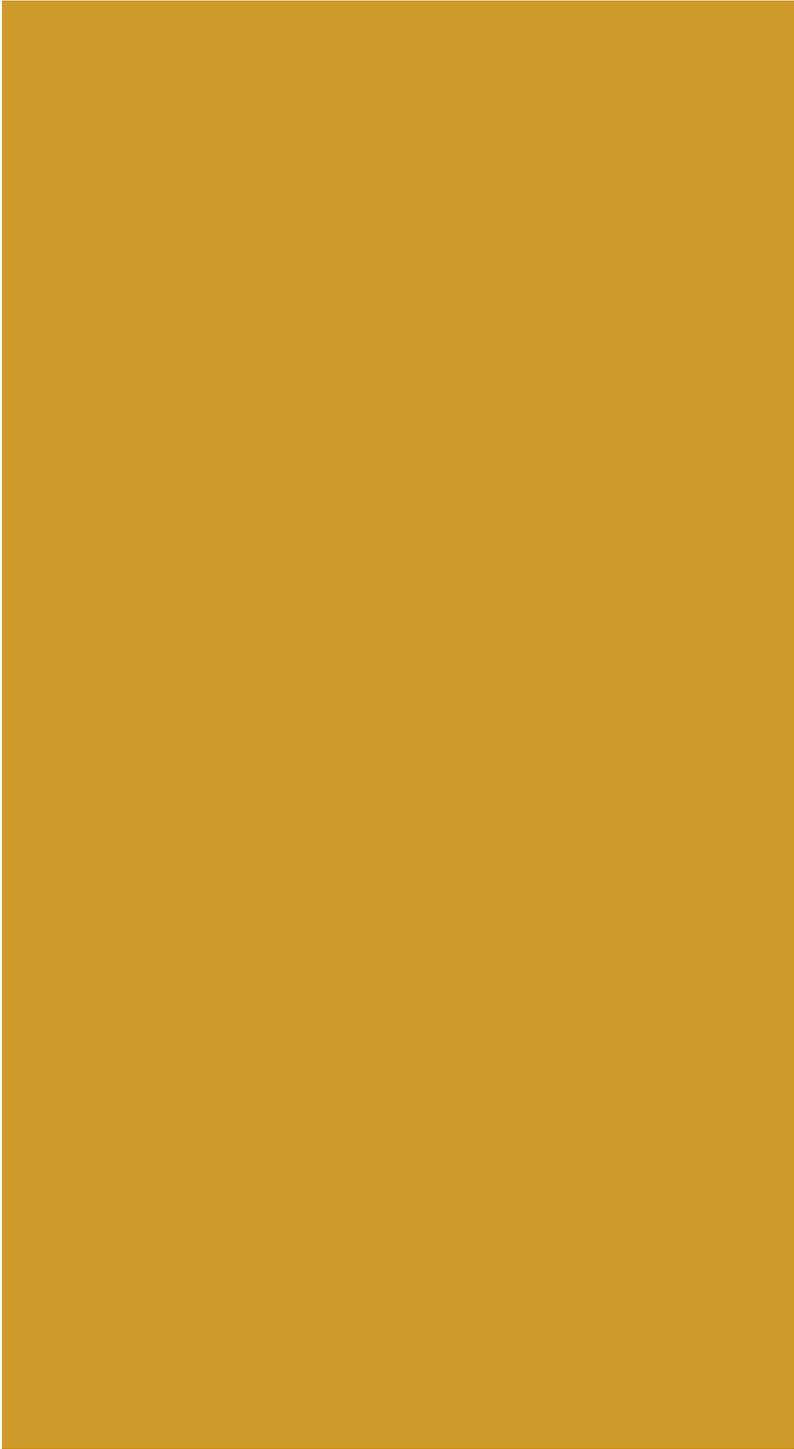
El estado epiléptico es una urgencia neurológica con importantes morbilidad y mortalidad. Todo médico que se dedica a la práctica clínica debe conocer las bases para tratar el estado epiléptico y el procedimiento inicial en pacientes con esta urgencia neurológica. El diagnóstico y tratamiento óptimo es decisivo para mejorar la calidad de vida, con efecto a largo plazo en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic Factors and Epileptic Brain Damage: Prolonged Seizures in Paralyzed, Artificially Ventilated Baboons. *Archives of Neurology* 1973; 29 (2): 82-7.
2. Lowenstein DH. Status Epilepticus: An Overview of the Clinical Problem. *Epilepsia* 1999; 40 (S1): S3-8.
3. Scott RC, Surtees RAH, Neville BGR. Status epilepticus: Pathophysiology, epidemiology, and outcomes. Vol. 79, *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 1998. p. 73-7.
4. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019 Jan 1;60(1):53-62.

5. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of Mortality in Status Epilepticus. *Epilepsia*. 1994;35(1):27-34.
6. Der-Nigoghossian C, Rubinos C, Alkhachroum A, Claassen J. Status epilepticus - time is brain and treatment considerations. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Aug 8];25(6):638-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31524720/>
7. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct 1;56(10):1515-23.
8. Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. Vol. 68, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 16-21.
9. Paredes-Aragón EM, Martínez-Medina S, Gomez-Figueroa E, Martínez-Juárez IE. Estado epiléptico: Innovaciones ante este constante reto neurológico. *Innovare: Revista de Ciencia y Tecnología* 2019; 8 (2): 101-7. <https://www.camjol.info/index.php/INNOVARE/article/view/9081>
10. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocritical Care* 2012; 17: 3-23.
11. Sutter R, Rüegg S, Kaplan PW. Epidemiology, diagnosis, and management of nonconvulsive status epilepticus: Opening Pandora's box. *Neurology: Clinical Practice*. 2012; 2: 275-86.
12. Reséndiz-Aparicio JC, Pérez-García JC, Olivas-Peña E, García-Cuevas E, Roque-Villavicencio YL, Hernández-Hernández M, et al. Clinical guideline: definition and classification of epilepsy. 2019. www.revmexneurociencia.com
13. Fisher RS, Helen Cross J, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. 2017;1-9.
14. Trinka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 2022; 28 (2): 559-602. https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2022/04000/Management_of_Status_Epilepticus,_Refractory.15.aspx
15. Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia* 2012; 53: 127-38. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2012.03622.x>
16. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998; 50 (3): 735-41.
17. Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy - A long-term observational study. *Epilepsy Research* 2014; 108 (10): 1817-24.
18. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366 (7): 591-600.
19. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17 (1): 3-23.
20. Alldredge BK, Gelb AM, Marshal Isaacs S, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345 (9): 631-37.
21. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983; 249 (11): 1452-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6131148>
22. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006; 67 (2): 340-42.

23. Giovannini G, Monti G, Tondelli M, Marudi A, Valzania F, Leitinger M, et al. Mortality, morbidity and refractoriness prediction in status epilepticus: Comparison of STESS and EMSE scores. *Seizure* 2017; 46: 31-37.
24. Millán Sandoval JP, Escobar del Rio LM, Gómez EA, Ladino LD, Ospina LML, Díaz DM, et al. Validation of the Status epilepticus severity score (STESS) at high-complexity hospitals in Medellín, Colombia. *Seizure* 2020; 81: 287-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927243/>
25. Wang X, Yang F, Chen B, Jiang W. Non-convulsive seizures and non-convulsive status epilepticus in neuro-intensive care unit. *Acta Neurologica Scandinavica* 2021; 143 (6): 684-85.



Capítulo 16

Epilepsia en la mujer y sus opciones terapéuticas

EMILIA M GONZÁLEZ VILLAGOMEZ, DIEGO A BARRIOS GONZÁLEZ,
LILIA J GÓMEZ RODRÍGUEZ, IRIS E MARTÍNEZ JUÁREZ

Introducción

La estimación mundial de mujeres en edad reproductiva y diagnóstico de epilepsia es de 15 millones. En las embarazadas, la epilepsia es el trastorno neurológico más frecuente: afecta al 1% de ellas y es un factor que contribuye de manera significativa a la morbilidad materna y perinatal.^{1,2}

En México existen pocos estudios epidemiológicos de prevalencia de epilepsia según el sexo. Las mujeres con epilepsia constituyen un grupo especial de pacientes, pues en ellas no solo se busca el control de las crisis, sino también valorar integralmente la repercusión de la enfermedad en otras cuestiones que afectan su calidad de vida y que son propias del género. Esto representa un reto en cuanto al tratamiento debido a los cambios hormonales en las distintas etapas de la vida, la manera en la que esos cambios afectan el metabolismo de los fármacos, incluidos algunos medicamentos anticrisis y, viceversa.³

Para reducir los riesgos es necesario que la atención médica sea adecuada desde la etapa de la preconcepción hasta la lactancia.¹

La anticoncepción y el adecuado consejo prenatal son decisivos debido a la potencial interacción entre los anticonceptivos y los medicamentos anticrisis, circunstancia que limita de manera muy importante las opciones y el potencial teratogénico de gran parte de ellos. Las mujeres con epilepsia, embarazadas, tienen un pronóstico más ominoso en comparación con la población general, con tasas de morbilidad y mortalidad más elevadas, por causas aún no determinadas.⁴

En las mujeres con epilepsia, la menopausia suele iniciarse a edades más tempranas, con las consecuentes complicaciones en relación con el riesgo cardiovascular y pérdida mineral ósea. La infertilidad y disfunción sexual son mayores en este grupo de pacientes, ya sea por cuestiones fisiopatológicas o por la situación psicosocial que soporta la mujer con el “estigma” de la epilepsia.

El tratamiento de la epilepsia en las pacientes pediátricas debe tener como objetivo no afectar el proceso de aprendizaje o el aspecto físico a largo plazo.³ Por lo tanto, deben considerarse los efectos adversos: hirsutismo, hiperplasia gingival y la alteración en los rasgos faciales asociados con la fenitoína y el valproato que puede generar caída de cabello, acné, hirsutismo, obesidad; el fenobarbital y topiramato tienen efectos cognitivos, a largo plazo.³

Las pacientes transgénero, con epilepsia, en tratamiento con medicamentos “reafirmantes de género”, como los análogos de hormona liberadora de gonadotropina, medroxiprogesterona, 17-beta-estradiol, espironolactona y estrógeno transdérmico disminuyen las concentraciones sanguíneas de medicamentos anticrisis (sobre todo lamotrigina) por interacción negativa con los hormonales.²

El tratamiento de las mujeres con epilepsia abarca casi la totalidad de los aspectos de su vida desde la adolescencia hasta la vejez, con gran parte de los esfuerzos actuales enfocados en la salud reproductiva.

Una publicación más reciente continúa reiterando que no es lo mismo ser mujer con epilepsia que ser hombre con la enfermedad.⁵

Cambios hormonales en la mujer y su relación con la epilepsia

Para comprender cómo los cambios hormonales influyen, significativamente, en el control de las crisis epilépticas es importante conocer la

neurobiología de las hormonas sexuales femeninas y su relación con la epilepsia.

El ciclo menstrual es el resultado de un proceso hormonal regulado por los centros neuroendocrinos del sistema nervioso central y los órganos sexuales femeninos (eje hipotálamo-hipófisis-ovario). Tiene una duración de 24 a 35 días (promedio 28), el inicio del sangrado menstrual es el primer día y el día 14 la ovulación. En ciclos de más de 28 días la ovulación se refiere como el día -14, dos semanas antes del día de la menstruación. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se produce y libera en pulsos desde el núcleo arqueado del hipotálamo, para llegar a la adenohipófisis y estimular la secreción pulsátil de la hormona estimulante de folículos (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La FSH es la que inicia la fase folicular, en la que los folículos ováricos maduran y comienza la secreción de estradiol (principal estrógeno en mujeres fértiles). La fase ovulatoria comienza luego del pico de estradiol, que provoca la liberación del folículo dominante. Mediante distintos mecanismos de retroalimentación negativa y positiva, el descenso del estradiol lleva a un incremento de la hormona luteinizante encargada de provocar la conversión del folículo en cuerpo lúteo, principal productor de progesterona (fase lútea). En ausencia de embarazo, el cuerpo lúteo se degenera y las concentraciones de progesterona y estradiol disminuyen progresivamente, lo que da lugar a la menstruación (fase menstrual). Las bajas concentraciones de progesterona incrementan la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina, con lo que el ciclo se repite. Así, el ciclo menstrual se divide en cuatro fases: 1) perimenstrual (días -3 a 3); 2) folicular (días 4 a 9); 3) ovulatoria (días 10 a -13) y 4) lútea (días -12 a -4). Los números negativos representan los días previos al primer día de menstruación del ciclo siguiente.⁶

Los estrógenos tienen receptores a nivel nuclear, subtipos ER α y ER β , distribuidos en distintas regiones cerebrales. Su efecto es dependiente de dosis, tiempo de exposición y modelo de epileptogénesis estudiado. Mediante modelos animales se ha demostrado que los estrógenos se unen a receptores GABA_A (con especial afinidad a las subunidades δ) y promueven la excitabilidad neuronal mediante cambios a corto y largo plazo (este último, mediante modificaciones directas en ARN mensajero que regula, a la baja, la síntesis de GABA). Reducen la actividad de la glutamato descarboxilasa en la amígdala y la sustancia nigra y actúan como agonistas de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en las dendritas de las neuronas piramidales CA1 del hipocampo, donde

promueven la hiperexcitabilidad. Participan en la función del sistema témporo-límbico, pues hay enzimas sintetizadoras de estradiol (citocromo P45017a y P450 aromatasas) en las neuronas del hipocampo, que pueden condicionar concentraciones de estradiol más elevadas que las séricas.^{6,7}

La progesterona, en cambio, tiene un amplio y reconocido efecto neuroinhibitorio. Atraviesa, sin muchas complicaciones, la barrera hematoencefálica y tanto ella como su neuroesteroide, la alopregnanolona, alcanzan concentraciones parecidas a las séricas. La alopregnanolona es un modulador alostérico positivo que actúa en los receptores GABA_A (también de manera predominante en su subunidad δ), potenciando el efecto inhibitorio, en especial en neuronas hipocampales. Este efecto es máximo justo a la mitad de la fase lútea, cuando sus concentraciones son mucho mayores, y al finalizar esta, el riesgo de excitabilidad se incrementa. Se describe otro mecanismo mediante el cual el descenso de la progesterona modifica la composición del receptor GABA_A al subtipo $\alpha\delta$, que es insensible a las benzodiazepinas y al GABA, pero permanece sensible a los neuroesteroides (estradiol), lo que contribuye a la hiperexcitabilidad perimenstrual. Por último, en estudios en células de Purkinje expuestas a progesterona se encontró una disminución en la respuesta al glutamato.⁷

Hay muchas otras hormonas que juegan un papel secundario en la evolución y comportamiento de la epilepsia: el patrón circadiano de la secreción de cortisol y su aumento en respuesta al estrés, lo que aumenta la excitabilidad neuronal local, las hormonas tiroideas y su papel en el desarrollo y función de las neuronas GABAérgicas, además de las múltiples alteraciones relacionadas con el consumo de gran parte de los medicamentos anticrisis, las bajas concentraciones de melatonina y otras alteraciones circadianas relacionadas con el descontrol de crisis en algunas pacientes. La prolactina se considera un potencial marcador bioquímico de crisis, pues se eleva en el posictal de manera inmediata y durante al menos 60 minutos, las concentraciones son más elevadas si la descarga epileptiforme viene del lado derecho.³

Epilepsia catamenial

Los primeros reportes de mujeres con epilepsia y exacerbación durante el periodo menstrual datan de 1881, mismos que continuaron durante los decenios de 1950, 1970, hasta la actualidad. Se le asignó el nombre de catamenial, del griego *katamenios* = mensual, a la exacerbación cíclica

de las crisis epilépticas durante periodos específicos del ciclo menstrual. Más de un tercio de las mujeres con epilepsia pueden tener un patrón catamenial, y muchas veces es causa de epilepsia farmacorresistente.^{6,7}

La gran variabilidad de la prevalencia reportada se debe a las distintas definiciones utilizadas para este patrón. Se han descrito prevalencias de hasta un 70% cuando se considera como catamenial, simplemente a una cantidad mayor de crisis durante alguna fase del ciclo menstrual en comparación con el basal. En otras series, en donde se requiere un aumento de al menos el doble o el triple en la cantidad de crisis, esta prevalencia cae hasta un 10 a 30%. En la actualidad se ha estandarizado la definición: “un aumento del doble o más en la frecuencia de las crisis durante una etapa específica del ciclo menstrual respecto al basal durante al menos dos ciclos menstruales consecutivos”.⁶

Cronobiológicamente se considera una alteración del ciclo infradiano (es decir, con periodicidad mayor a 24 h) y que muchas veces puede verse afectado por factores externos (astronómicos, ciclos circalunares - de acuerdo con el calendario lunar -). El ritmo circalunar en las mujeres varía según el sustrato neuroanatómico del foco epiléptico, con una mayor susceptibilidad en las que tienen epilepsia del lóbulo temporal izquierdo.⁷

Herzog y colaboradores (1997) describieron los tres patrones de exacerbación catamenial:

1. *Perimenstrual (C1)*: días -3 al 3. Exacerbación en los días próximos a la menstruación debido a la rápida caída de la progesterona. Es el patrón más frecuente y el que mejor responde al tratamiento hormonal.
2. *Periovulatorio (C2)*: días 10 al -13. Exacerbación durante los días próximos a la ovulación, debido al rápido aumento de las concentraciones de estradiol.
3. *Patrón lúteo (C3)*: días -12 al -4. Ocurre solo en ciclos con fase lútea inadecuada (fase folicular anormal, con ausencia de ovulación y deficiencia de progesterona en la fase lútea). Tienen un incremento en la relación estradiol-progesterona.

La distribución de estos patrones difiere entre los ciclos ovulatorios y los anovulatorios: C1 y C2 se encuentran en más del 80% de los ovulatorios y C3 en más del 70% de los anovulatorios. El *NIH Progesterone Trial* arrojó algunos otros datos interesantes relacionados: las crisis tóni-

co-clónicas se descontrolan con mayor frecuencia en comparación con las focales, con o sin alteración de conciencia, hay mayor descontrol en los ciclos anovulatorios en comparación con los ovulatorios; este fenómeno es más frecuente en epilepsias focales.^{3,6,8}

Aún no existe un tratamiento estandarizado ni aprobado oficialmente por la FDA. El consenso internacional ha dividido el tratamiento en dos grupos:

1. *Tratamientos no hormonales*
 - a. *Acetazolamida*: inhibidor de anhidrasa carbónica que, en algunos estudios, demostró una disminución del 40% en la frecuencia y 30% en la intensidad de las crisis. La posología acordada es de 250 a 500 mg diarios, 3 a 7 días antes de la menstruación.
 - b. *Clobazam*: benzodiacepina. Su administración intermitente de 20 a 30 mg al día ha disminuido hasta en un 50% las crisis. Suele administrarse 10 días antes del inicio de la menstruación.
 - c. *Medicamentos anticrisis*: de manera empírica se ha incrementado cíclicamente la dosis habitual en un 25 a 50% (valproato, levetiracetam), evitándolo en fármacos con propiedades farmacocinéticas inestables (fenitoína, carbamazepina). La lamotrigina, como medicamentos anticrisis no cíclico, se ha mostrado particularmente eficiente en estas pacientes.
 - d. Un régimen anticrisis convencional asociado con acetazolamida produjo una disminución del 50% en la frecuencia y un 30% en la gravedad de las crisis catameniales.
2. *Tratamientos hormonales*: siempre en asociación con medicamentos anticrisis.
 - a. *Cíclicos*: 200 mg de progesterona oral 3 veces al día los días 14 a 25, 100 mg dos veces al día los días 26 y 27 y 50 mg el día 28. Han demostrado mejoría en el patrón C1 con reducción hasta del 70% de las crisis generalizadas y focales con alteración de conciencia (NIH *Progesterone Treatment Trial*).
 - b. *Supresor*: en las pacientes con ciclos irregulares o que no respondieron adecuadamente al tratamiento cíclico. Se indica depomedroxiprogesterona parenteral en dosis suficientes para inducir amenorrea (promedio 120 a 150 mg). Se encontró una reducción en la frecuencia del 30%.^{3,6,7,9}

Tratamiento, indicaciones e interacciones medicamentosas en mujeres en edad fértil y con métodos anticonceptivos

Algunas epilepsias, como la mioclónica juvenil y la fotosensible suelen iniciarse en la pubertad. Otras, como la rolándica y de ausencias, pueden remitir porque se ven influidas por la producción de hormonas sexuales esteroideas; la menarca no parece exacerbar las epilepsias ya iniciadas.³

La epilepsia del lóbulo temporal izquierdo se asocia con altos pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que da como resultado elevación de LH, FSH y de testosterona, provocando el síndrome de ovario poliquístico; a su vez, la epilepsia del lóbulo temporal derecho implica elevaciones de la prolactina lo que contribuye a disminuir la fertilidad.³

Los medicamentos anticrisis pueden anticipar la menopausia cuatro años antes de lo esperado; esto se relaciona de manera inversamente proporcionalmente con la cantidad de medicamentos anticrisis consumidos.³

El valproato inhibe las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 lo que afecta la función sexual y tiroidea; se asocia con hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, aumento de peso y síndrome de ovario poliquístico (21 a 60%), trastornos menstruales, insuficiencia ovulatoria e infertilidad; por esto debe evitarse su indicación a pacientes en edad fértil.¹⁰

Los medicamentos anticrisis inductores de enzimáticos, como la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y oxcarbazepina se asocian con pérdida de la libido por disminución en la concentración de testosterona sérica total, índice de andrógenos libres, sulfato de dehidroepiandrosterona y estradiol, con concentraciones aumentadas de globulina transportadora de hormonas sexuales. También se alteran las concentraciones de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T3), que representan altas concentraciones, sin correlato de hipertiroidismo, por lo que no se considera necesaria una monitorización rutinaria del perfil tiroideo.¹⁰

También se ha reportado que el topiramato y la gabapentina causan anorgasmia. El levetiracetam y la lamotrigina se recomiendan ampliamente para mujeres en edad fértil por estar menos asociados con efectos teratogénicos; la lamotrigina se asocia con preeclampsia en el posparto.^{3,4,10}

El médico debe indicar un tratamiento integral a la mujer en edad fértil con epilepsia, que englobe el tratamiento del hirsutismo, acné, ganancia de peso. Los efectos adversos de los medicamentos anticrisis en la reproducción parecen ser reversibles si la medicación se retira antes de la edad fértil, sin olvidar tratar la parte psicosocial en este grupo poblacional.³

Epilepsia y suplementación con ácido fólico en la edad fértil o durante el embarazo

La prevención de malformaciones congénitas en los hijos de mujeres con epilepsia no se ha demostrado. Algunos medicamentos anticrisis puedan interferir con el folato y requerir dosis más altas de fenitoína y primidona.^{4,10}

El consumo de ácido fólico antes del embarazo reduce el riesgo de aborto espontáneo en mujeres con epilepsia. Se recomiendan dosis de 4 mg al día y hasta 5 mg diarios para todas las mujeres con mayor riesgo, como las que han tenido embarazos previos que incluyen defectos del tubo neural o anencefalia.^{3,4,10}

Indicaciones e interacciones con métodos anticonceptivos

Es aconsejable ofrecer un adecuado asesoramiento en anticoncepción antes de llegar a la edad sexualmente activa, porque existen varios medicamentos anticrisis con potencial efecto teratogénico. Diversos estudios revelan que entre 60 y 65% de los embarazos no son planificados en las pacientes con epilepsia, dato alarmante porque es aconsejable efectuar ajustes terapéuticos un año antes de la concepción planificada.¹⁰

Los anticonceptivos hormonales tienen mayor tendencia a fallar en mujeres que consumen medicamentos anticrisis y, a su vez, los anticonceptivos pueden interferir en los efectos de los medicamentos anticrisis, lo que resulta en menos opciones anticonceptivas.¹⁰

Un claro ejemplo es el etinilestradiol, que provoca disminución del 50% en las concentraciones de lamotrigina e incremento del riesgo de recurrencia de crisis durante las semanas 2 y 3 del consumo de anticonceptivos orales (ACO), aumenta el riesgo de efectos adversos de la lamotrigina en la última semana del anticonceptivo porque las concentraciones de la lamotrigina se incrementan entre 80 y 100% con las

píldoras placebo. Además, la lamotrigina aumenta las concentraciones de FSH y LH y ocasiona una pobre supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, por lo que la seguridad anticonceptiva tampoco puede garantizarse.³

El valproato también se ve afectado, con reducción en su concentración; sin embargo, la concentración del etinilestradiol es más alta con el valproato, lo que aumenta la eficacia de la anticoncepción y ocasiona la disminución del sangrado intermenstrual (indicador de que la dosis del anticonceptivo es insuficiente). Las dosis de estrógeno, para regular, pueden incrementarse a 75 o 100 µg aunque esto, a su vez, aumenta el riesgo de tromboembolismo.³

Existen dos mecanismos que explican la falla de los anticonceptivos orales combinados en las mujeres con epilepsia:

- a. La inducción de las enzimas microsomales hepáticas
- b. El incremento en la capacidad de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).³

Los medicamentos anticrisis que se consideran más seguros al combinarse con anticonceptivos en dosis estándar, son los no inductores enzimáticos: valproato, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, tiagabina, benzodiazepinas, etosuximida, vigabatrina y zonisamida.³

Los medicamentos anticrisis inductores enzimáticos de CP450 y CP3A4 producen mayor depuración de los esteroides sintéticos en el hígado, lo que ocasiona falla de los anticonceptivos orales. Por esto se recomienda incrementar la dosis de etinilestradiol mínimo a 50 µg y usar métodos de barrera o espermicidas adicionales con el consumo de: fenitoína (con mayor incidencia de falla), fenobarbital y carbamazepina (reduce un 50% las concentraciones de etinilestradiol y de varias progestinas sintéticas), felbamato, rufinamida, oxcarbazepina, primidona, y topiramato.³

Los anticonceptivos con dosis bajas e intermedias de progestinas son ineficaces y no están recomendados, pero son una alternativa excelente para las mujeres en lactancia.³

En mujeres que toman medicamentos anticrisis, inductores de enzimas hepáticas, no se recomienda el uso del implante anticonceptivo.

En relación con los parches transdérmicos y anillo transvaginal faltan estudios acerca de sus efectos, pero todo parece indicar que tienen las mismas interacciones.³

Los anticonceptivos opcionales que no tienen interacción con los medicamentos anticrisis son: el acetato de medroxiprogesterona, los dispositivos intrauterinos (DIU), los métodos de barrera y la esterilización quirúrgica.³

El uso del DIU con levonogestrel está indicado como primera línea en mujeres tratadas con medicamentos anticrisis inductores enzimáticos, al no verse afectados por su acción. Existe poca probabilidad de efectos secundarios graves, y parece no influir en las concentraciones plasmáticas de la lamotrigina. El DIU-T de cobre es un método aceptable, sin interacciones farmacológicas; es muy poco probable que su eficacia se vea afectada por medicamentos anticrisis al actuar localmente.³

Se han reportado tasas de fracaso en el primer año de sólo 0.2% con el DIU liberador de levonogestrel y 0.8% en el DIU de cobre. Esta es la razón por la que son métodos ampliamente recomendados. Cifras relevantes al compararlas con las tasas de embarazo reportadas de un 7% con los anticonceptivos y un 15 a 20% con los métodos de barrera.³

La esterilización quirúrgica es un método irreversible indicado cuando no hay deseo de concepción, ante el fracaso de otros métodos, la probabilidad de embarazo que representa una grave amenaza para la salud de la paciente, deseo de evitar transmitir enfermedades hereditarias y en casos de psicopatologías graves. En la actualidad se dispone de tres técnicas: oclusión tubárica bilateral mediante histeroscopia mediante la técnica de ESSURE (insertando un resorte) o ADIANA (aplicando radiofrecuencia), y la clásica salpingoclasia bilateral mediante minilaparotomía o laparoscopia.³

Anticoncepción de emergencia en epilepsia

Existen pocos datos de la dosis necesaria de la anticoncepción de emergencia en pacientes con epilepsia que toman medicamentos anticrisis. La opción preferida de anticoncepción de emergencia es el DIU-T de cobre (de 7 hasta 15 días poscoito).³

Una indicación para las mujeres que consumen medicamentos anticrisis inductores enzimáticos y que están paralelamente tomando levonorges-

triel de 0.75 mg es tomar un total de 2.25 mg (tres tabletas) en una sola dosis, y si están tomando levonorgestrel de 1.5 mg deben sumar un total de 3 mg (dos tabletas) en una sola dosis. Si no se utilizan medicamentos anticrisis inductores enzimáticos se debe seguir el esquema tradicional de levonorgestrel 1.5 mg seguida de una segunda dosis de 0.75 mg 12 horas posteriores a la primera toma. Ambas opciones deben consumirse durante las 72 horas siguientes al coito sin protección.³

Indicación de medicamentos anticrisis durante el embarazo y lactancia (Figura 16.1)

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes durante el embarazo, con una prevalencia del 0.3 al 0.7%;¹⁰ la mayoría de las pacientes cursará con embarazos normales y el 96% tendrán un hijo sano.⁴ El objetivo terapéutico es mantener un adecuado control de las crisis con dosis óptimas comprobadas a través de la medición de las concentraciones séricas del medicamento anticrisis lo más temprano durante la concepción (siempre que esto sea posible). Valga resaltar que la mayoría de las embarazadas (54 al 80%) mantendrá su patrón de crisis previo a la concepción, 15 a 32% aumentarán y un 3 a 24% disminuirán.^{3,10}



Figura 16.1. Riesgo de malformaciones congénitas y reducción de la capacidad cognitiva asociado con la exposición de medicamentos anticrisis en mujeres embarazadas con epilepsia.^{23,24}

Los cambios fisiológicos durante el embarazo alteran la farmacocinética y dosis de lamotrigina, levetiracetam, topiramato, valproato, zonisamida, carbamazepina, oxcarbazepina, primidona, fenobarbital y fenitoína, por lo que la dosis de estos medicamentos anticrisis debe aumentarse durante el embarazo. El riesgo de agravamiento se incrementa considerablemente si las concentraciones del medicamento anticrisis disminuyen en un 35 % o más desde la concentración objetivo inicial. La concentración sérica de la gabapentina no se ve afectada, y se desconocen datos relacionados con la lacosamida durante el embarazo.^{3,10}

Por lo anterior es razonable considerar un aumento en la dosis del medicamento anticrisis después del primer trimestre en un 30 a 50% (aún considerada menos de lo necesario). Esta medida de intervención debería aplicarse, al menos, en las mujeres cuya epilepsia fue sensible a los cambios en las concentraciones de medicamentos anticrisis antes del embarazo y que iniciaron éste en la concentración más baja del medicamento anticrisis. Si la mujer está experimentando náuseas e hiperémesis gravídica, el asesoramiento médico debe incluir estrategias para volver a administrar la dosis si la emesis ocurre poco después de la ingestión del fármaco.^{4,10}

En el posparto deben reducirse los medicamentos anticrisis si estos fueron reajustados, para evitar la toxicidad. Las concentraciones de los medicamentos anticrisis aumentan a medida que se revierten los cambios fisiológicos del embarazo.⁹

Los nuevos medicamentos anticrisis poseen una tasa de efectividad similar a los clásicos, pero tienen mejor tolerancia, menor probabilidad de interacciones medicamentosas y efectos adversos menos graves.⁴

El levetiracetam y la lamotrigina, se recomiendan en mujeres con epilepsia que están planificando un embarazo y buscan, de manera adecuada, la asesoría preconcepcional. La lamotrigina en monoterapia como politerapia se ha asociado con hemorragia en el embarazo.³

Si bien el valproato reporta mejor control de las crisis durante el embarazo, es un fármaco que no se recomienda en las embarazadas por sus altos índices de teratogenicidad y efectos negativos en el neurodesarrollo (**Cuadro 16.1**). Sin embargo, si la paciente se encontraba en tratamiento con valproato antes del embarazo y continuó con este medicamento anticrisis durante el primer trimestre, no se recomienda

Cuadro 16.1. Principales malformaciones congénitas asociadas con los medicamentos anticrisis

Medicamento anticrisis	Porcentaje de malformaciones congénitas	Malformación congénita más frecuente
Carbamazepina	5%	Cardiacas (1%) Renales (1%) Hipospadias (1%)
Lamotrigina	3%	Cardiacas (1%)
Levetiracetam	3%	Cardiacas (1%)
Oxcarbacepina	3%	Cardiacas (1%)
Fenobarbital	6%	Cardiacas (3%) Defectos del tubo neural (1%) Polidactilia (1%)
Fenitoína	6%	Cardiacas (4%) Defectos del tubo neural (1%)
Topiramato	4%	Cardiacas (2%) Hipospadias (1%)
Valproato	10%	Cardiacas (2%) Hipospadias (2%) Defectos del tubo neural (1%) Polidactilia (1%) Renal (1%)

el retiro del fármaco o el cambio por otro medicamento anticrisis porque representa un mayor riesgo de descontrol de crisis, con daño potencial para la madre y su hijo.¹⁰

El riesgo de hemorragia posparto y la inducción del trabajo de parto aumentan con los medicamentos anticrisis, al igual que el ingreso a unidades de cuidados intensivos de la madre y el recién nacido (que puede ser pretérmino y tener retraso del crecimiento intrauterino). Los reportes estadísticos de estado epiléptico no se ven aumentados, pero la tasa de mortalidad sí es mayor en este grupo poblacional, sobre todo debido a muerte súbita inesperada en epilepsia.³

El diagnóstico de epilepsia *per se* no es una indicación de cesárea ni de inducción del trabajo de parto. Entre las indicaciones de cesárea a una mujer con epilepsia se encuentran: agravamiento de las crisis, es decir, que aumenten en frecuencia y duración; que la paciente se encuentre en riesgo de estado epiléptico, agregadas a las indicaciones para la población en general como el sufrimiento fetal.¹¹

Metabolismo de medicamentos anticrisis durante el embarazo

Durante el embarazo la mujer experimenta múltiples cambios fisiológicos, uno de los principales órganos que sufren estos cambios son los riñones porque incrementan su tamaño en alrededor de un 30%. En consecuencia, hay un incremento en el flujo sanguíneo que se ve traducido en el aumento de la tasa de filtración glomerular de un 40 a 65% y 50 a 80%¹ lo que explica las alteraciones farmacocinéticas que sufren los medicamentos anticrisis. De éstas las más notables son: aumento del volumen de distribución, absorción alterada, excreción renal elevada e inducción del metabolismo hepático.¹⁰

Para el tratamiento de la epilepsia se cuenta con fármacos de primera generación (carbamazepina, fenobarbital, topiramato, valproato) y de segunda generación. En las pacientes embarazadas se prefieren estos últimos: levetiracetam, lamotrigina y oxcarbazepina.⁹

Los estudios recientes muestran que la indicación del levetiracetam ha ido en aumento, en contraparte con la carbamazepina para la que se documentó un descenso junto con la fenitoína y el fenobarbital, además de un leve descenso del valproato, y un leve aumento de lamotrigina y oxcarbamazepina.⁹ Esto quizá se debe a los riesgos teratogénicos que implican, que más adelante se describirán.

Debido al menor riesgo de teratogénesis, los medicamentos anticrisis más indicados en la actualidad para el control de las crisis epilépticas en el embarazo son el levetiracetam y la lamotrigina. Sin embargo, deben estar con estrecha vigilancia ya que debido a los cambios fisiológicos mencionados, estos fármacos sufren un mayor aclaramiento y, por lo tanto, se verá reflejado en las concentraciones séricas. Por esto se recomienda determinar las concentraciones séricas del medicamento anticrisis en la etapa previa al embarazo, durante un periodo de buen control de crisis epilépticas y utilizar este valor como meta durante el embarazo.

Si bien existen recomendaciones de monitoreo trimestral o mensual de las concentraciones séricas de medicamentos anticrisis en pacientes embarazadas, no existe un consenso al respecto y se ha mencionado que tal vigilancia debe individualizarse para cada paciente.¹¹

Epilepsia y periodo de lactancia

La lactancia materna se asoció con un menor deterioro del neurodesarrollo a los 6 y 18 meses que los hijos que no amamantaron o los que amamantaron durante menos de seis meses⁴ y tenían, además, niveles de coeficiente intelectual más altos a los seis años.¹⁰

La explicación del porqué los medicamentos anticrisis generalmente no afectan al lactante, radica en la insuficiente liposolubilidad de los medicamentos anticrisis en la leche materna, la concentración en el plasma materno, la relación leche-plasma, el volumen ingerido, absorción, metabolismo y excreción del recién nacido. Los medicamentos anticrisis no suelen producir efectos no deseados en el lactante, con excepción de los barbitúricos, benzodiacepinas, lamotrigina, zonisamida y etosuximida cuyas concentraciones pueden elevarse y provocar letargo, irritabilidad e hiporexia en el infante. Por lo anterior, se aconseja obtener una dosis efectiva baja en la madre y vigilar su concentración sérica en el infante solo si hay signos de potenciales efectos adversos.^{3,4}

Antes del nacimiento del hijo de una madre con epilepsia es importante discutir los deseos y estrategias para el periodo de lactancia; tomar en cuenta las consideraciones generales para prevenir la aparición o exacerbación de crisis en el posparto relacionadas con la privación del sueño debido al amamantamiento nocturno. Se sugiere la conveniencia de crear “turnos para que la madre pueda conseguir un sueño regular e ininterrumpido”.¹⁰

Complicaciones

La mortalidad materna en mujeres con epilepsia es diez veces mayor que en mujeres sin epilepsia.¹² La mortalidad materna “grave” en esta población se ha asociado con el tipo de crisis: focal, generalizada o no especificada y si requirieron transfusión o tuvieron hemorragia durante el parto.¹³ La mortalidad materna “súbita” es otro tipo de mortalidad materna documentada en mujeres con epilepsia, en ausencia de causas anatómicas o toxicológicas, con una prevalencia baja, de 0.066 por 100,000 habitantes. Un reporte de Japón analizó su asociación con el tipo de crisis, frecuencia, años de duración y monoterapia en comparación con no terapia.¹⁴ Las complicaciones asociadas con la epilepsia durante el embarazo, hospitalización y el parto incluyeron: muerte durante la hospitalización, morbilidad materna grave, parto por cesárea, hemorragia posparto, desprendimiento de placenta, preeclampsia, parto

prematureo, ruptura prematura de membranas y muerte o daño fetal in útero por exposición a medicamentos anticrisis.¹⁵ La gravedad de las crisis en la madre y el riesgo incrementado de complicaciones obstétricas también incluyen trastornos hipertensivos del embarazo y aborto. No obstante, la mayoría de las pacientes con epilepsia tendrán una evolución normal del embarazo, el 67% cursará libre de crisis donde el periodo con más incidencia será el parto con tasas de aproximadamente 1 a 2% de incidencia de crisis.¹⁰ Un estudio de seguimiento (1997-2011) efectuado en Suecia incluyó 1,424,279 partos en la muestra; de este total, 5373 nacimientos fueron entre 3586 mujeres con epilepsia. La media de edad al primer parto de la cohorte de epilepsia fue de 30.54 (5.18) años. Se documentó que, en general, la medicación anticrisis no se asoció con eventos adversos.¹⁶

La frecuencia de las crisis antes del embarazo representa el mejor predictor de agravamiento a lo largo de éste. Las mujeres con crisis en el mes previo a la concepción tienen un riesgo 15 veces mayor de descontrol. Alrededor del 80% de quienes no tienen crisis en su último año, cursan el embarazo sin éstas. La epilepsia en la mujer embarazada y el consumo de medicamentos anticrisis durante la gestación es un campo de interés por su asociación, a la fecha poco clara. Un estudio danés, de cohorte poblacional, incluyó 1,862,474 niños nacidos vivos o muertos entre 1981 y 2016; de estos, 12,026 niños fallecieron durante el seguimiento: 170 (1.4%) eran hijos de madres con epilepsia. La mortalidad general fue mayor entre los hijos de madres con epilepsia en comparación con los de madres sin la enfermedad, con un exceso de mortalidad solo en el primer año de vida. Cuando el análisis se restringió a los niños nacidos a partir del año 2000, el exceso de mortalidad observado en el primer año de vida entre los niños de madres con epilepsia ya no era evidente, lo que llevó a los autores a concluir que la seguridad de los medicamentos anticrisis puede ser una de las variables que pueden explicar este resultado.¹⁷

Enfermedad hipertensiva del embarazo y epilepsia

La enfermedad hipertensiva del embarazo representa un conjunto de cuatro trastornos en los que se incluyen: hipertensión gestacional, síndrome de preeclampsia y eclampsia, síndrome preeclampsia superpuesto a hipertensión crónica e hipertensión crónica. La prevalencia de preeclampsia es significativamente más alta en pacientes con epilepsia, sobre todo asociada con los medicamentos anticrisis, como el valproato. También se ha documentado un aumento mayor en mujeres

con epilepsia y trastornos alimenticios con insistencia en la distorsión de la imagen corporal y los atracones.⁴

Hemorragia posparto y epilepsia

La mujer con epilepsia tiene un riesgo aumentado de hemorragia posparto, definida como una pérdida sanguínea igual o mayor a 500 mL durante el trabajo de parto o posterior a éste. Esto se asocia con el valproato y lamotrigina como medicamentos anticrisis. También se ha asociado un mayor incremento de la atonía uterina en mujeres con epilepsia, esto quizá asociado con el aumento del riesgo de sangrado y las consecuencias de un trabajo de parto complicado. Un análisis sistemático de reportes de países industrializados y en vías de desarrollo (1990-2015) de mujeres embarazadas con epilepsia, evaluó el riesgo de complicaciones obstétricas prenatales, intraparto o posnatales y cualquier complicación neonatal y encontró una asociación, pequeña pero significativa, entre un diagnóstico de epilepsia y una complicación. Esto llevó a los autores a insistir en la necesidad de brindar consejería a las mujeres.¹²

Epilepsia y menopausia

Hace un par de décadas, la revista *Neurology* invitó a reflexionar acerca de la “ciencia” que existe detrás de la epilepsia, uno de los trastornos neurológicos más frecuentes, y la compleja interacción que ésta guarda con las hormonas reproductivas.¹⁸ Una publicación más reciente continúa reiterando que *no es lo mismo ser mujer con epilepsia que ser hombre con la enfermedad*.⁵ Debido a la multidireccionalidad que se observa entre las hormonas, las crisis epilépticas y los medicamentos anticrisis con su clara implicación de género. Las mujeres con epilepsia experimentan cambios en la frecuencia y gravedad de las crisis asociados con los ciclos menstruales (denominada epilepsia catamenial) y estos cambios pueden extenderse a la vida reproductiva e incluir a la menopausia. Entre las alteraciones observadas y que van a producir un desenlace adverso durante la menopausia, están los medicamentos anticrisis que pueden exacerbar el riesgo de trastornos endocrinos reproductivos. Las tasas de fertilidad son más bajas en estas mujeres, con mayor probabilidad de tener ciclos menstruales anovulatorios, una liberación anormal de hormona luteinizante en la hipófisis y concentraciones alteradas de esteroides en los ovarios. La detección del ovario poliquístico es mayor entre quienes toman valproato.¹⁸

Las fluctuaciones hormonales en el ciclo menstrual tienen repercusión en la enfermedad en mujeres con epilepsia catamenial. Recientemente se registró un aumento en la frecuencia de epilepsia entre mujeres de mayor edad, por lo que resulta de suma importancia comprender el mecanismo que subyace a estos cambios hormonales durante la perimenopausia y si la epilepsia catamenial puede agravarse o disminuir durante este periodo del ciclo vital de una mujer.

Otro de los efectos adversos reportado en mujeres con epilepsia que reciben terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia es la exacerbación de la osteoporosis (con incremento de fracturas concomitante), y la interacción existente entre la terapia de reemplazo hormonal y la frecuencia de las crisis epilépticas, así como los trastornos del sueño que se observan cuando no existe un tratamiento adecuado de los síntomas sobre todo de los bochornos.¹⁹ A pesar de ello no existen estudios longitudinales que permitan generar la evidencia necesaria que ilustre lo que sucede durante la transición a la menopausia entre mujeres con epilepsia.²⁰

En un estudio cualitativo se entrevistó a 42 mujeres (con límites de 41 y 86 años) para documentar el efecto de la menopausia y perimenopausia en el curso de la epilepsia y determinar si el tipo de crisis epiléptica, la terapia hormonal de reemplazo o un antecedente de crisis catameniales tenía un efecto en el curso de la enfermedad. La terapia hormonal de la menopausia no tuvo un efecto significativo en las crisis; sin embargo, un patrón de crisis catameniales se asoció, significativamente, con un aumento en la perimenopausia ($p = 0.02$). Los autores formularon la hipótesis de que este patrón de crisis catameniales podría estar asociado con una disminución de las crisis durante la menopausia.²¹

Las mujeres con epilepsia son más susceptibles a tener la menopausia a una edad más temprana que las libres de crisis, incluso se ha visto que se inicia 3 a 4 años antes de lo esperado. No obstante, también se han registrado concentraciones inferiores de la hormona antimülleriana (se cuantifica para conocer la reserva ovárica) que podrían explicar el inicio temprano del periodo menopaúsico en estas pacientes.⁴ Durante la perimenopausia, la frecuencia de crisis puede, incluso, aumentar debido a los cambios rápidos en las concentraciones de estrógeno y progestágeno que contribuyen a la excitabilidad neuronal. Con el descenso hormonal asociado con la menopausia se ha observado una reducción de la frecuencia y severidad de las crisis, lo que hace pensar que sí existe una relación causal que conllevan las hormonas femeninas;

por esto debe evitarse la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con epilepsia durante la menopausia.

Cuando la terapia de reemplazo hormonal con base estrogénica se indica a mujeres con epilepsia tratadas con lamotrigina se registran bajas concentraciones de esta última. Las alteraciones en el metabolismo óseo son consecuencia de los cambios fisiológicos asociados con la menopausia: osteoporosis, fracturas patológicas y disminución de la densidad mineral ósea. En mujeres con epilepsia los medicamentos anticrisis, específicamente los que funcionan como inductores enzimáticos, se asocian con disminución de la densidad mineral ósea por un mecanismo multifactorial de causa aún no del todo clara. Esto tiene como consecuencia un aumento en el porcentaje de fracturas patológicas en mujeres con epilepsia.

Conclusión

Toda mujer en edad fértil, con intenciones reproductivas o quienes están en el periodo peri o menopáusico deberán ser valoradas y recibir consejería por parte de un equipo multidisciplinario para evaluar los posibles riesgos y beneficios de la medicación anticrisis. En el caso del primer grupo, se conoce que el valproato implica el mayor riesgo teratogénico conocido en el embarazo y solo debe prescribirse a mujeres en edad fértil, con seguimiento médico riguroso, en un entorno especializado. El esquema óptimo a seguir es un reto terapéutico debido a la falta de evidencia que sustente las opciones y, en los casos de difícil control, este escenario se exagera. El embarazo ya no debiera constituir un escenario adverso para las mujeres con epilepsia si reciben una atención y seguimiento óptimo e individualizado.

REFERENCIAS

1. Carrillo-Mora P, et al. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Revista de la Facultad de Medicina (México)* 2021; 64 (1): 39-48.
2. Jetté N. *Epilepsy. Continuum (N Y)*. 2022;28(2):410.
3. Castro Martínez E. *Epilepsia En la mujer*. 1ª ed. Ciudad de México: Editorial Grafisa, 2018; 284.
4. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol* 2019; 18 (5): 481-91.
5. Sveinsson O, Tomson T. Epilepsy and menopause: potential implications for pharmacotherapy. *Drugs Aging* 2014; 31 (9): 671-5. doi:10.1007/s40266-014-0201-5
6. Moscol G, Espino PH, Mayor LC, Burneo JG. Epilepsia con patrón catamenial. *Rev Neurol* 2022; 74 (9): 303-11.

7. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure* 2015; 28: 18-25.
8. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008; 17 (2): 151-59.
9. Martínez Ferri M, Peña Mayor P, Pérez López-Fraile I, Escartin Siquier A, Martín Moro M, Forcadas Berdusan M. Estudio comparativo del uso de fármacos antiepilépticos durante el embarazo en un periodo de 12 años. Eficacia de los nuevos fármacos lamotrigina, levetiracetam y oxacarbamazepina. *Neurología* 2018; 33 (2): 78-84.
10. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador KJ, et al. Global survey of guidelines for the management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia Open* 2020; 5 (3): 366-70.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Epilepsy in Pregnancy (Green-top Guideline No. 68). RCOG Green-top Guideline 2016; 68: 2-33.
12. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386 (10006): 1845-52.
13. Panelli DM, Leonard SA, Kan P, Meador KJ, McElrath TF, et al. Association of epilepsy and severe maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 2021; 138 (5): 747-54.
14. Tanaka H, Katsuragi S, Hasegawa J, Tanaka K, Nakamura M, et al. Maternal death related to sudden unexpected death in epilepsy: A nationwide survey in Japan. *Brain Sci* 2021; 11 (8): 995.
15. Gyamfi-Bannerman C, Huang Y, Bateman BT, Benson RJ, Pack AM, et al. Maternal morbidity and mortality associated with epilepsy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021:1-7.
16. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2017; 74 (8): 983-991.
17. Christensen J, Antonsen S, Sun Y, Dreier JW. Maternal epilepsy and long-term offspring mortality: a nationwide cohort study. *Ann Neurol* 2022; 91 (4): 455-65.
18. Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology*. 1999; 53 (4 Suppl 1): S42-8. PMID: 10487515
19. Erel T, Guralp O. Epilepsy and menopause. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284 (3): 749-55. doi:10.1007/s00404-011-1936-4
20. Røste LS, Taubøll E, Svalheim S, Gjerstad L. Does menopause affect the epilepsy? *Seizure* 2008; 17 (2): 172-5. doi:10.1016/j.seizure.2007.11.019
21. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 (10): 1402-7.

Capítulo 17

Epilepsia y tumores en el sistema nervioso central

BERNARDO CACHO DÍAZ, ALEXANDRA DÍAZ ALBA

Antecedentes

La epilepsia tiene una relación particular con el cáncer. Las neoplasias primarias y secundarias (metástasis) del sistema nervioso central generan un microambiente que predispone a la generación de crisis epilépticas al promover cambios en el microambiente glial-neuronal-tumoral. El tratamiento del cáncer sistémico, en especial ciertos agentes indicados en los esquemas de quimioterapia o tratamiento de infecciones, puede disminuir el umbral e incrementar la actividad epileptiforme. Otra forma de epilepsia relacionada con el cáncer incluye fenómenos autoinmunitarios, como los síndromes neurológicos paraneoplásicos. En cirugías para el tratamiento de la epilepsia, se ha demostrado un incremento en la prevalencia de lesiones tumorales, que no se hubieran podido identificar con la tecnología que tenemos en la actualidad.

Este capítulo se divide en cuatro componentes principales: epilepsia asociada con un tumor, epilepsia en pacientes con cáncer sistémico, epilepsia paraneoplásica y hallazgos tumorales en cirugía de epilepsia.

Epilepsia asociada con un tumor

Las crisis epilépticas son uno de los síntomas más comunes en pacientes con tumores cerebrales. Son más frecuentes en pacientes con tumores

primarios del sistema nervioso central que en los secundarios (metástasis cerebrales). La menor incidencia de crisis parece relacionarse con la menor capacidad infiltrativa de los tumores metastásicos. El tratamiento neuroquirúrgico de las metástasis cerebrales, además de reducir la carga tumoral, provee un adecuado control de las crisis.

Las crisis epilépticas son comunes en pacientes con tumores cerebrales primarios y resultan en consecuencias médicas, sociales y económicas adversas. Además, se acompañan de pérdida de la independencia y estigmatización social que desencadenan depresión y ansiedad, que pueden complicar y llevar a síntomas cognitivos, además de los propios del tumor. Las crisis epilépticas es la causa más frecuente de ingresos no selectivo a los servicios de Urgencias en pacientes con glioblastoma, circunstancia que aumenta el estrés psicológico y los costos por atención y hospitalización.

El diagnóstico de epilepsia relacionada con un tumor en pacientes con tumores cerebrales se establece al momento en el que un paciente experimenta una crisis epiléptica. Los tumores cerebrales suelen manifestarse con crisis epilépticas y son la segunda causa de inicio de crisis en adultos mayores. En pacientes con un tumor cerebral conocido, la primera crisis debe evaluarse con una tomografía de cráneo, para excluir la hemorragia. No es necesario practicar más estudios, salvo que los signos, síntomas y localización de las crisis sean inconsistentes con el sitio del tumor primario. Si ese fuera el caso están indicados: el electroencefalograma y los estudios de laboratorio para descartar otras causas no directamente relacionadas con el tumor.

Los tumores de crecimiento lento, como los neuroepiteliales disembrionarios, gangliogliomas y gliomas de bajo grado, infiltran el cerebro y son sumamente epileptogénicos. La frecuencia de epilepsia relacionada con el tumor es del 60 al 100% en comparación con los tumores de alto grado en los que llega a ser cercana al 50%.

La evidencia reciente sugiere que la epilepsia relacionada con un tumor en gliomas se vincula con la sobre expresión del sistema transportador Xc, una proteína de superficie celular que transporta glutamato fuera de la célula crea excitotoxicidad y epilepsia subsecuente.

Las crisis convulsivas pueden ser precipitadas por factores relacionados con el tumor, como el crecimiento tumoral y los cambios en la presión intracraneal, complicaciones vasculares y alteraciones metabólicas.

El tratamiento de estos hallazgos, cuando es factible, debe llevarse a cabo en adición a la administración de medicamentos anticrisis. El tratamiento del tumor se asocia con una disminución de los síntomas de la epilepsia. La resección de los tumores benignos puede ser efectiva para reducir o eliminar la epilepsia, y la radioterapia lleva a un control de las crisis epilépticas en algunos pacientes con gliomas de bajo grado; sin embargo, ésta también puede ser la causa de su manifestación. La quimioterapia también puede mejorar el control de las crisis, pero la evidencia de esto viene de estudios retrospectivos.

Muchos pacientes reciben medicamentos anticrisis de manera profiláctica en el periodo perioperatorio. Esto a pesar de la carencia de guías para su indicación después de una craneotomía por desenlaces discordantes. Algunos estudios sugieren que el tratamiento con medicamentos anticrisis reduce la frecuencia de éstas y es bien tolerado. Otros demuestran que la incidencia de crisis clínicamente significativas después de la cirugía es demasiado baja como para requerir profilaxis con medicamentos anticrisis. Es común que los neurocirujanos prescriban esos fármacos con fines profilácticos durante las primeras seis semanas de posoperatorio. La American Academy of Neurology no recomienda la administración profiláctica de medicamentos anticrisis en pacientes sin epilepsia y se debe discontinuar los MACs después de la cirugía entre la primer y segunda semana; una revisión Cochrane confirmó estos hallazgos.

Al prescribir un medicamento anticrisis a un paciente con epilepsia relacionada con el tumor deben considerarse los diagnósticos concomitantes, las comorbilidades y sus interacciones con las terapias antineoplásicas, además de la indicación, o no, de esteroides. En pacientes con tumores benignos, los principios terapéuticos deben ser similares a los aplicados para epilepsia focal porque rara vez reciben radioterapia, quimioterapia o esteroides. La mayoría de los pacientes con glioma recibirán, en algún momento de su enfermedad, terapia antineoplásica. Los medicamentos anticrisis inductores enzimáticos deben evitarse debido a su interacción con los esteroides y la quimioterapia. Los medicamentos anticrisis inductores enzimáticos pueden aumentar el metabolismo de algunos agentes quimioterapéuticos y disminuir sus tasas de efectividad. En el **Cuadro 17.1** se describen los medicamentos anticrisis más prescritos y sus interacciones quimioterapéuticas. La temozolomida no se ve afectada por los medicamentos anticrisis inductores enzimáticos. El valproato y sus derivados inhiben el metabolismo de los agentes indicados en la quimioterapia y pueden incrementar su toxicidad; además de originar trombocitopenia o disfunción plaquetaria, incremento ponderal y temblor.

Cuadro 17.1. Toxicidad asociada con los medicamentos anticrisis en pacientes con tumores cerebrales

Efecto adverso	Medicamentos anticrisis	Factor exacerbante	Tratamiento
Fatiga, somnolencia	Todos	Fatiga relacionada con: cáncer, radioterapia o quimioterapia concomitante, disminución de esteroides	Evitar la medicación con efecto sedante y optimizar la higiene del sueño, el ejercicio y los estimulantes.
Irritabilidad y depresión	Levetiracetam	Cambios asociados con los esteroides y el trastorno adaptativo	Antidepresivos
Trombocitopenia	Valproato, levetiracetam	Quimioterapia	Suspender el medicamento anticrisis y valorar la transfusión plaquetaria
Aumento de peso	Valproato	Esteroides	Evitar los esteroides
Afasia	Topiramato	Localización del tumor cercana a áreas del lenguaje	Evitar en pacientes con problemas del lenguaje
Hiponatremia	Carbamazepina, oxcarbazepina	Hipertensión endocraneana, enfermedad vascular cerebral	Detección temprana
Exantema, eritema	Lamotrigina, fenitoína	Radioterapia	Evitar otros fármacos asociados con exantema y durante la radioterapia
Temblor	Valproato	Esteroides	Suspender el medicamento anticrisis o los esteroides

La decisión de indicar un medicamento anticrisis no inductor debe fundamentarse en las comorbilidades individuales porque no existen estudios que indiquen superioridad de alguno de ellos en relación con otro. El levetiracetam es el que más se prescribe debido a su buena tolerancia. En algunos pacientes puede desencadenar efectos negativos profundos en el ánimo e irritabilidad, que deben diferenciarse de los cambios producidos por los esteroides. El topiramato y la lamotrigina son efectivos y bien tolerados; sin embargo, deben prescribirse con esquemas de incremento gradual, por lo que son difíciles de iniciar. El topiramato puede producir dificultad para nominar y defectos en la memoria, por lo que es problemática su prescripción a pacientes con

tumores cerebrales, aunado a que puede ser un inductor enzimático cuando se prescriben dosis mayores a 200 mg al día.

Estado epiléptico

El estado epiléptico es una urgencia neurológica que puede ocurrir en 15 a 22% de los pacientes con epilepsia relacionada con un tumor. El tratamiento del estado epiléptico debe ser el que las guías institucionales indiquen. El estado epiléptico no convulsivo puede ser más frecuente en pacientes con cáncer, pero la incidencia en pacientes con tumores cerebrales se desconoce. El estado epiléptico no convulsivo siempre debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial en pacientes con tumores cerebrales con cambios mentales o en su conducta que sean inexplicables.

La interpretación del electroencefalograma debe hacerse con cuidado y por personal experimentado porque deben tomarse en cuenta las anomalías focales debidas a la lesión tumoral, la craneotomía (ritmo de brecha) y la localización del tumor.

Las crisis pueden ser una complicación tardía de un tumor cerebral. La primera crisis puede ocurrir años después del diagnóstico y debe descartarse como recurrencia; su incidencia no está descrita y puede, también, ser secundaria al procedimiento quirúrgico o a la radioterapia. Estos pacientes suelen tener efectos cognitivos deletéreos asociados con el tratamiento; por esto deben tomarse en cuenta la elección del medicamento anticrisis, la sedación y el declive cognitivo.

Epilepsia en el paciente con cáncer sistémico

Los pacientes con tumores cerebrales suelen tener crisis epilépticas como síntoma inicial en 30 al 50% de las veces y 10 al 30% adicional las padecerá en el curso de la enfermedad. Para el caso de metástasis cerebrales 20 al 40% de los pacientes tienen crisis epilépticas. La causa de éstas en pacientes con cáncer se divide de manera colectiva en:

- *Sistema nervioso central*: tumor cerebral primario, metástasis parenquimatosas, meningitis neoplásica, enfermedad vascular cerebral, síndrome de encefalopatía posterior reversible y neuroinfección.

- *Relacionadas con el tratamiento:* quimioterapia (cisplatino, busulfán, clorambucilo, 5FU, capecitabina, metotrexato, interferón, ciclosporina, ifosfamida, L-asparaginasa, BCNU (carmustina), bevacizumab, ciclofosfamida, citarabina, cladribina, dacarbazina, daunorrubicina, etopósido, fludarabina, hidroxiurea, mecloretamina, mitoxantrona, mitramicina, paclitaxel, procarbazona, tenipósido, pentostatina, vincristina), opioides, neurolépticos, bifosfonatos, ondansetrón, antimicrobianos (penicilina, quinolonas, imipenem, aciclovir, valaciclovir, fampiclovir).
- Inducidos por radiación.
- *Tóxicas metabólicas:* toxicidad o retiro de medicamentos, insuficiencia renal o hepática, infección sistémica, síndrome de lisis tumoral, púrpura trombocitopénica trombótica, anomalías hidroelectrolíticas, hipoglucemia, hipoxia, tromboembolia pulmonar, síndromes neurológicos paraneoplásicos.

Tratamiento

El tratamiento inicial de la crisis con medicamentos anticrisis depende de su tipo (por ejemplo, focal en comparación con generalizada). Para las crisis focales se recomienda: oxcarbazepina, lamotrigina, carbamazepina o lacosamida como primeras opciones y para crisis generalizadas: valproato, levetiracetam. Como última opción puede indicarse: fenitoína, porque tiene múltiples interacciones con medicamentos prescritos en quimioterapia y con los esteroides.

El tratamiento de las crisis epilépticas con medicamentos anticrisis debe estar basado en el conocimiento de sus propiedades farmacocinéticas, mecanismo de acción, interacciones y las recomendaciones generales.

En general, los medicamentos anticrisis inductores, como la carbamazepina y fenitoína, disminuyen las concentraciones séricas de diversos antineoplásicos; por ejemplo, ciclofosfamida, busulfán, ifosfamida, tenipósido, etopósido, paclitaxel, metotrexato y otros fármacos. Los medicamentos anticrisis inhibidores, como el valproato y topiramato aumentan los niveles de quimioterapia. Las principales interacciones y efectos adversos de los medicamentos anticrisis que con mayor frecuencia se indican se describen en el **Cuadro 17.2**.

Cuadro 17.2. Principales interacciones entre medicamentos anticáncer y los indicados para el control del cáncer (continúa en la siguiente página)

Fármaco	Efectos secundarios	Interacciones con fármacos	Potencia del efecto	Disminución del efecto
Benzodiazepinas	Somnolencia, letargo, ataxia, incoordinación muscular, disartria, mareos	Su metabolismo puede inhibirse con ketoconazol. Más sedación con antidepresivos, otros medicamentos anticáncer, antihistamínicos, opiáceos, antipticóticos y alcohol	Primidona Fenobarbital	Carbamazepina Fenitoína
Carbamazepina	Hiponatremia, fatiga, mareo, visión borrosa Síndrome de Stevens-Johnson Leucopenia, trombocitopenia, anemia	Fenitoína, fenobarbital, valproato pueden disminuir sus concentraciones Eritromicina, verapamilo, cefixima, cimetidina, itraconazol, isoniazida pueden incrementar sus concentraciones	Furazolidona Isocarboxazida Limezolid Moclobemide Procarbazina	Darunavir Delavirdina Etravirina Nefazodona Telitromicina
Valproato	Aumento de peso, náuseas, alopecia, daño hepático, pancreatitis, efectos teratogénicos, molestias gastrointestinales	Doripenem, Meropenem, carbamazepina disminuye sus concentraciones La aspirina aumenta sus concentraciones	Lamotrigina Losartán Fenitoína Warfarina Fluvastatina Ibuprofeno	CYP2C9 Acetaminofén Pancuronio
Lamotrigina	Somnolencia, ataxia, visión borrosa o diplopia, náusea, vómito, erupción (al mezclarse con otro medicamento anticáncer) Síndrome de Stevens-Johnson	Acetaminofén, carbamazepina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, rifampicina pueden disminuir sus concentraciones Valproato los puede elevar	Metilfenidato	Bromfenac Acetaminofén Atracurium Pancuronio Succinil colina Tubocuraina

Cuadro 17.2. Principales interacciones entre medicamentos anticrisis y los indicados para el control del cáncer (continuación)

Fármaco	Efectos secundarios	Interacciones con fármacos	Potencia del efecto	Disminución del efecto
Oxcarbazepina	Hiponatremia, confusión, depresión, apatía, agitación, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, temblor, nistagmus, diplopía, visión borrosa, vértigo, exantema, alopecia, acné, fatiga, astenia.	Aumenta niveles plasmáticos de: fenitoína (reducir dosis), fenobarbital. Niveles plasmáticos reducidos por: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato. No asociar a: IMAO. Aumenta la neurotoxicidad con el litio. Efecto sinérgico sedante con el alcohol.	Fenitoína Fenobarbital	Anticonceptivos orales (anula el efecto)
Levetiracetam	Agresividad, trastornos de conducta, depresión, temblor, sueño, diarrea y anorexia.	IECAs o diuréticos, ciclosporina y tacrolimus (aumentan los efectos adversos)	-	-
Fenitoína	Nistagmo, ataxia y confusión mental, mareo, insomnio, nerviosismo transitorio, temblor, cefalea, discinesias, náuseas, vómito, estreñimiento, exantema, síndrome de Stevens-Johnson, engrosamiento labial, hiperplasia gingival, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatía (local y general) que incluye hiperplasia nodular benigna, linfoma, pseudolinfoma y enfermedad de Hodgkin	Disminuyen el metabolismo: cloramfenicol, sulfonamidas, dicumarol, disulfiram, isoniazida, cimetidina y fenilbutazona. Aumentan el metabolismo: carbamazepina y el consumo crónico de alcohol. Aumentan o disminuyen el metabolismo: fenobarbital, valproato, ciertos antiácidos.	Warfarina	Corticosteroides, dicumarol, anticonceptivos orales, quinidina y vitamina D

Epilepsia paraneoplásica

Los estudios poblacionales reportan que en 17.5% de los pacientes, la epilepsia está relacionada con enfermedades autoinmunitarias. Hasta la fecha se conocen varios síndromes neurológicos paraneoplásicos que afectan áreas sumamente epileptogénicas, como el sistema límbico o la corteza cerebral. De hecho, la encefalitis límbica se diagnostica en 25% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de inicio tardío, y de quienes tienen encefalitis límbica, el 25% es de causa paraneoplásica. El reconocimiento temprano de los síndromes neurológicos paraneoplásicos como causa de la epilepsia lleva a un tratamiento más temprano, lo que se traduce en mejor control de las crisis en estos pacientes con epilepsia típicamente resistente.

Los síntomas clásicos de la encefalitis límbica paraneoplásica incluyen: falla en la memoria de corto plazo, confusión, crisis epilépticas y alteraciones en la conducta. La ocurrencia concomitante de movimientos anormales es una característica que debe hacer sospechar al médico que se trata de una forma de síndromes neurológicos paraneoplásicos. En los síndromes neurológicos paraneoplásicos existen varios anticuerpos descritos, cada uno de ellos relacionado con una forma específica de síndrome neurológico paraneoplásico; por ejemplo: los anticuerpos anti-GAD65 se asocian con síndrome de persona rígida, los anti-NMDAr (N-metil-D-aspartato) con un cuadro de encefalitis casi siempre en mujeres jóvenes y acompañado de discinesias orolinguales, en aquellos con anticuerpos anti Ma2 y anti-CRMP5 con encefalitis límbica.

La epilepsia continua focal es un síndrome clínico que se manifiesta con movimientos clónicos espontáneos en una parte del cuerpo, con una duración de varias horas y asociado con anticuerpos anti-Hu. En general, la epilepsia del lóbulo temporal es la forma de crisis más frecuente en pacientes con síndrome neurológico paraneoplásico. El estado epiléptico es una forma de manifestación importante de recalcar, reportada en el 6% de pacientes con encefalitis asociada con anticuerpos anti-NMDA, por lo general, el estado epiléptico es no convulsivo. La epilepsia paraneoplásica puede asociarse casi con cualquier neoplasia sistémica; el tumor más frecuente es el cáncer de pulmón de células pequeñas, gónadas (testículos u ovarios), cáncer de mama, linfoma de Hodgkin y timoma.

En el electroencefalograma existen pocos hallazgos característicos de epilepsia paraneoplásica; se observan anomalías en el 50% de los pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos, casi siempre en forma de ondas agudas o puntas en la región temporal, uni o bilateral o descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLEDs). Las ondas delta rítmicas pueden ser una forma de manifestación del estado epiléptico no convulsivo en la encefalitis con anti-NMDA. En estos pacientes también se ha reportado un hallazgo característico en el electroencefalograma denominado cepillado extremo de ondas delta, que consiste en un ritmo delta con brotes de ondas beta, con frecuencia de 20 a 30Hz que aparenta “montar” las ondas delta.

El tratamiento de la epilepsia paraneoplásica debe tener, como prioridad, al tumor primario. La epilepsia paraneoplásica se caracteriza por asociarse con una pobre respuesta a los medicamentos anticrisis, de éstos los que han demostrado un mejor efecto terapéutico son: oxcarbazepina, levetiracetam y lacosamida. Para pacientes con alguna epilepsia paraneoplásica se recomienda iniciar, como primera línea, con alguna forma de tratamiento inmunosupresor con esteroides, inmunoglobulina o plasmaféresis. Como segunda línea puede recurrirse a: rituximab o ciclofosfamida. En epilepsia paraneoplásica se define como falla terapéutica cuando no existe mejoría después de cuatro semanas desde el inicio del tratamiento inmunosupresor o resección del tumor primario. Se denomina recaída cuando aparece un nuevo síntoma o empeoran los ya existentes a los dos meses de una mejoría clínica o estabilización de los síntomas. El **Cuadro 17.3** describe los principales anticuerpos asociados con la epilepsia paraneoplásica. Finalmente, los anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares se asocian con un peor pronóstico que los dirigidos contra antígenos de superficie.

Cuadro 17.3. Características de los síndromes de epilepsia paraneoplásica y su asociación con anticuerpos y neoplasia

Anticuerpo	Características	Cáncer asociado
Anticuerpos contra superficie de antígenos		
VGKC LGI1	Encefalitis límbica, crisis distónicas faciobraquiales, hiponatremia,	Cáncer de pulmón de células pequeñas, timoma
CASPR2	Encefalitis límbica, síndrome de Morvan, neuromiotonía	
NMDA R NR1	Es el anticuerpo más frecuente en Encefalitis paraneoplásica, síntomas psiquiátricos, discinesias orofaciales, cepillo delta extremo en el electroencefalograma	Teratoma de ovario, tumores germinales testiculares
AMPA R GluR1/GluR2	Encefalitis límbica, puede coexistir con otros anticuerpos onconeuronales, la encefalitis límbica tiende a recaer.	Cáncer de pulmón de células pequeñas, mama, timoma
GABA R GABA _B	Encefalitis límbica, es el anticuerpo más común en pacientes con otros anticuerpos negativos y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Puede cursar con Estado epiléptico intratable	Cáncer de pulmón de células pequeñas, timoma, melanoma
DPPX	Diarrea y síntomas gastrointestinales, deterioro cognitivo, hiperexcitabilidad de SNC (mioclonos, temblor, crisis) pérdida de peso.	
Neurexina 3 α	Fiebre, cefalea, síntomas gastrointestinales, confusión, crisis, discinesias orofaciales	
Anticuerpos contra antígenos intracelulares		
Hu/ANNA-1	Epilepsia parcial continua, estado epiléptico	Cáncer de pulmón de células pequeñas
Ma2/Ta	Encefalitis límbica, encefalitis del tallo, parkinsonismo	Testicular, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mama
GAD65	Encefalitis límbica, síndrome de persona rígida	Cáncer de pulmón de células pequeñas, mama, timoma
CV2/CRMP5	Encefalitis límbica, corea, ataxia cerebelosa/ocular, síndromes miasteniformes, parkinsonismo, puede coexistir con anti-Hu	Cáncer de pulmón de células pequeñas, timoma

Hallazgos tumorales en cirugía de epilepsia

La cirugía de epilepsia está indicada en pacientes seleccionados, con enfermedad de difícil control. Gran parte de los procedimientos quirúrgicos incluyen la resección de regiones específicas cerebrales; el lóbulo temporal es el más común. Los tumores cerebrales son el segundo diagnóstico histopatológico más frecuente (24%) y el ganglioglioma el subtipo más común. Otros tumores reportados con frecuencia en especímenes de resecciones para control de crisis incluyen: tumores disemбриoplásticos, glioma angiocéntrico, gangliocitoma, astrocitoma isomórfico, astrocitoma pilocítico, neurocitoma, xantastrocitoma y otros gliomas de bajo grado. La prevalencia de respuesta favorable al tratamiento quirúrgico es casi del 70%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serafini A, Lukas RV, VanHaerents S, Warnke P, Tao JX, Rose S, Wu S. Paraneoplastic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016; 61:51-58. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.046
2. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. EEBB Consortium. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2017; 377 (17): 1648-56. doi: 10.1056/NEJMoa1703784
3. Cacho-Díaz B, San-Juan D, Salmeron K, Boyzo C, Lorenzana-Mendoza N. Choice of antiepileptic drugs affects the outcome in cancer patients with seizures. *Clin Transl Oncol* 2018; 20 (12): 1571-76. doi: 10.1007/s12094-018-1892-6
4. Chen DY, Chen CC, Crawford JR, Wang SG. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol* 2018; 139 (1): 13-21. doi: 10.1007/s11060-018-2862-0
5. Grewal J, Grewal HK, Forman AD. Seizures and epilepsy in cancer: etiologies, evaluation, and management. *Curr Oncol Rep* 2008; 10 (1): 63-71. doi: 10.1007/s11912-008-0010-2
6. Tatum WO, Quinones-Hinojosa A. Onco-Epilepsy: More than tumor and seizures. *Mayo Clin Proc* 2018; 93 (9): 1181-84. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.06.019
7. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol* 2016; 134: 267-85. doi: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5
8. Vecht C, Royer Perron L, Houillier C, Huberfeld G. Seizures and anticonvulsants in brain tumours: frequency, mechanisms and anti-epileptic management. *Curr Pharm Des* 2017; 23 (42): 6464-87. doi: 10.2174/1381612823666171027130003
9. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, Avila EK, Chen M, Kandula P, et al. Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro Oncol* 2021; 23 (11): 1835-44. doi: 10.1093/neuonc/noab152

Capítulo 18

Epilepsia y crisis epilépticas en menores de 18 años

Introducción

En la actualidad, los conceptos de “crisis epiléptica” y “epilepsia” corresponden a los aceptados por el Comité Ejecutivo de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). Una “crisis epiléptica” es la aparición transitoria de signos o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro. La “epilepsia” es una enfermedad cerebral caracterizada por una predisposición continua a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. Se define por cualquiera de las siguientes circunstancias: 1) al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con más de 24 h de separación; 2) una crisis no provocada (o refleja), 3) diagnóstico de un síndrome epiléptico y una probabilidad de experimentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes, similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60%) luego de la aparición de dos crisis no provocadas, o del diagnóstico de un síndrome epiléptico.¹

Las crisis epilépticas y la epilepsia son parte de los padecimientos neurológicos más comunes que afectan a la población pediátrica, con una incidencia más alta en el primer año de vida y que, paulatinamente, va disminuyendo durante los años de la adolescencia. Ante esto, una gran proporción de niños están expuestos a una enorme

cantidad de comorbilidades (de la propia enfermedad o desencadenadas por los medicamentos anticrisis) cognitivas, conductuales, psiquiátricas, osteoporosis, lesiones inducidas por las convulsiones y muerte súbita.

Las crisis epilépticas y la epilepsia en pacientes pediátricos tienen múltiples facetas: en algunos niños se manifiestan con eventos tónico-clónicos generalizados (convulsivos), en otros con arresto del movimiento, como en las epilepsias con ausencia donde, además, hay periodos de confusión con o sin automatismos (por lo general, crisis focales o focales con alteración de la conciencia). También puede haber otro tipo de manifestaciones: sacudidas mioclónicas de las extremidades o corporales, espasmos epilépticos, caídas o desplomes ocasionados por eventos atónicos o tónicos, pérdida del lenguaje y la función cognitiva, como en el síndrome de Landau-Kleffner. Todo esto es lo que convierte a la epilepsia y a las crisis epilépticas en el periodo de la infancia en un cortejo sintomático único, particular y sumamente diferente de los que pueden suceder en la edad adulta.²

Fisiopatología de las crisis en el cerebro en desarrollo

Los datos clínicos sugieren que el cerebro en desarrollo es más propenso a las crisis epilépticas que un cerebro adulto. Los estudios epidemiológicos han demostrado que las epilepsias del lactante y de los preescolares son más frecuentes que en cualquier otro grupo de edad. Las crisis febriles son igual de comunes: se registran en alrededor del 2 al 5%. Por lo general, el inicio de las crisis epilépticas en pacientes pediátricos ocurre en el transcurso del primer año de vida. La incidencia de estados epilépticos en países desarrollados es más alta en niños que en adultos. Estos datos sugieren que el cerebro en desarrollo es más propenso a las crisis que el cerebro de un adulto; hecho demostrado en modelos experimentales con animales inmaduros. Las diferentes causas y el espectro clínico de la epilepsia en pacientes pediátricos son sumamente amplios, sobre todo cuando se estudian por grupos etarios, circunstancia que representa todo un reto para el clínico.³

Susceptibilidad a las crisis del cerebro en desarrollo

Durante el periodo neonatal las crisis son la consecuencia de diferentes causas; su manifestación puede ser aguda y sintomática; es decir, ocasionadas durante el proceso de la gestación o al nacimiento por: lesiones hipóxico-isquémicas, infecciones perinatales, hemorragias

intraventriculares, trastornos de origen metabólico, entre otros. En el periodo perinatal, y los siguientes, la hiperexcitabilidad neuronal está relacionada con el desarrollo secuencial de las vías críticas de ciertos neurotransmisores.⁴

En el cerebro adulto, el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio. La transmisión sináptica, mediada por su liberación en las neuronas piramidales, despolariza y excita las neuronas blanco mediante su unión a receptores ionotrópicos: N-metil-D-aspartato (NMDA), alfa-amino-3 hidroxil-5-metiloxazol-4 ácido propiónico (AMPA) y de kainato (KA). La inhibición rápida sucede a través de la unión del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) a los receptores GABAérgicos. El desarrollo de esas vías críticas de conexiones sinápticas GABAérgicas y glutaminérgicas está intrínsecamente relacionado con los procesos de maduración del sistema nervioso central.

Durante el desarrollo fetal, las sinapsis GABAérgicas se desarrollan antes que las glutaminérgicas. En el periodo neonatal inmediato, el GABA ejerce una acción excitatoria paradójica. Esto se debe a una mayor concentración intracelular de cloro en las neuronas inmaduras. Para que se dé el cambio de la corriente despolarizante de cloro a una hiperpolarizante de la edad adulta, deberá de pasar un periodo prolongado de maduración que dependerá del desarrollo de la estructura molecular a través de las distintas etapas de crecimiento del niño. La despolarización de las neuronas inmaduras mediada por GABA es suficientemente intensa para generar potenciales de acción de los canales de sodio y para eliminar el bloqueo de magnesio (en los canales dependientes de voltaje de N-metil-D-aspartato (NMDA)) y, así, activar los canales dependientes de voltaje de calcio, lo que ocasiona una gran afluencia de este mineral y desencadena cambios a lo largo de todo el potencial sináptico. Es por todo esto que en las primeras semanas de vida existe una excitación aumentada debido a un exceso de receptores de NMDA y AMPA; sin embargo, los transportadores de glutamato lo extraen rápidamente de la hendidura sináptica, reduciendo así la actividad de dichos receptores, hasta que el GABA inicia la despolarización.

Loa anterior es importante porque con la maduración hay una función creciente del cotransportador activo de K^+-2Cl^- (KCC2) que establece concentraciones similares a las neuronas adultas de cloro intracelular y una función decreciente del cotransportador activo de $Na^+-K^+-2Cl^-$ (NKCC1), lo que resulta en un efecto inhibitorio de GABA a través del tiempo. Puesto que el cotransportador activo de K^+-2Cl^- se expresa primero en el tallo

cerebral antes que en la corteza, el GABA es hiperpolarizante en el tallo y despolarizante en la corteza. Esto puede explicar por qué que en algunos lactantes la administración del fenobarbital puede llevar a una disociación electroclínica porque las crisis ceden por la inhibición del GABA en el tallo cerebral pero las crisis electrográficas continúan debido a un efecto despolarizante del GABA en la corteza cerebral.³

Consecuencias clínicas

En pacientes pediátricos la alta incidencia de las crisis epilépticas es consecuencia de los factores relacionados con los procesos de maduración del cerebro y de los diversos tipos de lesiones pre, peri y postnatales. Las características del cerebro a diferentes edades ofrecen la posibilidad de considerar las distintas expresiones de la epilepsia, según los grupos etarios.

Las crisis neonatales benignas y las convulsiones parciales migratorias pueden implicar una excitabilidad excesiva o prematura de las capas corticales profundas. Los síndromes epilépticos dependientes de la edad, como los síndromes de West y Lennox-Gastaut muestran una hiperexcitabilidad cortical difusa, relacionada con la edad. Los patrones van dependiendo de la edad de aparición y se observa una sincronización en el patrón epiléptico con la mielinización. La epilepsia rolándica benigna y la de punta-onda continua del sueño se vuelven continuas, predominantemente, durante el sueño; esto se debe al exceso de sinapsis corticales excitatorias e inhibitorias durante la infancia. Las epilepsias idiopáticas generalizadas se regulan luego de los procesos de maduración que desencadenarán la hiperexcitabilidad en las regiones frontales. Esto, a su vez, genera los eventos mioclono-astáticos de las epilepsias mioclónicas infantiles y juveniles.

El retraso fisiológico en la maduración de las vías neocorticales-hipocampales explica la aparición de la epilepsia temporal mesial en las etapas más tardías de la infancia, en tanto que una maduración temprana podría contribuir al daño en regiones frontotemporales, algo muy característico de la encefalopatía epiléptica secundaria a fiebre en el periodo escolar.⁵

Crisis febriles

La ILAE definió, en 1993, el término de “crisis febriles” como una crisis epiléptica que ocurre en un niño después del primer mes de vida, aso-

ciada con una enfermedad febril, no causada por infección del sistema nervioso central, sin antecedentes de crisis neonatales o una crisis previa no provocada y sin criterio para una crisis no provocada.⁶

Las crisis febriles son el tipo más común de crisis convulsivas en la infancia, ocurren entre los seis meses y cinco años. Se han reportado distintos porcentajes de presentación congruentes con las diversas poblaciones en las que se han llevado a cabo los estudios: del 5 al 10% en la India, 6 al 9% en Japón, 2 al 5% en población estadounidense y 0.35 al 1.5% en China. Estas crisis febriles son más comunes en niños entre los seis meses y tres años, con una incidencia máxima alrededor de los 18 meses. Los niños se ven afectados con una frecuencia un poco mayor que las niñas. Aproximadamente el 21% de los niños afectados tendrá un evento convulsivo febril durante la primera hora del inicio de la fiebre, el 57% entre 1 a 24 horas y el 22% restante, más allá de 24 horas posteriores al evento febril.

Los factores de riesgo más importantes de las crisis febriles son: un familiar de primer grado con antecedentes de crisis febriles, estancia prolongada en una unidad de cuidados intensivos neonatales (más de 28 días), retraso en el desarrollo y asistir a una guardería. Aproximadamente del 30 al 40% de los niños tendrán una recurrencia, pero menos del 10% tendrán tres o más recurrencias. Se han identificado varios factores de riesgo para la recurrencia: edad de inicio más temprana (menor de 15 meses), temperatura relativamente más baja en el momento de la primera crisis, intervalo más corto entre el inicio de la fiebre y la crisis, epilepsia en un familiar de primer grado, crisis febriles en un familiar de primer grado, enfermedades febriles frecuentes (casi siempre relacionadas con la asistencia a guarderías) y una primera crisis febril compleja. Cuanto mayor es la cantidad de factores de riesgo, mayor es la tasa de recurrencia.⁸

Se han identificado seis locus susceptibles desencadenantes de crisis febriles, FEB1(8q13-21), FEB2(19Pp13.3), FEB4 (5q14-q15) FEB6 (18q11.2) y FEB7(21q22). Además, las infecciones virales son el agente etiológico más relacionado con el desencadenamiento de las crisis febriles: herpes virus 6 y la influenza. Las citocinas proinflamatorias se relacionaron recientemente con la patogénesis de las crisis febriles: interleucinas, factor de necrosis tumoral y concentraciones elevadas de nitrito, que se han encontrado elevadas en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes.

Las crisis febriles se clasifican en: crisis febril simple, compleja y estado epiléptico febril, esto acorde con su duración, características focales y recurrencia. Aproximadamente el 70% son simples, el 25% complejas y el 5% corresponden al estado epiléptico febril. Este último es la causa más común de estado epiléptico en niños.⁹

Crisis febriles simples

Las crisis febriles simples se caracterizan por ser eventos únicos, de duración menor a 15 minutos, en niños neurológicamente sanos; la causa de la hipertermia es un proceso infeccioso ajeno al sistema nervioso central. Entre 80 y 90% de las crisis febriles son simples y, a pesar de la relativa alta frecuencia y de su benignidad, existe una importante falta de objetividad para su descripción pues se hace como si fueran eventos tónicos, clónicos o tónico clónico-generalizados, que pueden iniciar sin un aura. Los eventos atónicos son raros y el fenómeno postictal suele ser corto.

El electroencefalograma ha demostrado ser poco útil en el estudio de pacientes con crisis febriles simples, aunque se han observado escasos eventos paroxísticos en las primeras 24 horas pasado el evento, lo que tiene poca relevancia para determinar un pronóstico. Se han descrito paroxismos de actividad lenta en regiones posteriores en alrededor de una tercera parte de los pacientes y un 20% de los pacientes menores de 2.5 años han mostrado actividad de punta-onda lenta en las primeras semanas del evento.

La determinación de electrolitos séricos o glucosa carece de importancia en la evaluación de las crisis febriles simples. Ninguna evidencia sugiere que la tomografía axial computada de cerebro sea útil en estos casos. Si bien múltiples estudios retrospectivos no han podido demostrar algún aumento en la incidencia de meningitis bacteriana asociada con las crisis febriles, la American Academic of Pediatric insistan a los médicos a “considerar seriamente” practicar una punción lumbar a los niños menores de 12 meses debido a que los signos clínicos de una meningitis pueden ser más difíciles de identificar en este grupo de edad. Siempre es importante considerar que cada paciente debe ser evaluado en lo individual. En caso de sospecha de meningitis bacteriana la punción lumbar es imperativa y urgente. Por último, la hospitalización en una crisis convulsiva febril no es necesaria, puesto que el riesgo de recurrencia de crisis es muy bajo.⁸

Crisis febriles complejas

El concepto de crisis febriles complejas se origina con base en distintos estudios epidemiológicos que indicaron un comportamiento distinto en la severidad del cuadro en relación con las características de las crisis epilépticas: eventos con duración mayor a 15 minutos, presentación focal, recurrencia de crisis en las siguientes 24 horas, estado neurológico anormal o crisis afebriles en un hermano o familiar cercano.

Algunos estudios revelan un pronóstico poco favorable en pacientes con crisis febriles complejas; esto con base en la recurrencia de las crisis, características focales y cuadros febriles prolongados. Este pobre pronóstico se caracteriza por un riesgo incrementando (de al menos 50%) de crisis afebriles. Los eventos observados con mayor frecuencia son los tónico-clónicos generalizados, seguidos por las ausencias y con menos frecuencia los mioclónicos. En estos casos siempre debe descartarse un cuadro de meningitis mediante una punción lumbar, lo mismo que las lesiones estructurales por medio de estudios de neuroimagen. Los estudios de electroencefalografía reportan mayores anomalías de tipo paroxismo generalizado.

Estado epiléptico febril

Si bien la mayor parte de las crisis febriles desaparecen espontáneamente, no son raros los estados epilépticos febriles. Son el episodio inicial de una epilepsia crónica. La mayor parte de los eventos son focales y ocurren en lactantes o preescolares, con límites de edad desde un mes hasta los cinco años. Suceden durante el primer evento febril y casi todos muestran anomalías en la resonancia magnética: displasias corticales o hiperintensidades en la sustancia blanca.

Algunos niños con evento febril hemiconvulsivo pueden permanecer con hemiplejía permanente posterior al evento inicial y sin crisis recurrentes. Posteriormente, se inicia un tipo de epilepsia crónica focal, que puede persistir durante muchos años con lo que se integra el síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia, que suele iniciarse antes de los dos años de vida donde las crisis son provocadas por cualquier infección benigna.¹⁰

Los eventos recurrentes de estado convulsivos febriles se han relacionado con la aparición posterior de síndromes epilépticos, como el de Dravet.

Recurrencia de las crisis febriles

Alrededor de una tercera parte de pacientes con crisis febriles puede experimentar nuevos eventos; está reportado que aproximadamente el 9% tendrán más de tres. La edad a la manifestación es un factor predictivo de las crisis febriles. Quienes las tienen a una edad menor de un año tendrán una recurrencia del 50% en comparación con los mayores de tres años en quienes la recurrencia es menor al 20%.

Algunos de los factores de riesgo de alta recurrencia de crisis febriles son: inicio de las crisis antes de los tres años de edad, antecedente de crisis en familiar de primer grado, eventos con fiebre de baja intensidad, en intervalos cortos y neurodesarrollo anormal.

Crisis febriles y esclerosis del hipocampo

Entre el 1.5 y 4.6% de los niños con crisis febriles tendrán crisis sin fiebre. Las crisis febriles prolongadas, de aparición en la etapa de lactante, pueden preceder a una amplia variedad de crisis, lo que da pie a las crisis intratables originadas en el lóbulo temporal. Los estudios de especímenes quirúrgicos de lobectomía temporal, en este tipo de pacientes, han demostrado esclerosis mesial hipocampal en aproximadamente la mitad de los casos. La hipótesis actual de esto es la asfixia que sufre el tejido durante el proceso de crisis febriles, sobre todo en quienes tienen estados epilépticos febriles. Sin embargo, en la actualidad la evidencia de estos hallazgos parece ser contradictoria.¹¹

Tratamiento

Un niño con una crisis febril simple no debe ser hospitalizado si se encuentra en buenas condiciones clínicas y si el origen de la infección es claro. El niño puede ser dado de alta después de un lapso de observación en el servicio de Urgencias, un turno de 6 h. Casi todos los episodios son de corta duración y no requieren tratamiento a largo plazo con medicamentos anticrisis.

En un niño que aún tiene crisis epilépticas cuando llega a Urgencias, la indicación para administrar medicamentos anticrisis es cuando la duración mayor a cinco minutos, estado epiléptico febril o crisis recurrentes. Es importante reconocer las señales de alerta, que son útiles para decidir si se requiere algún procedimiento adicional.

La hospitalización para observación es necesaria cuando un niño tiene signos y síntomas de alarma, una crisis prolongada, una crisis febril compleja con hallazgos neurológicos residuales (por ejemplo, parálisis de Todd), ante sospecha de una infección grave, de origen desconocido, menor de 18 meses, riesgo de recurrencia de la crisis y padres-cuidadores que no pueden proporcionar un adecuado cuidado del niño poco después del evento.

En la fase aguda, el tratamiento se dirige a identificar la causa de la fiebre y su tratamiento sintomático consistente en una adecuada hidratación y administración de algún medicamento antipirético. Varios estudios han demostrado que la administración de antipiréticos no reduce el riesgo de recurrencia de las crisis. Los medicamentos anticrisis no se indican como profilácticos a largo plazo. En algunas ocasiones puede indicarse diazepam rectal, para administración en el hogar, como tratamiento de rescate para detener las crisis, sobre todo en quienes tienen crisis febriles complejas o frecuentes.¹²

Epilepsia en niños: evaluación inicial

La epilepsia es uno de los problemas médicos más comunes que afectan a los niños. La enfermedad y las condiciones que la originan afectan a los niños y a sus familias de muchas maneras: cognición, conducta y el nivel socioeconómico. Una epilepsia no controlada y sus secuelas dejan cambios imborrables que afectarán, por siempre, la vida del niño e, incluso, aumentan el riesgo de muerte súbita.¹³

Epidemiología de la epilepsia en niños menores de 18 años

En un metanálisis reciente se encontró que la prevalencia del periodo activo de la epilepsia (casos anuales nuevos y existentes) era de 4.8 por cada 1000 habitantes en todo el mundo y para niños menores de 18 años 0.94 por cada 1000 solo en Estados Unidos. En este mismo estudio, la prevalencia de por vida de la epilepsia (casos activos y existentes entre el nacimiento y el momento de la evaluación) en niños menores de 18 años fue de 7.2 por cada 1000.¹³

Evaluación del paciente pediátrico con crisis epilépticas

Las crisis epilépticas son un evento paroxístico, casi siempre de alivio espontáneo, consecuencia de una actividad rítmica anormal que afecta a un grupo, grande o pequeño, de la red neuronal cortical del cerebro.

El término crisis surgió del concepto de que los pacientes eran poseídos por espíritus demoniacos. Si bien la tasa de mortalidad infantil es baja, la de recurrencia de crisis es alta. Siempre es importante evaluar a los pacientes con crisis epilépticas y establecer diagnósticos diferenciales con las enfermedades que pudieran confundirse, como: la enfermedad por reflujo, eventos de apnea, espasmo del sollozo, migraña, estado de ensoñación asociado a un trastorno por déficit de atención, tics o parasomnias.

Anamnesis y exploración física

Historia clínica pediátrica. Sigue siendo el patrón de referencia para los padecimientos neurológicos: antecedentes prenatales, perinatales y el periodo neonatal. Entre los antecedentes prenatales están: la salud de la madre, en general, indagando la coexistencia de: obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.

De igual importancia son: la edad de la madre, antecedentes de abortos, cantidad de embarazo, enfermedades intercurrentes previas y posteriores al embarazo, ingesta de drogas, alcohol o medicamentos teratogénicos.

Los antecedentes perinatales se refieren a la cantidad de visitas al ginecólogo, semanas de embarazo, duración del trabajo de parto, características de éste, sufrimiento fetal, nacimiento por cesárea o con fórceps y las características del líquido amniótico.

Los antecedentes posteriores al parto relevantes son: peso y la talla adecuadas para las semanas de gestación, si hubo prematuridad determinar su grado. Si el neonato, tuvo llanto enérgico posterior al nacimiento y calificación de Apgar que determina el posible grado de lesión hipóxica neonatal o el bienestar neonatal.

El periodo neonatal abarca desde el momento del nacimiento hasta cumplir los primeros 28 días de vida extrauterina. Aquí lo relevante son: los datos de irritabilidad, movimientos anormales, hipomotilidad o espasticidad generalizada o hemicorporal y las simetrías en expresión facial.

En la inspección general deberá indagarse el tono y la motilidad de las cuatro extremidades, el perímetro cefálico conforme a las semanas de gestación, si hay lesiones dérmicas o dismórficas faciales.

Antecedentes del neurodesarrollo. Deberá practicarse una valoración minuciosa del neurodesarrollo conforme al grupo etario correspondiente con valoración de las esferas motoras, cognitivas y sociales.

Alrededor del 15 al 30% de los pacientes que inician con epilepsia tienen parálisis cerebral infantil, retraso del neurodesarrollo o deterioro intelectual.

Los pacientes con autismo severo tiene alta posibilidad de padecer epilepsia, lo mismo que quienes tienen alteración del neurodesarrollo o deterioro intelectual pueden llegar a tener epilepsia de difícil control en la mayoría de los casos.

Examen físico

Debe corroborarse el aspecto armónico, corporal, conforme a la edad, adecuando el peso, la talla y verificando si la obesidad prevalece desde el nacimiento, talla baja o gigantismo. Con lo anterior puede establecerse el diagnóstico de síndromes genéticos asociados, como el de Prader Willi para obesidad, enfermedad de ataxia telangiectasia, para talla baja o síndrome de Sotos para gigantismo y macrocráneo, como algunos ejemplos.

El examinador pondrá especial hincapié en los caracteres dismórficos, en la expresión facial, en el hipertelorismo, hundimiento ocular, implantación baja de pabellones auriculares, puente nasal deprimido, microstomía o macrostomía. Descartar o confirmar si hay alteraciones cromosómicas relacionadas con las alteraciones del neurodesarrollo y la epilepsia.

El examen de la piel de los niños es fundamental porque existen enfermedades neurocutáneas asociadas con la epilepsia; se manifiestan en manchas café con leche o manchas blancas con distribución en el tórax y torso, como la esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, hipomelanosis de Ito, incontinencia pigmenti, o la manifestación en la cara. La manifestación de manchas en vino oporto en la cara son características del síndrome de Sturge-Weber.

El tono y la fuerza muscular deben explorarse para identificar si hay hipotonía o espasticidad. También la movilidad del paciente de modo espontáneo y dirigido conforme al grupo de edad y la etapa del neurodesarrollo.

Durante la exploración física se valorará si el paciente tiene algún tipo de trastorno del movimiento, si hay una adecuada relación con el medio y con el examinador. Esto permitirá valorar la integración del lenguaje conforme al grupo etario.

De capital importancia es la exploración de los reflejos de estiramiento muscular y determinar la normalidad, hiper o hiporreflexia.

Edad a la manifestación de la epilepsia

Las crisis epilépticas son comunes durante la edad pediátrica (desde el nacimiento a los 18 años). Se estima que al menos un 3% de toda la población infantil ha tenido una crisis febril, ocurrida gran parte de las veces durante el trascurso de los dos primeros años de vida. Las crisis sintomáticas agudas son, también, comunes en estos grupos de edad. Las causas más frecuentes son las infecciones del sistema nervioso central, traumatismos de cráneo y las alteraciones metabólicas: hiponatremia, hipoglucemia e hipocalcemia.¹³

A diferencia del paciente adulto con epilepsia, en el pediátrico pueden encontrarse diferentes tipos de crisis, de acuerdo con determinado grupo de edad; por ejemplo, los espasmos infantiles (espasmos epilépticos) que son más predominantes en los lactantes menores de 1 año. Las crisis convulsivas febriles se manifiestan en un límite de edad que va de los seis meses hasta los de cinco años. En el caso de la epilepsia benigna de Rolando, las crisis predominan en la edad escolar. Las crisis con ausencias infantiles, con ausencia juvenil y con ausencias mioclónicas juveniles son ejemplos característicos del adolescente. Los niños son más vulnerables a padecer epilepsia durante el primer año de vida y el estado epiléptico es más frecuente durante los primeros dos años de vida.

Es importante reconocer las diversas manifestaciones clínicas epilépticas del paciente pediátrico porque obedecen al proceso de maduración del sistema nervioso central.

Las crisis observadas durante la etapa neonatal pueden corresponder a eventos sutiles: chupeteo, cianosis peribucal, eventos de apnea. También pueden observarse eventos motores tónicos hemicorporales pero sin episodios tónico-clónicos en la etapa neonatal. Los eventos relacionados con crisis mioclónicas o espasmos obedecen a encefalopatías epilépticas, casi siempre de pobre pronóstico neurológico.

Los eventos epilépticos en los lactantes son predominantemente tónicos, por lo regular hemicorporales que pueden evolucionar a eventos generalizados. En este grupo etario suelen aparecer espasmos epilépticos, con una manifestación motora muy peculiar: en flexión que inicialmente se identifican por las características del paciente al flexionarse, sobre su

tronco, en repetidas ocasiones simulando al saludo tipo “salam” debido a la inclinación. Estos episodios se manifiestan en salvas; es decir, en flexiones repetidas en más de 10 o 15 ocasiones, con cese espontáneo. Estos eventos clínicos suelen confundirse con los “cólicos del lactante”.

Los pacientes preescolares pueden tener eventos motores tónicos, tónico-clónicos, clónicos, con desconexión con el medio, como las crisis de ausencias, crisis mioclónicas, caídas súbitas. Todo este cortejo clínico epiléptico puede observarse en el síndrome de Lennox-Gastaut.

En los pacientes preescolares es más fácil distinguir los eventos convulsivos y los no convulsivos: ambos pueden suceder simultáneos, característica que los hace de mayor dificultad de tratamiento y erradicación.

Momento de las crisis

En el paciente pediátrico el momento de las crisis epilépticas, en relación con el ciclo circadiano, es muy importante porque muchos tipos de epilepsia tienen predilección por el horario diurno o nocturno, y algunas son de predominio durante el sueño.

Los eventos asociados con el despertar corresponden, mayormente, a epilepsia primaria generalizada, como la epilepsia mioclónica juvenil y las crisis de ausencia.

Las crisis que tienen lugar durante sueño incluyen a las focales o crisis secundariamente generalizadas, como la epilepsia benigna de Rolando, Landau-Kleffner, epilepsia de origen en el lóbulo frontal y, más remotamente, se asocian con el síndrome de punta-onda lenta continua en sueño lento, denominada POCS debido a sus características encefalografías que se asemejan a un estado epiléptico encefalográfico que sucede durante las etapas de sueño en estados I-II, son menos frecuentes durante el sueño MOR.¹³

Es muy importante interrogar a los padres de familia y testigos acerca del inicio de las crisis, de manera cronológica, para determinar el inicio; es decir, si sucedió con alteración del estado de alerta previo a la crisis epiléptica. Para la diferenciación de los eventos motores, entre temblor y tónicos o clónicos se sugiere hacer la mímica para que el familiar distinga entre estos tipos. Si la manifestación fue con movimiento hemi-corporal o generalizado, igualmente si se acompañó de versión cefálica u ocular y determinar el lado, derecho o izquierdo.

La clínica de un cierre forzado ocular sugiere que no se trata de un evento convulsivo epiléptico, característico de las crisis neurológicas funcionales. Los pacientes con eventos motores tónicos tienen apertura ocular, con desviación ocular en supra versión o lateralización de la mirada; con esto puede localizarse el foco epiléptico.

Es importante determinar el tiempo de inicio del evento convulsivo porque la duración mayor a 5 minutos, estado epiléptico febril o crisis recurrentes, o bien que el paciente no recupere su estado habitual basal entre las crisis, se ha denominado estado epiléptico, o presentar actividad epiléptica continua en el encefalograma. Estos casos son una urgencia neurológica grave, con un tratamiento totalmente diferente e intensivo para evitar el daño neurológico irreversible. Los eventos clínicos asociados con crisis motoras epilépticas pueden ser: respiración irregular, pausas respiratorias, cianosis perioral, lesiones ocasionadas por mordedura de la lengua. También es importante indagar si el paciente tuvo relajación de esfínteres y verificar las áreas de posible traumatismo producido por la caída y los movimientos violentos asociados. Es importante determinar el estado postictal, de sueño, agitación psicomotriz, estado confusional y duración.

Estudios complementarios

Es imprescindible la biometría hemática completa para descartar procesos infecciosos que pudieran detonar los eventos epilépticos, como las infecciones del sistema nervioso central. Es también relevante el estudio metabólico: química sanguínea que incluya la glucemia, pruebas de función hepática y renal, electrolitos séricos y examen general de orina.

Punción lumbar

Si se tiene la sospecha clínica de meningitis, la punción deberá practicarse ante un primer evento epiléptico no provocado. Este estudio deberá efectuarse ante la sospecha de infección del sistema nervioso central para determinar si tiene criterios de síndrome encefálico, infeccioso o convulsivo y deberá considerarse según el criterio clínico del médico tratante.¹³

El rastreo para detectar errores innatos del metabolismo siempre debe considerarse porque no es un estudio rutinario en la evaluación inicial del paciente con epilepsia en su primer contacto o en su inicio de eventos convulsivos. Se han asociado alrededor de 200 errores

innatos del metabolismo que originan crisis epilépticas. Este estudio deberá considerarse si el paciente cumple con ciertos indicadores: anomalías específicas epilépticas encefalográficas, como la hip-sarritmia, patrón de brote-supresión porque se asocian con patrones encefalopáticos, características clínicas y retardo mental o detención del neurodesarrollo, hipotonía, microcefalia o macrocefalia, lo mismo que falla en el crecimiento.

Electroencefalograma

El diagnóstico de epilepsia se basa, fundamentalmente, en la clínica y semiología que pueden arrojar un adecuado interrogatorio para consolidar el diagnóstico, incluso hasta en un 70%.

El electroencefalograma, como herramienta de diagnóstico, es decisivo para corroborar la sospecha diagnóstica. Es útil para evaluar las crisis epilépticas de los eventos paroxísticos no epilépticos. Los pacientes pediátricos pueden tener: espasmo del sollozo, trastornos del movimiento, síncope, arritmias cardíacas, trastornos del sueño, parasomnias, migraña y eventos que pueden simular episodios epilépticos, como algunos tics, asociados con trastornos neuropsiquiátricos, como el síndrome de Tourette, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención entre otros.

La epilepsia en el paciente pediátrico exhibe una enorme variabilidad de eventos clínicos y, según el grupo etario, se manifiesta con anomalías epilépticas conforme a la sospecha clínica.

El estudio de encefalografía en niños deberá efectuarse durante el sueño, alcanzando la etapa de sueño fase NII, en la que se encuentra la mayor activación de los procesos e identificación de los grafoelementos epilépticos, según la clínica de epilepsia del paciente.

Durante el sueño deberán observarse los patrones del sueño en fase II, como los husos de sueño, aparición, longitud, sincronía, igualmente el surgimiento de paroxismos de las ondas del vértex, todo esto en su localización frontocentral.

En los pacientes con encefalopatía epiléptica, o con síndromes epilépticos por grupo etario, la actividad de sueño está por completo sustituida por actividad epiléptica. Esto se relaciona, estrechamente, con mal pronóstico epiléptico clínico y del patrón de neurodesarrollo.

Durante el encefalograma en despierto deberá verificarse la formación de la actividad basal conforme al grupo de edad, que se forma inicialmente en regiones centrales. A los tres años de edad debe conformarse la actividad basal de 8 Hz en regiones posteriores, formando así el gradiente anteroposterior.

Las descargas epileptiformes indican un mayor riesgo de crisis epilépticas que varían en el grado de epileptogenicidad (actividad epiléptica activa). Se guarda una importante relación de mayor actividad clínica según sea el sitio de localización, con mayor porcentaje de eventos clínicos las localizadas en los lóbulos temporales y frontales, igualmente cuando son de carácter multifocal.

Existen patrones encefalopáticos relacionados con el diagnóstico de las epilepsias intratables o de difícil control, cuando se asocian con displasias corticales, síndromes epilépticos, que comparten características encefalográficas similares.

Estudios de imagen

Diversos estudios coinciden en que solo el 1% de los niños con una primera crisis no provocada muestran anomalías en los estudios de neuroimagen que requieran algún tipo de intervención. En los pacientes con alguna anomalía neurológica en el examen clínico, como retraso en el neurodesarrollo o eventos convulsivos prolongados, el estudio de imagen es importante. Los hallazgos más comunes son la encefalomalacia o algún tipo de disgenesia cerebral. La imagen de resonancia magnética es fundamental para el diagnóstico integral del paciente con epilepsia.

Síndromes epilépticos en pacientes pediátricos

Encefalopatías del periodo neonatal

Desde el periodo neonatal hasta el de lactante menor, las crisis epilépticas son relativamente raras en comparación con otros periodos de la infancia; esto debido a la inmadurez estructural y bioquímica del cerebro que puede regular la susceptibilidad o el umbral de las crisis.

Solo unos cuantos síndromes epilépticos son de aparición durante estas etapas y casi todos son encefalopatías graves. Predominan dos: la encefalopatía epiléptica infantil temprana con patrón encefalográfico de brote-supresión en el encefalograma o síndrome de Ohtahara y la

encefalopatía mioclónica temprana, que igualmente comparten patrón encefalográfico de brote-supresión. Son excepcionales en comparación con el síndrome de West y de Lennox-Gastaut.

Síndrome de Ohtahara

La crisis principal es tónica, en flexión, en forma de espasmos, en salvas que van de 10 a 40, con intervalos de 10 a 15 segundos, suceden en estado de vigilia o sueño y en ocasiones alcanzan de alrededor de 300 crisis al día; igualmente pueden cursar con eventos tónicos hemicorporales o tónicos generalizados. Los eventos clínicos pueden observarse durante los primeros dos meses de vida y se han reportado incluso antes del nacimiento. **Figuras 18.1 y 18.2**

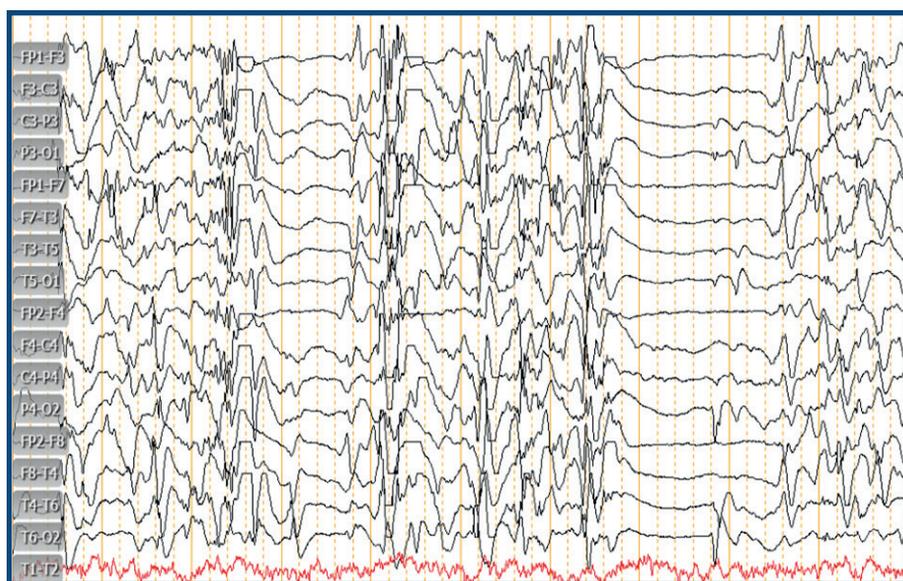


Figura 18.1. Clásico patrón de brote de supresión en un paciente con síndrome OHTAHARA.

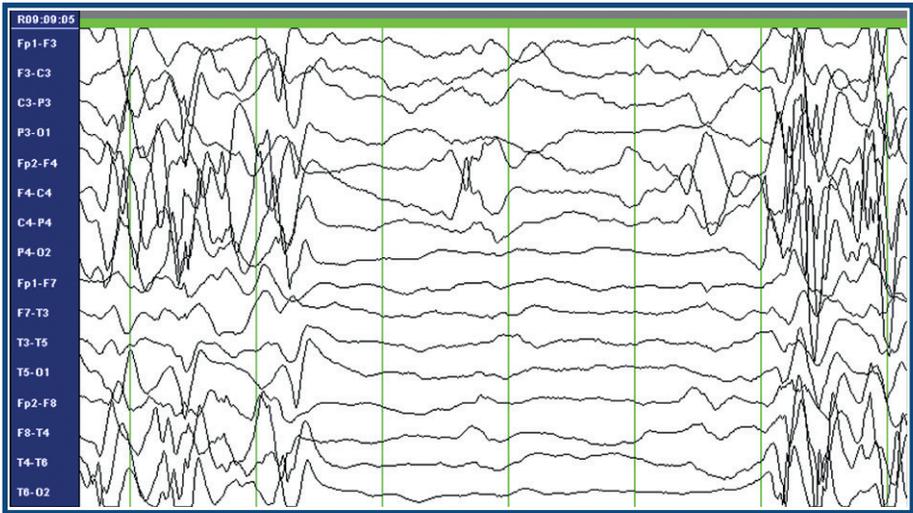


Figura 18.2. Síndrome de Ohtahara con patrón de brote-supresión, con evento interbrote prolongado.

Patrón encefalográfico

El patrón característico e indispensable es la actividad continua de brote-supresión persistente en vigilia o en sueño. Se observan brotes de ondas lentas, con puntas entremezcladas de alto voltaje, con periodos de supresión de voltaje. Esta actividad se observa de manera generalizada; la supresión se observa durante 3 a 5 segundos, y los periodos inter brote fluctúan entre los 10 y 5 segundos.

Etiología

Entre las diversas causas se encuentran las anomalías estructurales, daño pre y perinatal y alteraciones relacionadas con displasias corticales, como el síndrome de Aicardi, holoprosencefalia, lisencefalia. No se han reportado trastornos metabólicos, excepto citopatías mitocondriales. Debido a la resistencia de crisis, estos pacientes tienen un pronóstico pobre en cuanto a función y vida.

Encefalopatía mioclónica temprana

Es un síndrome epiléptico muy raro, con mioclonías tempranas frecuentes y crisis focales con patrón de brote-supresión en el encefalograma; los eventos son intratables.

Desde el punto de vista clínico, los eventos se observan durante los primeros tres meses de vida, sobre todo en el periodo neonatal. Las mioclonías son el síntoma cardinal y más prominente; consisten en espasmos localizados en la parte distal de las extremidades, en la cara, párpados o comisura de la boca. Pueden ocurrir durante el sueño y ser cambiantes y asincrónicas. Estos eventos pueden tener cambios poco consistentes en el electroencefalograma, en ocasiones no se observan de manera sincrónica con los eventos.

La causa puede sugerir que son parte de los errores innatos del metabolismo.

Síndrome de West

Es una forma de las epilepsias catastróficas de la infancia definida por la triada: espasmos infantiles-hipsarritmia en el electroencefalograma-regresión del neurodesarrollo. Su incidencia se estima en alrededor de 0.31 casos por cada 1000 nacidos vivos. Como suceso histórico refiere que el mismo West lo describió en su propio hijo, y lo publicó en *Lancet*. Posteriormente Gibbs y Gibbs describieron el patrón anormal encefalográfico como “hipsarritmia”.

La manifestación clínica se observa durante el primer año de vida, alrededor de los 7 a 8 meses. Posteriormente puede observarse el patrón encefalográfico y la subsecuente alteración en el neurodesarrollo.

La causa definida que origina este síndrome suele estar asociada con causas sintomáticas u orgánicas, desde la hipoxia perinatal hasta las alteraciones estructurales, pero igualmente hay causas de origen desconocido denominadas criptogénicas.

Entre las causas que originan el síndrome de West se encuentran los síndromes neurocutáneos, sobre todo la esclerosis tuberosa causante, aproximadamente, del 30% de los espasmos.

Los espasmos consisten en contracciones breves simétricas de los músculos del cuello, tronco y extremidades. Esta actividad muscular se caracteriza, particularmente, por una contracción inicial con duración de menos de 2 segundos, seguida por otra de menor intensidad. Esto dependerá de si los músculos extensores o flexores se encuentran afectados. Diversos estudios han demostrado que los espasmos mixtos son los más frecuentes, seguidos de los flexores.

Características encefalográficas

La hipsarritmia la describieron Gibbs y Gibbs en 1952 como un patrón caótico y desorganizado, denominado como hipsarritmia de puntas, ondas lentas, ondas lentas agudas, sin patrón basal, ni simetría o sincronía durante el trazo; este patrón anormal permanece en vigilia y en sueño.

La actividad en sueño tiene un fenómeno interesante, con formación de patrón de brote, atenuación, con intervalos cortos de actividad silente de 1 a 2 segundos que reemplazan, por completo, la actividad de los grafoelementos de sueño.

En los eventos ictales se observan: brotes de ondas trifásicas de alto voltaje, episodios con decremento súbito del voltaje, con actividad rápida. Esta actividad se ve precedida por ondas lentas de alto voltaje, con espasmo en flexión que es el evento ictal más frecuente.

Figura 18.3

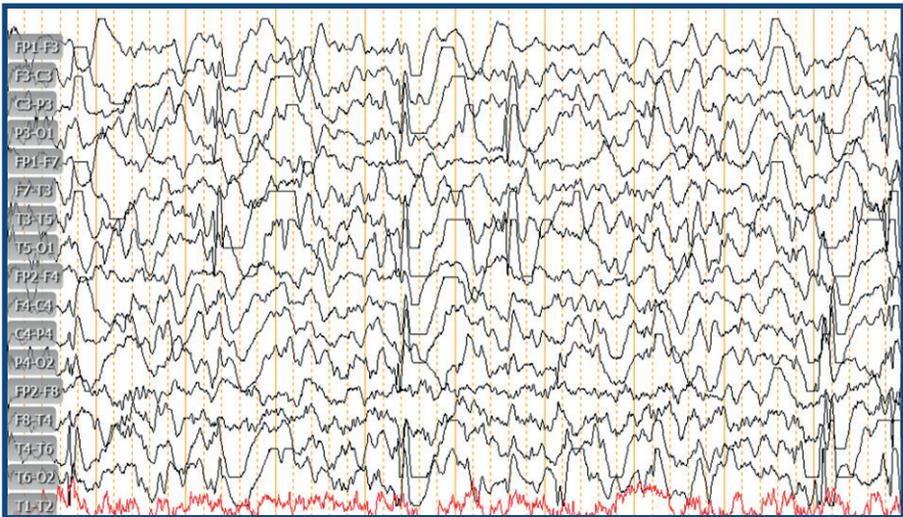


Figura 18.3. Se observa patrón caótico, compatible con Hipsarritmia, en paciente lactante de 6 meses con eventos de espasmos epilépticos, estudio en paciente despierto.

Síndrome de Dravet

El síndrome de Dravet, o encefalopatía mioclónica severa de la infancia, lo describió por primera vez Charlotte Dravet en 1982, al identificar la mutación genética de los canales de sodio SCNA1A.

En la actualidad se utiliza el epónimo de Dravet, debido a que las crisis mioclónicas son siempre predominantes en la enfermedad, y no siempre ocurren en cada paciente. Para identificar el síndrome debe reconocerse la historia natural y la progresión de los eventos epilépticos.

Historia y evolución de las crisis

Los pacientes con la manifestación clásica del síndrome de Dravet inician alrededor del primer año de vida, entre los 4 y 8 meses, con crisis febriles prolongadas, con estado clónico hemicorporal, o crisis generalizadas. Los eventos pueden alternar de lado a lado; entre los episodios febriles intercurrentes debe evitarse la hipertermia o los baños con agua caliente debido a la susceptibilidad de la temperatura elevada. Durante esta etapa inicial de eventos febriles focales alternantes, el paciente se observa con patrón neurológico y neurodesarrollo normal.

En el segundo año de vida los eventos febriles son más recurrentes, pero de corta duración. Para este tiempo hay variabilidad de crisis, entre ellas mioclónicas, focales y ausencias atípicas, muy prolongadas, que se manifiestan como si fueran estados epilépticos de ausencia.

En ocasiones, los eventos mioclónicos tienen una manifestación dramática, a veces generalizada, que ocasionan a los pacientes caídas frecuentes. Durante el segundo o tercer año de vida las crisis se caracterizan por una detención y regresión importante del neurodesarrollo; los pacientes resultan con ataxia y datos piramidales durante la primera década de la vida.

La actividad encefalográfica suele ser normal durante los primeros 18 meses de vida. A pesar de la alta frecuencia de las crisis febriles prolongadas no existe un patrón encefalográfico característico para el síndrome de Dravet. Pueden encontrarse anormalidades dependientes del curso de la enfermedad, con enlentecimiento de la actividad basal, con actividad theta en regiones frontocentrales bilaterales que pueden volver el trazo encefalográfico de características focales o multifocales, y en las áreas frontotemporales con puntas y polipuntas.

Llama la atención el fenómeno de fotosensibilidad asociado con los eventos mioclónicos. También se observa que el cierre ocular provoca episodios de crisis electrográficas y no es raro encontrar pacientes con síndrome de Dravet con anteojos oscuros para evitar la fotosensibilidad.

Síndrome de Doose

Este síndrome se reconoce, también, como crisis mioclónica-astática. Sus crisis características se componen de eventos mioclónicos típicamente simétricos, seguidos de una pérdida súbita del tono muscular (evento atónico).

La manifestación típica es de un niño con caídas súbitas repetidas, de cabeza, que en muchas ocasiones le producen lesiones. Si las crisis son menos severas puede observarse, simplemente, un balanceo al frente de la cabeza, sin caída completa. También pueden sobrevenir otro tipo de crisis, como las tónicas clónicas generalizadas, ausencias atípicas, crisis atónicas y febriles.

Las crisis tónicas, pueden ocurrir, sin embargo, para algunos autores, este tipo de crisis pueden excluir el diagnóstico, sin embargo, la presencia repetida de eventos tónicos puede sugerir síndrome de Lennox-Gastaut.

Encefalograma

El encefalograma puede, inicialmente, mostrar ritmos basales normales, con brotes generalizados de punta-polipunta-onda lenta que se incrementan durante el sueño con actividad theta rítmica en regiones anteriores, similares a otras encefalopatías generalizadas graves.

Los eventos atónicos demuestran un periodo silente de 200 a 400 mseg en el EMG y descargas de poli puntas.

El pronóstico está reservado al tratamiento oportuno y, en ocasiones, se menciona el alivio espontáneo. **Figura 18.4**

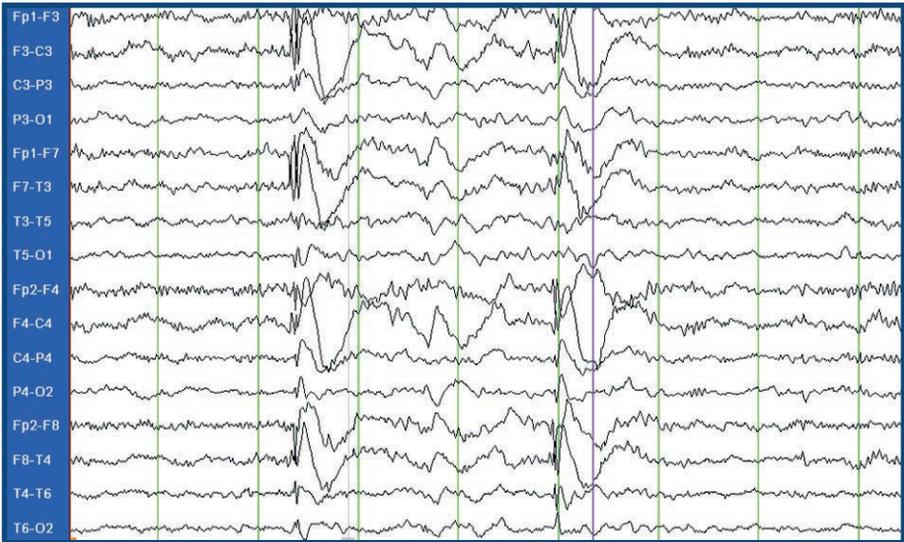


Figura 18.4. Evento mioclónico-astático, se observa poli punta de corta duración seguido de onda lenta.

Síndrome Lennox Gastaut

Es una epilepsia de características catastróficas, con importante deterioro cognitivo, que se distingue por múltiples variedades de crisis convulsivas y no convulsivas, regularmente resistente. Sus principales características radican en la multivariedad de crisis, sobre todo las tónicas, de predominio nocturno o las que se manifiestan al despertar. Estos eventos, aunados a las ausencias atípicas, los fenómenos astáticos, muestran dificultad para su reconocimiento con respecto a otros síndromes epilépticos catastróficos, como la epilepsia mioclónica-astática. Este síndrome representa alrededor del 2 al 4% de las epilepsias en niños; el 10% de los casos comienzan antes de los primeros cinco años de vida. Su clasificación corresponde a las crisis sintomáticas e idiopáticas.

Existe una importante correlación entre la edad de inicio de los síntomas severos epilépticos y el importante retraso cognitivo, lo mismo que con los estados epilépticos no convulsivos, que pueden pasar de manera sutil, sin ser reconocidos. También son relevantes las alteraciones psiquiátricas relacionadas con los patrones epilépticos permanentes que se observan durante el sueño fase II. **Figuras 18.5 y 18.6**

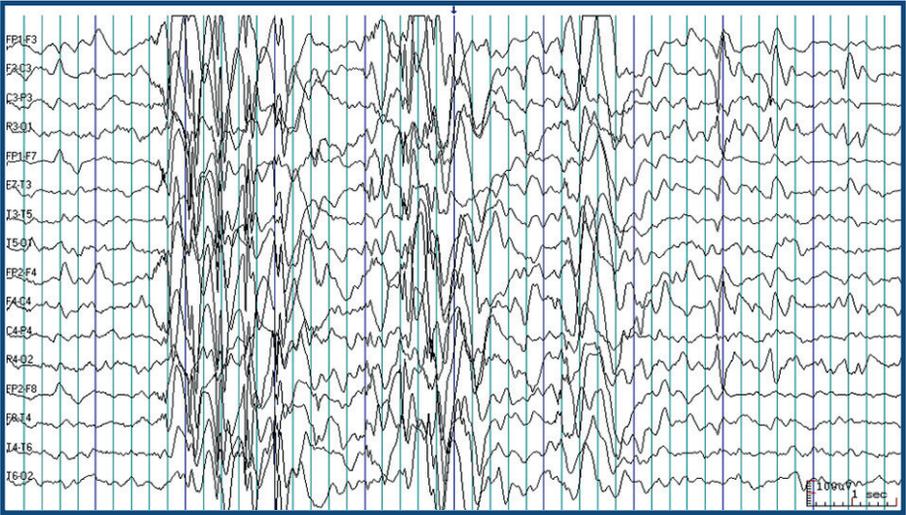


Figura 18.5. Patrón de polipunta-atenuación, durante el sueño fase II, en paciente con Síndrome de Dravet, el patrón es similar al síndrome de Lennox-Gastaut.

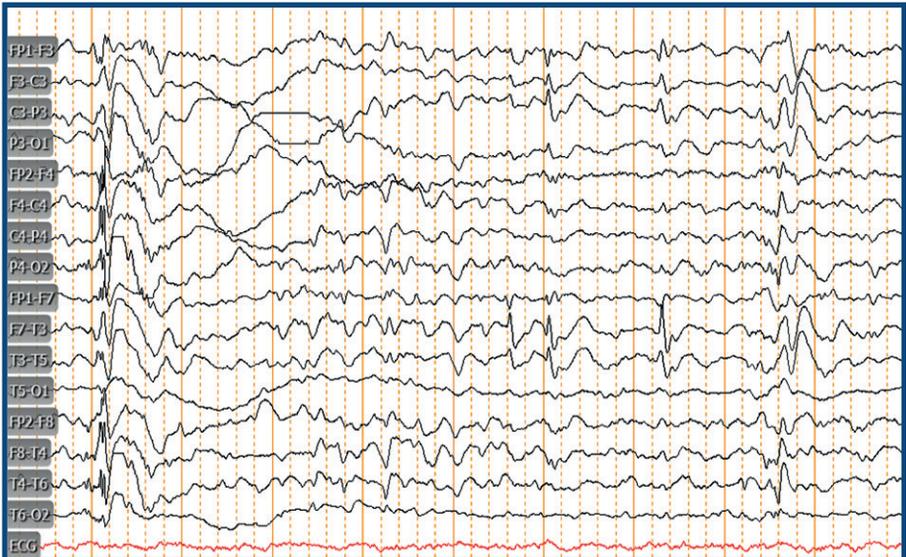


Figura 18.6. Evento mioclónico-astático inicial, y posteriormente brotes de onda agudas independientes.

Eventos tónicos

Las crisis tónicas son las crisis más características, aunque no siempre se manifiestan al inicio. Son necesarias para el diagnóstico pues ocurren desde un 20% hasta un 95% de los niños con síndrome de Lennox Gastaut. Estas crisis ocurren durante el sueño NREM, o al despertar. Estas crisis son las que ponen en peligro la vida de los pacientes porque los estados convulsivos motores son frecuentes.

Las crisis tónicas axiales afectan la cabeza, el tronco y el cuello, con contracción de los músculos masticatorios y gutural. Pueden ser tónicas globales, con contracción distal de las extremidades que conducen a una caída súbita y repentina y, en ocasiones, se manifiestan con eventos repetidos que simulan a los espasmos epilépticos.

Ausencias atípicas

La frecuencia va del 17 al 100%, desafortunadamente los padres, en muchas ocasiones, no son capaces de identificar estos eventos. Las ausencias pueden estar asociadas con mioclonías palpebrales, flexión progresiva de la cabeza que origina la pérdida del tono muscular y las caídas frecuentes.

Otros eventos asociados son las crisis mioclónicas, que pueden ser generalizadas o segmentarias, con posibilidad de eventos mioclónico-atónicos entre el 10 y el 56%.

Síndrome de Landau-Kleffner, y punta onda lenta continua del sueño

Estos síndromes están relacionados con las encefalopatías resistentes que producen un deterioro cognitivo importante. Primero se clasificaron en epilepsias y síndromes indeterminados en cuanto si son focales o generalizados. En la actualidad se clasifican en encefalopatía epiléptica que, en sí misma, puede contribuir a deficiencias cognitivas y conductuales, más allá de lo que podría esperarse de la enfermedad subyacente por sí sola, como una malformación cortical o síndromes epilépticos, como el de West, Dravet. De la misma manera se consideran síndromes especiales de estado epiléptico. Ambos síndromes se caracterizan, típicamente, por la regresión de las capacidades

cognitivas y de lenguaje. Ambos síndromes demuestran una marcada actividad epileptiforme activada por el sueño en fase II, en más de un 85% de la totalidad del trazo en el sueño, que antes se denominaba estado epiléptico en sueño lento.

Epilepsia mioclónica juvenil

Sus principales características clínicas son el pequeño mal impulsivo, que se inicia durante la pubertad y se caracteriza por crisis mioclónicas irregulares, únicas o repetitivas, de predominio en los miembros superiores. Las sacudidas pueden ocasionar, en algunos pacientes, caídas súbitas; sin embargo, no se han reportado alteraciones del estado de alerta durante los eventos.

Su descripción minuciosa la hicieron los neurólogos alemanes Janz y Christian en 1957, quienes informaron que la privación de sueño y la ingesta de alcohol eran las causas que desencadenaban las sacudidas mioclónicas.

La edad a la manifestación es entre los 12 y 18 años, con una media de 14 años. Las crisis generalizadas tonicoclónicas son la primera manifestación clínica que lleva al paciente a acudir a consulta. Está ampliamente reportado que los pacientes inician con eventos mioclónicos más o menos dos meses antes, sin haberse percatado, o minimizando los eventos mioclónicos tipo “brincos”. En estos pacientes es característico que también puedan manifestarse ausencias típicas y crisis tónico-clónicas generalizadas.

Los encefalogramas muestran una actividad de fondo normal y descargas generalizadas de punta y poli punta onda lenta de hasta 3 segundos, de predominio en las regiones frontales. Se detectan mejor al despertar, con respuesta fotoparoxística con o sin eventos clínicos hasta en el 30% de los pacientes. **Figura 18.7**

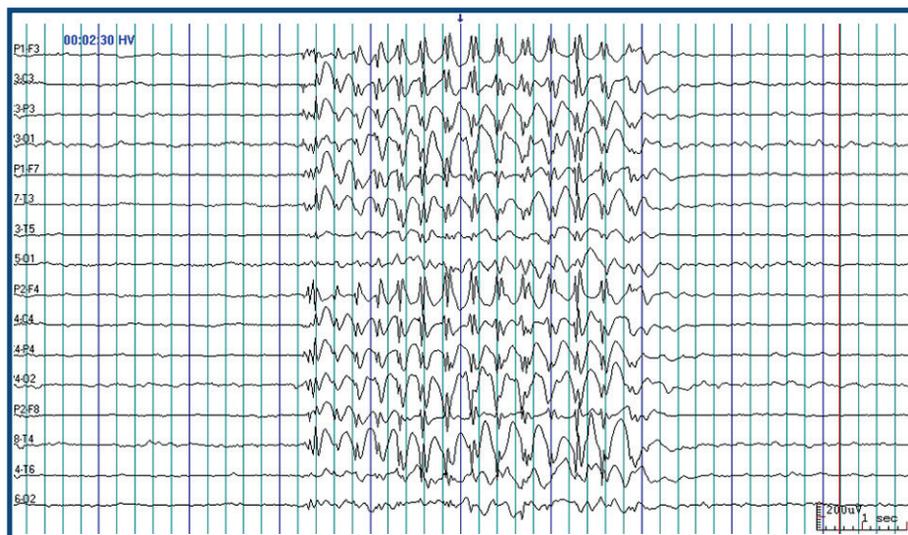


Figura 18.7. Evento generalizado, de inicio y terminación súbita, de complejo punta-onda lenta, de 3 Hz, sugerente de ausencia típica.

Pronóstico

Hace 30 años existía el dogma referente al tratamiento de por vida en la epilepsia de Janz; sin embargo, ahora se observa la remisión de las crisis a los cinco años en el 27% de los pacientes. Todo parece indicar que a mayor edad, más probabilidad de remisión.

Epilepsias benignas focales de la infancia

Epilepsia benigna con puntas centro-temporales

Las epilepsias benignas focales de la infancia, de Rolando o benignas con puntas centro-temporales (BECTS, por sus siglas en inglés) representan arriba del 25 % de las epilepsias en niños menores de 16 años.

El pico de manifestación es entre los cinco y ocho años, con una máxima de 14 años. Las crisis epilépticas generalizadas son infrecuentes, con un porcentaje de una sola crisis entre el 10%, de 2 a 6 crisis en 70% y tan solo 20% suelen tener crisis recurrentes.

Lo típico es que el evento se inicie con una crisis clónica que afecta un lado de la cara, con frecuencia precedida de entumecimiento o parestesias. Algunos niños refieren un tipo “comezón” por dentro de

la lengua, en los carrillos o labios. En ocasiones el paciente es incapaz de hablar normalmente, con disartria, pero el contacto se preserva. Los episodios son breves de 1-2 minutos; pueden extenderse hasta el brazo ipsilateral y pocas veces a la pierna. Es infrecuente que se tornen tónico-clónicos generalizados. Lo más común es que sobrevengan durante el sueño, es un fenómeno al despertar y ocasionalmente ocurre durante la vigilia.

El cuadro puede ser aparatoso para los padres porque puede manifestarse con sensación tipo ahogamiento, con permanencia del estado de alerta y el intento por comunicarse. Gran parte de las veces los padres confunden estos eventos con ahogamiento y, en muchas ocasiones, tratan de impedirlo inclusive con maniobras de respiración boca a boca.

El encefalograma muestra, típicamente, ondas agudas bifásicas de alto voltaje en las regiones centro-temporales. Son más frecuentes en la profundización del sueño. El pronóstico respecto de la remisión de las crisis es excelente, con total remisión entre los 15 y 16 años.

Síndrome de Panayiotopoulos

Es un síndrome focal benigno, con frecuencia más diagnosticado porque los eventos son, principalmente, autonómicos. Las crisis típicas se inician con palidez, náuseas y algunas veces vómito. Puede haber hipersalivación y otras características autonómicas, cianosis y sudoración. El paciente puede permanecer sin responder y con hipotonía generalizada; puede observarse desviación ocular con movimientos clónicos hemicorporales que algunas veces llegan a generalizarse. La mitad de estas crisis pueden durar incluso 30 minutos, sin considerarse estado epiléptico. La recuperación es regularmente rápida.¹⁴

En el primer evento el paciente suele tratarse con base en diferentes diagnósticos diferenciales: encefalitis, trastornos metabólicos, migraña, etc. La frecuencia de crisis es baja, igual que la de la epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales (BECTS).

El encefalograma muestra puntas multifocales, con predominio en las regiones occipitales. El pronóstico suele ser excelente; algunas series han reportado que los pacientes pueden desarrollar epilepsia benigna de Rolando o crisis occipitales.

Epilepsia idiopática occipital de la infancia de Gastaut o epilepsia parcial benigna con paroxismos occipitales

Es la menos común de las epilepsias focales idiopáticas, suele aparecer a los ocho años de edad. La manifestación típica es con alucinaciones primarias visuales, de corta duración, consistentes en patrones circulares de colores. Otras manifestaciones incluyen: desviación ocular y cefálica, ceguera occipital momentánea, cefalea, vómito y menos frecuente crisis clónicas.

En el encefalograma se aprecian paroxismos occipitales que, con frecuencia, aparecen cuando los ojos están cerrados debido a la sensibilidad de fijación.¹⁴ Estos paroxismos son por completo inhibidos por la fijación y la visión central. El pronóstico es incierto y los eventos permanecen incluso hasta en un 60%, por espacio casi de cuatro años.

El tratamiento farmacológico y no farmacológico (como la cirugía de epilepsia) se describe en otro capítulo.

Dieta cetogénica

En la población pediátrica es muy frecuente utilizar este recurso; está indicada en pacientes con epilepsia farmacorresistente que no cumplen con los criterios para la cirugía de epilepsia. Por ejemplo: síndromes catastróficos epilépticos, multivariedad de crisis convulsivas y no convulsivas asociadas con una actividad multifocal en el electroencefalograma, ente otros.

La dieta deberá introducirse lentamente; sin duda es un procedimiento complicado para los padres. El apego adecuado suele conseguirse en 4 a 8 semanas, tiempo en el que se observará si hubo o no una respuesta adecuada, si no fue así deberá retirarse.

En términos de eficacia, la mayor parte de las publicaciones basadas en resultados alentadores son, principalmente, en síndromes de West y Dravet. Estos síndromes, al ser transitorios, deben tratarse con todo cuidado, sin dejar de lado el índice metabólico, el crecimiento, el peso y la talla. Los pacientes con estos síndromes deben recibir atención por parte de un grupo multidisciplinario, en una clínica de epilepsia y con el adecuado registro de los fármacos indicados y tomados.

Cannabidiol y derivados del Cannabis

Si bien estas sustancias tienen fines recreativos y medicinales hasta ahora no está documentado su efecto en el control de las crisis en pacientes con epilepsia, mucho menos su farmacoresistencia. El cannabidiol se prepara en dosis altas y bajas en tetrahidrocannabinol; sin embargo, hasta ahora solo está aprobado para tres síndromes específicos catatónicos (encefalopatías epilépticas): esclerosis tuberosa, síndromes de Dravet y de Lennox Gastaut. En México no se ha encontrado la forma farmacéutica adecuada para determinar las dosis y la posología; por esto los preparados son “totalmente artesanales”, lo que no aporta dosis adecuadas; por el contrario, pueden resultar perjudiciales para el paciente.

REFERENCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475-82. doi:10.1111/epi.12550
2. Fine A, Wirrell EC. Seizures in children. *Pediatr Rev* 2020; 4 (7): 321-47. doi:10.1542/pir.2019-0134
3. Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle KT, Cherubini E. The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *Neuroscientist* 2012; 18 (5): 467-86. <https://doi.org/10.1177/1073858412438697>
4. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L, Ramantani G. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure* 2021; 85: 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.12.023>
5. Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless JW. Pellock's pediatric epilepsy diagnosis and therapy. 4th ed. New York: Demos Medical, 2016
6. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (4): 592-96.
7. Leung AK, Robson WL. Febrile seizures. *J Pediatr Health Care* 2007; 21 (4): 250-55. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2006.10.006>
8. Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2011; 29 (1): 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2010.08.008>
9. Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician* 2019; 99 (7): 445-50. <https://familydoctor.org/condition/febrile-seizures/>
10. Stephens JR, Sams C. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy Syndrome. *J Pediatr* 2017; (182): 399. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.027>
11. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuro-pathol Appl Neurobiol* 2014; 40 (5): 520-43. <https://doi.org/10.1111/nan.12150>
12. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of pediatric febrile seizures. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15V (10): 2232. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102232>
13. Ben-Ari Y. Basic developmental rules and their implications for epilepsy in the immature brain. *Epileptic Disord* 2008; 8 (2): 91-102
14. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2005; 88 (3): 296-303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>

Capítulo 19

Epilepsia y comorbilidades psiquiátricas

DANIEL CRAIL MELÉNDEZ, RAMIRO RUIZ GARCÍA

Introducción

Gran parte de las enfermedades que afectan al sistema nervioso se asocian con mayor riesgo de experimentar síntomas psiquiátricos. En epilepsia, las comorbilidades psiquiátricas son dos a tres veces más comunes que en la población general, por lo que los estándares de tratamiento no deben limitarse solo a la reducción de crisis sino extenderse al tratamiento de las comorbilidades. Los trastornos del estado de ánimo y ansiedad representan la comorbilidad psiquiátrica más frecuente en la población pediátrica y adulta con epilepsia, con prevalencias incluso hasta de 30 a 35%. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad es relativamente común en población pediátrica, con prevalencias del 13 al 50%. Los síndromes psicóticos asociados con la epilepsia son menos frecuentes. Las cifras de prevalencia abarcan del 7 al 10% de las personas con epilepsia; sin embargo, estas cifras son más altas que las de la psicosis en población general, que es cercana a 1%.^{1,2} Los pacientes con ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad o psicosis, sin antecedente de epilepsia, tienen mayor riesgo de padecer epilepsia en comparación con la población general. Algunos autores han propuesto que la relación entre epilepsia y trastornos psiquiátricos es bidireccional.³

Clasificación de los trastornos psiquiátricos en epilepsia

Según la relación temporal de los síntomas psiquiátricos con las crisis, los trastornos psiquiátricos en personas con epilepsia se clasifican en distintos fenómenos periictales. Estos síntomas periictales se subdividen en síntomas preictales (días o semanas previos a la crisis epiléptica), ictales (síntomas psiquiátricos como manifestación epiléptica) y postictales (síntomas que aparecen después de la crisis epiléptica).

Los síntomas que no guardan relación temporal con una crisis se denominan interictales; que es la manifestación más frecuente en el caso de depresión y ansiedad. Menos frecuentes son los síntomas paraictales, que se relacionan con el control de la epilepsia, típicamente en un paciente con descontrol de crisis. Los síntomas psiquiátricos iatrogénicos son los secundarios al tratamiento con medicamentos anticrisis específicos, que más adelante se detallarán.⁴ **Figura 19.1**

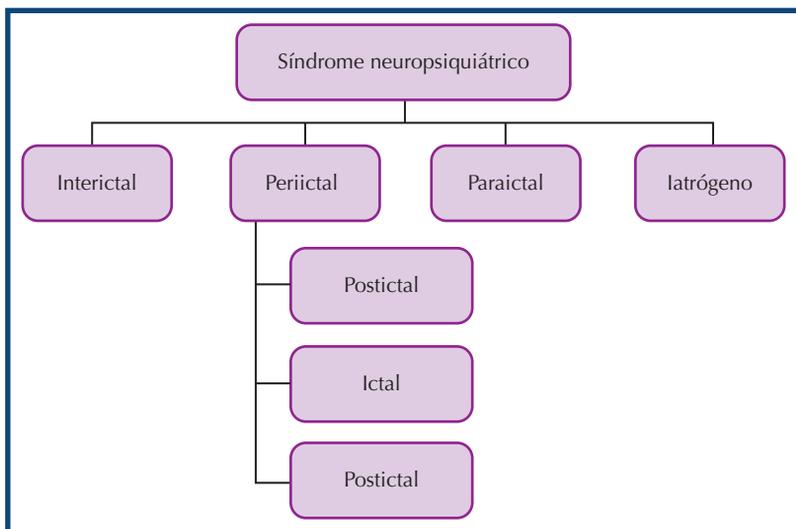


Figura 19.1. Manifestación clínica de los síndromes psiquiátricos en personas con epilepsia.

Depresión y ansiedad en epilepsia

Los síntomas depresivos y de ansiedad representan la comorbilidad psiquiátrica más común en los pacientes con epilepsia. Debido a que la manifestación interictal de depresión y ansiedad es la más frecuente

enseguida se describirá brevemente la ansiedad ictal, que es la manifestación neuropsiquiátrica ictal más común.

Los pacientes con epilepsia, con antecedentes personales o familiares de padecimientos psiquiátricos, tienen mayor riesgo de padecer depresión o ansiedad. Otros factores de riesgo incluyen a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, esclerosis hipocampal, foco epiléptico del lado izquierdo, crisis focales y epiléptico refractario a tratamiento. La mayoría de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial cumplen con los factores de riesgo descritos.

Etiopatogenia

Algunos estudios demuestran que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tienen volúmenes anormales en la amígdala cerebral, estructura estrechamente conectada con el hipocampo y diversas regiones del sistema límbico, encargado de la regulación y procesamiento de las emociones.

Hay distintos mecanismos fisiopatológicos descritos para depresión en pacientes con epilepsia. La mayor parte concuerda con las hipótesis descritas en depresión unipolar (no asociada con epilepsia) que incluyen la pérdida de monoaminas (noradrenalina y serotonina), desregulación del sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal en personas previamente expuestas a factores de estrés y modelos animales se ha descrito la probable asociación de la disfunción del sistema de melatonina con la depresión.^{5,6,7}

Manifestación clínica y diagnóstico

Los síntomas de depresión en los pacientes con epilepsia pueden ser “típicos”, muy parecidos a los de quienes padecen depresión unipolar y atípicos, característicos del trastorno disfórico interictal. En la actualidad se carece de criterios diagnósticos específicos para depresión o ansiedad en epilepsia por lo que comúnmente se establece el diagnóstico con base en los criterios para depresión y trastornos de ansiedad publicados en la quinta edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales* (DSM-5). Muchos pacientes con depresión pueden tener un fenotipo característico, aunque no exclusivo de los pacientes con epilepsia llamado trastorno disfórico interictal. Este trastorno comparte algunos síntomas típicos de depresión, como: ánimo bajo, fatiga y cambios en el patrón de sueño. Además, presenta síntomas exclusivos caracteri-

zados por irritabilidad severa clásicamente paroxística, sensación de miedo y ansiedad.⁸ El tamizaje de depresión en personas con epilepsia es muy sencillo. El Inventario de Depresión, Trastornos Neurológicos en Epilepsia (NDDI-E, por sus siglas en inglés) es una batería diseñada para la detección de depresión en personas con epilepsia.⁹ Los autores recomiendan su aplicación debido a que es rápida y sencilla, además de ser gratuita y estar traducida a múltiples idiomas.

La depresión en los pacientes con epilepsia es un factor de riesgo de experimentar síntomas de ansiedad; por lo general, los pacientes con ansiedad tienen mayor riesgo de sufrir depresión. Las revisiones recientes catalogan a los síntomas de ansiedad como los más frecuentes en los pacientes con epilepsia, incluso más que la depresión. Los síntomas de ansiedad en estos pacientes son variables y, al igual que en la depresión, se componen de síndromes indistinguibles de los propuestos en el DMS-5, y de síntomas propios de quienes padecen epilepsia. Entre estos últimos, los síntomas de ansiedad generalmente se dirigen a la preocupación de padecer crisis epilépticas, como en la ansiedad anticipatoria, que se caracteriza por miedo excesivo a padecer una crisis. Fobia a las crisis y fobia social epiléptica (fobia a padecer una crisis y ser visto por otras personas).¹⁰

Un diagnóstico diferencial muy importante en pacientes con ansiedad y epilepsia es el pánico ictal, que es una manifestación neuropsiquiátrica secundaria a una crisis focal. La diferencia entre el pánico ictal y el trastorno de pánico primariamente psiquiátrico es que el primero tiene una duración mucho más corta (0.5 a 2 minutos), puede llegar a afectar el estado de alerta y consciencia, automatismos motores y síntomas autonómicos, como la salivación, son frecuentes y debido a que se trata de una manifestación ictal, el tratamiento con antidepresivos no disminuye la frecuencia episodios.¹⁰

Tratamiento

El tratamiento antidepresivo debe iniciarse inmediatamente después de detectar el síndrome depresivo o de ansiedad; puede indicarlo cualquier médico. Si bien lo ideal es que sea el psiquiatra quien atienda estos casos, no en todos los centros se cuenta con servicios de esta especialidad. Sin embargo, la derivación al psiquiatra siempre será lo más conveniente para los pacientes con comorbilidades de psicosis, resistencia al tratamiento antidepresivo, trastornos de personalidad, trastorno bipolar, abuso de sustancias, o riesgo suicida.

Antes de indicar el tratamiento farmacológico es importante considerar la farmacodinamia y farmacocinética de los medicamentos anticrisis y de los antidepresivos (**Cuadros 19.1 y 19.2**). Algunos fármacos anticrisis disminuyen los síntomas psiquiátricos y otros los perjudican. Casi todos los antidepresivos (con cuatro excepciones descritas en el **Cuadro 19.1**) son seguros en los pacientes con epilepsia e, incluso, su prescripción a dosis adecuadas se ha asociado con reducción de las crisis epilépticas. Debido a la limitada cantidad de ensayos clínicos controlados en la actualidad no se cuenta con evidencia suficiente para elegir un antidepresivo en vez de otro con base en la efectividad y perfil de seguridad. En el **Cuadro 19.1** se describen los fármacos antidepresivos más favorables para indicación a pacientes con epilepsia con base en su perfil, menor riesgo de efectos adversos y efecto ansiolítico. La terapia cognitivo con-

Cuadro 19.1. Indicaciones de fármacos antidepresivos y epilepsia

Tratamiento	Clase	Depresión	Ansiedad	Riesgo de crisis	Dosis terapéuticas
Terapia cognitivo conductual 1	No farmacológico	++	++	No	8-10 sesiones
Escitalopram 2	ISRS	++	++	No*	10mg-20mg
Sertralina 2	ISRS	++	++	No*	100mg-200mg
Citalopram 2	ISRS	++	++	No*	20mg-40mg
Paroxetina 3	ISRS	++	++	No*	20mg-60mg
Fluoxetina 3	ISRS	++	+	No*	20mg-80mg
Venlafaxina 3	Dual	++	++	No*	150mg-300mg
Amitriptilina 3	Tricíclico	++	++	No*	50mg-300mg
Maprotilina 	Tetracíclico	++	+	Si	No recomendado
Bupropión 	IRDN	++	+	Si	No recomendado
Amoxapina 	Tetracíclico	+	+	Si	No recomendado
Clomipramina 	Tricíclico	+	++	Si	No recomendado

*Ninguno de los fármacos listados se ha asociado con incremento de crisis; por el contrario, ayudan a disminuir la frecuencia de crisis. Hay reportes que indican el inicio de crisis exclusivamente con sobredosis de algunos de estos fármacos. Los fármacos listados con este ícono () se asocian con riesgo de padecer crisis epilépticas y no se recomiendan para el tratamiento de depresión en pacientes con epilepsia. ISRS: inhibidor selectivo de recaptura de serotonina. IRDN: inhibidor de recaptura de dopamina y noradrenalina.

1: Primera línea, 2: Estos fármacos los consideramos como primera línea (en caso de no contar con TCC) debido a su perfil terapéutico tanto para síntomas depresivos y de ansiedad, así como la baja frecuencia de interacciones farmacológicas, 3: Debido a particularidades de estos fármacos, los autores proponemos estos tratamientos como fármacos de segunda línea.

Cuadro 19.2. Relación de distintos medicamentos anticrisis con síndromes psiquiátricos

Medicamentos anticrisis	Depresión	Ansiedad	Psicosis
Valproato	+	+	-
Carbamazepina	+	-	-
Oxcarbazepina	+	-	-
Levetiracetam	x	x	x
Topiramato	x	x	x
Perampanel	x	-	x
Gabapentina	-	+	-
Lamotrigina	+	-	-
Etosuximida	-	-	x

*Mejora de los síntomas. (-) Ausencia de reportes o sin relación con síntomas psiquiátricos.

*Riesgo de síndrome psiquiátrico como efecto adverso.

ductual ha reportado tasas de respuesta similares a las de los fármacos antidepresivos, además de asociarse, también, con reducción de las crisis. Los autores recomiendan la terapia cognitivo conductual como primera línea de tratamiento siempre que se cuente con un equipo capacitado para indicarla y el episodio depresivo no sea severo.^{11,12}

Psicosis en epilepsia

La psicosis es un conjunto de síntomas de: alucinaciones, ideas delirantes, alteraciones del pensamiento y conducta o lenguaje desorganizado.¹³ Es un término amplio que hace referencia a los síntomas relacionados con un cambio en la percepción de la realidad. El DSM-5 define a los trastornos psicóticos como anormalidades en uno o más de cinco dominios: ideas delirantes, alucinaciones, pensamiento (discurso) desorganizado, conducta desorganizada o anormal (incluida la catatonía) y síntomas negativos.¹⁴ Estos últimos incluyen la expresión emocional disminuida, la falta de motivación, la pobreza de lenguaje (alogia), la falta de habilidad para disfrutar o sentir placer (anhedonia) y la pobre socialización.

La esquizofrenia es el trastorno psicótico más frecuente, con una incidencia a lo largo de la vida de 1%.¹⁵ La prevalencia de psicosis en personas con cualquier tipo de epilepsia es de entre 2 y 7%.^{16,17} Es mayor en la epilepsia focal del lóbulo temporal (hasta 8.5%),¹⁸ sobre todo con foco epiléptico izquierdo.¹⁹ La psicosis es más frecuente en

hombres y aparece después de varios años de mal control de las crisis. En un estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México se reportó que el inicio de los síntomas psicóticos ocurría, en promedio, a los 16 ± 14.6 años después del inicio de la epilepsia.²⁰ La psicosis en epilepsia rara vez ocurre en pacientes con epilepsia focal estructural de inicio tardío y su coexistencia en estos casos debe alertar acerca de la posibilidad de alguna enfermedad metabólica o inflamatoria del sistema nervioso central.¹⁸

Los síndromes psicóticos en epilepsia pueden categorizarse en su relación con las crisis en: psicosis ictal, psicosis postictal y psicosis interictal (crónica). En relación con el tratamiento anticrisis en: normalización forzada o psicosis alternante y psicosis *de novo* posterior a cirugía de epilepsia.^{21,22}

Psicosis ictal

Es la menos frecuente y hace alusión a los síntomas cognitivos, afectivos y alucinaciones durante una crisis focal. Otros fenómenos psíquicos incluyen: miedo, paranoia, síntomas disociativos (desrealización, despersonalización), autoscopia, experiencias de abandonar el cuerpo, y la sensación de que hay alguien detrás. Son consecuencia de focos epilépticos en el lóbulo temporal con activación límbica o de áreas temporales neocorticales.²¹

Psicosis postictal

Es la más frecuente y representa el 25% de todos los tipos de psicosis en epilepsia.¹⁶ Los criterios diagnósticos propuestos (Logsdale y Toone, 1988) son: 1) inicio en el lapso de una semana después de haber experimentado una crisis; 2) síntomas psicóticos de más de 15 horas y menos de tres meses de duración; 3) ideas delirantes, alucinaciones con preservación del estado de consciencia, conducta bizarra o desorganizada, alteraciones formales del pensamiento o cambios afectivos; y 4) falta de evidencia de toxicidad por los medicamento anticrisis, estado epiléptico no convulsivo, traumatismo craneal reciente, intoxicación o abstinencia de alcohol u otra sustancia, existencia de algún trastorno psicótico crónico. La psicosis postictal es un factor de riesgo de psicosis interictal, pero no todos los pacientes evolucionan a una psicosis crónica.

Psicosis interictal

Se manifiesta como una complicación después de varios años de mal control de las crisis epilépticas. Su prevalencia es de 4% en pacientes con epilepsia atendidos en un hospital neurológico de tercer nivel de la Ciudad de México. Se considera una psicosis parecida a la esquizofrenia, con la diferencia de que los síntomas negativos son menos intensos o ausentes. Se inicia después de al menos una semana de la última crisis y no se relaciona con un aumento en la actividad epiléptica. A diferencia de la postictal, la psicosis interictal no desaparece por sí sola ni remite con benzodiazepinas.

Psicosis alternante

Se refiere a la aparición de psicosis al lograrse el control de las crisis epilépticas en pacientes con mal control de las crisis por un tiempo considerable. La psicosis remite cuando el paciente vuelve a tener crisis. Algunos autores lo explican por el fenómeno de normalización forzada acuñado por Landolt (1953). No es frecuente y no parece ser consecuencia del cese de las crisis, sino de la supresión de la actividad neuronal neocortical concurrente con actividad ictal en estructuras de la amígdala o hipocampo.

Psicosis posquirúrgica

Se ha reportado, de manera esporádica, la aparición de psicosis después de lobectomía del lóbulo temporal, en especial del lado derecho.²¹ La coexistencia de gangliogliomas en el lóbulo temporal parece ser otro factor de riesgo.

La psicosis posquirúrgica del lóbulo temporal anterior suele tener características de manía y aparecer en el trascurso de los seis meses siguientes al procedimiento quirúrgico. Otro factor de riesgo aceptado es la edad mayor a 30 años. La psicosis posquirúrgica suele remitir con el tratamiento adecuado. El antecedente de psicosis no debe considerarse una contraindicación para la cirugía de epilepsia.

Psicosis relacionada con medicamentos anticrisis

Existen reportes de psicosis precipitada por el inicio de medicamentos anticrisis, aunque en algunos casos lo que se reporta no es psicosis sino episodios confusionales. Los primeros reportes de Landolt de norma-

lización forzada fueron con tratamiento simultáneo con etosuximida. También ha habido reportes de aparición de psicosis con fenitoína, barbitúricos, vigabatrina, topiramato y levetiracetam.

Etiopatogenia

Se han propuesto varios mecanismos como causantes de la psicosis en epilepsia. Si bien ya se mencionó el fenómeno de normalización forzada, otra de las explicaciones más aceptada y sustentada con algunos estudios de imagen, es el cambio en los sistemas monoaminérgicos, en especial dopamina. En estudios de SPECT se han demostrado bajas concentraciones de receptores D2 en el estriado de pacientes con psicosis en epilepsia. Así mismo, la dopamina participa también en diversos mecanismos, como el *kindling* y el mantenimiento de la excitabilidad dependiente de NMDA, que podrían predisponer al paciente con epilepsia a tener alteraciones conductuales y psicosis.

Otro mecanismo molecular propuesto involucra a las interneuronas inhibitorias GABAérgicas, sobre todo en el hipocampo, que reciben importantes proyecciones dopaminérgicas y serotoninérgicas. La evidencia sugiere que existe una inhibición cortical disminuida, aunque el efecto final puede ser un desequilibrio en los mecanismos de excitación-inhibición.²² En los estudios de imagen también es frecuente encontrar pérdida de volumen en los lóbulos temporales, bilateralmente o en el lado izquierdo, de pacientes con psicosis interictal con más frecuencia que en quienes tienen epilepsia sin psicosis.

Tratamiento

A excepción de la psicosis ictal, el resto de las psicosis en epilepsia requieren tratarse con antipsicóticos. Si bien es cierto que la psicosis postictal suele desaparecer espontáneamente y remitir con benzodiazepinas, un paciente con pobre control de las crisis epilépticas muy probablemente seguirá teniendo episodios de psicosis mientras no se logre el control de las crisis. Por lo anterior, es indispensable la prescripción de medicamentos anticrisis.

La incidencia de crisis epilépticas con la toma de antipsicóticos es de alrededor del 1%. El riesgo suele ser dosis-dependiente y es mayor con: perfenazina, trifluoperazina, clorpromazina, flufenazina, y levomepromazina. En el caso de los antipsicóticos atípicos o de nueva generación, la clozapina a dosis superior a 600 mg puede inducir crisis en personas

sin epilepsia, pero la dosis que baja el umbral epiléptico en quienes padecen epilepsia puede ser significativamente menor si no hay control de las crisis al momento de iniciarlo o se inicia muy rápido.

De los antipsicóticos típicos o de primera generación, el haloperidol tiene especial utilidad en casos de agitación y agresividad; puede administrarse por vía intramuscular y su efecto en el umbral convulsivo es casi nulo. La vía intravenosa puede ser una opción, pero no se recomienda por el riesgo de arritmias por alargamiento del intervalo QTc (*torsades de points*).

En el caso de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, la risperidona y aripiprazol suelen ser seguros para tratar las psicosis asociadas con la epilepsia. La quetiapina es poco incisiva, pero puede indicarse en casos leves; con la olanzapina ha habido algunos reportes aislados de descontrol de las crisis. El riesgo de crisis con la clozapina ya se mencionó, sin embargo, como sucede con la olanzapina, también deben considerarse los efectos metabólicos y el aumento de peso que, aunque puede verse con todos los antipsicóticos, es más pronunciado con estos dos antipsicóticos.

La psicosis interictal y la psicosis alternante suelen ser crónicas. En la mayoría de los casos el antipsicótico debe tomarse por tiempo indefinido porque la tasa de recaídas es alta.

En el caso de las psicosis postictales puede considerarse el retiro del antipsicótico si se ha logrado el control de las crisis epilépticas y no existe evidencia de que se trate de una psicosis interictal.

Se han publicado reportes de casos de psicosis relacionada con el inicio de algunos medicamentos anticrisis, entre ellos: levetiracetam, etosuximida, lacosamida, vigabatrina, felbamato, perampampanel y topiramato. Si el inicio de la psicosis tuvo una relación temporal con la introducción o el aumento de dosis de algún medicamento anticrisis, hay que considerar la posibilidad de cambiar a otro con propiedades psicotrópicas positivas (por ejemplo, valproato, carbamazepina, lamotrigina).²³

Conclusiones

En los pacientes con epilepsia los síntomas neuropsiquiátricos son sumamente prevalentes. Su tratamiento oportuno es relevante para evitar complicaciones futuras, mejorar el control de las crisis epilépticas e

incrementar la calidad de vida. La depresión y la ansiedad son los síntomas más comunes con manifestación interictal; el médico general o cualquier otro especialista, no necesariamente psiquiatra, pueden tratarlos. Si el paciente padece múltiples comorbilidades psiquiátricas, como la psicosis o el abuso de múltiples sustancias, lo indicado es la referencia al psiquiatra.

La primera línea de tratamiento recomendada es la terapia cognitivo conductual, siempre que el paciente no tenga datos de depresión severa (como riesgo suicida). La fluoxetina tiene menor potencial antiansiedad que otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). La fluoxetina y la paroxetina incrementan el riesgo de toxicidad de algunos medicamentos anticrisis, como la carbamazepina. La amitriptilina es un fármaco que, en general, tiene más interacciones farmacológicas que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. La venlafaxina, en algunos casos seleccionados, puede considerarse fármaco de primera línea, aunque clásicamente el primer paso en el tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad comienza con los ISRS.

REFERENCIAS

1. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004; 45 (12): 1613-22. doi:10.1111/J.0013-9580.2004.17504.X
2. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48 (12): 2336-44. doi:10.1111/J.1528-1167.2007.01222.X
3. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012; 72 (2): 184-91. doi:10.1002/ANA.23601
4. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016. doi:10.1038/nrneurol.2015.243
5. Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1999; 13 (4): 317-56. doi:10.1615/CRITREVNEUROBIOL.V13.I4.10
6. Ceruso A, Martínez-Cengotitabengoa M, Peters-Corbett A, Diaz-Gutierrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M. Alterations of the HPA axis observed in patients with major depressive disorder and their relation to early life stress: A systematic review. *Neuropsychobiology* 2020; 79 (6): 417-27. doi:10.1159/000506484
7. Mazarati AM, Shin D, Kwon YS, et al. Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2009; 34 (3): 457. doi:10.1016/J.NBD.2009.02.018
8. Mula M. The interictal dysphoric disorder of epilepsy: Legend or reality? doi:10.1016/j.yebeh.2016.02.018

9. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; 5 (5): 399-405. doi:10.1016/S1474-4422(06)70415-X
10. Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, Micoulaud-Franchi JA. The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21 (6). doi:10.1007/S11920-019-1029-9
11. Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane database Syst Rev* 2021; 4 (4). doi:10.1002/14651858.CD010682.PUB3
12. Górska N, Słupski J, Cubala WJ, Wiglusz MS, Gałuszko-Węgielnik M. Antidepressants in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2018; 52 (6): 657-61. doi:10.1016/J.PJNNS.2018.07.005
13. Griswold KS, Regno PA Del, Berger RC. Recognition and Differential Diagnosis of Psychosis in Primary Care. *Am Fam Physician* 2015;91(12)853-863. Accessed May 20, 2022. www.aafp.org/afp.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Published online May 22, 2013. doi:10.1176/APPI.BOOKS.9780890425596
15. Schrimpf LA, Aggarwal A, Lauriello J. Psychosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2018;24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY):845-860. doi:10.1212/CON.0000000000000602
16. Kanner AM, Rivas-Grajales AM. Psychosis of epilepsy: a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectr*. 2016;21(3):247-257. doi:10.1017/S1092852916000250
17. Toone BK. The psychoses of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69 (1): 1-3. doi:10.1136/JNPNP.69.1.1
18. Konishi R, Kanemoto K. Psychosis rarely occurs in patients with late-onset focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2020; 111. doi:10.1016/J.YEBEH.2020.107295
19. Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: a practical approach. *Pract Neurol* 2018; 18 (2): 106-14. doi:10.1136/PRACTNEUROL-2017-001775
20. Crail-Melendez ED, Frausto-Lujan MI, Aviña-Cervantes C, Martínez-Juárez IE, Cruz Peralta D. Clozapine in epilepsy and psychosis: effects on seizures and metabolic profile. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2021; 59 (1). doi:10.24875/RMIMSS.M21000048
21. Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 9): 17-19. doi:10.1111/J.1528-1167.2007.01394.X
22. Sachdev PS. Alternating and postictal psychoses: review and a unifying hypothesis. *Schizophr Bull* 2007; 33 (4): 1029-37. doi:10.1093/SCHBUL/SBM012
23. De Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, et al. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy Behav* 2018; 88: 54-60. doi:10.1016/J.YEBEH.2018.09.001

Capítulo 20

Crisis psicógenas no epilépticas (trastorno neurológico funcional convulsivo)

DANIEL E CRAIL MELÉNDEZ, REINHARD JANSSEN AGUILAR,
MONTSERRAT MONDRAGÓN MEDELLÍN

Introducción

El consenso de la ILAE (2013) considera que existen dos tipos de crisis no epilépticas: fisiológicas y psicógenas. Las primeras se refieren, principalmente, a eventos de origen vascular como el síncope; las segundas, que son las de interés en este capítulo, las definen como “alteraciones motoras, sensitivas, autonómicas o síntomas cognitivos, paroxísticas, de duración limitada sin acompañamiento de actividad ictal epileptiforme. Aquí solo se hará referencia a las crisis no epilépticas psicógenas.

El *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-5) los clasifica como parte de los trastornos neurológicos funcionales, con ataques o convulsiones (F44.5). La última edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11) reúne a las crisis no epilépticas psicógenas en el grupo de los trastornos de síntomas neurológicos disociativos, con convulsiones no epilépticas (6B60.4). **Cuadro 20.1**

La tendencia académica actual es llamarlas crisis no epilépticas funcionales o trastorno neurológico funcional convulsivo, para evitar los términos “psicógeno” y “convulsivo”. Lo anterior se debe a que el fac-

Cuadro 20.1. Nomenclatura de las crisis no epilépticas

DSM-5 (2013)	CIE-10(2016)	CIE-11(2019)	ILAE (2013)
Trastorno de síntomas somáticos y relacionados	Trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos	06 Trastornos mentales, conductuales o del neurodesarrollo	<i>Crisis no epilépticas psicógenas</i>
<i>F44.X Trastorno conversivo (Trastorno de síntomas neurológicos funcionales)</i>	<i>Trastornos disociativos (conversivos)</i>	<i>6B60 Trastorno disociativo de síntomas neurológicos</i>	
F44.5 con ataques o convulsiones	F44.9 Convulsiones disociativas	6B60.4 Crisis no epilépticas	

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana; CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud.

tor psicológico o traumático asociado ya no se considera un requisito diagnóstico debido a que no todos los pacientes lo tienen, y a que el término conversivo hacía referencia a una teoría psicoanalítica que en la actualidad es difícil de probar y defender. La conversión hacía referencia a que un trauma emocional se convertía o manifestaba mediante síntomas físicos; sin embargo, no todos los pacientes tienen este antecedente. El modelo conversivo tampoco explica porqué solo algunas personas que han sufrido experiencias traumáticas resultan con “síntomas conversivos”, porqué el síntoma puede variar de persona a persona (algunos con parálisis, otros con afonía, otros con convulsiones), ni porqué el trastorno suele manifestarse muchos años después del antecedente traumático. En la actualidad se considera que el antecedente de una experiencia traumática es solo uno de muchos factores predisponentes que puede o no coexistir en pacientes que sufren crisis no epilépticas psicógenas.

Historia y evolución del concepto

A pesar de ser un padecimiento descrito hace varios siglos, las crisis no epilépticas funcionales (trastorno neurológico funcional convulsivo) no se empezaron a estudiar con el rigor científico necesario, sino hasta finales del siglo XX.

Hipócrates diferenció las convulsiones que tenían un origen cerebral de otras que llamó convulsiones histéricas y las describió en el *Corpus Hippocraticum* 400 años aC. Las llamó así porque suponía que eran causadas por movimientos o posiciones anormales del útero.

Se le atribuye a Galeno (130-201 dC) la perpetuación de la teoría uterina de la histeria al plantear una teoría en la que se pensaba que el útero activo producía secreciones que irritaban el sistema nervioso a través de la sangre y que esto podía ocurrir en mujeres sin actividad sexual, motivo por el que la histeria era más frecuente en mujeres viudas.

Hasta el siglo XVII el médico inglés Edward Jorden (1603) escribió un tratado que contrarrestaba la visión medieval de la posesión demoniaca de las convulsiones. Refería que la histeria era una enfermedad mental que afectaba las facultades animales del cerebro, generaba síntomas motores y sensoriales. Puede considerarse que Jorden escribió el primer libro dedicado a la histeria. Thomas Willis (1621-1675) se basó en la observación de que había hombres que resultaban con histeria para refutar, nuevamente, el origen uterino de las convulsiones no epilépticas.

Durante los siglos XVIII y XIX emergieron temas que relacionaban las alteraciones en la sexualidad con la aparición de la histeria, ya sea por frustración sexual o por exceso de actividad sexual. En aquel tiempo aún no existía una clara delimitación de la epilepsia y las crisis no epilépticas. Algunos autores, incluso, pensaban que podía haber una evolución de unas a otras. Durante el siglo XIX fueron los médicos franceses los que tomaron el protagonismo de la literatura referente a la histeria, muchos de ellos (Pinel, Louyer-Villermay, Landouy) regresaron a las teorías uterinas y pusieron en duda la existencia de histeria en los hombres. Sin embargo, también hubo médicos destacados que defendieron el origen cerebral de la histeria, como Paul Briquet (1796-1881) que publicó el *Traité Clinique et Therapeutique de l'Hysterie* (1859) basándose en más de 400 casos de personas con histeria estudiados por él. Briquet rechazó las teorías del origen uterino de la histeria y describió casos en hombres. Fue el primero en hacer hincapié en el carácter crónico de la enfermedad en muchos pacientes, que además mostraban muchos síntomas somáticos (síndrome de Briquet). Pensaba que la histeria era una condición originada en la porción cerebral encargada de recibir sensaciones y emociones. Describió la histeria como una neurosis del encéfalo, y aunque estaba en contra del término "histeria" continuó usándolo debido a que era con el que se conoció esta entidad durante muchos años.

Jean-Michel Charcot (1825-1893), neurólogo francés del Hospital de La Pitié-Salpêtrière de París, tuvo especial interés en estudiar la histeria desde una perspectiva neurológica y basado en la neuroanatomía. Aun cuando es posible encontrar algunas vagas referencias en las que Charcot consideraba que los traumas o el estrés psicológico tenían una influencia en la histeria, no los consideraba las principales causas. Desde su punto de vista, la histeria era, como otras enfermedades neurológicas, una condición hereditaria. Los signos eran inducidos por cambios dinámicos o fisiológicos en el funcionamiento neuronal anclados en estructuras neuroanatómicas similares, pero no idénticas, al signo neurológico orgánico. También puso especial interés en poder diferenciar los síntomas histéricos de las simulaciones. Muchos piensan que usaba la hipnosis para curar la histeria, pero su interés era aplicar la hipnosis para inducir los síntomas y poder estudiarlos.

Finalmente, nos detendremos en Freud, por su relevancia en cuanto a la historia de la histeria se refiere. Cuando Freud, el neurólogo, empezó a trabajar con pacientes con histeria, ésta se consideraba una enfermedad neurológica. Su interés nació en el poco tiempo que estuvo con Charcot. Freud trató de explicarla a través de su teoría psicoanalítica como consecuencia del mecanismo de la represión y su posterior “conversión” en un síntoma. Sus teorías tuvieron gran aceptación entre los psiquiatras, sobre todo europeos y no fue sino hasta la publicación del DSM-III (APA, 1980) dirigido por Robert Spitzer, cuando los términos freudianos se eliminaron parcialmente de la clasificación porque prevaleció el término de trastornos conversivos.

Puede decirse que fue hasta el DSM-5 cuando todo trazo de la teoría freudiana fue eliminado de los criterios diagnósticos de los ahora llamados trastornos neurológicos funcionales. La histeria ha regresado a ser un padecimiento neurológico y son los neurólogos los que se han encargado de estudiar este padecimiento que, como se verá más adelante, su fisiopatología aún no es del todo entendida.

Epidemiología

La prevalencia de crisis no epilépticas psicógenas se estima en 2 a 33 casos por cada 100,000 habitantes. Incluso hasta el 30% de los pacientes referidos a centros especializados en epilepsia tienen crisis no epilépticas psicógenas. De hecho, algunos estudios han reportado que del 20 al 40% de las personas con epilepsia han tenido crisis no epilépticas psicógenas y un porcentaje significativo de individuos con

aparente estado epiléptico tienen crisis neurológicas funcionales. Diez por ciento de los pacientes que llegan a urgencias con crisis, tienen crisis no epilépticas. En un estudio con casi 1000 pacientes tratados por estado epiléptico se encontró, en realidad, que el 8% tenían crisis no epilépticas psicógenas, algunos de ellos incluso fueron intubados.

Por lo general, las crisis no epilépticas psicógenas se inician en adolescentes o adultos jóvenes, con predominio en mujeres (proporción 3:1). Sin embargo, se han descrito en niños y en adultos mayores, por lo que la edad de la persona no debe tomarse como un dato que ayude al diagnóstico diferencial con las crisis epilépticas.

Fisiopatología

En relación con la fisiopatología de las crisis no epilépticas psicógenas no se dispone de una descripción formal. Por eso es necesario tomar en cuenta diversos factores: psicológicos (factores de riesgo, teorías psicológicas, comorbilidades psiquiátricas) y neurobiológicos (evidencias de estudios de neuroimagen funcional).

Los factores de riesgo psicológico se dividen en: predisponentes, precipitantes y perpetuadores. Los predisponentes son los vinculados con los antecedentes de la persona, que aumentan el riesgo de padecer un trastorno neurológico funcional. Los factores precipitantes se refieren a los que pudieran haber desencadenado el inicio de las crisis. Los factores perpetuadores son todos los que influyen negativamente en la recuperación de la persona. **Cuadro 20.2**

Con respecto a las teorías psicológicas, se han propuesto algunos modelos teóricos para explicar las crisis no epilépticas psicógenas. Uno de ellos es el modelo cognitivo integrativo, que reúne la investigación reciente de los factores de riesgo experienciales, psicológicos y biológicos que desencadenan las crisis no epilépticas psicógenas. En este modelo, las crisis se conceptualizan como paroxismos de experiencias y conductas involuntarias que resultan de la activación de una representación mental aprendida, casi siempre combinada con una excitación fisiológica concurrente.

El andamiaje de las convulsiones puede contener automatismos instintivos, experiencias personales de la enfermedad o creencias en torno de la misma. La activación del andamiaje de las convulsiones se desencadena por una amenaza percibida o señales condicionadas y facilitada por

Cuadro 20.2. Factores de riesgo de crisis no epilépticas psicógenas

Predisponentes	a) Experiencias traumáticas pasadas: <ul style="list-style-type: none"> • Abuso sexual (30% mujeres y 5% hombres). b) Trastornos de la personalidad (reportados en el 75 al 90% de los casos). c) Alexitimia o mecanismos de afrontamiento evitativos anormales. d) Enfermedades físicas, discapacidad así como ansiedad por enfermedad. e) Patología psiquiátrica (puede ser un factor predisponente o un perpetuante como comorbilidad). f) Haber estado expuesto o presenciado una crisis en el pasado (se ha reportado hasta un 60% de los pacientes en esta situación).
Precipitantes	a) Eventos de vida traumáticos o estresantes que ocurren antes del inicio de las CPNE (dependiendo del contexto y vulnerabilidad individual de cada paciente).
Perpetuadores	a) Patología psiquiátrica (puede ser un factor predisponente o un perpetuante como comorbilidad). b) Ganancia primaria o secundaria (rol de enfermo o ganancia material/económica). c) Iatrogenia clínica y medicalización (contribuyen a la cronificación de las CPNE a través de errores diagnósticos y reforzando la creencia errónea del paciente sobre su enfermedad). d) Sentimientos del paciente (enojo e incertidumbre por visitas continuas a médicos, múltiples diagnósticos y estudios, falta de mejoría, etc).

CPNE: crisis psicógenas no epilépticas.

Adaptado de: Oto M, Reuber M. Psychogenic non-epileptic seizures: aetiology, diagnosis and management. *Advances in psychiatric treatment*. 2014;20(1):13-22.

una falla en los sistemas de inhibición. Esta desinhibición, junto con una conciencia conductual reducida (o sentido de pertenencia-agencia), puede ocurrir en estados disociativos, pero también en el contexto de estrés crónico o rumiación.

La activación del mecanismo convulsivo (asociado con cambios en la percepción de sí mismo y del medio ambiente) últimamente llevó a la resolución de un estado de angustia y de activación parasimpática. Esto tiene un componente fisiológico (un efecto calmante de disociación a través de desapego y embotamiento emocional) y a un componente psicosocial (por ejemplo, un escape del desencadenante, interrupción de una confrontación interpersonal, pensamientos catastróficos o memorias intrusivas). La resolución “efectiva” del estado angustioso significa que cada crisis no epiléptica psicógena refuerza el sistema y hace que las siguientes crisis no epilépticas psicógenas sean más propicias a ocurrir.

Los factores de riesgo, la comorbilidad psiquiátrica y los incrementos en síntomas específicos, como ansiedad, tristeza y disociación se asocian con crisis no epilépticas psicógenas. Los pacientes con estas crisis suelen tener trastornos del estado de ánimo, ansiosos, disociativos y otros trastornos de síntomas somáticos, junto con trastornos de la personalidad, incluido el cluster B y C de los trastornos de la personalidad.

El trastorno por estrés postraumático también está asociado con las crisis no epilépticas psicógenas. Algunos estimados sugieren que 75% de los adultos con crisis no epilépticas tienen antecedente de experiencias traumáticas, incluidos el abuso sexual (30%) y el abuso físico (25%). Los individuos con crisis no epilépticas psicógenas y antecedente de abuso sexual suelen tener un inicio más temprano, mayor retraso en el diagnóstico, convulsiones más severas, desencadenantes emocionales y recuerdos traumáticos entre otros síntomas.

En un estudio en el que comparan individuos con crisis no epilépticas psicógenas con o sin trauma, los individuos traumatizados tuvieron, con más frecuencia, comorbilidades psiquiátricas y síntomas disociativos. El antecedente de trauma también se ha vinculado con síntomas médicamente inexplicables en las crisis no epilépticas psicógenas.

Por último, entre los factores neurobiológicos, la información más abundante se basa en estudios de neuroimagen funcional. Estos estudios han encontrado anomalías en la conectividad cerebral que pudieran estar asociadas con la fisiopatología de las crisis no epilépticas, caracterizadas por: disfunción en áreas de procesamiento emocional, desregulación de regiones de rendimiento cognitivo y control ejecutivo o un incremento en la atención de la función somática.

Una de las áreas de mayor interés es la unión temporoparietal derecha, cuyas conexiones con regiones sensoriomotoras bilaterales se ha visto disminuida en pacientes con trastornos neurológicos funcionales. Esta región parece estar relacionada con la percepción de la agencia o apropiación de los movimientos. En 2011 se propuso un modelo hipotético del mecanismo fisiopatológico de las crisis no epilépticas psicógenas que sugiere que existe una alteración en la influencia y conexión de ciertas áreas cerebrales involucradas en el procesamiento emocional de otras áreas cerebrales responsables de procesos cognitivos y sensoriomotores. En otras palabras, las crisis no epilépticas psicógenas pueden explicarse como una alteración del control del circuito cognitivo-emocional.

Lo anterior se ha podido demostrar en estudios de neuroimagen funcional, que sugieren alteraciones en regiones que intervienen en el procesamiento, la regulación y la conciencia emocional (corteza cingular anterior y prefrontal ventromedial; ínsula y amígdala), el control cognitivo y la planeación (corteza prefrontal dorsolateral, corteza dorsal anterior del cíngulo y giro frontal inferior), el procesamiento auto-referencial relacionado con el sentido de apropiación del movimiento (unión temporoparietal, corteza cingular posterior, precuña) y la planeación motora (corteza motora suplementaria).

Diagnóstico de las crisis no epilépticas psicógenas

Al igual que en otros trastornos neurológicos funcionales, el diagnóstico de crisis no epilépticas psicógenas debe fundamentarse en los signos específicos y documentarse o confirmarse con ayuda del electroencefalograma o video electroencefalograma.

En ocasiones no es fácil establecer el diagnóstico diferencial, sobre todo con algunas crisis focales del lóbulo frontal en las que el paciente pudiera tener movimientos complejos (por ejemplo de empuje pélvico), falta de desconexión total del medio y ausencia de un periodo postictal. En estos casos puede ayudar a orientar el diagnóstico la duración de las crisis, porque las que son no epilépticas psicógenas suelen tener duración mayor a dos minutos. No obstante, siempre es mejor tener videoelectroencefalograma ictal.

Para las crisis no epilépticas psicógenas existen niveles de certeza diagnóstica, que se resumen en el **Cuadro 20.3**. Esos niveles van desde el diagnóstico posible (un EEG normal y una descripción por parte de un testigo de signos durante el evento sugerentes de crisis no epilépticas psicógenas), hasta el mayor nivel de certeza, documentado, donde el clínico con experiencia en crisis no epilépticas psicógenas puede observar signos positivos y, además, se corroboró la ausencia de actividad epileptiforme inmediatamente antes, durante o después de un video electroencefalograma ictal con semiología típica de crisis no epilépticas psicógenas. La sensibilidad del video electroencefalograma para diagnosticar las crisis no epilépticas psicógenas es de poco más del 90%.

Se han descrito muchos signos y síntomas, ninguno es 100% confiable. Por ejemplo, se ha observado relajación de esfínteres en pacientes con crisis no epilépticas psicógenas; y no es posible saber si el paciente que tiene crisis a mitad de la noche realmente se encontraba fisiológicamente

Cuadro 20.3. Niveles de certeza diagnóstica

Nivel Dx	Historia	Evento observado	EEG
Posible	+	Por testigo o autodescripción	Sin actividad epiléptica en EEG interictal de rutina o con privación de sueño
Probable	+	Por clínico a través de video o en persona, observando semiología típica de CNE	Sin actividad epiléptica en EEG interictal de rutina o con privación de sueño
Clínicamente Establecido	+	Por clínico experimentado en diagnóstico de CNE (a través de video o en persona), observando semiología típica de CNE	Sin actividad epiléptica en EEG ambulatorio o de rutina durante un evento típico en el cual por la semiología se esperaban cambios epileptiformes en el EEG
Documentado	+	Por clínico experimentado en diagnóstico de CNE (a través de video o en persona), observando semiología típica de CNE durante VEEG	Sin actividad epileptiforme inmediatamente antes, durante o después del ictus, capturado en VEEG y con semiología típica de CNE

Fuente: LaFrance Jr, y cols. 2013.

en una etapa de sueño. Muchos pacientes con crisis no epilépticas psicógenas pueden golpearse y lastimarse, aunque bien es cierto que esto es poco frecuente en comparación con pacientes con crisis epilépticas. También es importante tener en cuenta que las descripciones hechas por familiares y otros testigos de las crisis, son poco confiables e inexactas. Si un paciente tiene una crisis no epiléptica psicógena durante un electroencefalograma o video electroencefalograma es necesario asegurarse que su semiología sea igual a las crisis que normalmente presenta porque puede caerse en el error de descartar crisis epilépticas en un paciente que por la ansiedad del estudio experimentó una crisis no epiléptica psicógena o un paciente que sufre ambos tipos de crisis y que solo tuvo las crisis no epilépticas durante el estudio. Los signos clásicos son la “bella indiferencia” que carecen de sensibilidad y especificidad (se ha encontrado este signo en pacientes con lesiones parietales) y no deben de usarse para establecer el diagnóstico de ningún trastorno funcional.

Son muchos los signos de crisis no epilépticas psicógenas descritos, pero los que tienen mayor especificidad son: 1) curso fluctuante (se detiene y vuelve a empezar: evolución interrumpida); 2) ojos cerrados (y más si hay resistencia a la apertura); 3) movimientos asincrónicos de extremidades; 4) movimientos de cabeza de lado a lado (en “no”); 5) rotación en cama hacia un lado y otro; 6) interacción con un testigo

durante la crisis (el testigo incluso puede influir en la crisis); 7) estado de alerta conservado a pesar de movimientos generalizados de las cuatro extremidades; 8) postura en opistótonos; 9) respuesta pupilar conservada en una crisis generalizada. **Cuadro 20.4**

Cuadro 20.4. Signos positivos que apoyan el diagnóstico de crisis no epilépticas

Signo	Sensibilidad (S)/ Especificidad (E)	Observación
Duración larga	E: 93% S:65%	Duración mayor a 2 minutos
Curso fluctuante	E: 100% S: 94%	La intensidad de los movimientos aumenta y disminuye
Interacción con los observadores	E: 99% S: 83%	El observador puede aliviar o empeorar la crisis al interactuar con el paciente
Ojos cerrados	E: 98% S: 96%	Ojos cerrados durante la crisis y/o resistencia a la apertura palpebral
Movimientos asincrónicos	E: 100% S: 84%	Los movimientos de extremidades son asincrónicos
Movimiento cefálico de lado a lado	E: 100% S: 66%	Movimientos en “no” de la cabeza durante la crisis
Arqueo de la espalda	E: 100% S: 38%	Postura en opistótonos de la espalda
Recuperación rápida	E: 85% S: 73%	Inmediata recuperación al terminar la crisis
Falta de confusión postictal	E: 100% S: 88%	Ausencia de confusión o desorientación al terminar la crisis

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse con la forma correcta de expresar el diagnóstico. Hay estudios que demuestran que expresar el diagnóstico de manera respetuosa y explicando las crisis no epilépticas psicógenas como un trastorno neurológico funcional no causado por un foco epiléptico sino por una pérdida de control de los movimientos voluntarios, sensaciones, etc., de carácter involuntario y asociado con factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores puede resultar, incluso, terapéutico. Por el contrario, expresiones como: “no tiene nada”, “todo es psicológico”, “quiere llamar la atención”, etc., generan estigma y resistencia a aceptar el diagnóstico y el tratamiento propuesto.

Los factores de buen pronóstico son: mayor escolaridad, diagnóstico temprano, coeficiente intelectual alto, menor edad, tener crisis de menor

intensidad, y ser hombre. Por el contrario, no aceptar el diagnóstico, tener una discapacidad intelectual, tener un trastorno de personalidad, la cronicidad y expectativas negativas acerca de su recuperación, son factores de mal pronóstico. Más del 60% de los pacientes no tendrán una recuperación total y solo del 16 al 38% de los pacientes dejarán de tener crisis no epilépticas psicógenas.

Si se descarta la comorbilidad con epilepsia se recomienda retirar los medicamentos anticrisis porque no se ha demostrado que disminuyan las crisis no epilépticas psicógenas pero sí generan efectos adversos. Hay que tener en cuenta que muchos pacientes pueden advertir una mejoría cuando se inicia un medicamento anticrisis, pero esa mejoría desaparece con los días y no debe tomarse como evidencia de que el paciente tiene epilepsia. Infortunadamente hay estudios que muestran que a muchos pacientes a los que ya se les habían retirado los medicamentos anticrisis se los vuelven a indicar más adelante.

En el año 2020 se dieron a conocer los resultados del estudio CODES, el mayor ensayo, hasta ahora publicado, en donde a un grupo de pacientes con crisis no epilépticas psicógenas se les proporcionó terapia cognitivo conductual y a otro la misma terapia más atención médica estandarizada.

La terapia cognitiva conductual es un tipo de psicoterapia enfocada a la corrección de pensamientos distorsionados o creencias maladaptativas y en la modificación de conductas disfuncionales. Si bien no se observó una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de las crisis con la terapia cognitivo conductual sí hubo una mejoría en la calidad de vida reportada por los pacientes y en otras variables secundarias (niveles de sufrimiento, funcionalidad global y satisfacción con el tratamiento).

Existen reportes de disminución en la frecuencia de las crisis con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (por ejemplo, sertralina). También es de utilidad tratar la comorbilidad psiquiátrica con medicamentos o con terapia psicológica específica.

Están publicados varios reportes de series de casos tratados con estimulación magnética transcraneal que reaccionaron favorablemente, las zonas idóneas de estimulación-inhibición aún no se han determinado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. *BMJ* 2022; 376. doi:10.1136/bmj.o64
2. Ertan D, Aybek S, LaFrance WC, Kanemoto K, Tarrada A, Maillard L, et al. Functional (psychogenic non-epileptic/dissociative) seizures: why and how? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93 (2): 144-57.
3. Brown RJ, Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clinical Psychology Review* 2016; 47: 55-70.
4. Reuber M, Brown RJ. Understanding psychogenic nonepileptic seizures-phenomenology, semiology and the integrative cognitive model. *Seizure* 2017; 44: 199-205.
5. Popkirov S, Asadi-Pooya AA, Duncan R, Gigineishvili D, Hingray C, Miguel Kanner A, et al. The aetiology of psychogenic non-epileptic seizures: risk factors and comorbidities. *Epileptic Disorders* 2019; 21 (6): 529-47.
6. Perez DL, Dworetzky BA, Dickerson BC, Leung L, Cohn R, Baslet G, et al. An integrative neurocircuit perspective on psychogenic nonepileptic seizures and functional movement disorders: neural functional unawareness. *Clinical EEG and Neurosci* 2015; 46 (1): 4-15.
7. Asadi-Pooya AA. Neurobiological origin of psychogenic nonepileptic seizures: a review of imaging studies. *Epilepsy & Behavior* 2015; 52: 256-9.
8. Perez DL, LaFrance WC. Nonepileptic seizures: an updated review. *CNS Spectr* 2016; 21 (3): 239-46.
9. Goldstein LH, Robinson EJ, Mellers JD, Stone J, Carson A, Reuber M, et al. Cognitive behavioural therapy for adults with dissociative seizures (CODES): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2020; 7 (6): 491-505.
10. Goetz CG. Charcot, hysteria, and simulated disorders. *Handb Clin Neurol* 2016; 139: 11-23.
11. Milán-Tomás Á, Persyko M, Del Campo M, Shapiro CM, Farcnik K. An overview of psychogenic non-epileptic seizures: etiology, diagnosis and management. *Can J Neurol Sci* 2018; 45 (2): 130-6.

Capítulo 21

Criterios de libertad de crisis

LYDA VIVIANA VILLAMIL OSORIO, ROBERTO CARLOS GARCÍA LUNA

Introducción

El tratamiento de las epilepsias es multidisciplinario y el principal elemento para tener en cuenta son los medicamentos anticrisis, de los que se espera el control de los eventos clínicos y un mínimo o ningún efecto secundario relacionado con su consumo.¹

Un buen control de crisis epilépticas, con respuesta sostenida posterior al inicio del tratamiento farmacológico, es uno de los objetivos de la atención médica. El 70% de los pacientes lo logran si el tratamiento es apropiado y congruente con el tipo de crisis; el 30% restante requerirá de intervenciones adicionales.² Algunos recibirán tratamiento quirúrgico y dos terceras partes se encontrarán en libertad de crisis, posterior a la cirugía. Luego, surge una pregunta frecuente: ¿cuál es el momento para retirar un medicamento anticrisis cuando una persona con epilepsia manifiesta llevar varios meses sin eventos clínicos? En este capítulo se revisarán aspectos decisivos con el objetivo de proponer pautas para una elección informada acerca del retiro del o los medicamentos anticrisis y dar un seguimiento a las personas con epilepsia.

Definiciones y criterios de libertad de crisis

En 2010, el grupo de trabajo de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) definió los conceptos y criterios para establecer el control y libertad de crisis aunado a la definición de epilepsia con resistencia a los medicamentos anticrisis;³ establecieron dos niveles: el nivel 1 que define la respuesta a la intervención terapéutica y el nivel 2 referente a la farmacorresistencia. El nivel 1, a su vez, se subdivide en relación con los resultados de libertad de crisis y aparición de efectos adversos. Una subdivisión adicional: control de crisis con tres categorías: 1) libertad de crisis, 2) fracaso del tratamiento y 3) respuesta indeterminada. Y efectos adversos tres categorías: a) ausencia de efectos adversos, b) efectos adversos y c) indeterminado.³

Para lograr el control de las crisis se requieren intervenciones adecuadas y apropiadas congruentes con el tipo de crisis epilépticas y de la epilepsia particular del paciente, dosis adecuadas del medicamento anticrisis por un periodo suficiente para evaluar su respuesta.² La libertad de crisis se define como la ausencia de todo tipo de crisis epilépticas en una persona con la enfermedad, cumpliendo con requisitos relacionados con un periodo sin crisis epilépticas y respuesta sostenida. Se estableció la “regla de tres”, que consiste en que este periodo sea mínimo tres veces el intervalo previo más largo entre episodios, o un periodo mínimo de doce meses sin crisis (lo que sea más extenso).³

¿Cuándo suspender el medicamento anticrisis?

La Academia Americana de Neurología (AAN, por sus siglas en inglés) desde 1996 ha propuesto diferentes pautas para la suspensión de los medicamentos anticrisis en personas con epilepsia y con libertad de crisis epilépticas, la última actualización de 2021 otorga varias recomendaciones.⁴

Diferentes grupos han elaborado estudios para establecer cuál es el momento ideal para suspender el medicamento; sin embargo, no se ha podido determinar de forma directa el tiempo que debe pasar en remisión de la enfermedad para la toma de esta decisión, proponiendo periodos de entre uno hasta cinco años de libertad de crisis.

Las recomendaciones realizadas por parte de la Academia Americana de Neurología para las personas con epilepsia adultas se resumen en el **Cuadro 21.1**. Y para los niños en el **Cuadro 21.2**.

Cuadro 21.1. Recomendaciones para el retiro de medicamentos anticrisis en personas adultas con epilepsia

Recomendación	Nivel
Posterior a ≥ 2 años en libertad de crisis epilépticas, el médico y la persona con epilepsia (PCE) y/o su cuidador deben dialogar respecto a los beneficios y riesgos que conlleva suspender los medicamentos anticrisis.	B
Hacer claridad sobre el riesgo de recurrencia y si esto sucede la baja posibilidad de no responder a los medicamentos.	B
Atender las preferencias de la PCE al momento de tomar la decisión de si retirar o no el medicamento anticrisis.	C
Especificar que no hay evidencia que excluya o indique cambios en relación a la mortalidad o presentar estado epiléptico posterior al retiro de la medicación.	A
La toma de la decisión de retiro del medicamento anticrisis debe ser informada y compartida entre médico y PCE y/o cuidador	A
Se debe especificar el que no hay datos disponibles para indicar con estudio de neuroimagen o de electrocardiograma el retiro de la medicación	B
En PCE y tratamiento quirúrgico de la enfermedad y en libertad de crisis se debe explicar sobre el riesgo incierto de recurrencia dado a falta de evidencia	C

Cuadro 21.2. Recomendaciones para el retiro de medicamentos anticrisis para niños y adolescentes con epilepsia

Recomendación	Nivel
Posterior a aproximadamente 18 a 24 meses en libertad de crisis epilépticas, y el diagnóstico es diferente a un síndrome electro-clínico, el médico y el cuidador deben dialogar respecto a los beneficios y riesgos que conlleva suspender el medicamento anticrisis.	B
Informar sobre el retiro del medicamento y especificar, que el retiro no aumenta claramente el riesgo de recurrencia	B
Informar sobre el riesgo de estado epiléptico en cuánto se presenten crisis epilépticas recurrentes, sin embargo, la información existente posterior al retiro del medicamento no sugiere un incremento de riesgo o de muerte o de estado epiléptico	B
Cuando existe acuerdo entre médico, paciente y familia y libertad de crisis entre al menos 18 -24 meses, y el electrocardiograma no muestra grafoelementos epileptiformes, se debe ofrecer retiro de la medicación	B
Al momento de aconsejar el retiro de los medicamentos, el médico debe tener en cuenta la evolución natural que se conoce del síndrome electro clínico del paciente	A

Después del retiro del medicamento anticrisis se informa un riesgo de recaída al año del 25% y a los dos años del 29%⁵, y cerca del 60 al 75% de los niños y adolescentes que iniciaron su epilepsia en la infancia permanecerá en libertad de crisis después de retirar el medicamento anticrisis en caso que recibiendo tratamiento estuvieran libres de crisis durante más de 2 a 4 años.⁵ Se considera que el contar con una exploración neurológica normal y un estudio de electroencefalograma normal en niños el riesgo de recurrencia se sitúa entre el 8-12%.

La mayoría de los adultos con crisis epilépticas de inicio reciente a los cuatro años del tratamiento, llevarán por lo menos dos años en libertad de crisis. Se han descrito tasas de recurrencia entre el 28 al 66%, un rango muy amplio, y al evaluar el grupo de personas en las que esta tasa fue más baja, se encontró que no tenían factores de riesgo.^{5,6}

Riesgo de recurrencia

Precisar los subgrupos de personas con epilepsia con mejor pronóstico o con mayor riesgo de recurrencia es importante, los estudios en niños y adultos revelan tasas variables (**Cuadro 21.3**). Describe riesgos de recurrencia en niños.

Dos consideraciones adicionales que deben tomarse en cuenta: cuando el periodo de libertad de crisis es mayor de dos años, el riesgo de recurrencia es más bajo que cuando este tiempo de libertad de crisis al momento

Cuadro 21.3. Factores de riesgo de recurrencia de crisis epilépticas en pacientes pediátricos y adolescentes

Descripción		Riesgo recurrencia
Síndrome epiléptico	Epilepsia mioclónica juvenil	33-78%
	Síndrome de West – Síndrome de Lennox – Gastaut	Alto Riesgo
	Síndrome de Dravet	Alto riesgo
Etiología	Epilepsias metabólico – estructurales	41-42%
	Epilepsias desconocidas	26%
Crisis epilépticas	Promedio de 5 crisis por año	68%
	Crisis de tipo ausencia	20-30%
	Crisis focales con alteración de la conciencia	44%
	Crisis febriles	2 veces mayor

del retiro de los medicamentos es menor y, el riesgo también es menor cuando cesan las crisis después del inicio de los fármacos anticrisis.⁶

Los factores individuales de alto riesgo de recurrencia en niños a tener en cuenta son las anomalías neurológicas presentes al nacimiento, crisis epilépticas de duración prolongada, una larga evolución de la epilepsia antes de la libertad de crisis,⁶ también, la edad de inicio de la epilepsia dado que un estudio reveló que el 73% de los niños que iniciaron la epilepsia después de los 12 años y un 45% de las personas que iniciaron la epilepsia antes de los dos años tenían mayor recurrencia de las crisis, respecto a los niños que iniciaron la epilepsia en edades entre 2 a 12 años ($p < 0.0001$).⁷ Otros factores son: presentar diez crisis epilépticas o más antes de la libertad de crisis, coeficiente intelectual menor de 70, retraso en el neurodesarrollo⁶ y parálisis cerebral en donde se evidencia que la mayoría de los niños no logran remisión de las crisis epilépticas, sin embargo, un estudio realizado para evaluar el pronóstico en niños con parálisis, mostró que el 58% de 69 niños que lograron libertad de crisis mayor de 2 años persistieron en remisión al retiro de la medicación y el riesgo de recurrencia fue determinado por el tipo de crisis presentada.⁸

Contar con un electroencefalograma con actividad epileptiforme en niños con epilepsia de etiología desconocida es un factor de incremento de recurrencia⁹ al igual que contar con un periodo menor de dos años sin crisis al momento del retiro de la medicación.⁶

Un factor de predictor de recurrencia que comúnmente se tiene en cuenta es el electroencefalograma y los patrones anormales interictales, específicamente cuando presentan actividad epiléptica.⁶ Sin embargo, los resultados son variables en los diferentes estudios para niños y adultos. Múltiples estudios describen que un electroencefalograma anormal, no solo con actividad epiléptica, se asocia con mayor riesgo de recurrencia, principalmente en niños con epilepsias de etiología desconocida.⁵ Se ha informado que la lentificación del ritmo de base y las puntas de forma individual se asocian con mayor riesgo y éste, es más alto cuando sobrevienen de manera concomitante.¹⁰ Otros estudios han mostrado que el electroencefalograma es un factor fundamental para predecir recurrencia dado que excluyeron a niños con electroencefalograma anormal y reportaron tasas de recurrencia entre el 8-12%.⁵

Los factores de riesgo evaluados para los adultos son varios, un modelo predictivo fue publicado en 2017¹¹ en donde se encontraron factores

principales de riesgo de recurrencia que son: la edad, con mayor remisión (45% de los pacientes) a mayor edad de retiro del medicamento anticrisis, sin embargo, a mayor tiempo de duración de la epilepsia (edad de inicio-edad de libertad de crisis) mayor la recurrencia, a su vez, si la edad de manifestación es la infancia tardía o la adolescencia. Otro estudio efectuado en personas con epilepsia que revisó el modelo de predicción de recurrencia sugiere una indicación cautelosa porque la precisión encontrada en su población fue baja. Los factores de riesgo de recurrencia en esta población fueron: retiro del medicamentos luego de un periodo menor a dos años con libertad de crisis y déficit motores persistentes y crisis febriles. De 133 pacientes 45% recayeron y el control farmacológico se alcanzó en el 82.4%.¹²

Otros factores son: el retraso mental cuando se cuenta con un cociente de inteligencia menor de 70 y la anormalidad en la exploración neurológica, con recurrencias en el primer mes del retiro de 15%. Las anormalidades electroencefalográficas antes o en los primeros 12 meses del retiro del medicamento se asocian con mayor riesgo de recurrencia.⁵

En cuanto al tipo de epilepsia, las sintomáticas tienen mayor riesgo, al igual que la historia familiar de epilepsia y considerar que entre mayor cantidad de medicamentos reciba el paciente mayor es el riesgo de recidiva.¹¹ Factores como: duración de la epilepsia, cantidad de crisis, tipo de crisis y el tratamiento (cantidad de fármacos consumidos) tienen estudios con datos variables en relación con las tasas de recurrencia. Tener más de 30 crisis epilépticas de tipo tónico clónico generalizado tendrá mayor riesgo de recurrencia congruente con lo reportado en un estudio, pero en otros estudios no se ha logrado establecer, al igual que los datos relacionados con la duración de la epilepsia antes del retiro del fármaco.^{5,12}

Cuando un medicamento anticrisis se retira y hay recurrencia de las crisis epilépticas, al reiniciar la medicación la mayoría de los pacientes se controlan y logran, nuevamente, la remisión.^{5,6}

Otro grupo estudiado son las personas con epilepsia que recibieron tratamiento quirúrgico para este propósito, en el que se detectó que con periodos de libertad de crisis entre 1 a 2 años en seguimientos incluso hasta de 10 años no se ha incrementado el riesgo de recidiva al retirar el medicamento anticrisis.⁶

Se asocian con buen pronóstico la esclerosis hipocampal y la cirugía a edad temprana (sobre todo la lobectomía temporal anterior). Entre los

factores de mal pronóstico se encuentran: edad mayor de 30 años al momento de la cirugía, epilepsia de larga evolución y las resecciones neo-corticales, sobre todo cuando la neuroimagen es negativa, el electroencefalograma es anormal y el reporte de patología es normal.^{5,6} En este grupo de personas se aconseja la individualización de la decisión, teniendo en cuenta posibles riesgos, beneficios y las preferencias del paciente.⁵

Los pacientes idóneos para el retiro de fármacos son las personas jóvenes, una evolución de la epilepsia menor a 11 años, causas lesionales y libertad de crisis completa posterior a la cirugía.¹³ Los tiempos de retiro en gran parte de los estudios están entre los 14 y 30 meses después de la cirugía, retirando un fármaco a la vez en periodos de 2 a 3 meses, con duraciones variables hasta 2 a 3 años.¹³

Toma de decisión: suspender los medicamentos anticrisis

La toma de la decisión de suspender los medicamentos anticrisis debe ser informada y concertada. En el **Cuadro 21.4** se resumen los riesgos y beneficios de esta decisión y en la **Figura 21.1** se contrastan los factores que deben tenerse en cuenta con riesgo alto o bajo de recurrencia cuando se retira la medicación.

El análisis de los siguientes factores de riesgo: etiología, edad al inicio, tipo de crisis epiléptica y el electroencefalograma ha mostrado diferentes hallazgos que permiten realizar una elección de retiro del medicamento anticrisis de manera informada.

Cuadro 21.4. Beneficios del retiro de los medicamentos anticrisis

Disminución de depresión
Disminución de irritabilidad
Mayor rendimiento en pruebas neuropsicológicas
Mejoría cognitiva
Incremento del CI en 10 puntos (cese de uso de primidona y/o fenobarbital)
Mejoría en estado de ánimo
Menor interacción con medicamentos
Control del gasto económico

*Diferentes factores y porcentajes de recurrencia descritos en el texto.

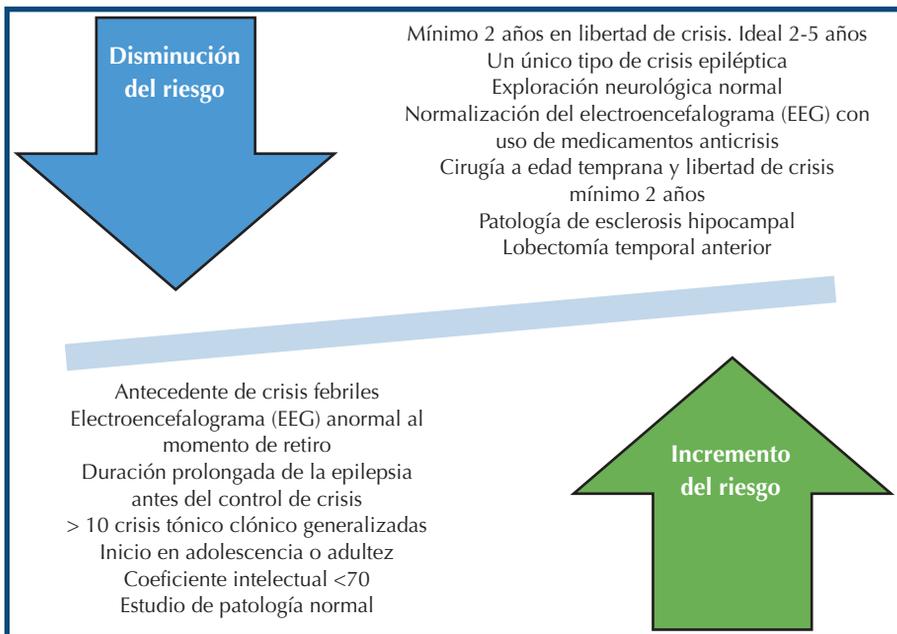


Figura 21.1. Relación entre factores de bajo y alto riesgo de recurrencia.

Al retirar los medicamentos anticrisis deben revisarse no solo los aspectos que puedan generar recurrencia, sino además, lo que implica el reinicio de las crisis epilépticas; entre ellas: el estado epiléptico, las lesiones corporales físicas durante las crisis, aspectos emocionales y la muerte.¹³ A los pacientes y a sus familiares (menores de edad o personas con discapacidad) debe otorgárseles consejo y aportar toda la información relacionada con los factores de recurrencia respecto de su tipo de epilepsia, para que la decisión sea tomada en conjunto.^{5,6,13} Deben mencionarse los beneficios y riesgos del retiro, describir las ventajas y los obstáculos para la toma de la decisión.^{5,6,13} Siempre debe individualizarse a cada paciente y si existen varios factores de riesgo que incrementan la recurrencia es válido esperar más tiempo en libertad de crisis, antes de iniciar el retiro de los medicamentos. **Cuadro 21.5**

No se ha logrado establecer cuál es el tiempo de reducción de los medicamentos al momento de tomar la decisión del retiro; sin embargo, dos estudios controlados: uno de ellos prospectivo doble ciego, encontró que no hay diferencia si la reducción es lenta o se lleva a cabo en un lapso de seis meses.¹³ Se recomienda no hacerlo en un tiempo mayor a seis meses para evitar factores emocionales que puedan interferir en el retiro.⁵

Cuadro 21.5. Riesgos de retiro de los medicamentos anticrisis

Riesgos
Recurrencia de las crisis*
Lesión física
Muerte
Alteración en calidad de vida
Problemas sociales: estigma
Problemas psicológicos: modificar actividades de la vida diaria
Pérdida laboral
Resistencia al tratamiento <1%
Incremento de comorbilidades previas: Migraña – Trastorno bipolar

*Diferentes factores y porcentajes de recurrencia descritos en el texto.

Conclusiones

Antes de intentar el retiro de los medicamentos anticrisis deberá practicarse una evaluación completa en la que se analicen los datos del interrogatorio, exploración física, apoyo diagnóstico y evolución del paciente. Las personas con epilepsia, o sus cuidadores, deben contar con la información necesaria y suficiente para que en forma conjunta se tome la decisión más conveniente de retiro de la medicación. Esto permitirá una relación médico-paciente adecuada, conocer las percepciones y expectativas respecto del retiro y tomar medidas de seguimiento y de reinicio de medicamentos en caso de recurrencia. Todas las decisiones deberán ser individualizadas y se aconseja, después de más de dos años de libertad de crisis, mencionar la posibilidad del retiro de los medicamentos y recordar que la epilepsia es una enfermedad con consecuencias neurobiológicas y sociales que deben tenerse en cuenta cuando se inicia o se retira la medicación.

REFERENCIAS

1. Burakgazi E, French JA. Treatment of epilepsy in adults. *Epileptic Disord.* 2016;18(3):228-239. doi:10.1684/epd.2016.0836
2. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy: A Review. *JAMA.* 2022;327(13):1269-1281. doi:10.1001/jama.2022.3880
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [published correction appears in *Epilepsia.* 2010 Sep;51(9):1922]. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x

4. Gloss D, Pargeon K, Pack A, Varma J, French JA, Tolchin B, Dlugos DJ, Mikati MA, Harden C; AAN Guideline Subcommittee. Antiseizure Medication Withdrawal in Seizure-Free Patients: Practice Advisory Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021 Dec 7;97(23):1072-1081. doi: 10.1212/WNL.0000000000012944. PMID: 34873018.
5. Groos-Tsur V, Shinnar R. Initiation and discontinuation of antiseizure medications. *Wyllie's Treatment of Epilepsy*. 7th Ed. Wolters- Kluwer 2020. Chapter 43,
6. Rodríguez Leyva I, Guías clínicas del Programa Prioritario de Epilepsia. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2019; 2(20): 67-72.
7. Pestre M, Loiseau P, Dartigues JF, et al. Arret du traitement dans les crises épileptiques de l'adolescence. *Rev Neurol (Paris)*. 1987;143:40-46.
8. Delgado MR, Riela AR, Mills J, et al. Discontinuation of antiepileptic drug therapy after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 1996;97:192-197.
9. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol*. 1994;35:534-545.
10. Shinnar S, Vining EPG, Mellits ED, et al. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures: a prospective study. *N Engl J Med*. 1985;313:976-980.
11. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16:523-31.
12. Contento M, Bertaccini B, Biggi M, et al. Prediction of seizure recurrence risk following discontinuation of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2021;62(9):2159-2170. doi:10.1111/epi.16993
13. López González FG, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la SEN 2019. *Manual de Práctica clínica en epilepsia*. Sociedad Española de Neurología 2019.