

más antiguos. Algunos tienen menos efectos adversos o, por lo menos, un perfil diferente en algunos pacientes, y pueden ser fármacos de primera línea. El fenobarbital, la primidona, el felbamato y la vigabatrina (no aprobada en Estados Unidos) son FAE eficaces, aunque sus efectos adversos limitan su utilidad como fármacos de primera o incluso segunda línea. El fenobarbital sigue siendo de primera elección en los recién nacidos y en lactantes muy pequeños en muchas situaciones.

### ***Epilepsia generalizada idiopática***

Las EGI, como las crisis mioclónicas, tónico-clónicas y de ausencia, se inician habitualmente en la infancia o en la adolescencia. En estudios empíricos se acepta que el ácido valproico es eficaz para controlar todos los tipos de crisis generalizadas (Glauser et al, 2006; Karceski et al, 2005; Wheless et al, 2005). No se han realizado estudios controlados aleatorios de comparación entre el ácido valproico y otros fármacos. Sin embargo, la lamotrigina, el levetiracetam, el topiramato y la zonisamida parecen tener una actividad antiepiléptica de amplio espectro, y son útiles en el tratamiento de un amplio abanico de crisis primarias generalizadas. De forma similar, el felbamato tiene una actividad antiepiléptica de amplio espectro, pero su uso es extremadamente limitado por la gravedad de sus efectos adversos. La etosuximida y el ácido valproico tienen la misma eficacia en el tratamiento de las crisis de ausencia, aunque la etosuximida no es eficaz en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas.

### **Fármacos antiepilépticos**

A continuación, se describen algunos FAE de uso frecuente. Se indican los posibles mecanismos de acción; sin embargo, debe señalarse que los supuestos mecanismos pueden no explicar la eficacia del fármaco en el tratamiento de las crisis.

### ***Benzodiazepinas***

Las benzodiazepinas son compuestos heterocíclicos utilizados originalmente como agentes ansiolíticos. En 1965, se demostró que diazepam era eficaz en el tratamiento del estado epiléptico (Henriksen, 1998). Gran parte de las benzodiazepinas de uso clínico son benzo-1,4-diazepinas, excepto el clobazam, que es una benzo-1,5-diazepina. El mecanismo primario de la acción antiepiléptica de estos fármacos parece ser a través de la unión a un sitio modulador del receptor GABA<sub>A</sub>. Las benzodiazepinas aumentan la conductancia del cloro dependiente de GABA, hiperpolarizando la neurona, que produce inhibición.

**Metabolismo.** Una alteración en la estructura del anillo de las benzodiazepinas por cambios en las sustituciones del grupo lateral modifican las propiedades farmacocinéticas. Un factor importante es la liposolubilidad de los diversos compuestos -un factor crucial en los fármacos administrados por vía intravenosa-. El diazepam y el midazolam son muy lipofílicos, lo que permite que pasen rápidamente al cerebro, aunque la duración de la acción es relativamente corta debido a una rápida redistribución. El lorazepam es menos lipofílico, pero tiene una duración de la acción más prolongada, porque su volumen de distribución es inferior al de diazepam. Sin embargo, la rápida redistribución de estos compuestos produce una vida media de eliminación prolongada. Con dosis múltiples, los efectos adver-

sos se acumulan. Las otras benzodiazepinas no están disponibles universalmente como preparados intravenosos. Todos los compuestos se metabolizan en el hígado.

**Administración.** La principal indicación de las benzodiazepinas en la epilepsia es el tratamiento del estado epiléptico (v. «Estado epiléptico» previamente en este capítulo). El diazepam y el lorazepam se administran habitualmente por vía intravenosa. El midazolam es hidrosoluble en un pH fisiológico, pero pasa a ser liposoluble después de la inyección (Shorvon, 1998); es la única benzodiazepina que produce niveles tisulares constantes después de la administración intramuscular, y puede ser eficaz en las situaciones en las que no es posible realizar la administración intravenosa o rectal. El diazepam, el lorazepam y el midazolam pueden administrarse por infusión continua intravenosa en cuidados intensivos en caso de estado epiléptico refractario. Los principales efectos adversos de la administración de estos fármacos por vía intravenosa o intramuscular son la depresión respiratoria y la sedación. La administración rectal de benzodiazepinas, especialmente el diazepam, está disponible para individuos con tendencia demostrada a desarrollar estado epiléptico o crisis repetitivas frecuentes (Henriksen, 1998). Con una formación adecuada, los familiares y cuidadores de los individuos con epilepsia pueden administrar diazepam rectal en casa, y disminuir así la necesidad del tratamiento de las crisis en un servicio de urgencias. Los pacientes que utilizan este modo de tratamiento deben ser estrictamente controlados por un médico bien versado en el empleo y el posible mal uso de la administración rectal de benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas también pueden utilizarse como tratamiento a largo plazo. El clonazepam y el nitrazepam son eficaces como tratamiento profiláctico en diversos tipos de crisis, pero se utilizan habitualmente, junto con otros fármacos, para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia mioclónica y los espasmos del lactante. El clorazepato suele ser ineficaz por sí mismo, y se utiliza como tratamiento adyuvante. Se esperó originalmente que el clobazam fuera más eficaz, menos sedante y con una tendencia disminuida a desarrollar tolerancia, pero su espectro de actividad y efectos adversos pueden ser similares a los de otras benzodiazepinas (Henriksen, 1998).

Los efectos adversos son somnolencia, ataxia, diplopia, visión borrosa, cambios de la personalidad, irritabilidad, alteraciones de la memoria, hipotonía e hipersecreción en los niños. Además, puede desarrollarse tolerancia a los efectos antiepilépticos y también a los efectos adversos. Puede producirse una tolerancia cruzada entre diferentes benzodiazepinas. Por último, se origina dependencia, y la súbita suspensión de las benzodiazepinas puede producir síntomas de abstinencia y crisis. En general, no existe una relación clara entre los niveles plasmáticos de estos compuestos y su efecto terapéutico (Henriksen, 1998). No está justificado realizar determinaciones seriadas de las concentraciones de forma regular.

### ***Carbamazepina***

La carbamazepina está relacionada estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos. En Estados Unidos originalmente fue aprobada para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, aunque se ha establecido bien su actividad antiepiléptica en el tratamiento de las crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas. No es eficaz frente a las crisis de ausencia y mioclónicas, a las que incluso puede exacerbar. La carbamazepina actúa por prevención de las descargas repeti-

tivas de los potenciales de acción en neuronas despolarizadas a través del bloqueo de los canales del sodio dependientes del voltaje (Brodie y Dichter, 1996).

**Metabolismo.** La absorción de carbamazepina desde el tubo digestivo es moderadamente lenta (Tabla 71.5). El metabolismo hepático produce un metabolito epóxido que, por sí mismo, tiene actividad antiepiléptica. La carbamazepina induce su propio metabolismo hepático, de forma que la vida media inicial de 24 horas disminuye a más de la mitad durante los primeros 20-30 días de tratamiento. Con frecuencia, es necesario aumentar las dosis después del primer mes, para mantener un efecto terapéutico. La carbamazepina tiene interacciones significativas, complejas y con frecuencia imprevisibles con otros FAE y con un amplio espectro de otros fármacos, como corticoides, teofilina, haloperidol, warfarina y anticonceptivos orales que contienen estrógenos. La mayoría de mujeres que toman anticonceptivos orales y carbamazepina requiere una dosis más alta de estrógenos. Incluso con este cambio, la carbamazepina y otros FAE inductores enzimáticos pueden hacer que los anticonceptivos orales sean ineficaces. Además, varios fármacos inhiben el metabolismo de la

carbamazepina, y la coadministración puede desencadenar una toxicidad de carbamazepina, relacionada con la dosis. Esto se produce especialmente con cimetidina, propoxifeno, diltiazem, claritromicina, eritromicina, isoniazida y verapamilo. La carbamazepina también interacciona con el litio, y produce confusión, somnolencia, ataxia, temblor e hiperreflexia, sin que cambie el nivel de ninguno de los fármacos (Brodie y Dichter, 1996).

**Administración.** En los adultos, con frecuencia es necesario empezar con una dosis de 200 mg o menos para minimizar los efectos adversos al SNC. La dosis se aumenta gradualmente en días a semanas. En la fase de mantenimiento, las concentraciones plasmáticas más altas pueden producir efectos adversos intermitentes en el SNC a las 2 horas siguientes a su administración. Con frecuencia es necesario administrar dosis por lo menos tres veces al día de un preparado regular. Los preparados de liberación prolongada, que pueden darse dos veces al día, con frecuencia mejoran la tolerabilidad. Los efectos secundarios del SNC relacionados con la dosis incluyen diplopia, mareo, cefalea, náuseas y somnolencia. Esta neurotoxicidad con frecuencia se produce al inicio del tratamiento, salvo que se inicie con una dosis menor y se

**TABLA 71.5 Fármacos antiepilépticos aprobados para su utilización en Norteamérica, Europa o Japón**

FÁRMACO	F%	Tmáx. (h)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	VÍA DE ELIMINACIÓN	t <sub>1/2</sub> (h)	Tss (días)	RANGO DE DOSIS (mg/kg)	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA OBJETIVO DEL FÁRMACO (RANGO)	
								mg/l	μmol/l
Ácido valproico	>90	1-8*	70-93	Hepática	5-15	2	15-30	50-100	350-700
Carbamazepina	75-85	4-12	75	Hepática	20-50*	20-30	10-30	3-12	12-50
					5-20 <sup>a</sup>				
Clobazam	>90	1-4	85	Hepática	10-30	10	0,5-2	NP	NP
Norclobazam					36-46				
Clonazepam	>90	1-4	85	Hepática	20-40	6	0,1-0,15	NP	NP
Etosuximida	>90	1-4	<10	Hepática	30-60	7	10-40	40-100	300-700
Fenitoina	>90	2-12	90	Hepática	10-60 <sup>d</sup>	15-20	5-10	3-20	12-80
Felbamato	>90	2-6	25	Renal 90%	14-23	4	40-80	30-100	120-400
Fenobarbital	>90	0,5-4	45	Hepática	65-110	15-20	2-5	10-30	40-130
Gabapentina	35-60	2-3	0	Renal	5-9	1-2	30-40	4-16	20-100
Lamotrigina	>90	1-3	55	Hepática	15-60	3-10	1-15	2-20	8-80
Levetiracetam	>90	0,6-1,3	<10	Renal	7	2	20-60	20-60	115-350
Lorazepam	>90	1,5-2	90	Hepática	15	3	0,03	NP	NP
Oxcarbazepina	>95	1-2	40	Hepática	2	2	15-30	5-50 <sup>e</sup>	20-200 <sup>e</sup>
MHD <sup>b</sup>		3-5			10-15				
Pregabalina <sup>o</sup>	>90	1	0	Renal	4,6-6,8	1-2	3-10	NP	NP
Prilidona	>90	2-4	<20	Hepática	8-15		10-20		
Tiagabina	>90	1-2	96	Hepática	2-9	1-2	0,1-1	5-70	12-170
Topiramato	>80	1-4	15	Renal 70%	12-30	3-5	5-9	2-25	6-75
Vigabatrina	80	0,5-2	0	Renal	5-7	2	40-100		
Zonisamida	>90	2-5	55	Hepática	50-70	10-15	4-8	10-40	45-180

Concentración dependiente.

<sup>a</sup>Derivado monohidroxi (MHD) 10-OH-carbamazepina.

<sup>b</sup>La absorción del comprimido con recubrimiento entérico está retrasada.

<sup>c</sup>Los valores en estado de equilibrio de semivida y niveles séricos se alcanzan sólo después de una autoinducción completa.

<sup>d</sup>Datos de: Shneker, B. F. y McAuley, J. W. 2005, «Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications», *Ann Pharmacother*, vol. 39, págs. 2029-2037.

F: fracción absorbida, biodisponibilidad; NP: no procede; Tmáx: intervalo de tiempo entre la ingestión y la concentración sérica máxima; t<sub>1/2</sub>: vida media de eliminación; Tss: tiempo en estado de equilibrio.

Modificado con permiso de: Glauser, T. A. y Pippenger, C. E. 2000, «Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy», *Epilepsia*, vol. 41, págs. S6-S15.

aumente gradualmente durante días a semanas. Otros efectos adversos son erupción cutánea morbiliforme alérgica, que puede progresar a síndrome de Stevens-Johnson; una leucopenia leve reversible y una acción similar a la de la hormona antidiurética, que produce retención de líquidos e hiponatremia. Raramente se observan hepatitis tóxica, discinesia orofacial, arritmia cardíaca y discrasias sanguíneas idiosincrásicas graves. Las reacciones hematológicas graves no pueden preverse con la monitorización sanguínea rutinaria.

### ***Etosuximida***

La etosuximida se utiliza en el tratamiento de las crisis de ausencia no complicadas. No es eficaz en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas que pueden acompañar a las crisis de ausencia; en estos casos, se prefiere el ácido valproico. Actúa por reducción de la conductancia del calcio dependiente del voltaje, transitoria, de bajo umbral en las neuronas talámicas (Brodie y Dichter, 1996).

**Metabolismo.** La etosuximida tiene una rápida biodisponibilidad, no se une significativamente a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado y, aproximadamente el 25%, se excreta inalterada. Los inductores de las enzimas hepáticas, como la carbamazepina y la fenitoína, y los inhibidores enzimáticos, como el ácido valproico, alteran los niveles.

**Administración.** En los niños de más de 6 años la dosis de inicio habitual de etosuximida es de 7,5 mg/kg/día en por lo menos dos dosis divididas, que se aumenta gradualmente hasta 40 mg/kg/día, en función de la respuesta clínica y del EEG. Los efectos adversos son digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o relacionados con el SNC (letargia, mareo, ataxia, psicosis) (Brodie y Dichter, 1996).

### ***Felbamato***

El felbamato fue aprobado para uso clínico en Estados Unidos en 1993 para los adultos con crisis parciales, y como terapia adicional en los niños con síndrome de Lennox-Gastaut. Sin embargo, en 1994 se limitó su uso debido a casos clínicos de aplasia anémica y hepatotoxicidad. Tiene un amplio espectro de actividad, pero no se conoce totalmente su mecanismo de acción. El felbamato reduce las corrientes de sodio, aumenta la acción inhibitoria de GABA y bloquea los receptores de NMDA (Pellock, 1999).

**Metabolismo.** El felbamato se absorbe bien en el tubo digestivo, y tiene una absorción y eliminación lineales. Gran parte del fármaco se excreta inalterado por la orina. No parece inducir su propio metabolismo. Su vida media es aproximadamente de 20 horas después de dosis únicas y de administración crónica. La unión a proteínas es del 22-25%, de forma que las interacciones por la unión proteica son improbables. El felbamato tiene interacciones significativas con otros antiepilépticos. El ácido valproico aumenta la concentración de felbamato, mientras que la carbamazepina y la fenitoína disminuyen su concentración. El felbamato aumenta la concentración sanguínea de fenitoína y ácido valproico al reducir su aclaramiento. La interacción con la carbamazepina es más compleja: las concentraciones sanguíneas de carbamazepina se reducen, aunque la concentración del metabolito epóxido aumenta.

**Administración.** Debido a los riesgos de anemia aplásica y hepatotoxicidad, la Food and Drug Administration (FDA) recomienda la

administración de felbamato sólo a pacientes con crisis refractarias al tratamiento con otros fármacos y en aquellos pacientes en los que las consideraciones riesgos/beneficios justifiquen su empleo (Pellock et al, 2006). La dosis inicial recomendada con titulación creciente gradual durante por lo menos 3 semanas es de 1.200 mg en los adultos y de 15 mg/kg en los niños. Durante la primera semana de administración, deben reducirse las dosis de otros FAE en un 20-30%. Son efectos adversos habituales adicionales: cefalea, náuseas, pérdida de peso, dispepsia, vómitos, mareo e insomnio.

### ***Gabapentina***

La gabapentina es eficaz en el tratamiento de las crisis parciales y tónico-clónicas secundariamente generalizadas. Diseñado como un análogo estructural del GABA, no parece actuar directamente en los sitios de unión del GABA del SNC, sino que parece tener un sitio de unión distinto (Morris, 1999). La gabapentina se une con alta afinidad a los canales del calcio dependientes del voltaje (Stefan y Feuerstein, 2007). Reduce la excitación al reducir la liberación sináptica de neurotransmisores y disminuir el influjo postsináptico del calcio.

**Metabolismo.** La absorción por el tracto digestivo depende de un sistema de transporte activo de L-aminoácidos. La biodisponibilidad es dependiente de la dosis, y se desvía de la proporcionalidad con dosis superiores a 1,8 g/día. El fármaco no se une significativamente a las proteínas ni se metaboliza en el hígado, y se elimina a través de los riñones como fármaco inalterado. La semivida, que no cambia con el tratamiento crónico, es aproximadamente de 5-9 horas (Morris, 1999).

**Administración.** La gabapentina no altera el metabolismo de otros antiepilépticos y se adapta idealmente como fármaco adicional en el tratamiento de las crisis parciales y secundariamente generalizadas. Una rápida titulación ascendente de la dosis en tan sólo una semana suele tolerarse bien. Los efectos adversos son fatiga, náuseas, somnolencia, mareo, arrastre de palabras y marcha inestable. Estos efectos adversos suelen ser leves, y no se han descrito alteraciones hematológicas. Un pequeño número de niños puede presentar cambios de comportamiento, como hiperactividad y agitación.

### ***Lamotrigina***

La lamotrigina tiene una estructura similar a los fármacos que inhiben la dihidrofolato reductasa. Su actividad antifolato es relativamente débil. Es eficaz frente a crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas, pero también es eficaz en otros tipos de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. De forma similar a la carbamazepina o la fenitoína, la lamotrigina también inhibe las corrientes del sodio dependientes del voltaje, aunque tiene un espectro de actividad más amplio que estos agentes (Matsuo, 1999).

**Metabolismo.** La absorción gastrointestinal es completa (Glauser y Pippenger, 2000). El fármaco se une a las proteínas en un 55%. Se somete a metabolismo hepático y se excreta en la orina como el metabolito 2-A'-glucurónido. La vida media durante la monoterapia es aproximadamente de 30 horas. En combinación con la carbamazepina o la fenitoína, la vida media disminuye aproximadamente a 15 horas. En cambio, el ácido valproico inhibe el metabolismo de la lamotrigina y aumenta su vida media aproximadamente a 60 horas. La lamotrigina no afecta al metabolismo ni a los niveles plasmáticos de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato.

**Administración.** La dosis inicial de lamotrigina debe ser baja, y aumentarse gradualmente en 6-8 semanas para minimizar el riesgo de desarrollar una erupción cutánea que puede progresar a síndrome de Stevens-Johnson. El riesgo parece más elevado en los niños y con el uso concomitante de ácido valproico. Otros efectos adversos son somnolencia, vértigo, marcha inestable, cefalea, temblor y náuseas. Algunos pacientes presentan una sensación de bienestar con la medicación, separado del efecto antiepiléptico.

### Levetiracetam

El levetiracetam tiene una estructura similar al piracetam (McAuley et al, 2002). Es poco común en cuanto que no es eficaz frente a las crisis inducidas por electroshock máximo o pentilentetrazol subcutáneo, los dos modelos tradicionales de selección de los FAE. Inhibe la activación propagada (*kindling*) en ratas y ratones, y reduce las crisis en varios modelos crónicos de epilepsia, como ratas totalmente sensibilizadas y ratas de Estrasburgo con crisis de ausencia genéticas. No se conoce completamente el mecanismo de acción antiepiléptica, aunque el fármaco se une a la proteína de vesícula sináptica SV2A. Por tanto, el levetiracetam parece actuar a nivel presináptico, modulando la función exocítica de SV2A, aumentando posiblemente la liberación de neurotransmisores inhibidores (Stefan y Feuerstein, 2007).

**Metabolismo.** La absorción del levetiracetam a través del tracto digestivo es rápida, completa y no se afecta con los alimentos. La unión proteica es mínima. Se metaboliza parcialmente por hidrólisis enzimática, pero no depende del sistema del citocromo P450. El fármaco y sus metabolitos se excretan en la orina (McAuley et al, 2002). La vida media es aproximadamente de 6-8 horas, y no parece afectarse con otros FAE. El levetiracetam no parece alterar los niveles de otros FAE, y otros antiepilépticos no parecen influir en las concentraciones de levetiracetam. Además, no altera la farmacocinética de otros agentes, como anticonceptivos orales, digoxina y warfarina.

**Administración.** En varios estudios el levetiracetam ha demostrado ser eficaz como tratamiento adyuvante de crisis parciales con o sin generalización secundaria. No se ha establecido si tiene un espectro de acción más amplio. Los efectos adversos del levetiracetam utilizado en combinación con otros FAE incluyen hiperactividad, somnolencia, astenia, mareo e infección. Se han observado cambios menores, aunque estadísticamente significativos, en los parámetros hematológicos. En los adultos, la dosis inicial recomendada es de 500 mg dos veces al día, que puede aumentarse cada 2 semanas a 1.000 mg al día hasta un total de 3.000 mg al día. Los niños tienen un volumen de distribución más alto y unas tasas de eliminación más rápidas. Según el peso, las dosis pediátricas son de alrededor del 130-140% de la dosis de mantenimiento diaria habitual del adulto (McAuley et al, 2002). Las dosis iniciales en los niños oscilan entre 20 y 60 mg/kg/día. Existe un preparado intravenoso.

### Oxcarbazepina

La oxcarbazepina es un cetoanálogo de la carbamazepina (McAuley et al, 2002). Con una estructura diferente en la posición 10,11 del núcleo de dibenzazepina, la oxcarbazepina se metaboliza al metabolito activo principal 10-hidroxi-carbazepina (MHD), que es el derivado monohidroxi de la oxcarbazepina, más que a la forma epóxido de la carbamazepina. Sin embargo, el mecanismo de acción y el espectro de actividad antiepiléptica de la oxcarbazepina son similares a los de la carbamazepina.

**Metabolismo.** La oxcarbazepina se absorbe casi totalmente a través del tubo digestivo en los seres humanos. Los alimentos tienen poco efecto en la biodisponibilidad. La conversión de la oxcarbazepina en el hígado por mecanismos reductores es rápida y casi completa, de forma que se considera un profármaco del compuesto activo MHD. El sistema del citocromo P450 desempeña un papel relativamente menor en el metabolismo del fármaco. El MHD se inactiva por glucuronconjugación, y se elimina principalmente por excreción renal. La diferencia en el tipo de metabolismo entre los dos fármacos es importante, porque la oxcarbazepina no produce autoinducción, por lo que se originan pequeños cambios en la concentración con la administración crónica. La oxcarbazepina y el MHD tienen una unión proteica de moderada a baja. No obstante, la oxcarbazepina interacciona con diversos fármacos, incluidos los anticonceptivos orales. La vida media del MHD en los adultos es aproximadamente de 8-10 horas.

**Administración.** La oxcarbazepina está indicada para las crisis parciales y, secundariamente, para las generalizadas. Puede sustituir rápidamente a la carbamazepina a aproximadamente 1,5 veces la dosis de carbamazepina. Con la conversión entre los dos fármacos debe prestarse una especial atención a por lo menos dos temas. Primero, debe tenerse en cuenta cualquier alteración de la función renal, especialmente en los ancianos, y la conversión debe ajustarse en consecuencia. Segundo, debe actuarse con precaución con el cambio entre oxcarbazepina y carbamazepina y la coadministración de otros fármacos metabolizados por las enzimas microsomales hepáticas. Debido a que la oxcarbazepina no induce las enzimas hepáticas, las concentraciones de otros agentes metabolizados por esta vía pueden cambiar espectacularmente. Cuando se utiliza en monoterapia, la dosis inicial recomendada es de 300-600 mg en los adultos y de 10 mg por kg en los niños. Las dosis pueden aumentarse si es necesario y si se toleran. Las dosis diarias recomendadas son 900-3.000 mg al día en los adultos y 30 mg/kg en los niños, en tres dosis divididas. Los efectos adversos son similares a los de la carbamazepina, aunque la hiponatremia leve puede ser ligeramente más frecuente con la oxcarbazepina. Aproximadamente un tercio de los pacientes con alergia a la carbamazepina pueden mostrar reactividad cruzada con la oxcarbazepina. Se ha observado un beneficio terapéutico en el intervalo de 5-50 mg/l, pero, igual que sucede con otros antiepilépticos, es probable que varíe ampliamente.

### Fenobarbital

El fenobarbital es el más antiguo de los FAE habitualmente utilizados, con eficacia establecida frente a las crisis parciales y tónicoclónicas generalizadas. Su mecanismo de acción consiste en prolongar los potenciales postsinápticos inhibitorios al aumentar el tiempo de apertura medio de los canales del cloro y la duración de las descargas de actividad neuronal inducidas por GABA (Brodie y Dichter, 1996).

**Metabolismo.** La vida media es de 72-96 horas en los adultos y más prolongada en los niños (Brodie y Dichter, 1996). Se une moderadamente a las proteínas, pero induce las enzimas hepáticas, produciendo interacciones significativas con el metabolismo de otros fármacos.

**Administración.** Una gran ventaja del fenobarbital, junto con la fenitoína, es que puede administrarse por vía intravenosa para el tratamiento del estado epiléptico. Sin embargo, en el tratamiento crónico los efectos adversos limitan su papel como fármaco de primera línea. Las reacciones adversas habituales son sedación o sensación de fatiga

y cansancio en los adultos, e hiperactividad e irritabilidad en los niños. El fenobarbital a veces desencadena depresión, cambios atrícticos y contractura de Dupuytren.

### Fenitoína

Las propiedades anticonvulsivas de la fenitoína se establecieron hace más de 50 años. Tiene propiedades antiepilépticas para controlar las crisis parciales y tónicoclónicas generalizadas, y parece actuar por bloqueo dependiente del voltaje de los canales del sodio (Brodie y Dichter, 1996).

**Metabolismo.** La absorción gastrointestinal es relativamente lenta, y puede ser errática en los niños pequeños. Igual que con la carbamazepina y los barbitúricos, el metabolismo se produce a través del sistema oxidada de función mixta hepático P450. Las enzimas catabólicas para la fenitoína son saturables, lo que da lugar a una cinética de orden cero; en el punto de saturación, un pequeño aumento de la dosis produce grandes cambios en la concentración sérica. La fenitoína presenta una alta unión a las proteínas, de forma que las enfermedades sistémicas y la interacción con otros fármacos pueden cambiar la concentración de su fracción libre.

**Administración.** La fenitoína tiene una vida media relativamente prolongada (9-40 horas), lo cual permite la administración de una dosis al día en los adultos y dos veces al día en los niños. Los efectos adversos son neurotoxicidad relacionada con la dosis (nistagmo, mareo, marcha inestable y letargia), reacciones cutáneas por hipersensibilidad, hiperplasia gingival, hirsutismo y rasgos faciales toscos. La fenitoína produce hipocalcemia en los pacientes no ambulatorios al alterar la absorción de la vitamina D, y produce anemia megaloblástica al interferir en el metabolismo del folato. Se recomienda administrar suplementos de folato, especialmente a las mujeres en edad fértil. La fenitoína y otros FAE metabolizados en el hígado pueden alterar el metabolismo de los anticonceptivos orales y reducir su eficacia.

La fosfenitoína, un profármaco hidrosoluble de la fenitoína, está disponible para la administración intravenosa o intramuscular (v. «Estado epiléptico», anteriormente en este capítulo). Es menos irritante que la fenitoína, y en muchos casos puede ser la forma preferida para la administración parenteral (Brodie y Dichter, 1996).

### Pregabalina

La pregabalina (3-isobutil GABA) se une a la subunidad  $\alpha_2\gamma_5$  de los canales iónicos del calcio dependientes del voltaje, como la gabapentina (Shneker y McAuley, 2005; Stefan y Feuerstein, 2007). Tiene un mecanismo y un espectro de acción similares a los de la gabapentina.

**Metabolismo.** La pregabalina se absorbe rápidamente en el tubo digestivo de forma lineal. El metabolismo es mínimo y se excreta por los riñones. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en 24-48 horas. No se han identificado interacciones con otros fármacos.

**Administración.** La pregabalina es eficaz para las crisis parciales. Es más potente que la gabapentina con una dosis eficaz de 3 a 10 veces menor que la de aquella. Se obtuvieron tasas de respondedores del 50% con 600 mg/día en adultos, y dosis de sólo 150 mg/día pueden

ser eficaces. Se recomienda la administración dos veces al día y su empleo como fármaco complementario. Los efectos adversos incluyen mareo, somnolencia, ataxia y aumento de peso.

### Primidona

La primidona está estructuralmente relacionada con los barbitúricos, y se convierte en fenobarbital y feniletil melinamida (PEMA). El propio fármaco y sus metabolitos tienen actividad antiepiléptica (Brodie y Dichter, 1996). Ello permite una actividad antiepiléptica con niveles más bajos que con fenobarbital, aunque el uso concomitante de otros fármacos puede aumentar la tasa de conversión a fenobarbital.

### Tiagabina

La tiagabina inhibe la recaptación neuronal y glial de GABA y, por tanto, prolonga su actividad sináptica. De esta forma, aumenta la inhibición mediada por GABA. No tiene efecto en otros sitios de neurotransmisores ni afecta a los canales del sodio ni a los del calcio. La tiagabina parece eficaz en las crisis parciales y tónicoclónicas secundariamente generalizadas (Schachter, 1999).

**Metabolismo.** La tiagabina se absorbe casi completamente a través del tubo digestivo, y los alimentos sólo enlentecen la velocidad de absorción. El fármaco se metaboliza ampliamente por la isoforma 3A del sistema citocromo P450 en el hígado. Los inductores enzimáticos potencian significativamente el metabolismo de la tiagabina, pero este fármaco no parece alterar las concentraciones de otros medicamentos (Schachter, 1999).

**Administración.** En los adolescentes y en los adultos, la dosis inicial recomendada es de 4 mg al día, con aumentos graduales de 4 a 8 mg en intervalos semanales, hasta 32 mg al día en los adolescentes o 56 mg al día en los adultos, en dosis divididas. Los efectos adversos descritos son cansancio, mareo, confusión y molestias digestivas. La tiagabina no parece tener el efecto constrictor del campo visual que se observa con la vigabatrina.

### Topiramato

El topiramato tiene una actividad antiepiléptica de amplio espectro con por lo menos cuatro mecanismos de acción: bloqueo de los canales del sodio dependientes del voltaje, potenciación del GABA, antagonismo de un subtipo kainato del receptor glutamato, e inhibición débil de la anhidrasa carbónica. Es eficaz frente a las crisis parciales, y secundariamente frente a las generalizadas, además de crisis tónicoclónicas generalizadas no focales y *drop attacks* en individuos con síndrome de Lennox-Gastaut (Glauser, 1999).

**Metabolismo.** La farmacocinética del topiramato es lineal, y el fármaco se excreta esencialmente inalterado en la orina. Igual que sucede con otros fármacos de eliminación renal, la dosis debe ajustarse en caso de alteración de la función renal. La fenitoína y la carbamazepina pueden aumentar el aclaramiento. El topiramato puede inducir débilmente las enzimas hepáticas y disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales con dosis bajas.

**Administración.** En los adultos, la dosis inicial recomendada de topiramato es de 50 mg, que puede aumentarse gradualmente de forma semanal o cada 2 semanas en incrementos de 25-50 mg hasta

los 400 mg en dos dosis divididas. Los efectos adversos cognitivos pueden ser limitantes y exacerbarse con una dosis inicial demasiado alta o un aumento demasiado rápido de la dosis. Otros efectos adversos son temblor, mareo, ataxia, cefalea, fatiga, molestias digestivas y litiasis renal. Puede producirse glaucoma de ángulo agudo, y todo cambio visual o dolor ocular merecen una evaluación inmediata.

### Ácido valproico

El ácido valproico es un fármaco versátil, con eficacia demostrada frente a las crisis tónicoclónicas primarias generalizadas, de ausencia y mioclónicas. También es eficaz para las crisis parciales (Brodie y Dichter, 1996). Actúa por descarga neuronal repetitiva sostenida limitante a través del bloqueo dependiente del voltaje de los canales del sodio, aunque probablemente tiene otros mecanismos de acción, como aumentar la inhibición del GABA.

**Metabolismo.** El ácido valproico se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y tiene una vida media de entre 7 y 17 horas (Brodie y Dichter, 1996). El ácido valproico se metaboliza en el hígado, pero no produce inducción enzimática. Puede inhibir varias funciones metabólicas hepáticas, como la oxidación, conjugación y epoxidación. Además, presenta una alta unión a las proteínas. Estas características contribuyen a interacciones complejas con otros antiepilépticos. En general, las concentraciones sanguíneas de ácido valproico son menores con monoterapia que con politerapia.

**Administración.** El ácido valproico puede administrarse dos veces al día; la administración más frecuente de dosis más bajas limita los efectos adversos digestivos, especialmente en los niños (Brodie y Dichter, 1996). Está disponible una formulación intravenosa. A diferencia de otros FAE, las concentraciones plasmáticas de ácido valproico no están claramente relacionadas con su efecto o toxicidad. En la práctica clínica, muchos pacientes toleran concentraciones de hasta 150-200 pg/ml, pero con estos niveles más altos la unión proteica del fármaco aumenta de forma no lineal (Glauser y Pippenger, 2000).

Son efectos adversos relativamente habituales el temblor, el aumento de peso, el debilitamiento del cabello y la hinchazón de los tobillos. Las formulaciones de ácido valproico originan molestias digestivas con mayor frecuencia que los preparados de valproato sódico o divalproex sódico. La sedación puede ser un problema, más habitualmente al inicio del tratamiento o con dosis altas. Las reacciones más graves incluyen pancreatitis, supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad es infrecuente en los adultos, pero puede observarse en el orden de uno de cada 700 casos de niños menores de 2-3 años. Las manifestaciones clínicas son similares a las del síndrome de Reye. Los principales factores de riesgo de hepatotoxicidad son la coadministración de otros fármacos metabolizados en el hígado y los errores congénitos subyacentes del metabolismo. Es habitual encontrar aumentos crónicos entre leves y moderados de las enzimas hepáticas, y no indican una hepatotoxicidad grave. El ácido valproico interfiere en el ciclo de la urea y origina un aumento entre leve y moderado de la concentración sérica de amonio, con frecuencia asintomático. También suprime la médula ósea y altera la función plaquetaria. El valproato es un fármaco versátil, con eficacia demostrada frente a las crisis primarias tónicoclónicas generalizadas, de ausencia y mioclónicas. Se utiliza como fármaco de segunda línea frente a crisis parciales.

### Vigabatrina

La vigabatrina aumenta la acción GAB Aérgica a través de una inhibición irreversible de la enzima catalítica GABA-transaminasa. Es eficaz en el tratamiento de las crisis parciales y secundariamente generalizadas, además de en los espasmos del lactante (French, 1999). El fármaco se ha utilizado en muchos países del mundo, incluido Canadá, aunque la FDA no ha aprobado su empleo en Estados Unidos por la observación de que produce una microvascularización reversible, relacionada con la dosis de la mielina en la sustancia blanca del cerebro de diversas especies animales. Estos cambios no se han observado en el cerebro humano. Sin embargo, recientemente se ha comunicado una constricción de los campos visuales con conservación del campo nasal con vigabatrina.

**Metabolismo.** La vigabatrina es hidrosoluble, y la absorción gastrointestinal no se afecta con los alimentos. El fármaco se elimina principalmente a través de los riñones. Debido a que el mecanismo de acción es por inhibición irreversible de la GABA-transaminasa, el efecto antiepiléptico puede prolongarse y no depender completamente del metabolismo del fármaco. La regeneración de la actividad de la GABA-transaminasa puede tardar 3 o más días después de suspender el tratamiento.

**Administración.** En varios estudios se ha observado la eficacia de vigabatrina en el control de las crisis parciales. Aunque parece eficaz en el tratamiento de los espasmos del lactante, la vigabatrina puede exacerbar las crisis asociadas con síndromes de epilepsia primaria generalizada. Los efectos adversos son somnolencia, mareo y aumento de peso. Puede producir agitación, confusión y psicosis; no se recomienda para los pacientes con antecedentes de enfermedad mental. La constricción de los campos visuales periféricos parece deberse a una afectación selectiva de la disfunción de los conos retinianos con conservación de la visión central. En algunos casos, los individuos afectados no son conscientes del déficit.

### Zonisamida

La zonisamida, un derivado benzisoxazol, es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica, pero éste no parece ser su principal mecanismo de actividad antiepiléptica (Leppik, 1999). Igual que muchos FAE, tiene múltiples mecanismos de acción. De forma parecida a la fenitoína y la carbamazepina, la zonisamida bloquea la descarga repetitiva sostenida a través de un efecto en los canales del sodio dependientes del voltaje. Sin embargo, su espectro de acción más amplio es probablemente consecuencia de su capacidad para reducir las corrientes del calcio de tipo T dependientes del voltaje, modular la inhibición mediada por GABA y facilitar la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica.

**Metabolismo.** La zonisamida se absorbe rápida y casi completamente en el tubo digestivo. La unión proteica es baja, y tiene una vida media relativamente larga, de más de 24 horas en estudios de monoterapia. El metabolismo se produce principalmente por mecanismos reductores y de conjugación. La zonisamida y sus metabolitos se eliminan principalmente por la orina. Los fármacos que inducen el citocromo P450, como la carbamazepina y la fenitoína, disminuyen los niveles de zonisamida al acortar el tiempo de eliminación. Por el contrario, la lamotrigina inhibe el aclaramiento y aumenta los niveles de zonisamida. Ésta por sí misma parece tener efectos limitados en los niveles de otros FAE.

**Administración.** La zonisamida tiene una actividad de amplio espectro. Es eficaz frente a las crisis parciales y secundariamente generalizadas, además de en las crisis primarias generalizadas, de ausencia y mioclónicas. La medicación se tolera bien, y los efectos adversos más frecuentes son, en su mayoría, somnolencia, ataxia, anorexia, fatiga, mareo, confusión e incluso agitación y pensamiento anómalo. En estudios de Estados Unidos y Europa, aproximadamente el 2-4% de los sujetos desarrollaron litiasis renal, pero la tasa observada fue espectacularmente menor en estudios japoneses. Además, debido a que es una sulfonamida, debe prestarse atención a los individuos con hipersensibilidad a las sulfamidas. Se han descrito casos de reacciones alérgicas.

En los adultos, la dosis inicial recomendada es actualmente de 100-200 mg al día, con aumentos en intervalos de 2 semanas, aproximadamente. Una dosis de mantenimiento objetivo se sitúa entre 200 y 600 mg al día. La dosis de inicio recomendada en los niños es de 2-4 mg/kg al día, hasta un máximo de 12 mg/kg al día. Se ha observado beneficio terapéutico con niveles en el intervalo de 20-30 mg por ml, pero es probable que el beneficio varíe ampliamente, como sucede con otros antiepilépticos.

## Otros tratamientos médicos de la epilepsia

En un número significativo de pacientes, las crisis son refractarias a los FAE. En casos especiales, se han utilizado varios fármacos para el tratamiento de las crisis.

### Corticoides

Los corticoides desempeñan un papel concreto en el tratamiento de las crisis. La ACTH y la prednisona se han utilizado como tratamiento de primera línea en los espasmos del lactante (Mikati et al, 2002). Sigue sin determinarse si los FAE más nuevos relegarán su uso al tratamiento de segunda línea. Además, los corticoides se utilizan en casos refractarios de síndrome de Lennox-Gastaut y afasia epiléptica adquirida. La mayor limitación son sus efectos adversos graves.

### Inhibidores de la anhidrasa carbónica

La acetazolamida se utiliza como terapia adyuvante en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut y las crisis de ausencia (Mikati et al, 2002). Su mecanismo de acción puede ser bloquear los efectos despolariantes del bicarbonato como resultado de la intensa activación del receptor GABA.

### Dieta cetógena

El efecto beneficioso del ayuno en las crisis se ha identificado desde la antigüedad (Wheless et al, 2001). A principios de la década de 1900, el ayuno prolongado se utilizó para el tratamiento de varias crisis. En aquel momento, los investigadores identificaron la capacidad de una dieta rica en grasas, hipoproteica y baja en hidratos de carbono para mantener un estado estable de cetosis y acidosis leve, simulando inanición. Los primeros artículos documentaron la efectividad de la dieta; sin embargo, la disponibilidad de los FAE llevó a una disminución de su uso. En la década de 1990 volvió a resurgir el interés. El protocolo básico requiere una dieta con una relación grasa-hidratos de carbono-más-proteína de 4 a 1 sobre una base calórica. Una modificación de la dieta utiliza aceite de triglicéridos de cadena media (TCM) y permite una mayor cantidad de hidratos de carbono.

La dieta con aceite de TCM no es claramente más beneficiosa ni tampoco se tolera mejor. Los estudios controlados de la dieta son limitados, pero en la práctica clínica es claramente beneficiosa en un grupo de pacientes que no han respondido a los FAE. Se utiliza predominantemente en los niños. De un tercio a la mitad de los pacientes interrumpen la dieta a los 3-6 meses sin beneficio. Los efectos adversos incluyen letargia, molestias abdominales, acidosis, nefrolitiasis, y la posibilidad de exacerbar trastornos metabólicos.

## Cirugía

### Indicaciones y evaluación

Aproximadamente el 20-40% de los pacientes con epilepsia no responden a los anticonvulsivos (Stefan et al, 2001; Zimmerman y Sirven, 2003). No existe consenso en cuanto a la definición de la epilepsia no tratable; sin embargo, la ausencia de respuesta a dos o tres FAE debe conducir a la remisión del paciente a un centro de epilepsia terciario. El período de tiempo para definir la intratabilidad tampoco está claro, y oscila entre 6 meses y 2 años, según la situación clínica. Las crisis pueden no responder al tratamiento médico por diversas causas. El individuo puede presentar crisis psicógenas, el diagnóstico puede ser inexacto y el tratamiento inadecuado, el cumplimiento del tratamiento, inadecuado, o el trastorno epiléptico puede ser refractario a los FAE actualmente disponibles.

Un grupo de individuos con crisis no tratables, que se ha calculado que es del 1,33-4,50% de los epilépticos, pueden ser candidatos a cirugía (Rosenow y Luders, 2001; Sirven, 2003; Zimmerman y Sirven, 2003). El objetivo de la cirugía epiléptica, librarse de las crisis, debe sopesarse frente al riesgo de déficits funcionales debidos a la cirugía. En algunos casos, no es posible realizar un procedimiento curativo y deben considerarse procedimientos alternativos. La decisión de seguir un remedio quirúrgico para las crisis debe equilibrarse con un amplio abanico de temas psicosociales, como la calidad de vida del individuo. En un estudio, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal intratable fueron aleatorizados a lobectomía temporal anterior o a un año adicional de tratamiento médico. Al cabo de un año, el 58% de los pacientes del grupo quirúrgico no tenían crisis, en comparación con el 8% de los pacientes tratados médicamente (Wiebe et al, 2001). Los del grupo quirúrgico describieron una calidad de vida más alta.

La existencia de un trastorno psiquiátrico o deterioro cognitivo no es una contraindicación de la cirugía, pero hay factores psicosociales que pueden impedir que un paciente sea apto para la cirugía. La evaluación quirúrgica requiere una considerable colaboración, y no debería considerarse en los pacientes que no son capaces de colaborar plenamente. Los antecedentes de incumplimiento de la medicación no sólo indican que el tratamiento médico puede controlar las crisis, sino que también son señal de un paciente no colaborador que quizá no cumplirá con la evaluación preoperatoria. El proceso de evaluación y tratamiento puede verse afectado por diversos trastornos de la conducta y emocionales. Algunos pacientes y sus familias tienen esperanzas irreales respecto a la cirugía. Los trastornos sociales y psicológicos pueden relacionarse con el trastorno epiléptico y no necesariamente curarse con la cirugía. El deterioro cognitivo no es una contraindicación absoluta de la cirugía, pero con frecuencia se necesita un nivel básico de comprensión del proceso de evaluación de la cirugía. Por último, los pacientes con frecuencia requieren un apoyo significativo durante el proceso de evaluación y en el período postoperatorio. Deben considerarse cuidadosamente la disfunción grave de la familia o en la estructura de apoyo del paciente al decidir si se interviene.



La decisión de que el tratamiento médico ha fallado no es absoluta, sino una conclusión conjunta entre médico, paciente y familia. Es deseable el control completo de las crisis, aunque no es necesario en todos los casos. Las crisis que son infrecuentes o no interfieren significativamente en las actividades de la vida diaria, como las crisis parciales simples breves o las crisis nocturnas, pueden no justificar la cirugía.

La evaluación de la cirugía en un individuo epiléptico es un proceso gradual basado en múltiples pruebas para definir el foco cortical del inicio de la crisis y trazar la función cerebral que podrá afectarse con la extirpación quirúrgica. El objetivo es determinar la *zona epileptogénica*, el área de corteza cerebral indispensable para la formación de las crisis epilépticas (Rosenow y Luders, 2001). Las técnicas actualmente disponibles no definen toda la región de corteza cerebral con potencial epileptogénico, de forma que debe deducirse por caracterización de otras cinco zonas. La *zona sintomática* es el área cortical que produce síntomas ictales cuando se activa con descargas epileptiformes. Los síntomas pueden indicar la lateralización de la crisis o incluso su localización. Sin embargo, gran parte de la corteza cerebral es silente sintomáticamente, por lo que los síntomas pueden reflejar los lugares de propagación de la crisis, más que su inicio. La *zona irritativa* es el área de tejido cortical que genera puntas intercríticas electrográficas, que pueden medirse por EEG, MEG o puntas desencadenadas por RMf. Las descargas intercríticas suelen ser asintomáticas. Pueden existir múltiples zonas irritativas, y no todas darán lugar a crisis organizadas. La *zona de inicio de la crisis* es el área de la corteza desde donde se originan las crisis. El EEG del cuero cabelludo puede ser útil para determinar la zona de inicio de la crisis, aunque la sensibilidad de la localización precisa es baja debido a la atenuación de la señal eléctrica como resultado de múltiples capas de tejido y de la distancia de los electrodos desde la corteza. En muchos casos, la señal EEG detecta actividad ictal relativamente tardía en la crisis después de una propagación considerable de las descargas epilépticas. Los electrodos invasivos colocados directamente en la superficie cortical o los electrodos profundos insertados en estructuras cerebrales profundas pueden localizar más directamente la zona de inicio de la crisis. La utilidad de los electrodos invasivos está basada en si están directamente sobre o en la zona cortical del inicio de la crisis. La SPECT ictal puede ayudar a localizar la zona de inicio de la crisis. Cuando la zona de inicio de la crisis es igual a la zona epileptogénica, la extirpación quirúrgica de la región de origen de la crisis aumenta la probabilidad de controlar la crisis. Si la zona epileptogénica es más amplia que la zona de inicio de la crisis, la extirpación simple de la región cortical del inicio de la crisis aumenta el riesgo de que otras zonas se vuelvan epileptogénicas.

La *lesión epileptogénica* es una alteración estructural que causa crisis epilépticas. Habitualmente, estas lesiones se definen en la RM de alta resolución. No todas las lesiones son epileptogénicas, y con los estudios de imagen puede detectarse más de una lesión. Con frecuencia es necesario realizar una monitorización invasiva para determinar si la lesión está desencadenando las crisis. Otro problema es que las crisis pueden proceder de una reacción de los tejidos circundantes a la lesión, más que de la propia lesión. Por último, la RM puede no detectar una lesión o toda la extensión de una lesión identificada. Si no se consigue extirpar las lesiones no detectadas o el tejido circundante afectado secundariamente, es posible que fracase el tratamiento después de la cirugía. La *zona de déficit funcional* es el área de la corteza cerebral funcionalmente anómala durante el período intercrítico. Clínicamente, esta zona puede determinarse por la afectación sintomática evaluada por una exploración neurológica o neuropsicológica. Otras pruebas, como EEG o PET y SPECT intercríticas,

pueden señalar el deterioro funcional de la función cortical. La región de déficit funcional no se relaciona bien con la zona epileptogénica. Por ejemplo, con MTS y un foco de crisis en las estructuras del lóbulo mesial temporal puede haber hipometabolismo difuso del lóbulo temporal en los estudios de FDG-PET.

Además de las diversas regiones afectadas por el foco de la crisis, deben identificarse las regiones de la corteza cerebral responsables de las funciones críticas, definidas como corteza elocuente. La crisis puede iniciarse en o cerca de dicha área de la corteza elocuente. Todo intento de extirpar un área de este tipo en caso de cirugía podría causar déficits inaceptables. Las técnicas utilizadas para definir las regiones críticas de la corteza cerebral incluyen estimulación eléctrica a través de electrodos corticales, potenciales evocados, MEG y RMf. Además, se utiliza la prueba de Wada, en la que se anestesia transitoriamente un hemisferio cerebral por inyección intracarotídea de amobarbital sódico, para estudiar el lenguaje y la memoria del otro hemisferio.

En la evaluación de una persona para cirugía, las pruebas elegidas se adaptan a la situación clínica. Si hay concordancia con los resultados de las pruebas, puede plantearse la cirugía sin monitorización invasiva. Si los resultados de las pruebas son discordantes o no concluyentes, es necesario realizar la monitorización cortical invasiva para localizar el foco de la crisis.

## Procedimientos quirúrgicos

### Lobectomía temporal anterior

La lobectomía temporal anterior es la intervención más frecuente en la epilepsia (Zimmerman y Sirven, 2003). El procedimiento puede realizarse con anestesia general o estando el paciente despierto con sedación y anestesia local para poder localizar las áreas del lenguaje en el hemisferio cerebral dominante. Con el procedimiento estándar, se resecan los 3-3,5 cm anteriores del lóbulo temporal medidos junto a la circunvolución temporal media. Se extirpan aproximadamente 3-4 cm del hipocampo con el uncus. Posteriormente, se conserva la mitad superior de la circunvolución temporal superior. Un procedimiento alternativo es la amigdalohipocampectomía selectiva. Además de los riesgos estándar de la neurocirugía, como la infección y la hemorragia, los efectos adversos de la lobectomía temporal anterior pueden ser un defecto del cuadrante superior del campo visual contralateral, dificultades para nombrar y memorizar con resecciones del hemisferio dominante, y complicaciones psiquiátricas. La probabilidad de controlar las crisis es de hasta el 80% cuando existen signos en la RM de atrofia hipocámpica unilateral, aunque las tasas globales descritas con mayor frecuencia de control de las crisis son del 60-70% (So, 2002; Wolf, 2003). La recurrencia de las crisis después del procedimiento suele ser consecuencia de tejido hipocámpico residual.

### Resección cortical focal y lesionectomía

Las alteraciones del lóbulo temporal neocortical y los focos de crisis extratemporales son menos frecuentes que las del lóbulo mesial temporal (Zimmerman y Sirven, 2003). Las crisis del lóbulo frontal, el segundo tipo más habitual de epilepsia parcial sintomática, representan el 5-15% de las crisis remitidas para evaluación quirúrgica. La RM de alta resolución es crucial para detectar malformaciones focales y con frecuencia leves malformaciones de desarrollo cortical. Si no se detecta una lesión en los estudios de imagen convencionales, es necesario realizar estudios de imagen funcionales, como PET y SPECT, para ayudar a localizar el foco de la crisis. En la mayoría de los casos, es necesario implantar electrodos corticales y, posiblemente, electrodos profundos para localizar mejor el foco de la crisis y su



relación con la corteza elocuente. Será necesario entrar como mínimo dos veces en el quirófano, la primera para la implantación de los electrodos y, después, una segunda vez para la retirada de los electrodos y la resección cortical, si es posible. Los riesgos de la intervención se complican más por los riesgos de los electrodos implantados crónicamente (v. «Monitorización invasiva» anteriormente). Cuando se identifica una lesión cortical, el objetivo de la evaluación es determinar la coincidencia entre el lugar de inicio de la crisis y la lesión. Con frecuencia es necesario implantar electrodos. Los riesgos de la intervención se relacionan con la naturaleza de la lesión; el riesgo de recurrencia de la crisis se determina por si se reseca el foco de la crisis, que puede estar en el tejido circundante. Globalmente, la frecuencia sin crisis de las resecciones corticales focales es del 40-60% (Zimmerman y Sirven, 2003), pero puede ser de hasta el 70-90% en caso de lesiones bien definidas (So, 2002).

#### ***Transecciones subpiales múltiples***

Los focos de crisis en o cerca de regiones de la corteza cerebral funcional no suelen ser susceptibles de resección completa. En estos casos, pueden realizarse transecciones subpiales múltiples. Se hacen múltiples incisiones pequeñas perpendiculares a la superficie de la circunvolución, justo debajo de la pia, en intervalos de aproximadamente 5 mm. El objetivo del procedimiento es interrumpir las fibras que se extienden lateralmente y conservar los axones verticales. Ello limita la propagación de la crisis y preserva la función cortical descendente. A veces el procedimiento se utiliza solo, pero con frecuencia se combina con resecciones corticales limitadas (Zimmerman y Sirven, 2003).

#### ***Hemisferectomía***

La hemisferectomía se utiliza en los casos en los que no se localiza el foco de la crisis, pero se sabe que está limitado a un hemisferio. Son ejemplos de ello el síndrome de Sturge-Weber, las displasias corticales difusas, la hemimegalencefalia, las lesiones congénitas unilaterales y la encefalitis de Rasmussen. La hemisferectomía proporciona un control completo de las crisis en alrededor de la mitad de los pacientes, y el control de las crisis parciales en un 30-40% adicional de pacientes (Devlin et al, 2003). Con frecuencia, se observa una mejoría de la función cognitiva y del comportamiento por el descenso en la frecuencia de las crisis. La hemisferectomía no suele empeorar significativamente la afectación motora o sensitiva, porque la corteza afectada ya está disfuncional. Técnicas quirúrgicas más nuevas han disminuido notablemente las complicaciones del procedimiento, como la hidrocefalia obstructiva, la hemosiderosis, la hemorragia y la infección.

#### ***Callosotomía***

La callosotomía es un procedimiento paliativo utilizado para interrumpir las vías de propagación de la actividad de la crisis, más que para eliminar el foco. Sus indicaciones no están claramente definidas (Zimmerman y Sirven, 2003). Las crisis generalizadas, especialmente las crisis atónicas, son aquellas que obtienen el mayor beneficio de la sección callosa. La sección parcial con frecuencia tiene la misma eficacia, y no está claro si es necesario realizar una callosotomía completa o incluso una comisurotomía total para poder controlar las crisis. Los déficits potenciales significativos incluyen heminegligencia, mutismo y disfunción de la coordinación motora. Es infrecuente que las crisis se interrumpan completamente, aunque el 50-80% de los pacientes se benefician de una disminución de la gravedad de las crisis, especialmente en cuanto a caídas súbitas y lesión secundaria.

#### ***Estimulación del nervio vago***

En 1997, FDA aprobó la prótesis neurociérbica, un estimulador del nervio vago para el tratamiento adyuvante de las crisis de inicio parcial refractarias, en los adultos y en los adolescentes de más de 12 años (Schachter y Saper, 1998; Wheless et al, 2001). Se desconoce el mecanismo de acción de la estimulación del nervio vago (ENV); sin embargo, desde hace tiempo se sabe que la estimulación mecánica del nervio vago o del seno carotídeo produce un enlentecimiento del EEG, independiente de los efectos cardiovasculares. Además, en experimentos con animales la estimulación vagal de baja frecuencia (1-17 Hz) produce sincronización EEG, mientras que la estimulación con frecuencias más altas (> 30 Hz) origina desincronización. Parece ser que estas respuestas median a través de fibras sensitivas aferentes, que constituyen hasta el 80% de las fibras del nervio vago. Estas fibras sensitivas, con cuerpos celulares en el ganglio nodoso, transmiten un *input* sensorial de sistemas orgánicos internos y realizan sinapsis en el núcleo del tracto solitario. Las vías de salida del núcleo del tracto solitario incluyen: 1) neuronas pregangliónicas autónomas y motoneuronas somáticas en el bulbo y en la médula espinal; 2) la formación reticular del bulbo, y 3) proyecciones ascendentes hacia el presencéfalo a través del núcleo parabraquial y de los núcleos talámicos. Las regiones invadidas incluyen hipotálamo, amígdala, corteza insular y proyecciones corticales más amplias.

La ENV está indicada actualmente como tratamiento adyuvante de las crisis parciales refractarias. El dispositivo se coloca de forma quirúrgica, habitualmente con anestesia general y estancia nocturna para la mayoría de los pacientes. Se coloca una derivación bipolar alrededor del nervio vago izquierdo en el cuello y un generador de señales programable en una bolsa subcutánea de la pared torácica, justo debajo de la clavícula izquierda. La programación de las secuencias del pulso en los individuos se realiza por señales de radiofrecuencia con una sonda de programación y un ordenador portátil. Los protocolos de estimulación se adaptan a cada paciente para lograr el control óptimo de las crisis. Los protocolos de alta estimulación con pulsos de 30 segundos aumentados cíclicamente cada 5 minutos parecen ser más eficaces que las velocidades de estimulación con frecuencias más bajas cada 90-180 minutos. Las secuencias de pulso más rápidas también son eficaces. El paciente o un acompañante puede activar el dispositivo con un imán manual para interrumpir las crisis o reducir su intensidad. El dispositivo suele tolerarse bien. Los efectos adversos durante la estimulación incluyen ronquera o alteración de la voz, dolor de garganta, tos, disnea, parestesia y dolor muscular. Los efectos adversos debidos a la cirugía son infrecuentes, pero incluyen parálisis de las cuerdas vocales, parálisis de los músculos faciales inferiores y acumulación de líquido alrededor del dispositivo. Los datos acumulados indican que la ENV reduce eficazmente la frecuencia e intensidad de las crisis en muchos pacientes, aunque es infrecuente que el control sea completo. Se están realizando estudios para evaluar la ampliación de la indicación de la ENV.

#### ***Radiocirugía estereotáctica***

La radiocirugía es una técnica que utiliza la localización estereotáctica combinada con múltiples haces cruzados de una fuente de radiación muy colimada para realizar la intervención en lesiones localizadas del cerebro (Romanelli y Ansel, 2006). La mayoría de procedimientos se realizan con el bisturí gamma, que emplea múltiples fuentes individuales de cobalto-60 que emiten radiación gamma, dispuestas en forma de casco, o sistemas formados por un acelerador lineal (LINAC), que se basan en el *gantry* y giran alrededor de una diana para liberar haces únicos de radiación de alta energía a la diana. Los primeros tra-

bajos sobre estas técnicas se han centrado en el tratamiento de la epilepsia basada en la lesión por malformaciones arteriovenosas, cavernomas y tumores. Los estudios que incluyen la epilepsia relacionada con el tratamiento de malformaciones arteriovenosas no rotas han demostrado tasas libres de crisis que oscilan entre el 20 y el 85% (Romanelli y Anschel, 2006). Sin embargo, en algunas situaciones, las crisis no cambian o incluso empeoran. Los resultados variables derivan de diferencias en el diagnóstico, las estrategias terapéuticas y el seguimiento. En estudios más recientes se ha investigado el papel de la radiocirugía para la epilepsia temporal mesial o para los hamartomas hipotálamicos. Los resultados de múltiples estudios han demostrado que la radiocirugía puede ser eficaz, pero es posible que el control efectivo de las crisis no se alcance hasta 2 años después del procedimiento. Además, en el caso de la radiocirugía para la esclerosis temporal mesial, las secuelas neurológicas, como déficit del campo visual, pueden ser similares a las de la resección quirúrgica. El uso de la radiocirugía para el tratamiento de la epilepsia extratemporal, especialmente en regiones de corteza elocuente, sigue siendo un objetivo de esta técnica.

## Bibliografía

- Andermann, F., Kobayashi, E., & Andermann, E. 2005, Genetic focal epilepsies: state of the art and paths to the future, *Epilepsia*, vol. 46, suppl. 10, pp. 61-67
- Annegers, J. F., Hauser, W. A., Coan, S. P., et al. 1998, A population-based study of seizures after traumatic brain injuries, *N Engl J Med*, vol. 338, pp. 20-24
- Baumann, R. J., & Duffner, P. K. 2000, Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. American Academy of Pediatrics, *Pediatr Neurol*, vol. 23, pp. 11-17
- Bien, C. G., Widman, G., Urbach, H., et al. 2002, The natural history of Rasmussen's encephalitis, *Brain*, vol. 125, pp. 1751-1759
- Britton, J. W. 2002, Antiepileptic drug withdrawal: literature review, *Mayo Clin Proc*, vol. 77, pp. 1378-1388
- Brodie, M. J., & Dichter, M. A. 1996, Drug therapy: antiepileptic drugs, *N Engl J Med*, vol. 334, pp. 168-175
- Brodie, M. J., & Kwan, P. 2005, Epilepsy in elderly people, *BMJ*, vol. 331, pp. 1317-1322
- Burneo, J. G., Tellez-Zenteno, J., & Wiebe, S. 2005, Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence, *Epilepsy Res*, vol. 66, pp. 63-74
- Camfield, P., & Camfield, C. 2002, Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment, *Epilepsia*, vol. 43, pp. 27-32
- Cascino, G. D. 2001, Use of routine and video electroencephalography, *Neurol Clin*, vol. 19, pp. 271-287
- Chang, B. S., & Lowenstein, D. H. 2003, Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 60, pp. 10-16
- Chen, D. K., So, Y. T., & Fisher, R. S. 2005, Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 65, pp. 668-675
- Crunelli, V., & Leresche, N. 2002, Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks, *Nat Rev Neurosci*, vol. 3, pp. 371-382
- Dalby, N. O., & Mody, I. 2001, The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach, *Curr Opin Neurol*, vol. 14, pp. 187-192
- de Bittencourt, P. R., Adamolekun, B., Bharucha, N., et al. 1996a, Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology, *Epilepsia*, vol. 37, pp. 1121-1127
- de Bittencourt, P. R., Adamolekun, B., Bharucha, N., et al. 1996b, Epilepsy in the tropics: II. Clinical presentations, pathophysiology, immunologic diagnosis, economics, and therapy, *Epilepsia*, vol. 37, pp. 1128-1137
- Devinsky, O. 1999, Patients with refractory seizures, *N Engl J Med*, vol. 340, pp. 1565-1570
- Devinsky, O. 2004, Diagnosis and treatment of temporal lobe epilepsy, *Rev Neurol Dis*, vol. 1, pp. 2-9
- Devlin, A. M., Cross, J. H., Harkness, W., et al. 2003, Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence, *Brain*, vol. 126, pp. 556-566
- Drury, I. 2002, EEG in benign and malignant epileptic syndromes of childhood, *Epilepsia*, vol. 43, pp. 17-26
- Dulac, O. 2001, Epileptic encephalopathy, *Epilepsia*, vol. 42, pp. 23-26
- Duron, R. M., Medina, M. T., Martinez-Juarez, I. E., et al. 2005, Seizures of idiopathic generalized epilepsies, *Epilepsia*, vol. 46, suppl. 9, pp. 34-47
- Engel, J., Jr. 2001a, Classification of epileptic disorders, *Epilepsia*, vol. 42, p. 316
- Engel, J., Jr. 2001b, A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology, *Epilepsia*, vol. 42, pp. 796-803
- Engel, J., Jr., Wiebe, S., French, J., et al. 2003, Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons, *Neurology*, vol. 60, pp. 538-547
- Farhat, G., Yamout, B., Mikati, M. A., et al. 2002, Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients, *Neurology*, vol. 58, pp. 1348-1353
- Ferrie, C., Caraballo, R., Covanis, A., et al. 2006, Panayiotopoulos syndrome: a consensus view, *Dev Med Child Neurol*, vol. 48, pp. 236-240
- Ficker, D. M. 2000, Sudden unexplained death and injury in epilepsy, *Epilepsia*, vol. 41, pp. S7-S12
- Foldvary-Schaefer, N., & Falcone, T. 2003, Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management, *Neurology*, vol. 61, pp. S2-S15
- Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., et al. 2005, The epidemiology of epilepsy in Europe—a systematic review, *Eur J Neurol*, vol. 12, pp. 245-253
- French, J. A. 1999, Vigabatrin, *Epilepsia*, vol. 40, suppl. 5, pp. SI 1-SI6
- Gardiner, M. 2005, Genetics of idiopathic generalized epilepsies, *Epilepsia*, vol. 46, suppl. 9, pp. 15-20
- Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., et al. 2006, ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia*, vol. 47, pp. 1094-1120
- Glauser, T. A. 1999, Topiramate, *Epilepsia*, vol. 40, pp. S71-S80
- Glauser, T. A. 2000, Idiosyncratic reactions: new methods of identifying high-risk patients, *Epilepsia*, vol. 41, pp. S16-S29
- Glauser, T. A., & Pippenger, C. E. 2000, Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy, *Epilepsia*, vol. 41, pp. S6-S15
- Hanhan, U. A., Fiallos, M. R., & Orlowski, J. P. 2001, Status epilepticus, *Pediatr Clin North Am*, vol. 48, pp. 683-694
- Harden, C. L. 2000, Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it, *Epilepsia*, vol. 41, pp. S37-S44
- Hauser, W. A., Rich, S. S., Lee, J. R. J., et al. 1998, Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures, *N Engl J Med*, vol. 338, pp. 429-434
- Henriksen, O. 1998, An overview of benzodiazepines in seizure management, *Epilepsia*, vol. 39, pp. S2-S6
- Kaneko, S., Okada, M., Iwasa, H., et al. 2002, Genetics of epilepsy: current status and perspectives, *Neurosci Res*, vol. 44, pp. 11-30
- Karceski, S., Morrell, M. J., & Carpenter, D. 2005, Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, *Epilepsy Behav*, vol. 7, suppl. 1, pp. S1-S64; quiz pp. S65-S67
- Klein, P., & Herzog, A. G. 1998, Hormonal effects on epilepsy in women, *Epilepsia*, vol. 39, pp. S9-S16
- Knowlton, R. C. 2004, Multimodality imaging in partial epilepsies, *Curr Opin Neurol*, vol. 17, pp. 165-172
- Knudsen, F. U. 2000, Febrile seizures: treatment and prognosis, *Epilepsia*, vol. 41, pp. 2-9
- Korff, C. M., & Nordli, D. R., Jr. 2006, Epilepsy syndromes in infancy, *Pediatr Neurol*, vol. 34, pp. 253-263
- Kossoff, E. H., Vining, E. P., Pillas, D. J., et al. 2003, Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy etiology vs outcome, *Neurology*, vol. 61, pp. 887-890

- Koutroumanidis, M., & Smith, S. 2005, Use and abuse of EEG in the diagnosis of idiopathic generalized epilepsies, *Epilepsia*, vol. 46, suppl. 9, pp. 96-107
- Krauss, G. L., Krumholz, A., Carter, R. C., et al. 1999, Risk factors for seizure-related motor vehicle crashes in patients with epilepsy, *Neurology*, vol. 52, pp. 1324-1329
- Krumholz, A. 1999, Nonepileptic seizures: diagnosis and management, *Neurology*, vol. 53, pp. S76-S83
- Leppik, I. E. 1999, Zonisamide, *Epilepsia*, vol. 40, pp. S23-S29
- Lerche, H., Jurkat-Rott, K., & Lehmann-Horn, F. 2001, Ion channels and epilepsy, *Am J Med Genet*, vol. 106, pp. 146-159
- Loddenkemper, T., & Kotagal, R. 2005, Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy, *Epilepsy Behav*, vol. 7, pp. 1-17
- Loring, D. W., & Meador, K. J. 2001, Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment, *Epilepsia*, vol. 42, pp. 24-32
- Lowenstein, D. H. 2005, Treatment options for status epilepticus, *Curr Opin Pharmacol*, vol. 5, pp. 334-339
- Lowenstein, D. H., & Alldredge, B. K. 1998, Current concepts: status epilepticus, *N Engl J Med*, vol. 338, pp. 970-976
- Luders, H., Najm, I., & Wyllie, E. 2003, Reply to "Of cabbages and kings: some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts," *Epilepsia*, vol. 44, pp. 6-7
- Matsuo, F. 1999, Lamotrigine, *Epilepsia*, vol. 40, pp. S30-S36
- McAuley, J. W., Biederman, T. S., Smith, J. C., et al. 2002, Newer therapies in the drug treatment of epilepsy, *Ann Pharmacother*, vol. 36, pp. 119-129
- Mikati, M. A., Lepejian, G. A., & Holmes, G. L. 2002, Medical treatment of patients with infantile spasms, *Clin Neuropharmacol*, vol. 25, pp. 61-70
- Morris, G. L. 1999, Gabapentin, *Epilepsia*, vol. 40, pp. S63-S70
- Najm, I., Ying, Z., & Janigro, D. 2001, Mechanisms of epileptogenesis, *Neurol Clin*, vol. 19, pp. 237-250
- Nash, T. E., Singh, G., White, A. C., et al. 2006, Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs, *Neurology*, vol. 67, pp. 1120-1127
- Nicolai, J., Aldenkamp, A. R., Arends, J., et al. 2006, Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, *Epilepsy Behav*, vol. 8, pp. 56-70
- Nordli, D. R., Jr. 2005, Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy, *Epilepsia*, vol. 46, suppl. 9, pp. 48-56
- Pal, D. K., Carpió, A., & Sander, J. W. 2000, Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 68, pp. 137-143
- Panayiotopoulos, C. P. 2005, Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy, *Epilepsia*, vol. 46, suppl. 9, pp. 57-66
- Pandian, J. D., Thomas, S. V., Santoshkumar, B., et al. 2002, Epilepsia partialis continua—a clinical and electroencephalography study, *Seizure*, vol. 11, pp. 437-441
- Pellock, J. M., Faught, E., Leppik, I. E., et al. 2006, Felbamate: consensus of current clinical experience, *Epilepsy Res*, vol. 71, pp. 89-101
- Preux, P. M., & Druet-Cabanac, M. 2005, Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa, *Lancet Neurol*, vol. 4, pp. 21-31
- Romanelli, P., & Ansel, D. J. 2006, Radiosurgery for epilepsy, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 613-620
- Rona, S., Rosenow, F., Arnold, S., et al. 2005, A semiological classification of status epilepticus, *Epileptic Disord*, vol. 7, pp. 5-12
- Rosenow, F., & Luders, H. 2001, Presurgical evaluation of epilepsy, *Brain*, vol. 124, pp. 1683-1700
- Sander, J. W. 2003, The epidemiology of epilepsy revisited, *Curr Opin Neurol*, vol. 16, pp. 165-170
- Schachter, S. C. 1999, Tiagabine, *Epilepsia*, vol. 40, pp. S17-S22
- Schachter, S. C., & Saper, C. B. 1998, Vagus nerve stimulation, *Epilepsia*, vol. 39, pp. 677-686
- Schmidt, D., & Loscher, W. 2005, Drug resistance in epilepsy: putative neurobiological and clinical mechanisms, *Epilepsia*, vol. 46, pp. 858-877
- Shahwan, A., Farrell, M., & Delanty, N. 2005, Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects, *Lancet Neurol*, vol. 4, pp. 239-248
- Shinnar, S., & Glauser, T. A. 2002, Febrile seizures, *J Child Neurol*, vol. 17, suppl. 1, pp. S44-S52
- Shneker, B. F., & McAuley, J. W. 2005, Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications, *Ann Pharmacother*, vol. 39, pp. 2029-2037
- Shorvon, S. D. 1998, The use of clobazam, midazolam, and nitrazepam in epilepsy, *Epilepsia*, vol. 39, pp. S15-S23
- Siegel, A. M. 2004, Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy, *Neurosurg Rev*, vol. 27, pp. 1-18; discussion pp. 19-21
- Sirven, J. I. 2003, The current treatment of epilepsy: a challenge of choices, *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 3, pp. 349-356
- So, E. L. 2002, Role of neuroimaging in the management of seizure disorders, *Mayo Clin Proc*, vol. 77, pp. 1251-1264
- Stefan, H., & Feuerstein, T. J. 2007, Novel anticonvulsant drugs, *Pharmacol Ther*, vol. 113, pp. 165-183
- Stefan, H., Halasz, P., Gil-Nagel, A., et al. 2001, Recent advances in the diagnosis and treatment of epilepsy, *Eur J Neurol*, vol. 8, pp. 519-539
- Steinlein, O. K. 2001, Genes and mutations in idiopathic epilepsy, *Am J Med Genet*, vol. 106, pp. 139-145
- Suzuki, Y., Imai, K., Toribe, Y., et al. 2002, Long-term response to zonisamide in patients with West syndrome, *Neurology*, vol. 58, pp. 1556-1559
- Taylor, I., Scheffer, I. E., & Berkovic, S. F. 2003, Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes, *Brain*, vol. 126, pp. 753-769
- Waruiru, C., & Appleton, R. 2004, Febrile seizures: an update, *Arch Dis Child*, vol. 89, pp. 751-756
- Watanabe, K. 1998, West syndrome: etiological and prognostic aspects, *Brain Dev*, vol. 20, pp. 1-8
- Wheless, J. W., Baumgartner, J., & Ghanbari, C. 2001, Vagus nerve stimulation and the ketogenic diet, *Neurol Clin*, vol. 19, pp. 371-407
- Wheless, J. W., Clarke, D. F., & Carpenter, D. 2005, Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, *J Child Neurol*, vol. 20, suppl. 1, pp. S1-S56; quiz pp. S59-S60
- Wheless, J. W., & Kim, H. L. 2002, Adolescent seizures and epilepsy syndromes, *Epilepsia*, vol. 43, pp. 33-52
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., et al. 2001, A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 311-318
- Wolf, P. 2003, Of cabbages and kings: some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts, *Epilepsia*, vol. 44, pp. 1-3
- Wolf, P. 2005, Historical aspects of idiopathic generalized epilepsies, *Epilepsia*, vol. 46, suppl. 9, pp. 7-9
- Zifkin, B., Andermann, E., & Andermann, F. 2005, Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy, *Curr Opin Neurol*, vol. 18, pp. 147-153
- Zimmerman, R. S., & Sirven, J. I. 2003, An overview of surgery for chronic seizures, *Mayo Clin Proc*, vol. 78, pp. 109-117

## Definición de sueño y momento de inicio del sueño 1960

Arquitectura y fases del sueño 1960

Microestructura del sueño 1964

Evolución de los patrones del sueño con la edad 1965

Hábitos de sueño 1966

Necesidad y cantidad de sueño 1966

Sueño y ensueños 1967

Neurobiología del sueño y de la vigilia 1967

Ritmo circadiano y cronobiología del sueño 1970

Factores circadianos, homeostáticos y otros factores del sueño 1970

Función del sueño 1971

## Cambios fisiológicos del sueño 1972

Sistema nervioso central somático 1972

Sistema nervioso autónomo 1972

Cambios respiratorios 1972

Cambios cardiovasculares 1973

Cambios digestivos 1973

Cambios en la función endocrina 1973

Cambios en la función sexual 1974

Cambios en la termorregulación 1974

## Privación de sueño y somnolencia 1974

Privación total de sueño 1974

Privación de sueño selectiva y parcial 1975

Consecuencias de la somnolencia diurna excesiva 1975

Causas de somnolencia diurna excesiva 1976

## Clasificación de los trastornos del sueño 1980

Clasificación internacional de los trastornos del sueño 1980

Tratamiento del paciente con problemas de sueño 1980

Medidas subjetivas de somnolencia 1981

## Fenomenología clínica 1981

Insomnio 1981

Narcolepsia e hipersomnia idiopática 1983

Síndrome de apnea del sueño 1986

Síndrome de las piernas inquietas 1990

Trastornos del ritmo circadiano del sueño 1993

Trastornos neurológicos y alteración del sueño 1994

Trastornos del movimiento relacionados con el sueño 2000

Parasomnias 2000

Síntomas aislados, variantes aparentemente normales y cuestiones no resueltas 2002

Sueño en otros trastornos médicos 2002

Evaluación de laboratorio en los trastornos del sueño 2006

Estudio polisomnográfico 2006

Estudio vídeo-polisomnográfico 2009

Test de latencias múltiples del sueño 2009

Actigrafía 2009

Estudios electroencefalográficos especiales en la epilepsia nocturna 2009

Estudios de neuroimagen 2010

Pruebas de función pulmonar 2011

Electrodiagnóstico de los músculos respiratorios 2011

Otras pruebas de laboratorio 2012

Principios del tratamiento de los trastornos del sueño 2013

Tratamiento del síndrome de narcolepsia-cataplejía 2014

Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño 2014

Tratamiento de la respiración de Cheyne-Stokes y de la apnea central del sueño 2015

Tratamiento del insomnio 2015

Tratamiento del síndrome de las piernas inquietas-movimientos periódicos de las piernas durante el sueño 2016

Tratamiento del trastorno del ritmo circadiano del sueño 2017

Tratamiento de las parasomnias 2017

Tratamiento de la disfunción del sueño asociada a trastornos neurológicos 2017

El avance científico en el área del sueño y sus trastornos ha sido lento. Desde la antigüedad, científicos, filósofos, escritores y eruditos religiosos de todas las culturas y continentes plantearon repetidamente dos cuestiones fundamentales (qué es el sueño y por qué dormimos) sin obtener respuestas satisfactorias. Hace aproximadamente 2.000 años, Lucretius afirmó que el sueño es una ausencia de vigilia. En 1830 Macnish propuso una definición del sueño que es una variación del concepto de Lucretius: «una suspensión del poder sensorial con ausencia de funciones voluntarias, aunque las funciones involuntarias como la circulación, la respiración y otras controladas por el sistema nervioso autónomo se mantienen intactas». Sin embargo, el sueño no es simplemente una ausencia de vigilia ni una suspensión del poder sensorial, sino que es consecuencia de la combinación de una retirada pasiva de estímulos aferentes al cerebro y una activación de determinadas neuronas de áreas cerebrales selectivas. Los tres procesos fisiológicos bá-

cos de la vida son la vigilia, el sueño con movimientos oculares no rápidos (NREM) y el sueño con movimientos oculares rápidos (REM), con funciones y controles independientes. La invención del electroencefalograma en 1929; los estudios fisiológicos fundamentales para entender la consciencia, el sueño y la vigilia en las décadas de 1930 y 1940, y el descubrimiento del sueño REM en 1953 (por Aserinsky y Kleitman) fueron el preludio de la época dorada de la medicina del sueño. En la segunda mitad del siglo pasado se hicieron grandes avances en el conocimiento científico del sueño y sus trastornos, y la medicina del sueño se convirtió en una importante disciplina clínica. El conocimiento de la importancia del sueño y sus trastornos es cada vez mayor entre la profesión médica y el público.

El primer apartado presenta una breve perspectiva general del sueño, que incluye la definición y arquitectura del sueño, los hábitos y necesidades de sueño, la ontogenia del sueño, las ensueños

y el sueño, la neurobiología del sueño y la vigilia, el ritmo circadiano y la cronobiología y las funciones del sueño. En el siguiente apartado se resumen los cambios fisiológicos del sueño y a continuación, la privación de sueño y la somnolencia, además de las causas y consecuencias de la somnolencia diurna excesiva (SDE). El siguiente apartado trata sobre la clasificación de los trastornos del sueño y el tratamiento a un paciente con problemas de sueño. El quinto apartado abarca la fenomenología clínica de diversos trastornos del sueño y el último cierra el capítulo con un esquema de evaluación exhaustiva de laboratorio y el tratamiento de trastornos del sueño selectivos. Para una información más profunda sobre el orden y los trastornos del sueño, el lector debe remitirse a libros de consulta sobre medicina del sueño (Chokroverty, 2008; Chokroverty et al, 2003; Kryger et al, 2005; Lee-Chiong et al, 2006).

DEFINICIÓN DE SUEÑO Y MOMENTO DE INICIO DEL SUEÑO

Los investigadores modernos definen el sueño según criterios de conducta y fisiológicos (Chokroverty, 2003) (Tabla 72.1). Los criterios de la conducta incluyen la falta de movilidad o la movilidad ligera, los ojos cerrados, una postura del sueño característica específica de la especie, una menor respuesta a estímulos externos, quiescencia, un mayor tiempo de reacción, un mayor umbral del despertar, la alteración de la función cognitiva y un estado inconsciente reversible. Los criterios fisiológicos (v. «Arquitectura y fases del sueño» más adelante) se basan en los hallazgos de la electroencefalografía, la electrooculografía y la electromiografía, y también en otros cambios fisiológicos de la ventilación y la circulación.

El proceso de quedarse dormido sólo puede definirse al hacerse esta pregunta en el momento de iniciar el sueño. También debemos diferenciar la somnolencia de la fatiga o el cansancio. Según la definición de la conducta, la fatiga puede distinguirse por la ausencia de los criterios previamente mencionados para la presencia de sueño. La fatiga define un estado de falta de energía sostenida junto con una falta de motivación y dinamismo, pero sin los criterios de conducta de la somnolencia como pesadez o caída de los párpados, caída de la cabeza o cabezadas y bostezos. Además, la fatiga con frecuencia es una consecuencia secundaria de la somnolencia.

El momento de iniciar el sueño se caracteriza por cambios graduales de numerosas características conductuales y fisiológicas, como ritmos, cognición y procesamiento mental. El sueño empieza al principio del sueño, incluso antes de que una persona alcance la fase 1 del sueño NREM (pesadez y caída de los párpados, obnubilación del sensorio e incapacidad para ver, oír o percibir de forma racional o lógica). En ese momento, la persona no controla su cerebro ni puede responder de forma lógica ni adecuada. En 1955 Critchley acuñó el término *predormitum* para describir este momento de inicio del sueño. El instante de abandonar el sueño o despertar también es un proceso gradual similar al del momento de comienzo del sueño.

Arquitectura y fases del sueño

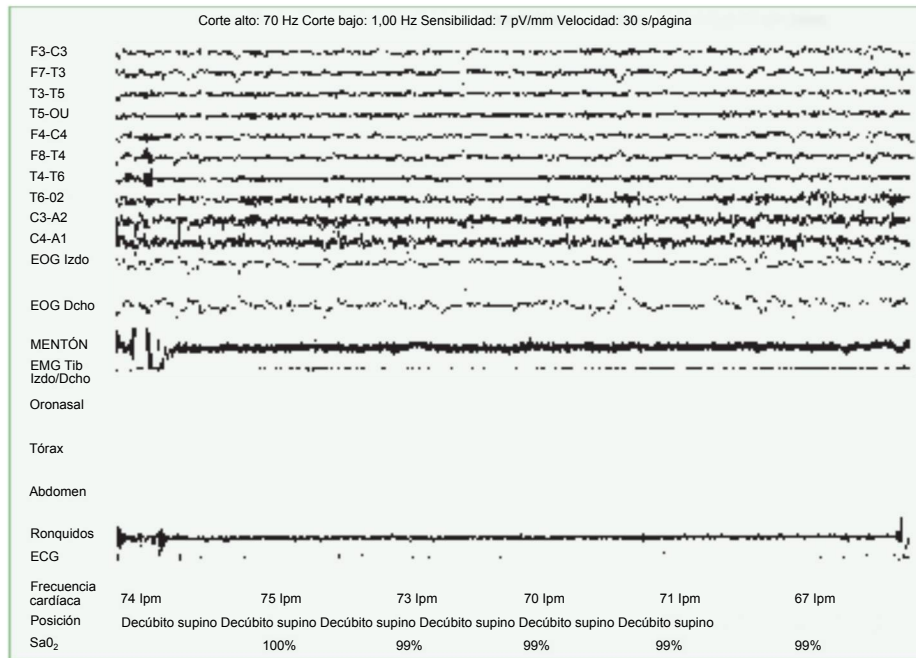
Según los criterios fisiológicos, el sueño se divide en dos fases independientes: sueño NREM y REM. El sueño NREM se divide a su vez en cuatro fases, principalmente según los criterios electroencefalográficos (EEG). El sueño NREM y REM se alternan y cada ciclo dura aproximadamente 90-100 minutos. Durante un período normal de sueño se observan de cuatro a seis ciclos. Los primeros dos ciclos están dominados por el sueño de ondas lentas (fases 3 y 4 del sueño NREM), pero en ciclos posteriores estas fases no se notan o se perciben sólo brevemente. Por el contrario, el ciclo de sueño REM aumenta desde el primero hasta el último ciclo y hacia el final de la noche, el ciclo REM más largo puede durar incluso 1 hora. Por tanto, el primer tercio de un episodio normal del sueño está dominado por el sueño de ondas lentas (SWS) y el último tercio por sueño REM.

El sueño NREM se divide en cuatro fases, según los criterios de estadificación tradicionales de Rechtschaffen y Kales (R-K): fases 1, 2, 3 y 4. Sin embargo, esta estadificación ha sido ligeramente modificada por la Task Force (2007) designada por la American Academy of Sleep Medicine (AASM); actualmente, el sueño NREM consta de 3 fases: N1, N2 y N3.

El sueño NREM representa el 75-80% de todo el sueño en seres humanos adultos. En la fase 1 del sueño NREM, que constituye aproximadamente el 3-8% de la duración del sueño, los ritmos alfa (8-13 Hz), característicos del estado de vigilia (Fig. 72.1), disminuyen a menos del 50% en un *epoch* (es decir, un segmento de 30 segundos de un registro polisomnográfico [PSG] a una velocidad del papel de 10 mm/s) y aparece una mezcla de ritmos theta más lentos (4-7 Hz) y ondas beta

TABLA 72.1 Criterios fisiológicos y de la conducta de la vigilia y el sueño			
CRITERIOS	VIGILIA	SUEÑO NREM	SUEÑO REM
Postura	De pie, sentado, reclinado	Reclinado	Reclinado
Movilidad	Normal	Ligeramente reducida o inmóvil; cambios posturales	Moderadamente reducida o inmóvil; sacudidas mioclónicas
Respuesta a la estimulación	Normal	Leve o moderadamente reducida	Moderadamente reducida hasta ausencia de respuesta
Nivel de alerta	Alerta	Inconsciente pero reversible	Inconsciente pero reversible
Párpados	Abiertos	Cerrados	Cerrados
Movimientos oculares	Movimientos oculares en estado de alerta	Movimientos oculares de rotación lenta	Movimientos oculares rápidos
Electroencefalografía	Ondas alfa; desincronizado	Sincronizada	Ondas theta o en dientes de sierra; desincronizada
Electromiografía (tono muscular)	Normal	Levemente reducida	Moderada a gravemente reducida o ausente
Electrooculografía	Movimientos oculares despiertos	Movimientos oculares de rotación lenta	Movimientos oculares rápidos





**FIGURA 72.1** Registro polisomnográfico que muestra el estado de vigilia. Los 10 canales superiores muestran actividad alfa dominante de 10 Hz mezclada con algunos ritmos beta de baja amplitud en el electroencefalograma (nomenclatura Internacional). A2: oreja derecha; A1: oreja izquierda. Se observan movimientos oculares de alerta en el electrooculograma (EOG) de los ojos izquierdo (Izdo) y derecho (Dcho) relacionados con la oreja correspondiente. La electromiografía (EMG) del mentón muestra mucha actividad tónica. El EMG del músculo tibial izquierdo y derecho (Tib Izdo/Dcho) muestra muy poca actividad tónica. Los otros canales son los siguientes: oronasal (flujo de aire oronasal); tórax (esfuerzo respiratorio-tórax); abdomen (esfuerzo respiratorio-abdomen); el canal de ronquidos no muestra ningún artefacto por los ronquidos; ECG (electrocardiograma); SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno por oximetría digital. (De: *Sleep and Movement Disorders*, ed. S. Chokroverty et al, Butterworth, 2003, Fig. 3.1.)

(>13 Hz). La actividad electromiográfica disminuye ligeramente y pueden registrarse movimientos oculares rodantes lentos (Fig. 72.2). Hacia el final de la fase 1 del sueño NREM se detectan ondas agudas del vértex. La fase 2 del sueño NREM empieza aproximadamente 10-12 minutos después de la fase 1 del sueño NREM. Los hallazgos EEG característicos de la fase 2 del sueño NREM incluyen husos del sueño (12-18 Hz, con más frecuencia 14 Hz) y complejos K entremezclados con ondas agudas del vértex (Fig. 72.3). El registro EEG contiene actividad theta y menos del 20% de ondas delta (< 4 Hz). La fase 2 del sueño NREM dura aproximadamente 30-60 minutos. Durante la fase 3 del sueño NREM, las ondas delta ocupan el 20-50% del *epoch* (Fig. 72.4), y durante la fase 4 del sueño NREM las ondas delta ocupan más del 50% del *epoch* (Fig. 72.5). En los criterios de estadificación modificados adoptados por la AASM, la fase 1 NREM tradicional se etiquetará NI; la fase 2 tradicional, N2 y las fases tradicionales 3 y 4 se combinarán en una fase, N3. Hacia el final del SWS, los movimientos corporales se registran como artefactos en los registros PSG.

El primer episodio de sueño REM se observa 60-90 minutos después de iniciar el sueño. El sueño REM representa el 20-25% de la duración del sueño. Según las características EEG, electromiográficas y electrooculográficas, el sueño REM puede subdividirse en dos fases: tónica y fásica. Esta subdivisión no se identifica en la técnica de estadificación recientemente modificada. Los registros EEG durante el sueño REM se caracterizan por ritmos rápidos y actividad

theta, que a veces puede tener aspecto de dientes de sierra (Fig. 72.6). Las características de la fase tónica son un electroencefalograma desincronizado, hipotonía o atonía de grupos musculares mayores y depresión de reflejos monosinápticos y polisinápticos. El sueño REM fásico se caracteriza por movimientos oculares rápidos en todas las direcciones, además de oscilaciones fásicas de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, respiración irregular, actividad muscular espontánea del oído medio y movimientos linguales. Durante el sueño REM pueden aparecer algunos periodos de apnea o hipopnea.

Por tanto, existe una progresión ordenada desde la vigilia hasta el inicio del sueño, sueño NREM y luego sueño REM. La vigilia relajada se caracteriza por un estado conductual de quiescencia y un estado fisiológico de frecuencias alfa y beta en el registro EEG, movimientos oculares de alerta y aumento del tono muscular. En la Tabla 72.2 se resumen las fases de sueño NREM y REM. Las fases de sueño y el método para puntuar el sueño en seres humanos adultos sanos se han estandarizado y se basan en el sistema diseñado por Rechtschaffen y Kales en 1968 y modificado por la Task Force de la AASM en el 2007. Este sistema se centra en el sueño normal del adulto y en la macroestructura del sueño. En pacientes con trastornos como apnea del sueño, parasomnias o crisis epilépticas nocturnas que alteran el sueño, puede ser difícil puntuar el sueño según los criterios R-K. Además, el sistema de estadificación R-K no estudia la microestructura del sueño. En la Tabla 72.3 se resume la macroestructura del sueño.

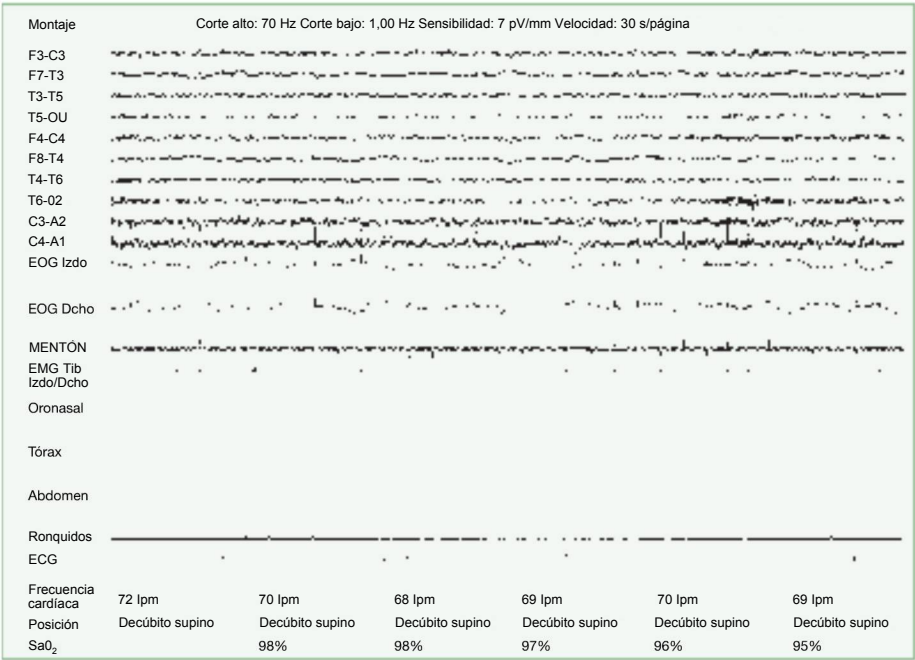


FIGURA 72.2

Registro polisomnográfico que muestra la fase 1 del sueño con movimientos oculares no rápidos (NREM). Los electroencefalogramas (10 canales superiores) muestran un descenso de actividad alfa a menos del 50% y actividades theta y beta de baja amplitud. Los canales electrooculográficos muestran movimientos oculares de rotación lenta. El resto del montaje es igual que la Figura 72.1. (De: *Sleep and Movement Disorders*, ed. S. Chokroverty et al, Butterworth, 2003, Fig. 3.2.)

www.medilibros.com

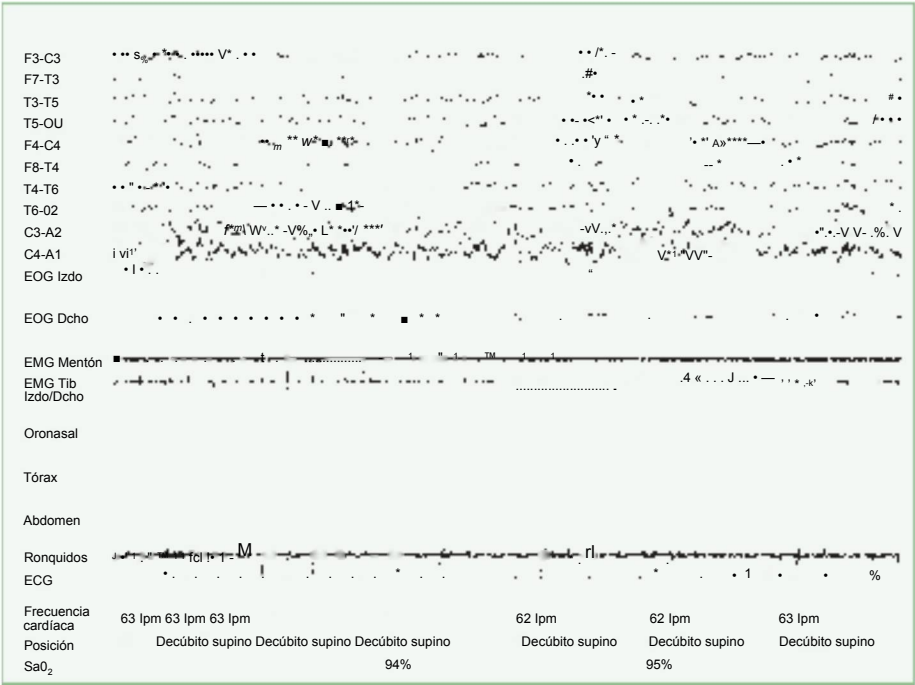


FIGURA 72.3

Registro polisomnográfico que muestra la fase 2 del sueño con movimientos oculares no rápidos (NREM). Obsérvense los husos de sueño de 14 Hz en los canales electroencefalográficos, sobre todo en C3-A2 y C4-A1, entremezclados con ondas delta de hasta 2 Hz y 75 liV de amplitud que ocupan menos del 20% del epoch. V. la Figura 72.1 para una descripción del resto del montaje. (De: *Sleep and Movement Disorders*, ed. S. Chokroverty et al, Butterworth, 2003, Fig. 3.3.)