

mente del momento del día. También tienen lugar crisis con la relajación nocturna. Pueden producirse crisis de ausencia y mioclónicas. El síndrome es familiar, aunque se desconoce su patrón hereditario. El EEG muestra un patrón de epilepsias generalizadas idiopáticas. El tratamiento es similar al de la EMJ (Wheless y Kim, 2002).

Epilepsia con sólo crisis tónicoclónicas generalizadas

La epilepsia con crisis tónicoclónicas generalizadas que se producen en cualquier momento del día, no sólo al despertarse, es un síndrome de EGI identificado recientemente (Nordli, 2005). Las crisis se inician más tarde que en algunos trastornos, y oscila entre los 6 años y la mediana edad, con un máximo a los 16-17 años. Igual que otros síndromes de EGI, la privación del sueño y el alcohol pueden exacerbar las crisis.

Síndromes de ausencia

Manifestaciones clínicas. Se han identificado varios síndromes de ausencia en la clasificación de los síndromes de la ILAE. La crisis de ausencia en la infancia (CAI) o picnolepsia, anteriormente se denominaba *petit mal*, término que aún se utiliza. La epilepsia de ausencia en la infancia suele iniciarse entre los 5 y los 10 años, pero también puede iniciarse a los 3 años (Wheless y Kim, 2002). Las crisis no tratadas son muy frecuentes, a veces hasta 100-200 al día. Un grupo de niños con CAI puede evolucionar a EMJ. La epilepsia de ausencia juvenil, que se inicia alrededor de la pubertad, puede ser un síndrome distinto, aunque relacionado. Las ausencias son menos frecuentes que en las CAI. Los niños con EAJ tienen más probabilidades de sufrir crisis mioclónicas y tónicoclónicas generalizadas que los que tienen CAI. Aproximadamente la mitad de los pacientes con epilepsia de ausencia quedan libres de crisis 10 años después de iniciarse, aunque pueden seguir teniendo recaídas o crisis mal controladas hasta la edad adulta. Los factores de buen pronóstico incluyen inteligencia normal o por encima de la media, una exploración neurológica normal y el sexo masculino.

Los niños con ausencias estereotipadas asociadas con sacudidas clónicas rítmicas bilaterales de los brazos probablemente tienen un infrecuente trastorno, denominado epilepsia con ausencias mioclónicas. La edad de inicio es similar a la de la epilepsia de ausencia infantil, aunque con peor pronóstico; con frecuencia las crisis son resistentes al tratamiento, y puede producirse deterioro mental.

Genética. La epilepsia de ausencia infantil es un trastorno hereditario con antecedentes familiares positivos en el 16-45% de casos (v. Capítulo 68). Es probable que el patrón hereditario exacto sea multifactorial (Crunelli y Leresche, 2002). Se afectan más las niñas que los niños.

Electroencefalograma. Véase «Características electroencefalográficas de las crisis parciales» anteriormente en este capítulo.

Tratamiento. El medicamento de elección inicial para las crisis de ausencia es la etosuximida, salvo que se produzcan otros tipos de crisis, en cuyo caso se utiliza ácido valproico (Wheless et al, 2005). Los niños que no responden a la etosuximida deben cambiar a ácido valproico. Un pequeño número de niños con epilepsia de ausencia requiere los dos fármacos. Otros tratamientos incluyen lamotrigina, levetiracetam, topiramato y zonisamida. Los niños con crisis de ausencia y mioclónicas que no responden al ácido valproico sólo pueden beneficiarse de la adición de clonazepam.

Mioclónia palpebral con o sin ausencia (síndrome de Jeavons)

El síndrome de Jeavons, o mioclónia palpebral con o sin ausencias, es un síndrome característico (Panayiotopoulos, 2005). Entre los 2 y los 14 años, los niños manifiestan mioclónia palpebral, crisis inducidas por la oclusión ocular, fotosensibilidad y paroxismos EEG, que pueden asociarse con ausencias. La característica clave del trastorno es la mioclónia palpebral, que incluye una desviación hacia arriba y en sacudida de los globos oculares y retropulsión de la cabeza. Las crisis son breves, pero se producen muchas veces al día. Además de la oclusión ocular, la luz brillante, no sólo la luz parpadeante, puede desencadenar las crisis. Algunos autores han expuesto la hipótesis de que los niños con este trastorno se autoinducen las crisis, pero es muy poco probable que sea intencionado (Panayiotopoulos, 2005). El síndrome de Jeavons parece ser un trastorno de por vida. La mioclónia palpebral es resistente al tratamiento. Las ausencias responden a los fármacos clásicos utilizados para el tratamiento de la EGI.

En los niños también se produce un trastorno aparentemente distinto, la *mioclónia perioral con ausencias*. Una contracción rítmica del músculo orbicular de los labios causa una protrusión de los labios y contracciones de las comisuras de la boca. Pueden producirse crisis de ausencia y tónicoclónicas generalizadas. Igual que otras patologías, los niños afectados tienden a desarrollar un estado epiléptico de ausencia. El tratamiento es similar al de otras EGI.

Síndromes epilépticos generalizados graves

Encefalopatías epilépticas precoces con salvas de supresión

Manifestaciones clínicas. Se identifican dos síndromes, que se inician en los primeros 3 meses de vida: la *encefalopatía epiléptica precoz del lactante* (EIEE, síndrome de Ohtahara) y la *encefalopatía mioclónica precoz* (EME) (Dulac, 2001). Es difícil distinguir entre estos dos procesos. En la EIEE predominan los espasmos tónicos, con frecuencia en accesos, y las crisis mioclónicas son más características de la EME. Los dos trastornos se asocian con alteraciones estructurales o metabólicas subyacentes graves (v. Capítulo 68). Algunos casos son familiares, indicativos de un trastorno genético subyacente. Nunca se ha establecido una relación causa/efecto entre la encefalopatía epiléptica precoz y mioclónica y la inmunización rutinaria de la infancia, a pesar de la relación temporal. El cese psicomotor y la regresión son manifestaciones constantes. Los lactantes con estos síndromes con frecuencia evolucionan a espasmos del lactante y a síndrome de Lennox-Gastaut. En el EEG se registra un patrón de supresión que se alterna con salvas de complejos de puntas-ondas difusos de alta amplitud. Estas crisis son refractarias a la mayoría de antiepilépticos. La vigabatrina puede ser beneficiosa para la encefalopatía epiléptica infantil precoz. Con frecuencia se utiliza ácido valproico y clonazepam para las crisis mioclónicas, pero la carbamazepina está contraindicada.

Síndrome de West

Manifestaciones clínicas. El síndrome de West constituye la triada clínica de espasmos del lactante, detención del desarrollo psicomotor e hirsutismo en el EEG (Watanabe, 1998). Tiene una incidencia estimada de 1/4.000-6.000 nacidos vivos. Las causas identificadas de los espasmos del lactante se clasifican en prenatales (disgenesia cerebral, trastornos genéticos, infección intrauterina), perinatales (lesión anóxica, traumatismo craneal, infección) y posnatales (trastornos metabólicos, traumatismo, infección). Hasta en el 40% de casos no se identifica ninguna causa (criptogénica), aunque este porcentaje po-

dría reducirse con mejoras en la tecnología, especialmente en los estudios de imagen y los análisis bioquímicos y genéticos. Casi todos los casos se inician antes del primer año de vida, con un inicio máximo entre los 3 y los 7 meses. Los espasmos se producen en accesos, y se caracterizan por movimientos súbitos flexores o extensores del tronco. Son de calidad mioclónica, pero de duración algo más prolongada. Los espasmos flexores consisten en una flexión súbita de la cabeza y las piernas, con aducción de los brazos, patrón descrito como *crisis tipo navaja*. Los espasmos extensores menos habituales consisten en la extensión de la cabeza y del tronco y abducción de los brazos, que remedan el reflejo de Moro. Pueden producirse a la vez espasmos flexores y extensores.

Al principio, los espasmos son leves y pueden no identificarse como crisis. Los padres y los médicos de asistencia primaria pueden diagnosticar erróneamente los espasmos como cólicos o reflujo gastroesofágico, porque con frecuencia los accesos se producen por la mañana a la hora de comer. A la inversa, el reflujo gastroesofágico puede confundirse con epilepsia.

Junto con los espasmos o antes se inicia un cese del desarrollo y regresión. Ello puede ser difícil de determinar si los espasmos empiezan antes de los 6 meses de edad, porque habitualmente sólo se han logrado algunas habilidades y en un nivel normal considerable. Además, muchos niños con síndrome de West se han desarrollado lentamente desde el nacimiento, y es difícil distinguir el deterioro.

El pronóstico en los niños con espasmos del lactante es extremadamente malo, aunque el principal determinante del resultado es la causa subyacente de los espasmos. Sólo el 5% de los niños se desarrolla normalmente, y son principalmente los del grupo criptogénico. Nunca se ha confirmado la creencia de que un tratamiento precoz mejorara el pronóstico.

Electroencefalograma. La tercera manifestación que lo define es el patrón de hipsarritmia en los trazados EEG intercríticos. En el trazado realizado al despertar, la hipsarritmia consta de ondas lentas, puntas y ondas agudas desorganizadas de alto voltaje, que se producen difusamente con cierto predominio posterior. La hipsarritmia puede no estar totalmente desarrollada al inicio de los espasmos, pero la persistencia de un fondo intercrítico normal va en contra del diagnóstico e indica una mioclonía benigna de la infancia.

Tratamiento. El tratamiento de elección de los espasmos del lactante son los corticoides en forma de hormona adrenocorticotropa (ACTH), prednisona o prednisolona (Mikati et al, 2002). Muchos médicos han optado por tratamientos alternativos debido a los efectos adversos de los corticoides, que incluyen irritabilidad grave, hipertensión, hiperglucemia, aumento de peso, necrosis avascular de las caderas, hemorragia digestiva y riesgo aumentado de infección. Las benzodiazepinas, como el clonazepam, aportan cierto beneficio, aunque no son tan eficaces como los corticoides. El ácido valproico también es eficaz, aunque debe considerarse el riesgo de hepatotoxicidad en este grupo de edad. La vigabatrina se ha utilizado para tratar eficazmente los espasmos del lactante, especialmente los asociados con esclerosis tuberosa, pero no está disponible comercialmente en Estados Unidos. El topiramato y la zonisamida han resultado eficaces en estudios preliminares limitados sobre espasmos del lactante (Suzuki et al, 2002). La dieta cetógena es beneficiosa cuando puede llevarse a cabo en los bebés. A pesar del aspecto aparente generalizado de las descargas, investigaciones cuidadosas con estudios de neuroimagen pueden mostrar áreas focales de alteraciones que pueden ser susceptibles de tratamiento quirúrgico (Mikati et al, 2002).

Síndrome de Lennox-Gastaut

Las manifestaciones que definen el síndrome de Lennox-Gastaut son:

1) la presencia de varios tipos de crisis; 2) una anomalía EEG intercrítica característica, y 3) disfunción cognitiva difusa. Las causas del síndrome de Lennox-Gastaut son similares a las del síndrome de West, y pueden clasificarse en sintomáticas y criptogénicas. Las malformaciones cerebrales son menos frecuentes como causa del síndrome de Lennox-Gastaut que del síndrome de West (Dulac, 2001). Las alteraciones del lóbulo frontal se asocian con mayor frecuencia al síndrome de Lennox-Gastaut que con cualquier otra región del cerebro.

Manifestaciones clínicas. Las crisis se inician entre los 1 y 7 años de edad, y son habitualmente generalizadas (tónicas axiales, ausencia atípica, tonicoclónicas generalizadas y atónicas), pero también pueden producirse crisis parciales. La función cognitiva es normal en el 40% de los niños al inicio de las crisis, pero después se deteriora en los más afectados.

Electroencefalograma. El EEG intercrítico al despertar consiste en un fondo anormalmente lento, con descargas intercríticas de puntas-ondas lentas características a 1,5-2,5 Hz, con frecuente predominio anterior. Durante el sueño, de forma característica se producen salvas de actividad rítmica a 10 Hz.

Tratamiento. Las crisis del síndrome de Lennox-Gastaut con frecuencia son refractarias a los anticonvulsivos. El ácido valproico y las benzodiazepinas son la base del tratamiento. La lamotrigina y el topiramato pueden desempeñar un papel en el tratamiento de las crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. La adición de felbamato al tratamiento existente mejora el control de las crisis aproximadamente en el 30% de los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, aunque no está indicado su uso rutinario por el riesgo de anemia aplásica y hepatotoxicidad. Los corticoides y la ACTH pueden ser beneficiosos en algunos casos, y la dieta cetógena puede resultar útil (Wheless et al, 2001).

Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas (síndrome de Doose)

Los tipos predominantes de crisis son las crisis de ausencia y las mioclónicas-astáticas. Habitualmente, se inician entre los 1 y 6 años de edad (Dulac, 2001). Pueden producirse crisis tonicoclónicas generalizadas, aunque las crisis tónicas son infrecuentes y suelen tener lugar sólo durante el sueño. Pueden producirse múltiples tipos de crisis, similares a las de los niños con síndrome de Lennox-Gastaut, aunque muchos individuos presentan una exploración neurológica normal en el momento de iniciarse la crisis. La mitad de los niños muestran un deterioro cognitivo, aunque globalmente el pronóstico es mejor que en el síndrome de Lennox-Gastaut. El tratamiento precoz con FAE eficaces frente a las crisis generalizadas puede asociarse con un mejor pronóstico. La etosuximida es eficaz para las crisis de ausencia (Korff y Nordli, 2006).

Epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet)

Los niños con epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet) manifiestan crisis clónicas o tonicoclónicas generalizadas y unilaterales durante el primer año de vida (Korff y Nordli, 2006). Al progresar, se desarrollan otros tipos de crisis, como mioclonías, ausencias atípicas, crisis unilaterales alternantes o estado epiléptico no convulsivo. La primera crisis puede asociarse con fiebre, que puede

retrasar el diagnóstico hasta que aparecen otras crisis y se produce un retraso del desarrollo progresivo. Se encuentran antecedentes familiares de epilepsia en el 25% de casos. Algunos pacientes muestran una mutación en el gen de los canales del sodio (*SCN1A*). Puede ser muy difícil controlar las crisis, con exacerbaciones persistentes con la fiebre. El pronóstico es malo para el desarrollo a largo plazo.

Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus

El síndrome epiléptico generalizado con convulsiones febriles plus (EGCF+) es un síndrome epiléptico bastante frecuente, de expresión variable y diferentes tipos de crisis (Steinlein, 2001). Las convulsiones febriles, el tipo de crisis más habitual, empiezan en la infancia, pero con frecuencia persisten después de los 6 años de edad. Además, muchos niños afectados presentan crisis tónicoclónicas generalizadas afebriles. Las crisis mioclónicas, mioclónicas-astáticas, de ausencia o atónicas son menos habituales. El síndrome suele ser benigno, pero la epilepsia mioclónica-astática se ha asociado con una discapacidad intelectual moderada. En las primeras familias identificadas, el rasgo genético parecía seguir un patrón de herencia autosómico dominante, pero pruebas recientes apuntan a una herencia oligogenética en algunas familias (v. Capítulo 68). En la primera familia descrita con este síndrome, el ligamiento fue en la región cromosómica 19q13, con una mutación puntual en el gen *SCN1B* que codifica la subunidad P1 de los canales del sodio dependientes del voltaje. En una segunda familia, el ligamiento fue en 1q24-q33, que contiene un grupo de genes de los canales del sodio que incluye tres subunidades neuronales (*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*). Más recientemente, dos familias mostraron una EGCF+ ligada a 5q, con mutaciones asociadas en la subunidad γ del receptor GABA del gen (*GABRG2*).

Epilepsias mioclónicas progresivas

Las epilepsias mioclónicas progresivas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos (Kaneko et al. 2002). La mayoría están causadas por errores congénitos del metabolismo. Las principales manifestaciones son mioclonías, epilepsia, deterioro cognitivo y trastornos neurológicos progresivos. La frecuencia y el grado de progresión pueden variar entre los trastornos. Se clasifican mejor por la alteración bioquímica subyacente que como síndromes epilépticos. Las epilepsias mioclónicas progresivas se producen en las enfermedades de depósito lisosomal, trastornos mitocondriales y encefalopatía con respuesta a la biotina (v. Capítulos 67 y 68) y en la neurodegeneración asociada con la pantotenato cinasa (NAPC) (antes denominada enfermedad de Hallervorden-Spatz), síndrome mioclónico-insuficiencia renal y atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana hereditaria (v. Capítulos 75 y 76). La enfermedad de Unverricht-Lundborg y la enfermedad de Lafora tradicionalmente se clasifican como encefalopatías mioclónicas progresivas, y se exponen a continuación.

Enfermedad de Unverricht-Lundborg

La enfermedad de Unverricht-Lundborg se describió por primera vez en familias de Estonia y Suecia, y se denominó mioclonía báltica (Kaneko et al., 2002). Ahora se ha identificado que el trastorno se produce en todo el mundo. La mioclonía, que puede ser espontánea, inducida por una acción o sensible a estímulos, empieza de forma insidiosa en la infancia, entre los 6 y los 16 años. También se producen crisis tónicoclónicas y signos cerebelosos. La demencia es leve y muy lentamente progresiva. La mioclonía es gradualmente discapacitante, y afecta a la marcha, la deglución y el habla. La herencia es autosómica recesiva, y el gen responsable se ha relacionado con 21q22.3 en familias finlandesas. Las mutaciones en el gen *CSTB*

(antes conocido como *EPM1*) son las responsables de la enfermedad de Unverricht-Lundborg. El gen *CTSB* codifica la cistatina B, una proteína intracelular que inhibe competitivamente las cisteínas proteasas intralisosomales conocidas como *cathepsinas* (Shahwan et al., 2005). Todavía no se conoce el modo en que el defecto produce deterioro progresivo o crisis. Para tratar las crisis y las mioclonías, se utilizan ácido valproico y benzodiazepinas. La fenitoína puede exacerbar el proceso.

Enfermedad de Lafora

La enfermedad de Lafora se transmite por herencia autosómica recesiva (Kaneko et al., 2002). Las crisis tónicoclónicas generalizadas se inician al final de la infancia y en la adolescencia. La mitad de los casos presenta crisis visuales características, con alucinaciones simples, escotomas o crisis parciales complejas occipitales. El desarrollo progresivo de mioclonías en acción y en reposo va acompañado de un deterioro cognitivo que es más grave que en la enfermedad de Unverricht-Lundborg. Un curso fluctuante puede asociarse con períodos de seudoceguera cortical. La muerte se produce 2-10 años después de iniciarse los síntomas. Se observan depósitos «amiloides» característicos (cuerpos de Lafora) en la corteza cerebral, hígado, músculo esquelético y piel. El 80% de los casos de EPM tipo Lafora están causados por una mutación en el gen *EPM2A*, que codifica la laforina, un inhibidor de la tirosina cinasa. La laforina puede desempeñar un papel en la regulación del metabolismo del glucógeno. Otros locus génicos se han asociado también con la enfermedad de Lafora, como el *NHLRC1* (antes *EPM2B*) en la región 6p22 (Shahwan et al., 2005). La detección de cuerpos de Lafora en la biopsia de piel ha sido el método tradicional para establecer el diagnóstico; sin embargo, actualmente existen pruebas genéticas para defectos conocidos. El tratamiento es, en gran medida, de apoyo.

CRISIS SINTOMÁTICAS

Casi todas las enfermedades y lesiones del cerebro pueden causar epilepsia sintomática. En los Capítulos 53A y 57 se revisan algunas patologías médicas que pueden causar crisis. En el Capítulo 56 se revisan los tumores cerebrales y los trastornos paraneoplásicos que pueden causar crisis, mientras que las crisis neonatales se explican en el Capítulo 84.

Epilepsia postraumática

El traumatismo craneal se asocia con una susceptibilidad aumentada de crisis posteriores (v. Capítulo 56B). Según el momento de la lesión, las crisis pueden iniciarse pronto (en la semana siguiente a la lesión) o más tarde (después de una semana). Entre los factores que aumentan el riesgo de crisis precoces se incluyen la gravedad de la lesión, la localización frontoparietal y la depresión del hueso fracturado (Chang y Lowenstein, 2003). El hematoma intracraneal aumenta el riesgo de crisis precoces, independientemente de la duración de la amnesia postraumática y de los signos neurológicos focales. La edad también es un factor de riesgo importante; los niños pequeños tienen un mayor riesgo de crisis precoces postraumáticas, y el riesgo disminuye progresivamente en la vida adulta.

Las frecuencias publicadas de epilepsia postraumática tardía varían considerablemente (Annegers et al., 1998). Los informes del Ejército, que incluyen lesiones por misiles, son del 28-53%, mientras que las tasas civiles después de lesiones craneales cerradas son de

entre el 3 y el 14%. Los factores de riesgo de la epilepsia postraumática de inicio tardío son el tipo y la gravedad de la lesión, y la presencia de crisis postraumáticas precoces. La epilepsia postraumática aparece después del 34% de las lesiones por misiles, pero sólo tras el 7,5% de las lesiones que no son por misiles. Las crisis tardías después de una lesión craneal cerrada se producen con mayor probabilidad junto con un hematoma intracraneal o una fractura craneal deprimida.

Tras una lesión craneal, y para prevenir las crisis postraumáticas, tradicionalmente se ha utilizado tratamiento antiepiléptico profiláctico. Los estudios han demostrado que la profilaxis con fenitoína puede disminuir el riesgo de crisis postraumáticas precoces, pero no las de inicio tardío (Chang y Lowenstein, 2003). Por tanto, raramente está indicado realizar un tratamiento profiláctico postraumático a largo plazo con FAE.

Causas infecciosas de las crisis

La neurocisticercosis es la primera causa de epilepsia en los países tropicales, pero no se limita a los países con climas tropicales o calurosos (Pal et al, 2000). En áreas de poca salubridad, el microorganismo causal, *Taenia solium*, procede de diversos alimentos contaminados, incluidas las hortalizas y la carne poco cocida. En los países en vías de desarrollo, aproximadamente el 30% de los casos de epilepsia se asocian con neurocisticercosis. Las crisis son el síntoma de presentación hasta en el 90% de los individuos con lesiones intraparenquimatosas. El tipo más frecuente son las crisis parciales con o sin generalización secundaria. En los niños y en los adolescentes se produce una forma encefalítica aguda de neurocisticercosis como consecuencia de quistes intraparenquimatosos ampliamente diseminados. Estos pacientes presentan crisis frecuentes, y de forma aguda evolucionan a hipertensión intracraneal. El pronóstico del control de las crisis es bueno tanto para la forma encefalítica como para la forma quística más localizada. La inflamación de los quistes en degeneración es el proceso central de la patogenia. Las crisis se asocian con mayor frecuencia con este proceso inflamatorio. En el pasado, las indicaciones para el tratamiento de quistes viables, aunque asintomáticos, eran controvertidas, porque el antihelmíntico puede desencadenar una respuesta inflamatoria que causa crisis, cefalea e incluso la muerte. Sin embargo, los estudios han demostrado que el tratamiento adecuado con una combinación de antihelmínticos, antiinflamatorios y antiepilépticos consigue un beneficio a largo plazo en los adultos con 20 o menos quistes viables (Nash et al, 2006). La cirugía generalmente se limita a la colocación de derivaciones para la hidrocefalia o la extirpación de los quistes ventriculares.

La hidatidosis cerebral es similar a la cisticercosis (De Bittencourt et al, 1996). El reservorio del microorganismo causal, *Echinococcus granulosus*, es la oveja, más que el cerdo. Los quistes cerebrales con frecuencia son bastante grandes, a diferencia de los quistes habitualmente más localizados de la cisticercosis. Las crisis se producen con mayor frecuencia después de drenar los grandes quistes cerebrales.

En la tripanosomiasis africana se produce meningoencefalitis crónica después de la fase linfático-sanguínea (De Bittencourt et al, 1996). Los síntomas de presentación son motores, sensitivos y psiquiátricos, y progresan a alteraciones de la consciencia y del sueño. Las crisis suelen tener lugar sólo en la fase terminal. Las crisis son infrecuentes en la tripanosomiasis americana, y habitualmente son secundarias a los efectos de los émbolos del corazón afectado.

Se produce malaria cerebral por *Plasmodium falciparum* (De Bittencourt et al, 1996). Hay crisis generalizadas agudas sintomáticas en el 40% de los adultos y en la mayoría de los niños. La epilepsia remo-

ta sintomática crónica puede deberse a la astrocitosis que se desarrolla después de la invasión vascular por el microorganismo. En las áreas endémicas la fiebre palúdica contribuye a una alta proporción de las convulsiones febriles en los niños. Puede ser difícil distinguir entre malaria cerebral y convulsiones febriles por malaria. Además, las crisis secundarias a estos tratamientos pueden confundirse con el trastorno subyacente. La cloroquina y la mefloquina pueden producir crisis. La quinina puede ocasionar hipoglucemia, que indirectamente origina crisis.

La toxoplasmosis congénita se asocia con crisis aproximadamente en el 50% de los niños afectados (De Bittencourt et al, 1996). La mayoría presenta otras manifestaciones, como coriorretinitis, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, parálisis cerebral y ceguera. La toxoplasmosis con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con crisis sintomáticas agudas aproximadamente en el 25% de los pacientes.

En la tuberculosis, las crisis pueden producirse con afectación intraparenquimatosas cerebral después de la infección sistémica. La meningitis piógena contribuye a las crisis tardías en menos del 10% de los casos, aunque suelen existir otras alteraciones neurológicas focales (De Bittencourt et al, 1996). Raramente se producen crisis en la filariasis, paragonimiasis y esquistosomiasis (De Bittencourt et al, 1996). *Angiostrongylus cantonensis* y *Gnathostoma spinigerum* pueden afectar al SNC, pero no producen crisis. La amebiasis cerebral ocasiona abscesos cerebrales supurativos que pueden asociarse con crisis.

CRISIS PSICÓGENAS

Las crisis psicógenas no epilépticas (PNES) incluyen la mayoría de episodios paroxísticos no epilépticos (Krumholz, 1999). Estas crisis son acontecimientos o accesos no epilépticos, episódicos, desencadenados por emociones, y puede ser extremadamente difícil distinguirlas de las crisis epilépticas, incluso por observadores entrenados. Pueden producirse en personas con o sin epilepsia, y son de diversa etiología. Algunas son consecuencia de trastornos somatomorfos, trastornos facticios o fingidos. Existen muchas otras causas, y no se ha descubierto ningún trastorno etiológico específico para algunas crisis psicógenas. Es preferible evitar el término *crisis histerica*, porque implica una base etiológica que no se aplica a todos los pacientes con crisis psicógenas.

Manifestaciones clínicas

Las crisis psicógenas se presentan con mayor frecuencia entre los

15 y los 35 años, pero también en los niños más pequeños y en los ancianos (Krumholz, 1999). Pueden tener crisis psicógenas hasta el 20% de los pacientes con epilepsia intratable. La clave diagnóstica es la observación clínica. No existe ningún tipo de conducta patognomónica de las crisis psicógenas, aunque con frecuencia se observan cuatro patrones de conducta: 1) contracciones musculares sostenidas o repetitivas que pueden ser unilaterales o bilaterales; 2) inactividad muscular o pérdida de tono; 3) ausencia de respuesta sin que se observen otros fenómenos de la conducta, y 4) ausencia de respuesta con asociación a conductas aparentemente intencionadas o semiintencionadas o aparentemente automáticas o semiautomáticas. Un paciente puede mostrar más de un patrón. Puede producirse un aura antes del episodio.

La fenomenología de los episodios debe analizarse cuidadosamente para determinar si el episodio es epiléptico o psicógeno.

Aunque no existe ninguna regla, es más probable que las siguientes manifestaciones se produzcan en las crisis psicógenas que en las epilépticas: inicio gradual o progresión de los síntomas iniciales hasta el episodio completo; síntomas como palpitaciones, malestar, ahogo, mareo o parestesias acras; temblores, movimientos de lado a lado de la cabeza, tracción pélvica y agitación incontrolada, sacudidas o movimientos rítmicos asincrónicos de los miembros, y habla cuasi-voluntaria o movimientos en respuesta a los observadores durante períodos de aparente falta de respuesta. Sin embargo, en algunas crisis parciales complejas pueden observarse conductas similares. La autolesión y la incontinencia de orina o heces son infrecuentes, aunque pueden producirse en las crisis psicógenas. Las crisis psicógenas pueden ser muy estereotipadas, y las crisis epilépticas tienen una expresión variable; por tanto, no siempre puede utilizarse la consistencia relativa del patrón de los episodios para establecer la distinción.

Los médicos pueden utilizar dos herramientas observacionales para establecer el diagnóstico. Una de ellas consiste en maniobras de evitación, como dejar caer la mano del paciente sobre su cara. Esto puede producir resistencia o terminar una crisis psicógena, aunque algunos pacientes pueden dejar que su mano golpee la cara. Es probable que un individuo inconsciente no responda durante una crisis epiléptica. La otra herramienta observacional es inducir las crisis psicógenas por sugestión. Se dispone de varios métodos, como hiperventilación, ráfagas de luz e inyecciones de suero fisiológico. Sin embargo, al utilizar estas técnicas debe procurarse no «engañar» al paciente, sino más bien crear un entorno permisivo que facilite que se produzca el episodio. Debe actuarse con precaución para mantener la confianza del paciente. La inducción controlada de una crisis epiléptica no es habitual, salvo en determinadas circunstancias, como crisis de ausencia producidas por hiperventilación o en algunas formas de epilepsia sensible a los estímulos. La capacidad de «provocar» una crisis es especialmente útil, porque permite evaluarla con monitorización EEG. Es importante determinar si la crisis inducida es similar a las que se producen espontáneamente.

Las concentraciones séricas de prolactina aumentan durante 15 a 30 minutos después de algunas crisis tónico-clónicas generalizadas y algunas crisis parciales complejas (Chen et al, 2005). El aumento no es constante, y la ausencia de cambio en las concentraciones de prolactina no excluye las crisis epilépticas. Las concentraciones de prolactina están elevadas en algunos pacientes epilépticos, y una concentración aumentada no excluye la presencia de crisis psicógenas concurrentes. Las elevaciones de los niveles de prolactina no permiten distinguir de forma fiable entre crisis epilépticas y síncope.

Electroencefalografía

El EEG es útil para determinar la presencia de actividad epileptiforme intercrítica y documentar actividad cerebral durante la crisis (v. Capítulo 35A). La presencia de actividad epileptiforme intercrítica no descarta el diagnóstico de crisis psicógenas, porque en un mismo paciente pueden coexistir las crisis psicógenas y las epilépticas. El EEG ictal, preferiblemente con monitorización de vídeo, habitualmente puede distinguir entre las crisis psicógenas y las epilépticas. La ausencia de actividad epileptiforme ictal y de un ritmo alfa posterior conservado durante una crisis manifestada por ausencia de respuesta es diagnóstica de crisis psicógena. Pueden producirse crisis parciales simples sin actividad ictal EEG clara en el cuero cabelludo y con actividad alfa posterior mantenida. No sucede así en las crisis generalizadas. El artefacto del movimiento a veces se confunde con la actividad epileptiforme o enmascara el

fondo. La actividad de fondo puede suprimirse o enlentecerse después de una crisis tónico-clónica generalizada, pero no tras una crisis psicógena. Sin embargo, puede producirse un enlentecimiento por hiperventilación o somnolencia, y se origina un enlentecimiento aparente por el movimiento. Las crisis difíciles de diagnosticar con el EEG ambulatorio rutinario pueden esclarecerse por monitorización prolongada de EEG-vídeo. Ello puede realizarse de forma ambulatoria, aunque con frecuencia es necesario hospitalizar al paciente, porque las crisis no se producen con una frecuencia suficiente como para poderlas documentar durante la monitorización ambulatoria o porque deben suspenderse los anticonvulsivos.

Tratamiento

Hay que presentar al paciente un diagnóstico comprobado. Es conveniente realizar una larga sesión de asesoramiento para explicar el diagnóstico diferencial, la base psicógena de la enfermedad del paciente y las alternativas terapéuticas. Deben suspenderse los antiepilepticos ante la ausencia de pruebas de epilepsia. Ocasionalmente, una simple explicación del proceso lleva a finalizar las crisis psicógenas, aunque con mayor frecuencia se necesita un programa de asesoramiento bien coordinado.

OTROS PROCESOS PAROXÍSTICOS

Diversos trastornos no epilépticos causan episodios paroxísticos que pueden confundirse con la epilepsia. Los episodios no epilépticos en los lactantes y en los niños pequeños incluyen espasmos del llanto, nerviosismo, golpes en la cabeza, estereotipias, tics, torticollis espasmódico, *spasmus nutans*, opsoclonía, estremecimientos, vértigo paroxístico benigno y terrores nocturnos. En los niños mayores y en los adultos deben considerarse los ataques de cólera, las crisis de pánico (con frecuencia con hiperventilación), el síncope, la coreoatetosis paroxística y las mioclonías.

EPILEPSIA Y HORMONAS

La epilepsia y su tratamiento tienen importantes consecuencias en las mujeres en edad fértil debido a las interacciones complejas con cambios hormonales, efectos en la fertilidad y en el embarazo, incluidas la salud de la madre y la del feto en desarrollo. Véase el Capítulo 85 para una información completa sobre la epilepsia durante el embarazo.

Epilepsia catamenial

Las crisis no siempre se producen al azar; más bien pueden agruparse de forma cíclica en las mujeres y en los hombres (Klein y Herzog, 1998). Las razones no están totalmente claras en todos los casos. Sin embargo, el agrupamiento de las crisis relacionadas con el ciclo menstrual se produce en un tercio de las mujeres con epilepsia, un trastorno conocido como *epilepsia catamenial* (Foldvary-Schaefer y Falcone, 2003). La base fisiológica de la epilepsia catamenial se relaciona con los efectos de activación de los estrógenos en las crisis y los efectos supresores de la progesterona en las descargas epileptiformes. La exacerbación de las crisis se produce con tres patrones básicos: 1) durante la fase perimenstrual; 2) durante la fase periovulatoria, y 3) durante la segunda mitad del período menstrual. La representación gráfica de la frecuencia de las crisis durante el período

menstrual ayuda a determinar el patrón y a planificar el tratamiento. Las recomendaciones terapéuticas se basan en muy pocos estudios (Foldvary-Schaefer y Falcone, 2003). El tratamiento con progesterona es eficaz en algunas mujeres. Otras opciones incluyen FAE pautados e intermitentes, habitualmente benzodiazepinas o acetazolamida. Los efectos secundarios son un factor limitante común de todos estos tratamientos.

Otras crisis mediadas por hormonas

Además de los efectos de las hormonas gonadales, las hormonas esteroideas adrenales y los péptidos hipofisarios relacionados tienen efectos neuroactivos que pueden influir en las crisis. Los glucocorticoides facilitan las descargas epileptiformes y las crisis en modelos animales a través de receptores mineralocorticoides en el cerebro. La corticoliberina (CRH), un neuropéptido que interviene en la regulación de la respuesta al estrés, también media la actividad de las crisis en modelos animales. La acción de la ACTH puede actuar en parte a través de la supresión de la CRH (Foldvary-Schaefer y Falcone, 2003; Klein y Herzog, 1998).

ESTADO EPILEPTICO

El estado epileptico se define como una crisis que persiste durante tiempo suficiente o que se repite con una frecuencia suficiente de forma que no se recupera la consciencia entre los ataques (Lowenstein y Alldredge, 1998). La duración mínima de una crisis necesaria para definir el estado epileptico es motivo de intenso debate, pero muchos autores utilizan un intervalo de tiempo de entre 5 y 20 minutos (Roña et al, 2005). Los médicos identifican el estado epileptico como una urgencia médica que requiere tratamiento inmediato e intenso tan pronto como se evidencie que la crisis dura más de lo esperado para la resolución espontánea.

Manifestaciones clínicas

Cualquier tipo de crisis puede evolucionar a un estado epileptico. Además, el estado epileptico puede comportar la progresión de un tipo de crisis a otro (Roña et al, 2005). La forma de estado identificada con mayor frecuencia es el tipo convulsivo o tonicoclónico generalizado. Habitualmente, el paciente presenta crisis tonicoclónicas repetidas de 2-3 minutos de duración, sin recuperar la consciencia entre las crisis, pero también pueden producirse crisis continuas. El estado epileptico tónico se observa en niños y adolescentes con síndrome de Lennox-Gastaut, y el estado epileptico mioclónico se origina en pacientes con EMJ. Se produce mioclonía no epileptica continua en algunos trastornos sistémicos, después de una anoxia cerebral, o en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que requiere diferenciarlo de la mioclonía epileptica. Son característicos del estado epileptico no convulsivo generalizado (ausencia) el estupor, un estado confuso, turbidez de la consciencia y actividad motora escasa o ausente. El estado epileptico parcial complejo es clínicamente similar. Las manifestaciones oscilan desde la respuesta parcial y los automatismos semiintencionados hasta una ausencia total de respuesta, detención del habla y automatismos estereotípicos. Las sacudidas clónicas o mioclónicas repetidas, con frecuencia limitadas a una extremidad, y con conservación de la consciencia, son manifestaciones características del estado epileptico parcial simple (v. «Epilepsia parcial continua» anteriormente en este capítulo).

Epidemiología

Se calcula que el número anual de casos de estado epileptico en Estados Unidos es de 102.000 a 152.000 (Lowenstein y Alldredge, 1998). Aproximadamente la mitad de los casos se produce en niños pequeños, pero el riesgo en los adultos mayores de 60 años también es elevado. El estado epileptico se produce en tres amplios contextos: 1) en pacientes con un proceso agudo que afecta al cerebro, como alteraciones metabólicas, hipoxia, infección del SNC, traumatismo craneal o intoxicación farmacológica; 2) en pacientes con epilepsia que sufren un empeoramiento de las crisis, con frecuencia por una reducción súbita de la medicación antiepileptica, y 3) como una primera crisis no provocada, que con frecuencia anuncia el inicio de la crisis. El tercer grupo o idiopático explica aproximadamente un tercio de los casos de estado epileptico.

Morbilidad y mortalidad

La mortalidad asociada al estado epileptico ha disminuido espectacularmente durante el último siglo, aunque las tasas siguen siendo del 3 al 20% (Hanhan et al, 2001; Lowenstein y Alldredge, 1998). Los niños tienen tasas de mortalidad más bajas que los adultos. La duración prolongada de las crisis y una lesión cerebral aguda identificada se asocian con una morbilidad más alta. Las alteraciones sistémicas, como afectación respiratoria, acidemia, hipoglucemia e hipotensión, empeoran progresivamente si las crisis duran más de 30 minutos. Entre los supervivientes, ha sido difícil documentar el riesgo de afectación intelectual por el estado epileptico, principalmente porque es difícil realizar estudios controlados con una evaluación neuropsicológica adecuada. El estado epileptico prolongado puede tener efectos adversos de leves a graves en el desarrollo intelectual de los niños, y en la memoria y la función cognitiva de los adultos, independientemente del trastorno neurológico subyacente. En general, el estado epileptico idiopático de corta duración se asocia con un pronóstico favorable, especialmente en los niños.

Tratamiento

Los algoritmos terapéuticos para el estado epileptico deben individualizarse de forma que reflejen las diversas patologías y crisis que pueden conducir al estado epileptico, además de cuándo y dónde empezar el tratamiento (Lowenstein, 2005). Un gran cambio en el abordaje terapéutico en la última década ha sido la administración de benzodiazepinas por los familiares en el domicilio o los paramédicos en la calle tan pronto como se identifica una crisis prolongada. Este cambio ha sido guiado por la investigación y por los estudios clínicos que han demostrado que la eficacia del diazepam en la finalización de la actividad de las crisis se reduce con la mayor duración de las mismas (Lowenstein, 2005).

Cuando el paciente llega al hospital, los principales objetivos del tratamiento son mantener estables las funciones vitales, prevenir las complicaciones sistémicas, terminar la actividad de las crisis y evaluar y tratar la causa subyacente de las crisis prolongadas (Hanhan et al, 2001). El tiempo es un factor crítico en el tratamiento del estado epileptico. La evaluación y el tratamiento deben realizarse rápidamente y de forma organizada. Los pasos iniciales son una rápida evaluación y estabilización de las funciones cardiovascular y respiratoria. El objetivo de la historia y la exploración física es identificar una causa inmediata y potencialmente tratable.

El tratamiento farmacológico del estado epileptico requiere una estrecha atención a las posibles reacciones cardiorrespiratorias y neuro-

lógicas causadas por los antiepilépticos (Tabla 71.4). Las benzodiazepinas penetran rápidamente en el SNC, y son los fármacos de primera elección prolongada, una vez finalizado el estado epiléptico con benzodiazepinas (Lowenstein, 2005; Lowenstein y Alldredge, 1998). Es habitual administrar fenitoína o fosfenitoína por vía intravenosa, con la administración intravenosa rápida de fenitoína puede asociarse con arritmia cardíaca e hipotensión; por tanto, la velocidad no debe superar los 50 mg/minuto en los adultos o 1 mg/kg/minuto en los niños. Es recomendable monitorizar la frecuencia cardíaca o el electrocardiograma durante la administración. La administración de *fosfenitoína*, un profármaco hidrosoluble de la fenitoína, es como los equivalentes de la fenitoína, con velocidades de hasta 150 mg/minuto. A esta velocidad de infusión, el riesgo de hipotensión y efectos cardíacos adversos es similar a la de la fenitoína administrada a velocidades más lentas. La principal ventaja de la fosfenitoína es la ausencia relativa de reacciones en el lugar de infusión, en comparación con la fenitoína, que puede causar

La fenitoína o la fosfenitoína son útiles para la actividad antiepiléptica de las benzodiazepinas (Lowenstein, 2005; Lowenstein y Alldredge, 1998). Es habitual administrar fenitoína o fosfenitoína por vía intravenosa, con la administración intravenosa rápida de fenitoína puede asociarse con arritmia cardíaca e hipotensión; por tanto, la velocidad no debe superar los 50 mg/minuto en los adultos o 1 mg/kg/minuto en los niños. Es recomendable monitorizar la frecuencia cardíaca o el electrocardiograma durante la administración. La administración de *fosfenitoína*, un profármaco hidrosoluble de la fenitoína, es como los equivalentes de la fenitoína, con velocidades de hasta 150 mg/minuto. A esta velocidad de infusión, el riesgo de hipotensión y efectos cardíacos adversos es similar a la de la fenitoína administrada a velocidades más lentas. La principal ventaja de la fosfenitoína es la ausencia relativa de reacciones en el lugar de infusión, en comparación con la fenitoína, que puede causar

TABLA 71.4 Fármacos actualmente usados en el tratamiento del estado epiléptico

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS DE CARGA	DOSIS DE MANTENIMIENTO	SEMIVIDA (h)	RANGO TERAPÉUTICO (PARA EL ESTADO)	COMENTARIOS
Lorazepam	0,1 mg/kg a 2 mg/min (velocidad en los adultos)	Repetir inicialmente hasta un máximo de 0,3 mg/kg, luego dosis cada 2-3 h	8-25	0,2-0,5 pg/ml	Efecto antiepiléptico de acción más prolongada que el diazepam
Diazepam	0,15 mg/kg a 5 mg/min (velocidad en los adultos)	No usado habitualmente como terapia de mantenimiento	28-54	0,2-0,8 pg/ml	Acción eficaz de corta duración
Fenitoína	Dosis máxima 30 mg/kg 20 mg/kg a 50 mg/min (adultos) o 1 mg/kg/min (niños)	1,5 mg/kg 3 veces al día	24 (amplia variación)	20-25 pg/ml	Riesgo de hipotensión en los ancianos Alto riesgo de reacción grave en el lugar de Infusión
Fosfenitoína	Dosis máxima 30 mg/kg 20 mg/kg a 150 mg/min (adultos) o 3 mg/kg/min (niños)	1,5 mg/kg 3 veces al día, pero no es necesario si el acceso venoso es seguro	24 (amplia variación)	20-25 pg/ml**	Alto coste Puede producirse hipotensión
Fenobarbital	Dosis máxima 30 mg/kg* 20 mg/kg a 50-75 mg/min (velocidad en los adultos)	2-4 mg/kg/día	90 (70 en niños)	30-50 pg/ml**	Alto riesgo de depresión/parada respiratoria después de benzodiazepinas Alto coste
Midazolam	Dosis máxima 30 mg/kg 0,2 mg/kg	0,75-10 pg/kg/min	3		La administración i.m. puede ser eficaz
Propofol	1-2 mg/kg	2-15 mg/kg/h	2	2,4-4 pg/ml**	Alto coste Carga lipídica significativa con terapia prolongada Casos Infrecuentes de pancreatitis
Valproato	20-40 mg/kg	4-8 mg/kg 3 veces al día	15	70-150 pg/ml	No aprobado por la FDA para esta Indicación Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia en el estado epiléptico
Pentobarbital	10-15 mg/kg	0,5-1 mg/kg/h	10-20	10-20 pg/ml**	Incidencia significativa de hipotensión que requiere tratamiento con presores
Tiopental	100-200 mg (adulto)	3-5 mg/kg/h	12-36	15-50 pg/ml**	

*Equivalentes de fenitoína.

**Dosis normalmente ajustadas para suprimir la actividad epiléptica indicada por monitorización electroencefalográfica.

Modificado con permiso de: Lowenstein, D. H. 2005, «Treatment options for status epilepticus», *Curr Opin Pharmacol*, vol. 5, págs. 335-339.

una lesión tisular grave después de una extravasación (Lowenstein, 2005; Lowenstein y Alldredge, 1998). Además, se dispone de la administración intramuscular.

El fenobarbital intravenoso se administra a velocidades más rápidas que la fenitoína, pero tiene efectos cardiorrespiratorios y depresores del SNC. El estado epiléptico refractario a benzodiazepinas, fenitoína y fenobarbital intravenoso requiere un tratamiento enérgico. En cuidados intensivos, pueden necesitarse infusiones intravenosas continuas de dosis anestésicas de midazolam, propofol o barbitúricos de acción corta, habitualmente con soporte ventilatorio y monitorización EEG continua. Los barbitúricos de acción corta con frecuencia producen hipotensión, lo cual limita su seguridad. Debe realizarse un EEG en los pacientes que no se despiertan una vez finalizado el estado epiléptico, para determinar si se hallan en estado epiléptico no convulsivo.

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos no ha aprobado el ácido valproico para el tratamiento del estado epiléptico, pero se comercializa como formulación intravenosa. Se administran dosis de carga de 20 mg/kg para tratar el estado epiléptico. Generalmente, el fármaco generalmente es bien tolerado, pero se ha descrito hipotensión (Hanhan et al, 2001).

Se considera que el estado epiléptico que no se aplaca con benzodiazepinas y otros dos anticonvulsivos es refractario (Lowenstein, 2005). En esta situación, está indicado el tratamiento en cuidados intensivos con monitorización continua cardiovascular y electroencefalograma. Los barbitúricos de acción corta, como el pentobarbital, pueden ser eficaces, pero estos fármacos tienen efectos depresores cardiovasculares significativos. Las alternativas incluyen infusión continua de una benzodiazepina, como midazolam o lorazepam, y propofol.

CONVULSIONES FEBRILES

Se producen convulsiones febriles en el 2-5% de los niños, y son la forma más frecuente de crisis en los niños (Knudsen, 2000). Algunos niños y adultos con epilepsia pueden haber tenido la primera crisis durante un episodio de fiebre, pero en su mayoría forman parte de un síndrome benigno distinto de la epilepsia.

Manifestaciones clínicas

Las primeras convulsiones febriles suelen producirse entre los 3 meses y los 5 años de edad, pero pueden oscilar entre un mes y 10 años (Shinnar y Glauser, 2002). El diagnóstico de convulsiones febriles se excluye ante cualquier signo de infección intracraneal o una causa definida. La mayoría de las convulsiones febriles iniciales se producen durante el primer día de fiebre, con frecuencia antes de que el progenitor detecte el aumento de temperatura. Los predictores de un mayor riesgo de una primera convulsión febril incluyen antecedentes familiares de convulsiones febriles, hospitalización neonatal durante 28 días o más, retraso del desarrollo, asistencia a la guardería y fiebre alta.

La mayoría son *simples*, es decir, únicas, generalizadas y de menos de 15 minutos de duración. Aproximadamente el 20% son *complejas*, con signos focales, de más de 15 minutos de duración o con nuevos signos neurológicos postictales. Menos del 8% de las convulsiones febriles duran más de 15 minutos.

Aproximadamente un tercio de los niños con convulsiones febriles tienen por lo menos una recurrencia, pero menos del 10% tienen

tres o más. El riesgo de convulsiones recurrentes aumenta si la primera convulsión febril se produce antes de los 12-18 meses de edad, si la fiebre dura poco antes de la crisis, si la elevación de la temperatura es baja o si otros familiares han tenido convulsiones febriles. Las convulsiones febriles complejas aumentan el riesgo de epilepsia más adelante, pero no el riesgo de recurrencia de convulsiones febriles.

El pronóstico es excelente. Los niños que eran neurológicamente normales antes de iniciar las convulsiones febriles muestran un desarrollo normal, incluso después de sufrir convulsiones febriles recurrentes. Sin embargo, existe una relación entre las convulsiones febriles y el riesgo posterior de epilepsia. Aproximadamente el 15% de las personas con epilepsia explican una historia de convulsiones febriles, pero globalmente, menos del 5% de los niños con convulsiones febriles desarrollan epilepsia. Los factores que aumentan el riesgo de convulsiones afebriles más adelante son: 1) alteración neurológica o del desarrollo antes de la convulsión febril; 2) antecedentes familiares de convulsiones afebriles, y 3) convulsión febril compleja. Los niños con convulsiones febriles simples y ninguno de estos factores de riesgo no presentan un mayor riesgo de desarrollar convulsiones afebriles que los niños que nunca han tenido ninguna convulsión febril. La presencia de uno de estos factores aumenta el riesgo de epilepsia al 2%, y el riesgo aumenta al 10% con dos o tres factores.

Genética

Se encuentran antecedentes familiares de convulsiones febriles en el 25-40% de los niños con convulsiones febriles, y del 9 al 22% de los hermanos de los probandos presenta convulsiones febriles (Waruiri y Appleton, 2004). Sin embargo, la genética de las convulsiones febriles es complicada y heterogénea, debido a la diversidad de la propia patología. Grandes estudios familiares han establecido ligamientos a varias regiones cromosómicas: 2q, 5q, 8q y 19p. La asociación más firme es con el ligamiento 2q, que se relaciona con el fenotipo de las convulsiones febriles que continúan después de los 5 años de edad y epilepsia generalizada (EGCF+). Las convulsiones febriles simples no tienen ligamiento con ningún lugar cromosómico. Además, no existe ninguna asociación clara entre las convulsiones febriles y los antecedentes familiares de convulsiones afebriles.

Tratamiento

El tratamiento convencional se aplica al niño que presenta crisis activas. La consideración más importante es excluir las infecciones del SNC. No es necesario realizar ninguna punción lumbar ni estudios de imagen a un niño por lo demás sano, que se recupera rápidamente de la crisis y no tienen meningitis ni encefalitis. Debe buscarse la fuente de infección y eliminarse o tratarse. No es necesario hospitalizar al paciente por una convulsión febril.

El tratamiento antiepiléptico profiláctico no está indicado para las convulsiones febriles (Baumann y Duffner, 2000). El fenobarbital y el ácido valproico disminuyen el riesgo de recurrencia de las convulsiones febriles, aunque su uso no está justificado. Los efectos secundarios de la medicación son potencialmente más perjudiciales que las crisis. El diazepam oral (1 mg/kg de peso en tres dosis divididas al día), administrado de forma intermitente con el inicio de la fiebre, reduce el riesgo de convulsiones febriles recurrentes. Es una opción para los niños con convulsiones febriles prolongadas, pero no se recomienda de rutina por su alta frecuencia de efectos adversos. El tratamiento profiláctico y antipirético episódico no reduce la recurrencia de las convulsiones.

COMPLICACIONES DE LAS CRISIS Y DE LA EPILEPSIA

Las crisis tónico-clónicas generalizadas se asocian con una tasa de lesión más alta que otros tipos de crisis (Ficker, 2000). Las laceraciones de lengua, mejillas y labios son comunes, pero se producen otras lesiones cuando los observadores intentan colocar objetos en la boca pensando erróneamente que una persona que tiene una crisis se tragará la lengua. El traumatismo craneal puede deberse a caídas o crisis no protegidas cerca de muebles u otros objetos duros. Se producen fracturas por aplastamiento vertebral aproximadamente en el 5-15% de las personas con convulsiones, habitualmente ancianos. De las fracturas, el 80% son asintomáticas. Puede producirse una luxación de hombro durante las convulsiones generalizadas prolongadas. Se produce una neumonía por aspiración por los mecanismos alterados para proteger las vías respiratorias durante la crisis, y las personas afectadas caen en decúbito supino, lo que aumenta la posibilidad de aspiración de saliva o de contenido gástrico. El edema pulmonar es infrecuente.

La mortalidad entre pacientes con epilepsia es de 2 a 3 veces mayor que en la población general (Ficker, 2000). La causa de muerte es atribuible a otras patologías asociadas con la epilepsia, como tumor cerebral o enfermedad cerebrovascular o cardiovascular. La muerte puede producirse durante el estado epiléptico. El ahogamiento es la causa más frecuente de muerte accidental en las personas con epilepsia. Se emplea el término *muerte súbita inexplicada con epilepsia* (MSIE) cuando no puede identificarse ninguna causa razonable anatómica ni toxicológica en ausencia de estado epiléptico. En un estudio basado en la población de Rochester, Minnesota, la MSIE causó el 1,7% de las muertes en la cohorte de epilepsia, con una incidencia de 0,35 por 1.000 personas-años (Ficker, 2000). La tasa de MSIE fue más elevada en el grupo de 15-44 años de edad. El máximo riesgo de MSIE son las convulsiones mal controladas.

La conducción es un problema en las personas con epilepsia. La capacidad de conducir un coche con frecuencia es básica para la independencia, la formación y el trabajo de una persona. Pueden producirse convulsiones durante la conducción y contribuir a los accidentes de tráfico que causan la lesión o muerte del conductor o de terceros. Hasta un tercio de las personas con epilepsia han sufrido una crisis mientras conducían (Ficker, 2000). Los factores que disminuyen el riesgo de accidentes durante la conducción incluyen un intervalo sin crisis mayor de 12 meses y la presencia de auras fiables (Krauss et al, 1999). El consejo sobre la seguridad al conducir es un componente importante en la evaluación y el tratamiento de los adultos con epilepsia. Debe prestarse una atención especial a las leyes correspondientes de la jurisdicción local. Es básico documentar este asesoramiento en la historia clínica y, en algunas regiones, se pide al médico que notifique el caso al departamento de circulación.

FISIOPATOLOGÍA

No se conoce completamente la fisiopatología de la epilepsia, y es improbable que exista un solo mecanismo, dada la diversidad de los tipos y causas de las crisis. La base de nuestro conocimiento de la epilepsia radica en el estudio de muestras patológicas y quirúrgicas, especialmente en cuanto a las crisis que se originan en el lóbulo temporal. El análisis de muestras patológicas y quirúrgicas capta sólo la fase terminal del proceso epiléptico; por tanto, se ha desarrollado un

amplio rango de modelos animales para simular y estudiar la patología hallada en los humanos de esclerosis mesial temporal (EMT) y epilepsia lesional extratemporal (Dalby y Mody, 2001). Además, los estudios que examinan la genética de la epilepsia aportan nuevas y sorprendentes perspectivas sobre la fisiopatología de la epilepsia.

Esclerosis mesial temporal

La EMT es el hallazgo más frecuente y constante en las muestras quirúrgicas de pacientes con crisis parciales complejas con afectación del lóbulo temporal. La EMT se caracteriza por pérdida neuronal y gliosis reactiva de subcampos del hipocampo y de la corteza entorrinal (Dalby y Mody, 2001) (v. Fig. 71.1). El patrón de la pérdida neuronal con frecuencia es específico, con afectación de células musgosas hiliares, interneuronas hiliares que contienen somatostatina y células piramidales CA1. La capa de células granulares dentadas de la circunvolución dentada se halla relativamente conservada, con frecuencia con un aspecto disperso. Las interneuronas hiliares CA1-3 positivas para la glutamato amino descarboxilasa (GAD) también están relativamente conservadas. Los axones de las células granulares, interneuronas y neuronas CA1 restantes forman brotes. La aparición de estos brotes se ha asociado con circuitos funcionalmente aberrantes, aunque no se ha establecido su relación con el proceso de la epileptogénesis. Pueden intervenir otras formas de conectividad anómala (Dalby y Mody, 2001).

Siguen sin estar claros los orígenes de la EMT. Se supone que existe un factor desencadenante inicial, aunque raramente se identifica. La isquemia puede contribuir a la lesión inicial, pero las características morfológicas de la EMT son ligeramente diferentes de las observadas después de una lesión isquémica aguda del hipocampo. La neuropatología de la EMT puede producirse en un amplio rango de modelos de crisis animales, hecho que indica que las frecuentes crisis pueden ser la causa más que el efecto (Dalby y Mody, 2001). Los estudios histopatológicos de focos epilépticos resecaados de regiones temporales y extratemporales han mostrado un amplio intervalo de alteraciones. Existen otras causas de epilepsia, como las lesiones adquiridas y la displasia cortical, que probablemente desempeñan un papel en la fisiopatología de la epilepsia (Najm et al, 2001).

Mecanismos

Las alteraciones morfológicas asociadas con la epilepsia no explican cómo se desarrollan o propagan las crisis. En la epileptogénesis contribuyen diversos mecanismos intracelulares, intrínsecos de membrana y extracelulares. La hipótesis de que grupos aislados o pequeños de neuronas «epilépticas» producen una actividad eléctrica anómala y activan neuronas normales para que se produzca una crisis ahora se ve desafiada por conceptos que incluyen la plasticidad de las neuronas y la glía sanas en la adaptación a los cambios de su entorno. Los principales elementos en el desarrollo de la epilepsia incluyen un desequilibrio entre la excitación y la inhibición neuronales, combinado con alteraciones de la comunicación neuronal que producen una hipersincronía de poblaciones neuronales (Najm et al, 2001). El comportamiento eléctrico de las células, que es fundamental en la actividad tanto normal como anómala de las neuronas, depende de las conductancias iónicas, principalmente sodio, calcio, potasio y cloro. Las conductancias iónicas dependen de sus concentraciones intracelulares y extracelulares, además del flujo iónico a través de la membrana celular. Este flujo de iones está controlado por una combinación de bombas dependientes de la

energía, canales dependientes del voltaje y canales controlados por neurotransmisores. Además, las células gliales probablemente desempeñan una función clave en el desarrollo de la epilepsia a través de la modulación del entorno extracelular.

Sistemas de neurotransmisores

Las interacciones neuronales dependen, en gran medida, de los sistemas de neurotransmisores, aunque cada vez se pone más en duda la existencia de un simple desequilibrio entre la inhibición y la excitación. El principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro es el ácido GABA. Los receptores GABA_A median el flujo del cloro a través de la membrana, lo cual produce clásicamente una hiperpolarización de la membrana y la inhibición de la actividad neuronal. El bloqueo agudo del receptor GABA_A origina actividad epiléptica en los modelos experimentales. No está tan claro el papel que desempeña la inhibición del GABA en la epilepsia crónica. Las neuronas GABA con frecuencia se hallan relativamente conservadas en el tejido de hipocampo resacado de individuos con epilepsia del lóbulo temporal (Najm et al, 2001). Recientes estudios se han centrado en los cambios del montaje molecular de los receptores del GABA que producen cambios en la función, especialmente en el lugar modulador de las benzodiazepinas. Además, en el cerebro inmaduro la activación de los receptores GABA puede producir despolarización y excitación, y se ha planteado la hipótesis de que contribuye a la mayor predisposición del cerebro del niño a desarrollar crisis. El receptor de la subclase B del GABA (GABA_B) también produce hiperpolarización, pero por un mecanismo diferente, en concreto, por la modulación de los canales del potasio a través de un sistema mensajero intracelular mediado por proteínas de unión al trifosfato de guanosina. Muchas de las neuronas GABAérgicas corticales son interneuronas que participan en la inhibición anterior y posterior. Estas interneuronas pueden desempeñar un papel importante en el control de la activación epiléptica de las neuronas.

El glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio del SNC, media la actividad a través de una familia diversa de subtipos de receptores (Najm et al, 2001). La transmisión excitatoria rápida está mediada por el ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazolopropiónico (AMPA) y receptores de kainato, que en la mayoría de circunstancias activan los canales del sodio. El receptor ζ V-metil-D-aspartato (NMDA) es un complejo ionóforo que media el flujo de calcio y la fase prolongada de la neurotransmisión excitatoria. Se ha identificado el papel de estos receptores en la epilepsia en gran medida por la acción proconvulsiva de los agonistas selectivos. Por el contrario, los antagonistas de los receptores AMPA/kainato y los receptores NMDA tienen propiedades antiepilépticas en diversas condiciones. Además, estos receptores interactúan de una forma que tiene consecuencias por su papel en la epilepsia. Por ejemplo, la activación de los receptores AMPA/kainato despolariza la membrana de las células neuronales, liberando el bloque de magnesio del receptor NMDA. Con la eliminación del bloque de magnesio se activan los receptores NMDA, colocados con los receptores AMPA. Además de la acción de estos receptores ionotrópicos, el glutamato también activa los receptores metabotrópicos, que son receptores acoplados al segundo mensajero. Los efectos reductores de la activación de estos receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR) desempeñan un papel importante en la actividad neuronal y la epilepsia. Los receptores metabotrópicos se dividen en múltiples subclases. Los mGluR de subtipo I son proconvulsivos, mientras que los subtipos II y III son anticonvulsivos.

Glía

Las células de la glía modulan diversos procesos que influyen en la actividad de las crisis en el cerebro (Najm et al, 2001). Las células de la glía se hallan cerca de las neuronas, y las conexiones comunicantes facilitan la transmisión del voltaje entre grupos de células. La liberación y la recaptación de neurotransmisores están reguladas estrechamente por transportadores del GABA y glutamato localizados en la glía y las neuronas. Las alteraciones de los transportadores de GABA y glutamato se han relacionado con la epilepsia. Además, la glía regula de forma crucial las concentraciones extracelulares de varios iones, en concreto del potasio, que desempeña un papel importante en la excitabilidad neuronal, e incluso se han relacionado pequeños aumentos del potasio extracelular con la epilepsia.

Canales iónicos

Los estudios genéticos y electrofisiológicos no han descubierto los papeles cruciales de una amplia serie de canales iónicos en la epilepsia (Lerche et al, 2001). La actividad de las neuronas está mediada por dos tipos distintos de canales iónicos. El primer tipo, los canales dependientes del ligando, como los activados por glutamato y GABA, median la comunicación entre células en la hendidura sináptica. Otros neurotransmisores, como la acetilcolina, también activan canales iónicos que median en las crisis. El segundo tipo, los canales dependientes del voltaje, median la acción potencial y la conducción axonal de las señales eléctricas. Estos canales, como los canales dependientes del ligando, están formados por múltiples subunidades. Con los potenciales de membrana en reposo, estos canales dependientes del voltaje suelen estar cerrados. Con cambios locales en el potencial de membrana, los canales se abren, y producen un flujo de iones o cationes a través de la membrana celular. Una vez abiertos, los canales entran en un estado inactivado durante un tiempo, durante el cual el canal no puede abrirse más. Estas propiedades de los canales se determinan por diferentes subunidades de los receptores. Las alteraciones de estos canales originan una disrupción de la despolarización y repolarización de la membrana, necesarias para el potencial de acción. Inicialmente, se halló que las anomalías hereditarias de estos canales iónicos causaban trastornos musculoesqueléticos, como miotonías o parálisis periódica. Más recientemente, los estudios genéticos han revelado que las así denominadas «canalopatías» son la causa de trastornos epilépticos específicos.

Genética

Durante las dos últimas décadas la atención se ha centrado en la genética, en un intento por determinar la fisiopatología subyacente de diversas epilepsias. Hace tiempo que se sospecha la base hereditaria de numerosos síndromes epilépticos, pero el progreso en la identificación de defectos genéticos moleculares ha sido lento. La mayoría de síndromes epilépticos habituales muestran patrones de herencia oligogénica o poligénica, que dificulta el análisis de ligamiento (Steinlein, 2001). El ligamiento se ha identificado en varios síndromes que siguen una herencia monogénica. Con la identificación de los *loci* genéticos se están haciendo grandes progresos para determinar las anomalías subyacentes de diversas epilepsias determinadas genéticamente. Además de síndromes específicos, una anomalía genética de la corriente de Ca²⁺ tipo T del núcleo reticular del tálamo se ha asociado con descargas punta-onda en crisis generalizadas (Stefán et al, 2001). En otros trastornos, se conoce el

defecto, pero no está clara la relación con la epilepsia. Por ejemplo, la enfermedad de Unverricht-Lundborg se asocia con cistatina B anómala, aunque se desconoce la contribución de esta alteración en las crisis mioclónicas. El conocimiento de la función genética o el producto génico anómalo proporcionará las bases para conocer la fisiopatología de la epilepsia. Este conocimiento de la genética y la identificación de las anomalías moleculares se ha estudiado intensamente en diversos trastornos, como en las *convulsiones neonatales familiares benignas* (v. «Síndromes epilépticos generalizados benignos» anteriormente), la *epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante* y el *síndrome de epilepsia generalizada con crisis febriles plus*.

EVALUACIÓN DE LAS CRISIS

Los objetivos de la evaluación del individuo que presenta episodios o acontecimientos paroxísticos son: 1) determinar si el individuo tiene epilepsia; 2) caracterizar correctamente el tipo de crisis y, si es posible, identificar un síndrome específico; 3) identificar las posibles causas de las crisis; 4) determinar el curso del tratamiento, si es necesario, y 5) proporcionar al individuo y a las partes interesadas una guía para la evolución del trastorno. La evaluación se debe realizar de forma sistemática y determinada para equipararla con la presentación clínica.

Tradicionalmente, decidir si un individuo tiene una crisis primaria generalizada o parcial ha sido una parte importante de la evaluación y el tratamiento de los individuos con crisis de nuevo inicio. Sin embargo, con estudios electrofisiológicos y de imagen cada vez más complejos esta simple distinción está menos clara, y algunos trastornos aparentemente generalizados podrían tener un inicio regional o focal (Stefan et al, 2001).

Historia clínica y exploración física

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de crisis empieza con la realización de la historia clínica y una exploración física completas. En muchos casos, la historia debe complementarse con información de testigos que no han acompañado al paciente. El paciente habitualmente no recuerda la crisis, pero aporta una versión de testigos no entrenados médicamente y que pueden haber estado tan turbados por la crisis que no pueden aportar detalles precisos. La principal causa de un diagnóstico erróneo es una descripción inadecuada o incorrecta del acontecimiento; con frecuencia, se cree que los accesos no epilépticos son epilépticos, y que las crisis epilépticas son accesos no epilépticos. El tema se resuelve a menudo con una cinta de vídeo.

La revisión de los antecedentes en niños y adultos debe incluir la historia al nacer, hitos del desarrollo, crisis precoces, antecedentes de crisis febriles, y acontecimientos como traumatismo craneal o infección del SNC. Deben examinarse completamente los antecedentes familiares de crisis, que con frecuencia requieren ponerse en contacto con abuelos y niños. Por último, la historia clínica y la revisión de los sistemas deben centrarse en procesos con una alta probabilidad de causar crisis. En la exploración física, la atención debe centrarse en una exploración cuidadosa de la piel en busca de trastornos neurocutáneos (v. Capítulo 69); rasgos dismórficos de alteraciones cromosómicas, y alteraciones leves o asimétricas de las habilidades motoras finas y de la coordinación, indicativos de alteraciones del SNC que causan crisis.

Electroencefalografía

El EEG sigue siendo básico en el diagnóstico de la epilepsia (Cascino, 2001). Los EEG de rutina generalmente duran 20-40 minutos y representan sólo una instantánea de la actividad cerebral, clásicamente entre crisis. Cuando el EEG es anómalo, es útil para localizar la región epileptogénica en pacientes con crisis parciales o para distinguir entre tipos de crisis, especialmente en el caso de las epilepsias genéticas, como crisis parciales complejas frente a crisis de ausencia. El EEG intercrítico puede conducir a errores diagnósticos como consecuencia de registros normales repetidos en pacientes con epilepsia establecida, descargas paroxísticas no específicas en pacientes con acontecimientos no epilépticos, aparición de actividad de puntas-on-das generalizada en pacientes con epilepsia parcial, y aparición de patrones variantes benignos interpretados como anómalos. Los EEG de rutina deberían registrarse durante el estado de vigilia y el sueño, para aumentar al máximo las probabilidades de poder observar la actividad epileptiforme.

Trazados prolongados

La monitorización del EEG a largo plazo puede utilizarse para evaluar a pacientes con supuestas crisis, especialmente al aumentar la probabilidad de captar acontecimientos (Cascino, 2001). Las indicaciones de la monitorización EEG a largo plazo incluyen clasificación diagnóstica (p. ej., episodios epilépticos frente a no epilépticos), clasificación de las crisis; cuantificación de las crisis, evaluación de los desencadenantes de las crisis, alteración del tratamiento con FAE, y localización quirúrgica. Los registros EEG ambulatorios permiten registrar el EEG mientras el individuo realiza las actividades de rutina, habitualmente como paciente externo. Las principales limitaciones de los sistemas ambulatorios son el número, con frecuencia limitado, de canales disponibles (generalmente, 8-16), la falta de correlación visual con el comportamiento clínico, y la frecuente presencia de artefactos. Los trazados EEG ambulatorios no deberían utilizarse para distinguir entre episodios epilépticos y no epilépticos sin vídeo sincronizado con el tiempo. Se dispone de sistemas ambulatorios digitales con hasta 64 canales de registro y monitorización por vídeo.

En caso de dudas diagnósticas, debe considerarse la evaluación hospitalaria con vídeo continuo y la monitorización por EEG. La mayoría de unidades utilizan el vídeo sincronizado con el tiempo y trazados EEG, normalmente combinados con análisis del trazado analizados por ordenador. Los pacientes se evalúan durante días a semanas para captar un número suficiente de acontecimientos y poder relacionar dichos acontecimientos con la actividad EEG. Un sistema informatizado disminuye la dependencia de la enorme cantidad de papel generado por las máquinas EEG tradicionales y también facilita el análisis de los datos. Muchas unidades de monitorización tienen 32, 64 o más canales de registro EEG; ello permite añadir derivaciones al Sistema Internacional 10-20 estándar que, con frecuencia, son útiles para localizar el foco de la crisis.

Monitorización intracraneal

Con frecuencia es necesario establecer una localización más precisa de la región epileptogénica en los pacientes con crisis no tratables susceptibles de cirugía (Rosenow y Luders, 2001). Los métodos invasivos de monitorización intracraneal utilizados con mayor frecuencia son: 1) electrodos profundos; 2) tiras de electrodos epidurales o subdurales, y 3) redes de electrodos subdurales. Los electrodos profun-

dos son alambres finos especialmente aislados, excepto en los puntos de registro. Los puntos de registro se espacian de forma que al insertar los electrodos en el cerebro la actividad puede medirse en los núcleos profundos y en la superficie cortical. Los electrodos profundos son especialmente adecuados para registrar la actividad de estructuras mediales temporales, como la amígdala y el hipocampo, y de la región basal frontal.

Las tiras y redes epidurales y subdurales se han diseñado para registrar sobre la superficie del cerebro. Los electrodos, incluidos en hojas o tiras de plástico con un espacio de aproximadamente 0,5 a 1,0 cm entre los electrodos, se colocan quirúrgicamente sobre la superficie del cerebro, y pueden utilizarse para registrar la actividad eléctrica. Cuando se colocan subduralmente, también pueden utilizarse para la estimulación cortical y la cartografía funcional, lo que permite la localización extraoperatoria de las regiones (como áreas motoras, sensitivas o del lenguaje) que el equipo quirúrgico quiere evitar extirpar durante la cirugía. La frecuencia de complicaciones permanentes de redes subdurales es de alrededor del 2%. Hasta uno de cada 5 individuos puede presentar problemas, como hematoma, infección, déficits neurológicos transitorios, cefaleas graves, meningitis irritativas y dificultad para retirar los electrodos (Zimmerman y Sirven, 2003).

Magnetoencefalografía

La magnetoencefalografía (MEG) mide los campos magnéticos extracraneales producidos por corrientes eléctricas, principalmente intracelulares, en el cerebro (Rosenow y Luders, 2001). Las corrientes son extremadamente débiles, y requieren sensores especiales que detectan y convierten el campo magnético en corriente eléctrica y voltaje de salida. Aunque la detección de señales de la MEG no está sujeta a la distorsión de la duramadre, el cráneo y el cuero cabelludo, se produce una atenuación de la señal hasta un grado igual a un tercio de la potencia, por la distancia entre el generador y el sensor. Se calcula que es necesario que se produzca una descarga simultánea en 6-8 cm² de la corteza cerebral para que se genere una señal, lo cual es similar al EEG. Las señales de EEG y MEG pueden utilizarse para la localización original de los dipolos corticales. Las señales del EEG dependen de dipolos con un vector radial a la superficie cortical, mientras que la MEG mide vectores tangenciales a la superficie cortical. Por tanto, EEG y MEG son complementarias en la información proporcionada con respecto a la actividad eléctrica cerebral. Se dispone de amplios sistemas de grupos de MEG con los que se pueden obtener datos para localizar rápidamente las fuentes de los dipolos. La MEG generalmente no puede registrar crisis, porque los pacientes no pueden estar en el dispositivo un periodo de tiempo suficientemente largo. Sin embargo, puede ser muy útil para detectar descargas intercríticas. Por el momento, la MEG sigue siendo muy costosa, y su disponibilidad está limitada.

Neuroimagen

La neuroimagen es cada vez más importante en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia, especialmente en los pacientes con crisis no tratables que se consideran susceptibles de cirugía (v. Capítulo 36A). La tomografía computarizada (TC) puede ser útil en la selección de tumores u otros cambios estructurales mayores que pueden causar crisis, aunque las imágenes de la TC aparecen normales en la mayoría de los pacientes con epilepsia. El desarrollo de la resonancia magnética (RM), espectroscopia (ERM), la tomografía

computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) ha abierto nuevas oportunidades para las exploraciones de imagen no invasivas (So, 2002). Además, el corregistro de diferentes técnicas de imagen y neurofisiológicas aumenta la capacidad de localizar la región de disfunción cerebral y las regiones de inicio de la crisis (Knowlton, 2004).

Está indicado realizar estudios de imagen del cerebro con epilepsia de inicio nuevo cuando se observan signos de inicio focal de las crisis (por historia o EEG), inicio de crisis en los niños pequeños o en los adultos, un déficit focal fijo en la exploración neurológica o con evaluaciones neuropsicológicas cuando no se consiguen controlar las crisis con el FAE de primera línea, hay recurrencia de las crisis después de un período estable de control con tratamiento continuado con FAE o un cambio en el patrón de las crisis (So, 2002). Está indicado repetir los estudios de imagen del cerebro en caso de recaída de las crisis, empeoramiento de las crisis, un cambio inexplicable en el patrón de las crisis con tratamiento con FAE documentado, y si se produce algún cambio en la exploración neurológica. La modalidad de imagen preferida es la RM, aunque puede utilizarse la TC en situaciones emergentes cuando se sospecha una lesión estructural del cerebro o en los individuos en quienes no puede realizarse una RM. Las imágenes funcionales tienden a utilizarse para evaluar los focos de crisis para cirugía.

Resonancia magnética

La RM ha llegado a ser la técnica de imagen más importante en la evaluación del paciente con crisis, especialmente en las epilepsias parciales. La RM de alta resolución detecta lesiones quirúrgicamente importantes hasta en el 80% de los individuos que se someten a lobectomía temporal, y en el 60% de los que lo hacen a cirugía del lóbulo frontal (So, 2002). La RM es especialmente útil en el diagnóstico de la EMT ipsilateral a la región epileptogénica. La RM detecta EMT en el 90% de los individuos con EMT y epilepsia intratable, aunque los casos leves de EMT pueden no detectarse por RM. Además, los estudios de RM son normales en el 30-40% de los pacientes sometidos a cirugía por epilepsia, en gran medida en relación con EMT leve o focos de crisis extratemporales. Las características en la RM de EMT son atrofia del hipocampo, aumento de la alteración de la señal en T2 y pérdida de la arquitectura normal del hipocampo (v. Fig. 71.2). La concordancia de las alteraciones de la RM y los hallazgos del EEG también se aproxima al 90% con la epilepsia del lóbulo temporal, pero la concordancia es menor en las alteraciones extratemporales. La RM puede detectar también otras lesiones. Uno de cada 7 individuos con EMT tiene una segunda lesión potencialmente epileptogénica; este caso se conoce como *patología dual*. Estas lesiones incluyen tumores de bajo grado, malformaciones vasculares, áreas focales de traumatismo o gliosis y malformaciones de desarrollo cortical. Estas lesiones también son causas importantes de epilepsia extratemporal. Puede ser difícil detectar algunas lesiones, especialmente algunas de las malformaciones focales de desarrollo cortical. Es importante prestar atención a la técnica de adquisición de imágenes para detectar las alteraciones (So, 2002). La RM de alta resolución debe realizarse con un campo magnético de 1,5 Tesla, como mínimo, y las imágenes visualizadas en las proyecciones coronal, axial y sagital, con cortes de 1,5 mm o menos de grosor. Deben obtenerse imágenes potenciadas en T1 y en T2, además de secuencias de recuperación de inversión con atenuación del líquido (FLAIR). La evaluación de las alteraciones del lóbulo temporal puede potenciarse por imágenes obtenidas en el plano coronal oblicuo perpendicular al eje largo del hipocampo. No está indicado utilizar agentes de contraste

para evaluar las crisis. Por imágenes potenciadas en difusión (DW) y de tensor de difusión (DT) pueden observarse alteraciones del desarrollo cortical, y la EMT puede no evidenciarse por secuencias de RM estándar (Knowlton, 2004).

Espectroscopia de resonancia magnética

La imagen por ERM se basa en los excepcionales cambios en la frecuencia de resonancia de los núcleos de los compuestos químicos expuestos a un campo magnético (So, 2002). Las señales de los protones (^1H) diferenciadas del agua por la frecuencia y el cambio químico permiten detectar varias sustancias cerebrales, como W-acetil aspartato (NAA), compuestos que contienen creatina más fosfocreatina colina, además de otros compuestos, como lactato, glutamato y GABA (Stefan et al, 2001). Múltiples datos indican que en el cerebro el NAA se localiza casi totalmente en las neuronas. Las reducciones unilaterales del cociente NAA/creatina tienen una correspondencia de hasta el 90% con este lado de la EMT o de lateralización del EEG (So, 2002). El descenso de la concentración de NAA indica probablemente regiones de disfunción metabólica neuronal, y no es simplemente un marcador de degeneración neuronal (Knowlton, 2004). Las señales asimétricas de NAA tienen una alta correlación con el lado de la alteración del EEG incluso en ausencia de atrofia documentada por RM.

Resonancia magnética funcional

La RM funcional (RMf) se basa en el contraste de señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) como medida de la actividad neuronal (Knowlton, 2004). Esta técnica detecta el lenguaje específico de la tarea y la función motora y de memoria en el cerebro. Además, cuando se combina con la monitorización simultánea del EEG, la RMf identifica regiones de activación neuronal asociadas con puntas interictales y algunos tipos de crisis. Esta técnica desempeñará un papel cada vez más importante en el tratamiento de la epilepsia.

Tomografía por emisión de positrones

La PET utiliza isótopos emisores de positrones para obtener la imagen de actividad cerebral regional o focal (So, 2002). La captación de glucosa se mide con [^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([^{18}F]FDG), y el flujo sanguíneo se calcula con agua marcada con [^{15}O](H_2^{15}O). Se utilizan otros agentes para evaluar la actividad en sitios de receptores específicos para compuestos como benzodiazepinas, dopamina y opiáceos. La mayoría de los estudios en humanos con epilepsia han examinado el metabolismo cerebral con [^{18}F]FDG. Las áreas hipometabólicas del período intercrítico se correlacionan bien con las áreas de inicio de crisis en el lóbulo temporal documentadas por EEG. Algunos casos muestran múltiples áreas de hipometabolismo. Los estudios de PET con marcadores de los receptores de los neurotransmisores permiten realizar una localización incluso más precisa del foco de la crisis. La PET es un estudio costoso, y requiere un ciclotrón para producir isótopos, además de numeroso personal. Sólo algunos centros de investigación tienen este equipo.

Tomografía computarizada por emisión de fotón único

La SPECT utiliza radioisótopos emisores de radiación gamma para medir el flujo sanguíneo cerebral, y permite obtener imágenes fun-

cionales del cerebro (So, 2002). Tiene diversas ventajas sobre la PET. El equipo SPECT es menos costoso, no se necesita un ciclotrón para generar el radioisótopo utilizado en la SPECT, y la vida media de los radioisótopos utilizados en la SPECT es más larga que la de los utilizados en la PET. Raramente se utilizan estudios SPECT intercríticos para la localización, porque tienen una sensibilidad relativamente baja para identificar el área de inicio de la crisis. El foco identificado por SPECT intercrítico no coincide con la localización EEG en hasta el 10% de los individuos con epilepsia del lóbulo temporal y el 26% de los que tienen epilepsia del lóbulo frontal (So, 2002). El valor de la SPECT deriva de la capacidad de realizar estudios ictales. Los radioisótopos con una vida media relativamente larga pueden prepararse antes de tiempo e inyectarse en el momento de iniciar la crisis. El radioisótopo se distribuye en alrededor de 1 minuto, y captura el flujo sanguíneo aumentado de las áreas afectadas por la crisis. El valor de los estudios ictales aumenta más con técnicas que permiten sustraer los estudios ictales e intercríticos combinados con el registro simultáneo de la RM. Estas técnicas mejoran notablemente la sensibilidad de los estudios SPECT para localizar el área de inicio de la crisis y aumentar la probabilidad de un mejor resultado quirúrgico cuando el foco de la crisis no puede localizarse con EEG y RM (So, 2002).

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Inicio de la terapia

Durante la última década, las opciones terapéuticas para la epilepsia han aumentado espectacularmente, pero los principios básicos del tratamiento no han cambiado tanto. En la decisión de tratar es crucial determinar si el individuo tiene epilepsia. Algunos fracasos del tratamiento pueden atribuirse a acontecimientos paroxísticos no epilépticos que se diagnostican erróneamente como crisis (Devinsky, 1999). Una vez establecido el diagnóstico de epilepsia, es importante identificar correctamente el tipo de crisis y el síndrome epiléptico para elegir el tratamiento. La decisión de iniciar un tratamiento anticonvulsivo profiláctico requiere una evaluación cuidadosa de la probabilidad y de los riesgos de continuar las crisis frente a los riesgos y beneficios de la medicación. Además, la edad del individuo, las consideraciones del estilo de vida y los procesos comórbidos influyen significativamente en la elección del tratamiento. Distinta de las epilepsias benignas de la infancia, la epilepsia suele ser un proceso crónico que no remite espontáneamente y requiere tratamiento. Sin embargo, el tratamiento de por vida no siempre es necesario, dependiendo de la situación clínica.

El tratamiento no siempre está indicado después de una única crisis. Alrededor de un tercio de los individuos que presentan una única crisis no explicada tienen una segunda, aunque dependiendo de la situación clínica la recurrencia de las crisis puede oscilar entre el 20 y el 100% (Hauser et al, 1998). Después de una segunda y tercera crisis, el riesgo de nuevas crisis aumenta a alrededor del 75%, y está indicado el tratamiento con FAE. Los factores de riesgo importantes de recurrencia de las crisis son procesos neurológicos preexistentes, crisis parciales o focales, déficits neurológicos que incluyen signos poscríticos, estado epiléptico como primera manifestación de la epilepsia (excluido el estado epiléptico sintomático agudo), antecedentes familiares positivos de crisis, edad de presentación inferior a los 16 años y superior a los 59 años, antecedentes familiares positivos, y descargas epileptiformes en el EEG intercrítico (Stefan et al, 2001). Es importante realizar un enfoque sistemático en el tratamiento de la epilepsia (Karczeski et al, 2001).

El control de las crisis se consigue en la mayoría de los individuos con una sola medicación; sin embargo, el 20% de los pacientes con epilepsia generalizada primaria y el 35% de los que tienen epilepsia parcial presentan crisis persistentes (Devinsky, 1999). El tratamiento empieza con un solo fármaco siempre que sea posible, aumentando la dosis del fármaco hasta que la crisis se controla o hasta que aparece toxicidad (en cuyo caso se disminuye la dosis). Si un fármaco no controla la crisis sin toxicidad, se cambia a otro fármaco adecuado utilizado solo, y de nuevo se aumenta la dosis hasta que se controla la crisis o aparece toxicidad. Si un segundo fármaco no consigue controlar las crisis, las opciones terapéuticas incluyen probar una tercera medicación sola o combinaciones de dos fármacos. La combinación de dos o más anticonvulsivos requiere una evaluación cuidadosa de los mecanismos de estas medicaciones, además de las interacciones entre ellas. El principio de la polifarmacia racional guía la elección de fármacos con diferentes mecanismos de acción (Karciski et al, 2001). Combinar fármacos con mecanismos de acción similares, como la carbamazepina y la fenitoína, generalmente no produce un mejor control de las crisis. Una vez que ha fallado el tratamiento con dos o más fármacos o combinaciones de fármacos, el paciente debe remitirse a un centro de epilepsia para realizar nuevas consideraciones terapéuticas, que pueden ser más medicaciones, pero que también pueden incluir la evaluación de la cirugía o la estimulación del nervio vago.

Interrupción del tratamiento

El tratamiento anticonvulsivo a largo plazo tiene una morbilidad potencial; por tanto, debe sopesarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento frente al riesgo y peligro de recurrencia de las crisis (Britton, 2002). En general, las crisis son menos peligrosas en los niños que en los adultos, porque los niños habitualmente se controlan y no conducen vehículos. Globalmente, cerca de dos tercios de los pacientes siguen libres de crisis una vez retirados los antiepilépticos.

Se han establecido diversos factores de riesgo de recurrencia. El primero y más importante es una exploración neurológica anómala, indicativa de disfunción cerebral subyacente. Es mucho más probable que las crisis recurran en los pacientes con epilepsia sintomática antigua que en los que tienen una epilepsia idiopática. La edad del paciente también es importante. La tasa de recurrencia en los niños es de entre el 8 y el 40%, en comparación con el 28-66% en los adultos. Entre los niños, la crisis que se inicia antes de los 2 años de edad aumenta el riesgo de recurrencia cuando se suspende el tratamiento anticonvulsivo. Las crisis parciales tienen un riesgo muy bajo de recurrencia cuando están causadas por epilepsias benignas de la infancia, y un riesgo elevado cuando están originadas por una alteración focal del cerebro. De los trastornos de crisis generalizadas, la epilepsia de ausencia tiene un pronóstico favorable, y la EMJ presenta un mal pronóstico de control de las crisis a largo plazo, al suspender los anticonvulsivos. Muchos estudios en niños y adultos han mostrado que las alteraciones EEG, no sólo la actividad epileptiforme, detectadas justo antes de suspender el tratamiento aumentan el riesgo de recurrencia. Otros factores de recurrencia son una epilepsia de larga duración y el número total de crisis.

No se ha establecido la importancia de la duración total del tratamiento. La interrupción de las medicaciones después del control de la crisis durante 2 y 4 años tiene un riesgo similar de recurrencia. Los neurólogos infantiles generalmente están a favor de 2 años de control de la crisis, antes de intentar la retirada de los antiepilépticos, aunque en algunas circunstancias pueden hacerse tratamientos más cortos. El período en los adultos es más variable, y con frecuencia son adecua-

dos períodos de control más largos de las crisis. El método de retirada de los fármacos puede afectar al riesgo de recurrencia. Se cree que la suspensión súbita de los antiepilépticos se asocia con un aumento de las crisis y del estado epiléptico. La mayoría acepta que es aconsejable llevar a cabo una retirada paulatina, quizá en unos 6 meses, aunque no se ha establecido la frecuencia de la disminución (Britton, 2002). En efecto, el factor importante de la recurrencia puede ser la concentración sanguínea absoluta más que la que se alcanzó.

Monitorización del tratamiento farmacológico

La monitorización del tratamiento farmacológico sigue desempeñando un papel importante en el abordaje de la epilepsia, pero como complemento de la asistencia al paciente. La titulación de las dosis de los antiepilépticos dentro de un «rango terapéutico» está equivocada y puede crear problemas. Algunos pacientes logran el control de las crisis con concentraciones sanguíneas por debajo del rango, y otros toleran concentraciones superiores al rango sin toxicidad. Muchos de los antiepilépticos más nuevos se lanzaron sin pautas establecidas, dando lugar al concepto erróneo de que los niveles no son útiles o no pueden obtenerse. La monitorización del tratamiento farmacológico puede ser útil en diversas situaciones (Glauser y Pippenger, 2000). Cuando se controla la crisis, un nivel de fármaco puede determinar una concentración basal eficaz. Los niveles de fármaco pueden ayudar a identificar razones potenciales de la ausencia de eficacia o el inicio de la toxicidad. Diversos factores pueden contribuir a niveles imprevisibles, como el incumplimiento; la metabolización rápida o lenta de los fármacos; una alteración del metabolismo por cambios en la función renal o hepática; interacciones farmacológicas, y cambios en el estado del paciente, como un embarazo. Conocer la concentración de fármaco también puede ser útil para evaluar el margen para poder cambiar la dosis de un fármaco antiepiléptico. Ello puede ser especialmente útil con fármacos que no tienen una cinética de primer orden. Por ejemplo, la fenitoína presenta un índice terapéutico estrecho y un metabolismo que sigue la cinética de saturación (orden cero). Con el rango superior de la concentración sérica del fármaco, un pequeño cambio en la dosis de fenitoína puede originar un aumento drástico del nivel. Otro ejemplo es el ácido valproico, con cinética de saturación de unión a proteínas. Con niveles superiores de 75 a 100 $\mu\text{g/ml}$, la unión proteica del fármaco aumenta espectacularmente, produciendo una disminución del efecto terapéutico, pero con un riesgo aumentado de efectos adversos. En resumen, raramente está indicado realizar el control rutinario de las concentraciones de fármaco, aunque el control planeado de los niveles para guiar los cambios del tratamiento desempeña un papel importante en el tratamiento de la epilepsia.

Efectos adversos de la medicación

Los médicos deben conocer los efectos adversos de los FAE para dirigir el curso del tratamiento, porque son una de las principales causas de incumplimiento y de fracaso del tratamiento. Existen diversos tipos de efectos adversos (Glauser, 2000). Los tipos más frecuentes están directamente relacionados con los efectos primarios y secundarios del fármaco. Estas reacciones son clásicamente dependientes de la dosis e independientes del huésped. El efecto adverso más habitual de muchos de los FAE es la sedación, aunque se producen otros problemas, como mareo, ataxia, diplopia y cefalea. Estos problemas pueden resolverse con la reducción de la dosis, pero con algunos fármacos, como las benzodiazepinas, puede ser difícil evitar los efectos adversos con dosis terapéuticas.

Las reacciones idiosincrásicas de los fármacos no se predicen con los efectos farmacológicos conocidos del fármaco ni dependen de la dosis (Glauser, 2000). Las reacciones farmacológicas idiopáticas representan alrededor del 10% de todos los efectos adversos. Las reacciones pueden ser específicas del órgano. Son objetivos probables la piel, la sangre, el hígado, el páncreas y, con menor frecuencia, el sistema nervioso y los riñones. Las reacciones también pueden ser generalizadas, con síntomas no específicos, como linfadenopatía, artralgias, eosinofilia y fiebre. Los mecanismos de estas reacciones son la formación de metabolitos tóxicos o reactivos de los fármacos o la unión covalente del fármaco o de los metabolitos con una macromolécula, con el posterior desarrollo de una respuesta inmunológica. Se produce dermatitis alérgica con un amplio espectro de antiepilépticos, y el síndrome de Stevens-Johnson se asocia con la mayoría de FAE más antiguos, además de con la lamotrigina. El ácido valproico se ha asociado con hepatotoxicidad grave, especialmente en los niños de menos de 2 años, con deterioro cognitivo y trastornos metabólicos subyacentes. Además, el ácido valproico se asocia con pancreatitis y trastornos de los elementos formes de la sangre, especialmente de las plaquetas. Dos reacciones idiosincrásicas asociadas con el felbamato son la anemia aplásica y la hepatotoxicidad. Una historia de trastorno inmunitario parece ser un factor de riesgo de anemia aplásica asociada con el felbamato. El método más habitual para dirigir las opciones terapéuticas y evitar reacciones idiopáticas al fármaco es identificar un perfil clínico «de riesgo». Se están realizando intentos para desarrollar ensayos que mejoren la capacidad de predecir las reacciones idiosincrásicas farmacológicas (Glauser, 2000).

Los efectos adversos retardados o a largo plazo de los FAE con frecuencia pasan desapercibidos, pero pueden ser una complicación significativa del tratamiento crónico. Por ejemplo, puede producirse dependencia por el tratamiento a largo plazo con barbitúricos o benzodiazepinas (Glauser, 2000). La carbamazepina y la fenitoína se han asociado con cambios leves de las hormonas tiroideas (Harden, 2000). Otro problema que puede tener un inicio insidioso es la desmineralización ósea, con desarrollo de osteoporosis y riesgo aumentado de fractura ósea. Pueden intervenir múltiples mecanismos, como el descenso de la absorción intestinal de calcio, la inhibición de la liberación de calcio óseo inducida por la hormona paratiroidea, y el aumento de la hidroxilación de la vitamina D en presencia de inducción de enzimas hepáticas (Harden, 2000). La carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona se han asociado especialmente con este problema (Farhat et al, 2002). No se han establecido pautas de monitorización, pero debe tenerse en cuenta que la densidad mineral ósea no siempre se relaciona con los niveles de 25-hidroxivitamina D, de forma que deben considerarse los suplementos de calcio y quizás de vitamina D. El calcio puede influir en la absorción intestinal de algunos FAE, y la sobredosis de vitamina D puede producir toxicidad. Los efectos teratogénicos de los FAE son otra forma de efecto retardado que se ha indicado en temas de embarazo (v. Capítulo 85).

Por último, los efectos cognitivos y de la conducta del tratamiento con FAE son problemas cruciales, pero con frecuencia difíciles de evaluar y de distinguir de los efectos del proceso subyacente (Loring y Meador, 2001). Globalmente, los efectos cognitivos negativos se asocian con dosis y niveles más altos de los fármacos y el uso de medicaciones múltiples. El fenobarbital y las benzodiazepinas alteran la cognición de forma más constante. No se han asociado perfiles cognitivos claramente diferentes con carbamazepina, fenitoína y ácido valproico, aunque puede producirse una mejoría cognitiva al cambiar de un antiepiléptico a otro. Existen pruebas de que muchos de los FAE más nuevos pueden tener menos efectos secundarios cognitivos

que las medicaciones más antiguas, aunque los estudios todavía son limitados. El topiramato puede asociarse con efectos en el lenguaje y la memoria, pero un aumento lento de la dosis puede minimizar estos problemas. Muchos FAE tienen propiedades estabilizadoras del estado de ánimo, pero con todas las medicaciones puede producirse un empeoramiento de la conducta con agitación e incluso psicosis.

Farmacoresistencia

Aproximadamente del 20 al 40% de los pacientes con epilepsia no conseguirán una remisión a largo plazo, incluso con el diagnóstico correcto y la elección óptima del fármaco. Muchos pacientes de este grupo acaban siendo resistentes a múltiples fármacos. Se han propuesto dos mecanismos para explicar este fenómeno: la *hipótesis de la diana de los fármacos* y la *hipótesis del transportador multifármaco* (Schmidt y Loscher, 2005). En la primera, las dianas moleculares de los FAE pueden cambiar como consecuencia de los efectos del tratamiento y las crisis continuadas. Los ejemplos incluyen el desarrollo de canales del sodio resistentes a la carbamazepina en pacientes con EMT, o cambios en la eficacia de los receptores GABA_A a las benzodiazepinas durante el estado epiléptico prolongado. La base de la segunda hipótesis es la presencia de transportadores de flujo de fármacos, como P-glucoproteína o proteínas asociadas con la resistencia a múltiples fármacos, en el cerebro. Estas proteínas, presentes en la barrera hematoencefálica o en la barrera hematorraquidea, son las responsables de la eliminación de fármacos del SNC. En algunas situaciones, estas proteínas están sobreexpresadas en regiones con alta actividad epiléptica. No obstante, esta sobreexpresión de los transportadores, que pueden representar un mecanismo protector del cerebro, aumenta la eliminación de FAE de los tejidos diana. Ambas hipótesis, aunque no probadas plenamente, son áreas de investigación activa para desarrollar nuevas terapias en estos pacientes con epilepsia refractaria.

Elección de la medicación

La base para elegir un antiepiléptico es la eficacia frente a un tipo concreto de crisis. Otras consideraciones son el coste, la pauta posológica y los preparados disponibles. Los preparados genéricos de los antiepilépticos generalmente son menos caros que los productos con nombre comercial. Sin embargo, la biodisponibilidad de los diferentes preparados del mismo fármaco puede variar enormemente y producir cambios en el control de las crisis. Además del efecto inmensurable del aumento de las crisis en el paciente, el coste de las visitas adicionales al médico y el control sanguíneo compensan el posible ahorro económico del preparado genérico.

Crisis parciales y secundariamente generalizadas

La carbamazepina es el fármaco de elección de primera línea de la mayoría de especialistas para el tratamiento de las crisis parciales y secundariamente generalizadas (Glauser et al, 2006; Karceski et al, 2005; Wheless et al, 2005). De los FAE más antiguos, el ácido valproico y la fenitoína son eficaces, aunque los perfiles de efectos adversos, especialmente de la fenitoína, pueden favorecer a otros agentes. Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato y zonisamida son nuevos antiepilépticos recomendados para el tratamiento de las crisis parciales. La experiencia con estos fármacos va en aumento, y su posición en el tratamiento de la epilepsia está evolucionando con respecto a los agentes